



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA  
CAMPUS I – CAMPINA GRANDE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA**

**CLARISSA MARIA CARDOSO GUIMARÃES**

**FATORES DE RISCO DO CÂNCER DE MAMA E SUA ASSOCIAÇÃO COM  
OS SUBTIPOS MOLECULARES EM UMA POPULAÇÃO DO NORDESTE  
BRASILEIRO**

**CAMPINA GRANDE  
2022**

**CLARISSA MARIA CARDOSO GUIMARÃES**

**FATORES DE RISCO DO CÂNCER DE MAMA E SUA ASSOCIAÇÃO COM  
OS SUBTIPOS MOLECULARES EM UMA POPULAÇÃO DO NORDESTE  
BRASILEIRO**

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:** Mathias Weller

**CAMPINA GRANDE - PB  
2022**

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.

G963f Guimarães, Clarissa Maria Cardoso.  
Fatores de risco do câncer de mama e sua associação com os subtipos moleculares em uma população do Nordeste Brasileiro [manuscrito] / Clarissa Maria Cardoso Guimarães. - 2022.  
87 p. : il. colorido.  
Digitado.  
Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Universidade Estadual da Paraíba, Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa, 2022.  
"Orientação : Prof. Dr. Mathias Weller, Departamento de Biologia - CCBS."  
1. Neoplasia mamária. 2. Câncer de Mama. 3. Saúde Pública. 4. Fator de risco. I. Título  
21. ed. CDD 616.994

## FOLHA DE APROVAÇÃO

**Clarissa Maria Cardoso Guimarães**

**Título: Fatores de risco do câncer de mama e sua associação com os subtipos moleculares em uma população do Nordeste brasileiro**

**Orientador: Prof. Dr. Mathias Weller**

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:** Prof. Dr. Mathias Weller.

Aprovada em: 25/02/2022

### BANCA EXAMINADORA



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



Profa. Dr. Ricardo Alves de Olinda (Examinador interno)  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Profa. Dra. Eliana Márcia Da Ros Wendland (Examinador externo)  
Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre (UFCSPA)

## RESUMO

O câncer de mama (CM) é considerado como um conjunto de doenças que diferem no nível molecular e celular, mantém-se como a neoplasia de maior incidência e mortalidade entre a população feminina mundial e brasileira. No Brasil, estima-se para o triênio 2020-2022, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), cerca de 61,61 casos a cada 100 mil mulheres, enquanto na Paraíba se contabilizam 52,93 novos casos por 100.000 mulheres. A classificação molecular caracteriza os subtipos moleculares do CM pela presença ou ausência de receptores hormonais de estrogênio (ER), e de progesterona (PR), do fator de crescimento epidérmico humano (HER-2) e o marcador proliferativo Ki-67. O presente estudo caso-controle objetivou identificar os fatores de risco de CM em uma população de 313 casos e 321 controles e a associação diferencial dos fatores de risco com CM Triplo Negativo (TN) e outros subtipos moleculares. Trata-se de um estudo de abordagem quantitativa e de avaliação epidemiológica analítica, realizada no Hospital da Fundação Assistencial da Paraíba (FAP) em Campina Grande-PB, de setembro a dezembro de 2020, e fevereiro e março de 2021, com dados de usuárias diagnosticadas com a neoplasia mamária e em tratamento local. Foi utilizado um questionário próprio para a avaliação das variáveis demográficas, socioeconômicas; antecedentes familiares, dados clínicos, hábitos de vida e a prática de atividade física. A análise estatística, a partir do teste exato de Fisher e o qui-quadrado de Pearson ( $\chi^2$ ) para avaliar as variáveis categóricas, e o teste T de *Student* Não Paramétrico de Wilcoxon nas variáveis contínuas. Para quantificar as associações entre os fatores de risco para CM, foi aplicada a análise de regressão logística multinomial. Os dados dos controles serviram como grupo de referência. Os resultados foram apresentados como razão de chances/*odds ratio* (ORs), intervalos de confiança de 95% (ICs) e valores de p dos testes de razão de verossimilhança. Ao todo, 145 (51,2%) dos 283 pacientes apresentavam estágio avançado (III e IV) da doença. A expressão de Ki67 foi detectada em média em 60,80% das células de tumores triplo negativo (TN) e 25 (61,0%) deles eram tumores de grau III ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ). Os casos apresentaram mais frequência em história familiar de CM em comparação aos controles ( $p < 0,001$ ). De todos os 313 casos e 321 controles 91 (30,1%) e 68 (21,2%) eram obesos ( $p = 0,011$ ). Os casos informaram com maior frequência o consumo de álcool, tabagismo e uso de anticoncepcionais ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,008$ ;  $p < 0,001$ ). Em comparação com os outros subtipos moleculares, os casos de TN foram mais frequentemente  $< 40$  e  $\geq 60$  anos ( $p = 0,010$ ). Idade da menarca  $< 12$  anos foi encontrada em 14 (32,6%) dos 43 casos de TN ( $p = 0,001$ ). A obesidade esteve mais associada ao subtipo TN, enquanto o número de pacientes que informaram consumo de álcool aumentou para o subtipo Luminal A ( $p = 0,021$ ;  $p = 0,009$ ). O estudo identificou um risco aumentado de CM em um grupo de estudo de mulheres do Nordeste do Brasil, que tinham história familiar, eram obesas, consumiam álcool e usavam anticoncepcionais. Além disso, a obesidade foi associada a um risco aumentado de TNBC entre essas mulheres.

Palavras-chave: Neoplasias de Mama; Fatores de Risco; Câncer de Mama Triplo Negativo; Saúde Pública.

## ABSTRACT

Breast cancer (BC) is considered as a set of diseases that, at the molecular and cellular level, differ as a neoplasm of world disease and mortality between the world and Brazilian female population. In Brazil, it is estimated for the triennium 2020-2022, according to the National Cancer Institute (INCA), about 61.61 cases per 100,000 women, while in Paraíba there are 52.93 new cases per 100,000 women. The molecular classification characterizes the molecular subtypes of BC by the presence or absence of hormone receptors for estrogen (ER) and progesterone (PR), human epidermal growth factor (HER-2) and proliferative marker Ki-67. The present control study aimed to identify MC risk factors in a population of 313 cases and 321 controls and the differential association of risk factors with Triple Negative MC (TN) and other molecular subtypes. This is a study with an analytical approach and epidemiological evaluation carried out at the Hospital da Fundação Assistencial da Paraíba (FAP) in February 2020, December and March 2021, with data from users diagnosed with breast cancer and undergoing local treatment. A specific one was used for the evaluation of graphic, socioeconomic variables; family and clinical history, life habits and the practice of physical activity. A statistical analysis, using Fisher's exact test and Pearson's chi-square ( $\chi^2$ ) to evaluate as categorical variables, and Wilcoxon's Nonparametric Student's T test on continuous variables. To quantify the associations between risk factors for BC, multinomial logistic regression analysis was applied. Control data served as a reference group. Results were presented as odds ratios (ORs), 95% confidence intervals (CIs) and p-values of likelihood ratio tests. Altogether, 145 (51.2%) of the 283 patients had advanced stage (III and IV) of the disease. Ki67 expression was detected on average in 60.80% of the triple negative (TN) tumor cells and 25 (61.0%) of them were grade III tumors ( $p < 0.001$ ;  $p < 0.001$ ). Cases had a more frequent family history of CM compared to controls ( $p < 0.001$ ). Of all 313 cases and 321 controls, 91 (30.1%) and 68 (21.2%) were obese ( $p = 0.011$ ). The cases most frequently reported consumption of alcohol, smoking and use of contraceptives ( $p < 0.001$ ;  $p = 0.008$ ;  $p < 0.001$ ). Compared with the other molecular subtypes, NT cases were more often  $< 40$  and  $\geq 60$  years ( $p = 0.010$ ). Age at menarche  $< 12$  years was found in 14 (32.6%) of 43 NT cases ( $p = 0.001$ ). Obesity was more associated with the TN subtype, while the number of patients who reported alcohol consumption increased for the Luminal A subtype ( $p = 0.021$ ;  $p = 0.009$ ). The study identified an increased risk of BC in a study group of women from Northeast Brazil, who had a family history, were obese, consumed alcohol and used contraceptives. Furthermore, obesity was associated with an increased risk of TNBC among these women.

Keywords: Breast Neoplasms; Risk factors; Triple Negative Breast Cancer; Public Health.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> -Incidência mundial de Câncer de Mama em 2020 na população acima dos 20 anos de idade.....	13
<b>Figura 2</b> -Estimativa de mortalidade mundial por Câncer de Mama em 2020 na população acima dos 20 anos de idade.....	14
<b>Figura 3</b> -Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes em mulheres, estimativa 2020.....	14
<b>Figura 4</b> - Taxa de mortalidade ajustada por Câncer de Mama no Brasil, 2020 .....	15

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1-</b> Classificação clínica do Câncer de Mama pelo Sistema TNM.....	17
<b>Quadro 2-</b> Estadiamento do Câncer de Mama a partir do Sistema TNM.....	18
<b>Quadro 3-</b> Classificação do Câncer de Mama segundo Imunohistoquímica.....	19
<b>Quadro 4 –</b> Estudos brasileiros sobre o CM e fatores de risco.....	27
<b>Quadro 5-</b> Procedimentos para Medidas Antropométricas.....	32



## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AMB:** Associação Médica Brasileira
- ANPPS:** Agenda Nacional de Prioridades de Pesquisa em Saúde
- CC:** Circunferência da Cintura
- CISA:** Centro de Informações sobre Saúde e Álcool
- CFM:** Conselho Federal da Medicina
- CM:** Câncer de Mama
- CNS:** Conselho Nacional de Saúde
- CQ:** Circunferência da Cintura-Quadril
- CMTN:** Câncer de Mama Triplo Negativo
- DCNT:** Doenças Crônicas Não Transmissíveis
- DNA:** *Deoxyribonucleic Acid*
- EUA:** Estados Unidos
- FAP:** Fundação Assistencial da Paraíba
- FR:** Fatores de risco
- HER-2:** Fator de Crescimento Epidérmico Humano Receptor 2
- HNL:** Hospital Napoleão Laureano
- HR+:** Receptor Hormonal Positivo
- IMC:** Índice de Massa Corporal
- INCA:** Instituto Nacional do Câncer
- JCC:** *American Joint Committee on Cancer*
- MS:** Ministério da Saúde
- OMS:** Organização Mundial de Saúde
- RC:** Razão de Chances
- RCQ:** Razão da Circunferência da Cintura-Quadril
- RE:** Receptor de Estrógeno (+): presença (-): ausência
- RP:** Receptor de Progesterona (+): presença (-): ausência
- TCLE:** Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- TN:** Triplo-Negativo
- TNBC:** *Triple-Negative Breast Cancer*
- UEPB:** Universidade Estadual da Paraíba
- UICC:** União para o Controle Internacional do Câncer
- USCS:** Estatísticas do Câncer dos Estados Unidos
- WHO:** *World Health Organization*

## SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO.....	9
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	10
2.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA.....	10
2.2 CLASSIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA.....	14
2.3 SUBTIPOS MOLECULARES DO CÂNCER DE MAMA .....	15
2.3.1 INCIDÊNCIA DOS SUBTIPOS MOLECULARES .....	17
2.3.2 AGRESSIVIDADE, PROGNÓSTICO E OPORTUNIDADES TERAPÊUTICAS DOS SUBTIPOS MOLECULARES.....	17
2.4 TRIPLO NEGATIVO .....	19
2.5 FATORES DE RISCO PARA O CM.....	20
2.6 FATORES DE RISCO PARA O CM ASSOCIADOS AOS SUBTIPOS MOLECULARES.....	22
2.7 LITERATURA BRASILEIRA SOBRE FATORES DE RISCO DE CM .....	24
3 OBJETIVOS.....	27
3.1 OBJETIVO GERAL.....	27
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	27
4 METODOLOGIA.....	27
4.1 TIPO E LOCAL DE PESQUISA .....	27
4.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA .....	28
4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO.....	28
4.4 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS.....	28
4.5 PROCESSAMENTO E ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	31
4.6 ASPECTOS ÉTICOS .....	31
5 RESULTADOS .....	32
5.1 ARTIGO SUBMETIDO NO PERIÓDICO CANCER EPIDEMIOLOGY .....	32
6 CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO .....	62
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	63
8 MEMORIAL DESCRITIVO.....	65
REFERÊNCIAS .....	66
APÊNDICES .....	75
APÊNDICE A – INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS .....	76
APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE).....	79
ANEXOS.....	80
ANEXO 1 - PARECER FAVORÁVEL DO COMITÊ DE ÉTICA .....	81

## 1 APRESENTAÇÃO

O câncer de mama (CM) representa a segunda causa de morte por câncer na população feminina em todo o mundo, apresentando uma carga crescente a nível global, principalmente em países de baixa e média renda (WHO, 2016).

É uma doença classificada em subtipos moleculares, incluindo-se como principais os subtipos luminal A, luminal B, fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER-2) e o triplo-negativo (TN). Fatores como hábitos de vida, reprodutivos e genéticos, atrelados a características do meio sociodemográfico, são alguns dos responsáveis pela vulnerabilidade ao CM, logo, muitos estudos sobre os fatores de risco (FR) são realizados frequentemente. No entanto, as evidências sobre os condicionantes epidemiológicos para os subgrupos do CM ainda são limitadas para as mulheres brasileiras, particularmente na Paraíba.

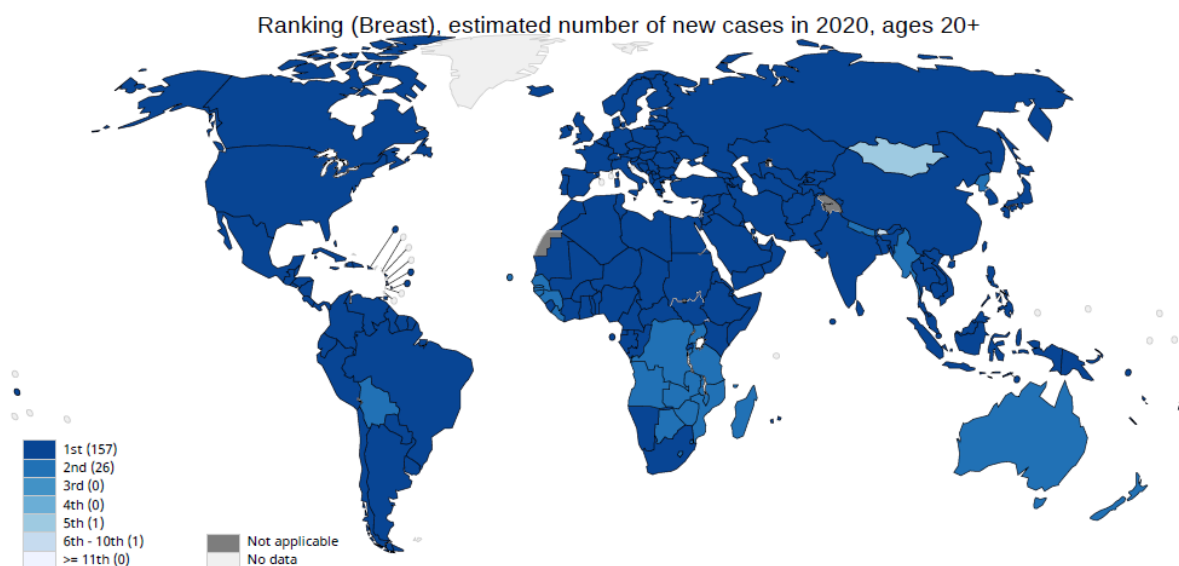
Diante da necessidade de identificar os fatores que aumentam o risco de CM e específicas associações entre TN e fatores de risco, o grupo de pesquisa “Epidemiologia e Genética do Câncer”, vinculado ao Mestrado em Saúde Pública da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), desenvolve pesquisas na área do câncer, especificamente na região Nordeste. Nesse contexto, foram desenvolvidos, por pesquisadores do grupo, um estudo de caso-controle publicado em 2015 verificou que a menarca precoce ( $\leq 12$  anos), o período reprodutivo superior a dez anos e a baixa paridade representaram alteração no risco geral de câncer de mama (ALMEIDA *et al*, 2015); outro estudo caso-caso de 236 pacientes, onde o tabagismo aumentou o risco do subtipo molecular luminal A, enquanto a obesidade sugeriu aumento de chances para o TN (JERÔNIMO; WELLER, 2017), tornando-se o primeiro estudo brasileiro indicando associações diferenciais entre FRs e subtipos moleculares de CM.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA

O CM mantém-se como o tipo de tumor mais comum entre a população feminina mundial e brasileira - excluindo os casos de câncer de pele não melanoma - e uma das maiores causas de morte por câncer, destacando-se como uma das Doenças Crônicas Não Transmissíveis (DCNT) mais prevalentes e tema prioritário para a saúde pública (INCA, 2019). Na maioria dos países do mundo, no ano de 2020, o CM apresentou a maior incidência e mortalidade entre todos os tipos de cânceres (Figura 1; Figura 2).

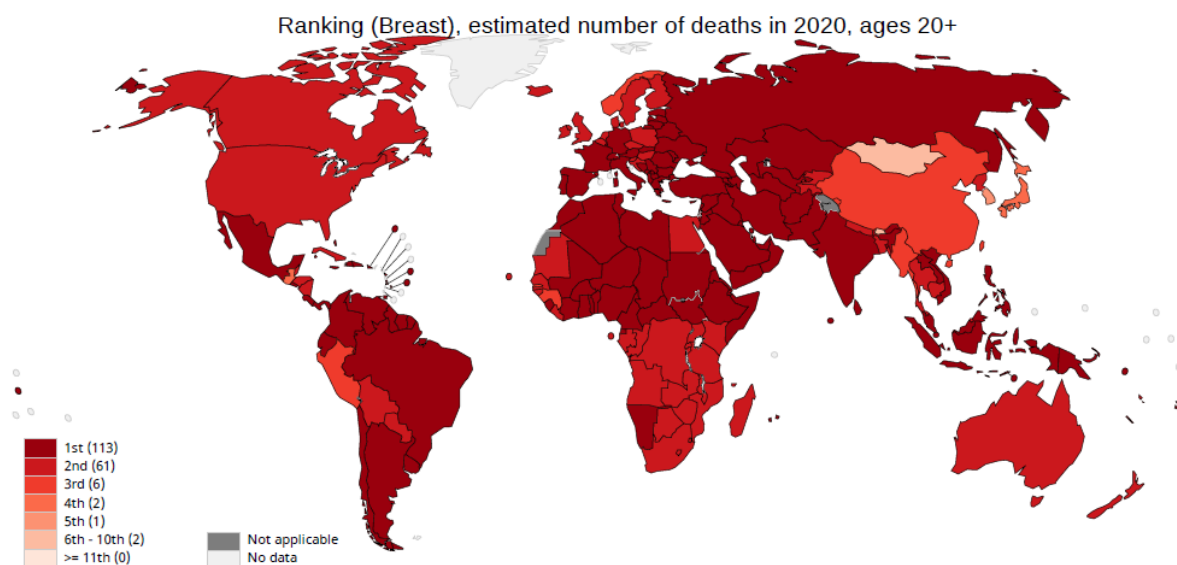
**Figura 1**-Incidência mundial de Câncer de Mama em 2020 na população acima dos 20 anos de idade.



1st: refere-se à primeira posição no ranking; 2nd: 2ª posição no ranking; ; 3nd: 3ª posição no ranking; 4nd: 4ª posição no ranking; 5nd: 5ª posição no ranking; 6nd: 6ª posição no ranking; 10nd: 10ª posição no ranking; ; 11nd: 11ª posição no ranking

**Fonte:** Adaptado de GLOBOCAN, 2020.

**Figura 2** - Estimativa de mortalidade mundial por Câncer de Mama em 2020 na população acima dos 20 anos de idade.




1st: refere-se à primeira posição no ranking; 2nd: 2ª posição no ranking; ; 3nd: 3ª posição no ranking; 4nd: 4ª posição no ranking; 5nd: 5ª posição no ranking; 6nd: 6ª posição no ranking; 10nd: 10ª posição no ranking; ; 11nd: 11ª posição no ranking

**Fonte:** Adaptado de GLOBOCAN, 2020.

As taxas de incidência de CM têm aumentado para a maioria dos países em transição nas últimas décadas, como nos casos da América do Sul, Ásia e África. Em países desenvolvidos, incluindo Estados Unidos, Canadá, Reino Unido, França e Austrália, houve queda na incidência no início dos anos 2000 (BRAY *et al*, 2018). Os países da América Latina e do Caribe apresentam baixa incidência quando comparados à Europa e América do Norte (LEMOS, 2019).

No Brasil, dados do Instituto Nacional de Câncer José de Alencar Gomes (INCA) para o triênio 2020-2022 estimam cerca de 66.280 novos casos incidentes de CM feminina, com um risco médio de 61,61 casos a cada 100 mil mulheres. A figura 3, disposta a seguir, mostra o CM como a DCNT mais incidente na população feminina brasileira.

**Figura 3**-Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes em mulheres, estimativa 2020.

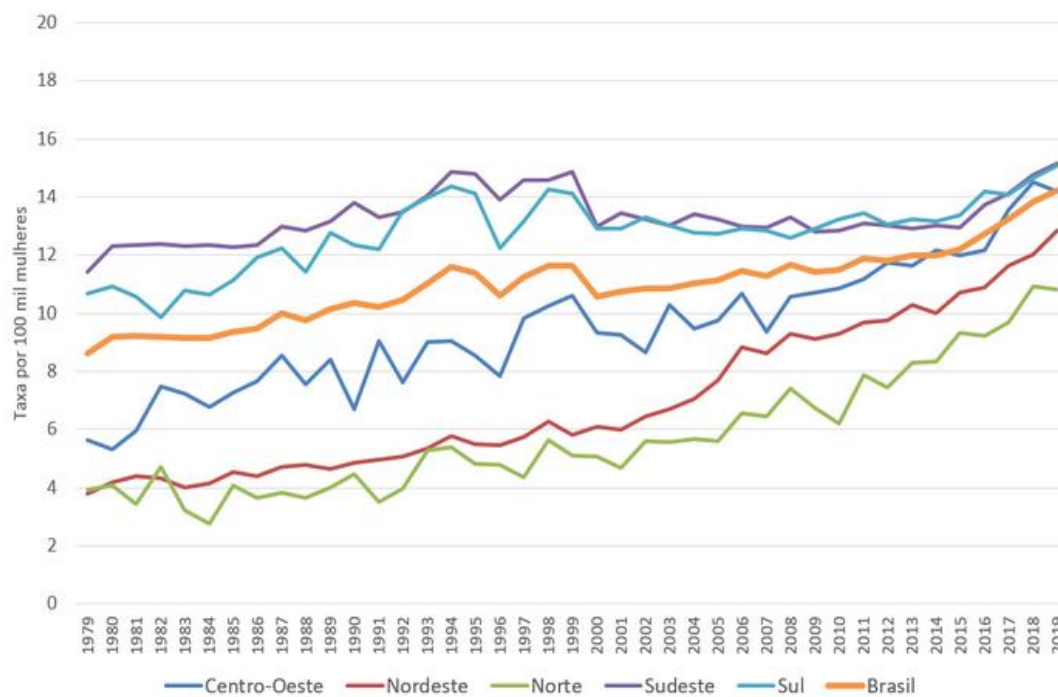
	Localização Primária	Casos	%
 Mulheres	Mama feminina	66.280	29,7%
	Cólon e reto	20.470	9,2%
	Colo do útero	16.590	7,4%
	Traqueia, brônquio e pulmão	12.440	5,6%
	Glândula tireoide	11.950	5,4%
	Estômago	7.870	3,5%
	Ovário	6.650	3,0%
	Corpo do útero	6.540	2,9%
	Linfoma não Hodgkin	5.450	2,4%
	Sistema nervoso central	5.220	2,3%

**Fonte:** Adaptado de INCA, 2020.

Na região Sul, incluindo também os dois maiores centros urbanos do país, São Paulo e Rio de Janeiro, a incidência se estabilizou nos últimos 15 anos. Isso contrasta fortemente com a região Nordeste, onde a incidência de CM aumentou entre 2005 e 2020 de 27,23 para 44,29 novos casos por 100.000 mulheres (INCA, 2005; INCA, 2020). O Nordeste do país apresenta estimativa de 13.190 novos casos, dos quais 1.120 são sugeridos para a Paraíba e 360 na capital do Estado, equivalendo às taxas brutas de 52,93/100.000 habitantes e 84,83/100.000 habitantes, respectivamente (INCA, 2020).

Dados de um estudo epidemiológico consideram que a estrutura demográfica da população até o ano de 2030 explicará variações nos aumentos da taxa de mortalidade por câncer no Brasil, principalmente na região Nordeste (BARBOSA *et al.*, 2015). Os resultados do estudo de Carvalho e Paes (2019) apontaram uma tendência de aumento das mortes de idosas por câncer de mama na região Nordeste, com níveis maiores nas microrregiões com melhores indicadores de condições de vida (Figura 4). Na figura 4, a seguir, o CM apresentou resultados crescentes nos últimos dez anos.

**Figura 4** - Taxa de mortalidade ajustada por Câncer de Mama no Brasil nas regiões do Brasil, 2020.



Fonte: Adaptado de INCA, 2020.

## 2.2 CLASSIFICAÇÃO E DIAGNÓSTICO DO CÂNCER DE MAMA

O exame histopatológico é considerado padrão-ouro para o diagnóstico preciso de tumores malignos, consiste na análise microscópica da estrutura do tecido mamário coletado por biópsia, identificando a natureza da lesão com maior segurança (TEIXEIRA, 2019). O sistema de estadiamento mais utilizado foi estabelecido pela União Internacional de Combate ao Câncer (UICC), em 1997, por base na classificação (TNM) onde T= Tumor; N= Nódulo e M= Metástase, permitindo estabelecer a extensão, a gravidade da doença e o estadiamento. Portanto, se dá a partir de várias combinações provenientes do Sistema TNM, como é possível visualizar no Quadro 1 (AMB; CFM, 2001).

**Quadro 1** – Classificação clínica do Câncer de Mama pelo Sistema TNM.

<b>T – Tumor</b>
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.
<b>N – Linfonodos Regionais</b>
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.
<b>M – Metástase à distância</b>
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 da doença é expresso por meio de números romanos de 0 a IV, subdivididos em letras. Ocorre a partir de várias combinações provenientes do Sistema TNM, como é possível visualizar no Quadro 2 (AMB; CFM, 2001).

**Quadro 2** – Estadiamento do Câncer de Mama a partir do Sistema TNM.

<b>COMBINAÇÕES DO SISTEMA TNM</b>			
<b>Estágio 0</b>	Tis	N0	M0
<b>Estágio I</b>	T1	N0	M0
<b>Estágio IIa</b>	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
<b>Estágio IIb</b>	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
<b>Estágio IIIa</b>	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
<b>Estágio IIIb</b>	T4	Qualquer N	M0
	Qualquer T	N3	M0
<b>Estágio IV</b>	Qualquer T	Qualquer N	M1

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

O estágio 0, por exemplo, descreve uma lesão não invasora, restrita aos ductos mamários, denominada de carcinoma intraductal ou carcinoma ductal *in situ*, sem invasão para os linfonodos ou outras partes do corpo. E no estágio IV ocorre a disseminação da doença para outros órgãos do corpo (PORTAL CÂNCER DE MAMA BRASIL, 2018).

### 2.3 SUBTIPOS MOLECULARES DO CÂNCER DE MAMA

Com base na análise global da expressão gênica, foram definidos quatro subtipos moleculares principais, recomendados como fatores prognósticos e/ou preditivos em consensos oncológicos, segundo Raffo *et al.* (2017), caracterizados pelo status de expressão de receptores hormonais (HR), estrogênio (ER), progesterona (PR) e status de amplificação do gene do receptor-2 do fator de crescimento epidérmico humano-HER2 (PEROU *et al.*, 2000). Suas características clínico-patológicas estão dispostas no Quadro 3.

**Quadro 3** - Classificação do CM segundo Imunohistoquímica

SUBTIPO MOLECULAR	CLASSIFICAÇÃO	KI-67
<b>Luminal A</b>	RE + e/ou RP +, HER2 –	<14%
<b>Luminal B</b>	RE + e/ou RP +, HER2 – RE + e/ou RP +, HER2 +	≥14%
<b>HER2</b>	RE - e RP – e HER2 +	-
<b>TN</b>	RE - e RP – e HER2 +	>20%

*RE (Receptor de estrogênio), RP (Receptor de progesterona), HER2 (Fator de crescimento humano epidérmico receptor 2), Ki-67 (Marcador de proliferação celular).*

**Fonte:** Elaborada pelo autor, 2021.

Como órgão reprodutivo, a mama é regulada por hormônios esteroides (progesterona e estrógeno), logo, o crescimento de tumores nessa localidade é regulado por proteínas, conhecidas por receptores hormonais, que se ligam aos hormônios circulantes, mediando os efeitos celulares. Os principais são os receptores de estrogênio (RE) e os receptores de progesterona (RP). Estão relacionados diretamente com a história familiar, idade da paciente no diagnóstico da doença e idade da menarca, além da paridade (EISENBERG, KOIFMAN, 2001).

O desenvolvimento de técnicas capazes de quantificar a expressão de proteínas presentes na fase proliferativa celular, como é o caso da Ki-67, descrita inicialmente por Gerdes em 1983, correlaciona fortemente os subtipos moleculares quanto ao valor preditivo e prognóstico do CM (EISENBERG E KOIFMAN, 2001). Dados do estudo de Aman *et al.* (2019) sugerem que o alto valor da proteína indica maior agressividade do câncer.

O subtipo molecular do CM irá direcionar a estratégia de tratamento adotada, incluindo abordagens locorregionais (cirurgia e radioterapia) e terapia sistêmica. As modalidades terapêuticas combinadas podem ter intento curativo ou paliativo, sendo que todas elas podem ser usadas isoladamente com o intuito paliativo (BRASIL, 2015; BRASIL, 2018), variando entre cirurgia do tumor primário, avaliação do acometimento axilar e radioterapia como forma de tratamento local e o tratamento medicamentoso sistêmico (quimioterapia, inclusive hormonioterapia).

A terapia sistêmica pode ser prévia (também dito neoadjuvante) ou adjuvante (após a cirurgia e a radioterapia), envolvem terapia endócrina para doenças positivas para receptores hormonais, quimioterapia, terapia anti-HER2 para doença HER2 positiva, agentes estabilizadores ósseos, inibidores da polimerase para portadores da mutação BRCA e, recentemente, imunoterapia (BRASIL, 2018).

### **2.3.1 INCIDÊNCIA DOS SUBTIPOS MOLECULARES**

Os tumores HR+ são o subtipo de CM mais frequentemente observado em muitos estudos internacionais, dos quais o tipo Luminal representa cerca de 70% dos casos, ao passo que os tumores HER-2 + e TN possuem distribuição reduzida, porém, mais agressivos e com menor sobrevida, diagnosticados em pessoas mais jovens (SIMON, 2019; BULUT, 2017; FASCHING, 2011; ALESKANDARANY, 2011; GOLDBIRSCHE, 2011; POLLEY, 2013).

Carvalho e colaboradores (2014) afirmam que o Nordeste, marcado por ascendência africana, apresenta diferenças socioeconômicas, étnicas, nutricionais e geográficas, características influentes na distribuição dos subtipos moleculares do CM. Na região, foi identificada uma frequência prevalência de tumores HR positivos, com 24,1% do tipo luminal A e 37,1% luminal B. Em comparação com as demais regiões, no Norte do país os subtipos mais agressivos foram predominantes, com 13,5% dos casos HER2/neu + e 20,3% TNBC.

### **2.3.2 AGRESSIVIDADE, PROGNÓSTICO E OPORTUNIDADES TERAPÊUTICAS DOS SUBTIPOS MOLECULARES**

Os tumores que apresentam receptores hormonais negativos e/ou HER2/ neu + e Ki-67 elevado indicam evolução desfavorável da doença (RAFFO et al, 2017). A frequência de subtipos moleculares mais agressivos, por exemplo, o TNBC, é maior nos EUA entre mulheres afrodescendentes do que mulheres brancas. (DOS SANTOS SILVA *et al*, 2019).

Uma revisão feita por Cirqueira e colaboradores (2011) afirmou que o subtipo Luminal A representa cerca de 60% dos casos de CM, apresentando, também, o melhor prognóstico devido os tumores serem encontrados, em sua maioria, em estádios iniciais, menores que 2 cm e com menos comprometimento linfonodal em relação aos outros grupos. As terapias mais

recomendadas para este grupo são antiestrogênicos, tamoxifeno e inibidores de aromatase, em decorrência de RE+ e baixo grau histológico.

O subtipo Luminal B é o segundo tipo de tumor mais incidente nas mulheres e é caracterizado por apresentar genes associados ao HER2, portanto os tumores dessa categoria podem ser HER2 + ou HER2 -, diferindo do Luminal A pelo índice Ki-67 maior que 14%. Logo, está associado a um pior prognóstico quando comparado com o Luminal A. Estudos indicam que, após a mastectomia, o Luminal B está associado a um maior risco de recidiva local e regional (CINTRA, 2012).

A superexpressão de HER2 está associada a um dos piores prognósticos, pois relaciona-se à resistência a terapia endócrinas e maiores taxas de recidiva e morbidade. O tratamento indicado é a Imunoterapia com o Trastuzumabe, um anticorpo monoclonal humanizado que reduz a taxa de mortalidade e o risco de recorrência, melhorando a sobrevida da paciente (BRASIL, 2014).

Os tumores negativos para os receptores hormonais foram associados com idade precoce da menarca e o período entre a primeira menstruação e a primeira gestação igual ou acima de 10 anos (FEJERMAN, 2010). O estudo de Ellingjord-Dale *et al.* (2017) associou fortemente os fatores reprodutivos ao CM subtipo HER2/ neu + e TN, havendo disparidades entre os subtipos quanto ao uso de hormônios na menopausa. Corroboram ainda com a existência de diferenças etiológicas entre os subtipos de HER2/ neu + e TN, continuando não esclarecidas na literatura.

## 2.4 TRIPLO NEGATIVO

O CMTN é caracterizado pelo status de expressão negativa para receptor hormonal e não exibe amplificação do gene HER2. Caracterizado por tumores de alto grau e alta taxa de recidiva, o CMTN tem o pior prognóstico por não possuir alvo terapêutico específico, não responsivo às terapias hormonais, e a menor taxa de sobrevivência global de todos os subtipos moleculares (CHOI *et al*, 2016; LEE *et al*, 2019). O risco aumentado é explicação para as altas taxas de mortalidade por CM nas mulheres afroamericanas quando comparadas às americanas brancas (NEWMAN, 2017). Em um estudo realizado no continente africano, evidenciado por Effi *et al* (2016), a média nacional de idade para ocorrência de tumores de maior agressividade, como o TNBC, ocorre em mulheres jovens com idade inferior aos 50 anos e afrodescendentes.

No Brasil, a frequência do CMTN varia entre 14% e 20,30% nas regiões Sudeste e Norte, respectivamente (CARVALHO *et al.*, 2014). Outro estudo indicara frequências CMTN de 17,10% e 17,40% na região Nordeste, nas quais 67,39% dos casos foram identificadas no grupo de mulheres na pós-menopausa com 50 anos ou mais (ANDRADE *et al.*, 2014). Está bem estabelecido na literatura que fatores específicos relacionados à reprodução e ao estilo de vida podem aumentar o risco de CMTN (GOMES, 2018).

Na Paraíba, caracterizada por população miscigenada de origem africana, indígena e europeia, foi identificado, em um estudo retrospectivo realizado por Macêdo Andrade *et al.* (2014), o aumento na taxa de pacientes com tumores CMTN com idade acima de 50 anos (67,39%) e alta percentagem de tumores de mama de alto grau: HER2 + (35,29%) e TNBC (34,28%), enfatizando a severidade dos cânceres tratados em um hospital público na Paraíba.

## 2.5 FATORES DE RISCO PARA O CM

A maioria dos tumores da mama ocorrem espontaneamente e a chance que células da mama acumulam as mudanças moleculares necessárias para a transformação maligna aumentam com a idade (INCA, 2018). Conseqüentemente, com o aumento da expectativa de vida, observado principalmente nas regiões Norte e Nordeste do Brasil, também aumenta o risco de CM.

Dados apontam que, a incidência do câncer em mulheres jovens aumenta gradativamente ao longo dos anos e, principalmente em países em desenvolvimento, logo, as mulheres brasileiras possuem risco maior de serem diagnosticadas com CM em estágio avançado em idade mais jovem, concentrando uma alta proporção de diagnóstico em idades abaixo dos 50 anos (SIMON *et al*, 2019).

Na literatura está bem estabelecido que fatores reprodutivos, antropométricos e relacionados ao estilo de vida adicionalmente modificam o risco de CM (GOMES, 2019). Estima-se que aproximadamente um terço de todos os casos de CM pós-menopausa nos Estados Unidos sejam causados por fatores de risco relacionados ao estilo de vida modificáveis e, portanto, evitáveis. No Reino Unido, 6,9% de todos os casos de CM foram atribuídos à obesidade e excesso de peso como um único fator de risco para a doença (AL-AJMI *et al*, 2018; COSTA e SALDANHA, 2017). Silva e Riul (2011) relacionam o histórico familiar, características reprodutivas, hábitos de vida e influências ambientais como os principais fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama. Ao passo que a ocorrência de amamentação reduz o risco de desenvolvimento da doença decorrente da diminuição do estímulo hormonal (INCA, 2016; BREYER 2016).

As discrepâncias na carga de câncer de mama na população também sofrem influência da etnia na constituição biológica do tumor e na susceptibilidade hereditária. O estudo de Dos Santos Silva *et al* (2019) mostrou que o gradiente educacional em mulheres brancas e afrodescendentes é consistente com as diferenças étnicas no câncer em estágio avançado no momento do diagnóstico, sendo principalmente motivadas por fatores sociais em vez de biológicos.

Está bem estabelecido na literatura internacional que as diferenças regionais podem ser explicadas pela mistura genética entre pessoas com diferentes origens ancestrais geográficas. Um estudo nos Estados Unidos analisou os dados das Estatísticas do Câncer dos Estados Unidos (USCS) de 2011 a 2015, identificando maior frequência no diagnóstico de CMTN em mulheres afrodescendentes quando comparado com os demais grupos étnicos do país (BARTLEY *et al.*, 2020).

Um estudo de coorte nos Estados Unidos, com uma população composta por 239.211 mulheres com câncer de mama, identificou que em pacientes afrodescendentes as incidências do subtipo CMTN (2,01-2,14) foi maior do que aqueles em pacientes brancos não hispânicos, e a incidência de HR-positivo e o subtipo HER 2/ neu - em mulheres afrodescendentes foi menor, encontrando disparidades notáveis em incidências e proporções de diferentes subtipos moleculares com etnia (KONG *et al.*, 2020).

A hereditariedade corresponde a cerca de 5 a 10% dos casos de CM. Mulheres com definidas mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2* são mais susceptíveis a desenvolver CM e, normalmente, desenvolvem câncer em uma idade mais precoce (COPUR, 2019). No Brasil, são poucos os serviços especializados na identificação e acompanhamento de famílias em risco de câncer hereditário, limitando o acesso de grande parte da população, tendo em vista sua disponibilização concentrada em grandes centros urbanos e capitais. Portanto, os dados sobre agregados familiares do BC ainda são escassos no Brasil (FERNANDES *et al.*, 2016).

Considerando que os hormônios femininos são lipofílicos, evidências correlacionam a obesidade-câncer com o aumento da resistência à insulina devido a alterações metabólicas e endócrinas substanciais dos hormônios sexuais e insulina (MUNHOZ, 2016; LAUBY-SECRETAN *et al.*, 2016). O colesterol, matéria-prima essencial na produção dos hormônios femininos, é responsável pela vulnerabilidade ao CM em mulheres com sobrepeso (MOTTER *et al.*, 2016).

A obesidade e o sobrepeso, a partir do Índice de Massa Corporal (IMC) e pela medição da relação cintura-quadril (CQ), apresentam uma forte associação com vários tipos de câncer, inclusive o de mama que a obesidade é inversamente proporcional ao índice de sobrevivência global e livre de doença das pacientes acometidas por CM, encontrando-se frequentemente o subtipo luminal A nesse grupo. As associações de maior risco da obesidade, principalmente em mulheres que nunca utilizaram terapia hormonal, são corroboradas em um estudo prospectivo que acompanhou cerca de 21.000 mulheres na pós-menopausa, diagnosticou 1.176 casos de CM invasivo (KABAT *et al.*, 2017; MARTINS 2012; IRWIN *et al.*, 2008; SPARANO *et al.* 2012).

O etanol possui efeitos cancerígenos sobre as células, atuando como solvente ao chegar no intestino: reduzindo a capacidade de absorção de alguns nutrientes essenciais ao nosso organismo e, ao mesmo tempo, facilitando a entrada de outras substâncias prejudiciais nas células. Dessa forma, caracteriza-se a relação dose-efeito, ou seja, quanto maior o consumo, maior o risco de desenvolver CM (BRASIL, 2019). O Centro de Informações sobre Saúde e Álcool (CISA, 2016) divulgou um relatório indicando que o álcool esteve associado a 2,2% dos índices de câncer entre as mulheres, sobre o qual estudos recentes evidenciaram o efeito carcinogênico, mutagênico, imunodepressor e estimulador da produção de estrogênio presentes no acetaldeído, primeiro metabólito do álcool (CANTINELLI et al, 2006; WÜNSCH FILHO, 2013; CANDELARIA, 2015).

Os resultados de Scoccianti, Lauby-Secretan, Bello, Chajes e Romieu (2018) sugerem que o consumo cumulativo de álcool durante a vida, associado à frequência, padrões de consumo e tempo de exposição estimulam uma janela de maior suscetibilidade ao desenvolvimento de CM, considerando a interação com o estado hormonal feminino e os fatores nutricionais. Segundo Jones et al. (2017), mulheres que consomem álcool e que começaram a fumar na perimenarca ou tem histórico familiar de CM possuem risco aumentado para a doença. Um estudo local realizado na região de Caxias do Sul/RS evidencia o papel do consumo de álcool como forte fator de risco no desenvolvimento do CM (DUGNO et al, 2014).

## **2.6 FATORES DE RISCO PARA O CM ASSOCIADOS AOS SUBTIPOS MOLECULARES**

Segundo achados de Gomes (2019), os estudos brasileiros caso-controle de CM identificaram histórico familiar, má alimentação, baixa atividade física, alto índice de massa corporal (IMC), consumo de álcool, nuliparidade e o uso de contraceptivos orais como fatores de risco para a doença, corroborando com os resultados de que o consumo regular de álcool na pré e pós menopausa aumentou o risco de CM em 2,12 e 4,18 vezes, respectivamente; o histórico familiar aumentou o risco 4,23 e 3,53 vezes; e mulheres obesas e com sobrepeso na pós menopausa apresentaram risco 2,19 e 1,32 vezes maior em comparação com mulheres com peso normal.



O álcool está consistentemente associado à incidência de câncer de mama e está correlacionado ao status de tabagismo (WHITE, 2017), mais especificamente relacionado aos casos de CM com receptor hormonal positivo (GOLDVASER et al, 2017). O tabagismo, também identificado como fator de risco para CM, atua com efeito direto de um componente do tabaco entregue através da circulação sanguínea no tecido da glândula mamária e subsequente dano ao DNA, identificado através de um aumento da capacidade proliferativa e transformação maligna, propondo como resultados que o tabagismo pode induzir o aumento da expressão de HER2 em tumores de mama recorrentes (TAKADA et al., 2020).

Outro estudo caso-controle realizado na Noruega com 4.402 casos de CM de diversos subtipos moleculares apresentou resultados vinculando o consumo de álcool ao subtipo Luminal A, o hábito de fumar mais de 20 cigarros/dia foi relacionado aos subtipos HER 2/ neu - e os HR; e a prática de atividade física (pelo menos 4 horas por semana) apresentou redução de 15% no risco de CM de subtipo Luminal A (ELLINGJORD-DALE et al, 2017).

A exposição prolongada aos hormônios estrogênicos endógenos e exógenos é considerado fator de risco relevantes ao câncer de mama. O aspecto do CM ser uma doença estrogênio-dependente, como afirma Silva e Riul (2011), causa efeitos tardios condicionados pela exposição prolongada aos hormônios, como é o caso da menarca precoce e menopausa tardia (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017), nas quais ocorre o aumento do tempo de multiplicação das células componentes do tecido mamário e a exacerbação da atividade hormonal durante os ciclos ovulatórios (BREYER, 2016).

A literatura explicita que o estímulo estrogênico, seja pelo uso de contraceptivos, terapia de reposição hormonal ou fisiologia feminina aumentam o risco ao câncer de mama (WHO, 2018; SOROUGH et al., 2016; MOTTER et al., 2016). Variáveis reprodutivas como a nuliparidade e a gravidez após os 30 anos de idade atuam como coadjuvantes no aumento do risco do CM, ao passo que a ocorrência de amamentação reduz o risco de desenvolvimento da doença. O primeiro acontece devido ao aumento no tempo de exposição ao estímulo estrogênico e o segundo fator decorre da diminuição do estímulo hormonal (INCA, 2016; BREYER 2016).

Ellingjord-Dale et al. (2017) associaram fortemente os fatores reprodutivos ao CM HER2+ e TN, havendo disparidades entre os subtipos quanto ao uso de hormônios na menopausa. Corroboram ainda com a existência de diferenças etiológicas entre os subtipos de CM luminal e os do tipo TN, continuando não esclarecidas na literatura. Uma meta-análise feita a partir de 58 estudos prospectivos que incluíram cerca de 100 mil mulheres, publicada no *Lancet*, apontou que o uso de TH aumentou o risco de CM em 26% em relação às aquelas mulheres que nunca usaram.

## 2.7 LITERATURA BRASILEIRA SOBRE FATORES DE RISCO DE CM

Grande parte dos estudos realizados no território brasileiro sobre o CM são do tipo revisão integrativa e transversal descritivo, caracterizando o perfil sociodemográfico e clínico-patológico dos subtipos moleculares e principais FR associados ao CM. O risco da neoplasia mamária varia ao longo do território brasileiro, associando-se essa diferença tanto a fatores genéticos quanto às exposições aos FR da doença (Quadro 4).

**Quadro 4** – Estudos brasileiros sobre o CM e fatores de risco

AUTOR/ ANO	TÍTULO	TIPO DE ESTUDO	AMOSTRA	RESULTADOS	CONCLUSÃO
Reis <i>et al.</i> (2020)	<i>Sociodemographic and Clinical-pathological Study of Molecular Subtypes of Breast Carcinoma in a Reference Unit of Maranhão</i>	Estudo transversal, retrospectivo, analítico e quantitativo	137 prontuários de janeiro de 2015 a dezembro de 2018 de mulheres atendidas na Unidade de Alta Complexidade em Oncologia-Imperatriz/Maranhão, Brasil	O subtipo molecular mais frequente foi o luminal B-HER2 negativo (36,5%), e o subtipo luminal A apresentou características de melhor prognóstico quando comparado aos demais.	Concluiu-se que na associação de subtipos moleculares com características sociodemográficas e clínico-patológicas, não foram obtidos resultados estatisticamente significantes.
Orlandini <i>et al.</i> (2021)	<i>Epidemiological Analyses Reveal a High Incidence of Breast Cancer in Young Women in Brazil</i>	Estudo retrospectivo	Dados de três bancos de dados disponíveis publicamente e uma coorte de um hospital universitário no Brasil (Fundação Oncocentro de São Paulo).	4,4% e 20,6% das pacientes tinham <35 e <45 anos, respectivamente. Os pacientes jovens têm maior risco de serem diagnosticados com maior proporção de tumores luminais-B e triplo-negativos (TNBC).	Doença avançada e subtipos mais agressivos em pacientes jovens no Brasil.
Breyer <i>et al.</i> (2018)	<i>Assessment of potential risk factors for breast</i>	Estudo transversal	4.242 mulheres entre 40 e 69 anos sem história de	A idade mais avançada (OR 1,08, IC 95% 1,04-1,12), maior	As seguintes variáveis devem ser avaliadas nessa população

<i>cancer in a population in Southern Brazil</i>	e quantitativo	câncer de mama em unidades básicas de saúde de Porto Alegre.	altura (OR 1,04, IC 95% 1,01-1,09) e história de biópsia mamária anterior (OR 2,66, IC 95% 1,38-5,13) foram associados ao desenvolvimento de câncer de mama. Por outro lado, o número de gestações (OR 0,87, IC 95% 0,78-0,98) e o uso de terapia de reposição hormonal (OR 0,39, IC 95% 0,20-0,75) foram considerados fatores de proteção.	específica: idade, altura, biópsia mamária anterior, número de gestações e uso de terapia de reposição hormonal.	
Kops <i>et al.</i> (2018)	<i>Body Weight and Breast Cancer: Nested Case-Control Study in Southern Brazil</i>	Estudo de caso-controle aninhado em uma coorte de um programa de mamografi para câncer de mama no sul do Brasil	57 mulheres com câncer (66,7% na pós-menopausa) e 159 controles.	A razão de chances mostrou que a idade e a circunferência da cintura atual estavam associadas ao câncer na pós-menopausa. Nenhuma diferença foi encontrada em relação ao peso corporal nas diferentes fases da vida.	Não foram encontradas diferenças significativas no peso corporal entre mulheres com ou sem câncer de mama.

Fonte: Dados da pesquisa, 2021.

Fatores modificáveis como a obesidade e o consumo de álcool, através dos estudos de Nogueira *et al.* (2020), em uma revisão integrativa, concluiu que a obesidade é um fator de risco estabelecido para o câncer de mama, mediado através de comportamentos hormonais, étnicos, nutricionais e fisiológicos, embora o subtipo molecular não seja claramente associado. Um estudo caso-controle realizado no Brasil por Vieira *et al.* (2018), corroborou com as evidências de outros estudos epidemiológicos de que o consumo regular de álcool influencia

no aumento do risco ao CM, identificado principalmente em mulheres com menos de 50 anos de idade.

Por sua vez, um estudo de corte transversal brasileiro, realizado com 59 pacientes de CM baianas, indicou o subtipo luminal B como o padrão comum encontrado na região baiana (BARRETO-NETO *et al.*, 2014), considerado como o padrão atípico do Brasil.

A maioria dos estudos brasileiros realizados no âmbito do CM, associando os fatores de risco e seus subtipos moleculares, principalmente os subtipos mais agressivos, são escassos. Diante disso, objetivamos identificar FRs que seletivamente aumentam a chance de CMTN, um dos primeiros estudos realizados no Nordeste.

### **3 OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

✓ Identificar fatores de risco que seletivamente aumentam a chance dos subtipos moleculares;

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

✓ Avaliar a associação de fatores de risco com o CM em uma população do Nordeste brasileiro;

✓ Correlacionar os fatores de risco com os tumores que apresentam subtipos moleculares mais agressivos em uma população do Nordeste Brasileiro;

✓ Determinar a frequência dos subtipos moleculares de CM;

✓ Comparar a frequência dos fatores de risco encontrados no grupo caso e grupo controle.

### **4 METODOLOGIA**

#### **4.1 TIPO E LOCAL DE PESQUISA**

Foi realizado um estudo do tipo caso-controle, com efeito comparativo entre dois grupos, permitindo a análise da exposição à qual os indivíduos se submeteram aos fatores de risco de interesse. Desenvolvida no Hospital Fundação Assistencial da Paraíba (FAP), situado na cidade de Campina Grande-PB, considerado um dos centros de referência para o tratamento de câncer na Paraíba, atendendo diariamente pacientes da região metropolitana de Campina Grande.

## 4.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Foram entrevistadas 51 pacientes com câncer de mama (grupo de casos), resultando numa amostra de 29 mulheres, consideradas pelos critérios de inclusão, dispostos a seguir. Quanto ao grupo controle, constituído por mulheres acompanhantes de pacientes e transeuntes do serviço, a coleta foi realizada nos setores de sala de espera do Hospital da FAP, por meio da execução de uma entrevista individual com o participante, após concordância com o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE), de modo que as dúvidas do participante fossem sanadas.

A coleta foi realizada no período de setembro a dezembro de 2020 e fevereiro a março de 2021, período pré-pandêmico. Estes dados foram somados a 291 casos e 291 controles obtidos em pesquisas anteriores, no período de junho de 2017 até dezembro de 2018, realizado no Hospital da FAP, como também no Hospital Napoleão Laureano, situado na cidade de João Pessoa-PB, outro serviço de referência oncológica no estado da Paraíba.

## 4.3 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os pacientes eram elegíveis se fossem diagnosticados dentro de 36 meses do recrutamento com CM invasivo, tivessem 18 anos ou mais e que estivessem sob os cuidados no Hospital da FAP. Já o grupo controle foi composto por mulheres livres da patologia de interesse, maiores de 18 anos, podendo ser acompanhante ou transeuntes nas dependências do hospital elencado para a coleta. As mulheres que apresentaram recidiva da doença e com problemas cognitivos foram excluídas do estudo devido à possibilidade de inviabilizar a coleta das informações.

## 4.4 INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

O instrumento utilizado para a coleta de dados foi constituído por um formulário estruturado (Apêndice A), empregado em pesquisas anteriores por outros integrantes do grupo de pesquisa, e constituído de 7 seções, 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).
- **Quinta seção:** dados sobre alguns 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 avaliados no grupo casos (peso e altura autor referidos, circunferência da cintura e circunferência do quadril medidos no momento da entrevista, IMC e razão cintura-quadril calculados a partir dos dados anteriores).
- **Sétima seção:** composta por questionamentos sobre a 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.

As medidas antropométricas foram mensuradas a partir das recomendações do Ministério da Saúde (MS) e da Organização Mundial de Saúde (OMS). Os dados coletados foram aplicados às informações sobre os procedimentos, instrumentos, pontos de referência e unidades de medida, expostas no Quadro 5. (WHO, 1995; BRASIL, 2011).

**Quadro 5** - Procedimentos utilizados na avaliação das 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)

<b>ALTURA</b>	Dado extraído do prontuário médico, antes do início do tratamento.	Paciente descalço, ereto, cabeça posicionada no plano de Frankfurt e pernas paralelas.	Centímetros (cm)
<b>IMC</b>	Calculadora eletrônica CE®, modelo KK-402.	O IMC será calculado a partir da seguinte fórmula: $IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura (m)}^2$ .	Quilogramas por metro quadrado (Kg/m <sup>2</sup> )
<b>CC</b>	Fita métrica inelástica Vonder®, com 150 cm.	Realizada no ponto médio entre o rebordo costal inferior e a crista ilíaca anterossuperior.	Centímetros (cm)
<b>CQ</b>	Fita métrica inelástica Vonder®, com 150 cm.	Realizada na maior medida ao redor dos trocânteres.	Centímetros (cm)
<b>RCQ</b>	Calculadora eletrônica CE®, modelo KK-402.	A RCQ será mensurada a partir da seguinte fórmula: $RCQ = CC/CQ$ .	—

**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2019.



O estado nutricional da paciente obedece a classificação estabelecida pela Organização Mundial de Saúde (WHO, 2007):

- IMC < 18,50: baixo peso;
- IMC entre 18,50-24,99: normal;
- IMC entre 25,00-29,99: sobrepeso;
- IMC entre 30,00-34,99: obesidade grau I;
- IMC entre 35,00-39,99: obesidade grau II;
- IMC  $\geq$  40,00: obesidade grau III;

#### **4.5 PROCESSAMENTO E ANÁLISE ESTATÍSTICA**

Todas as análises estatísticas foram realizadas com o software licenciado SPSS STATISTICS™ (SPSS versão 24; empresa IBM, New York, USA) após tabulação dos dados em uma planilha no Excel® (versão 2010). O teste *t-Student* não-paramétrico de Wilcoxon foi usado para comparar variáveis contínuas. Para verificar possíveis associações entre as variáveis categorizadas do estudo, foram utilizados o teste *qui-quadrado* ( $\chi^2$ ) de Pearson e o teste exato de Fisher, nos casos onde as frequências esperadas foram menores que 5 (SIEGEL, 2006), considerando o nível de significância de 5% ( $p < 0,05$ ). Para quantificar as associações entre os fatores de risco para CM, foi aplicada a análise de regressão logística multinomial. Os dados dos controles e do subtipo Luminal A serviram como grupo de referência. Os resultados foram apresentados como razão de chances/ *odds ratio* (ORs), intervalos de confiança de 95% (ICs) e valores de *p* dos testes de razão de verossimilhança. As variáveis significativas da análise de regressão univariada foram empregadas no modelo de regressão com ajustes, ou seja, variáveis com nível de significância inferior a 0,2 na análise foram inseridas e as com nível de significância menor que 0,05 foram mantidas no modelo. Para adequação final, empregou-se o teste da razão de verossimilhança para testar-se o modelo final.

#### **4.6 ASPECTOS ÉTICOS**

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Estadual da Paraíba (CEP – UEPB), com número **CAEE44529115.0.0000.5187** (ANEXO I), em conformidade com os aspectos éticos contidos nas 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 (BRASIL, 2012). A declaração de autorização para o desenvolvimento da pesquisa segue em anexo (ANEXO II).

Os sujeitos que aceitaram participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido –TCLE (APÊNDICE A), em duas vias, ficando uma com o pesquisador e outra com o entrevistado, assegurando os direitos e deveres e mantendo o sigilo e confidencialidade sobre as informações.

## **5 RESULTADOS**

### **5.1 ARTIGO SUBMETIDO NO PERIÓDICO CANCER EPIDEMIOLOGY**

**Obesity and alcohol consumption increase risk of breast cancer among women from northeastern Brazil and are differentially associated with the triple negative molecular subtype**

Kedma Anne Lima Gomes<sup>1</sup>, Aline Ferreira de Araújo Jerônimo<sup>1</sup>, Clarissa Maria Cardoso Guimarães<sup>1</sup>, Raissa de Oliveira Ramos<sup>1</sup>, Lorena Sofia dos Santos Andrade<sup>1</sup>, Mathias Weller<sup>1</sup>

<sup>1</sup>PostGraduate 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 3<sup>o</sup> andar – sala 310 Bairro Universitário

CEP. 58.429-570

Campina Grande, Paraíba, Brasil

Tel.: 0055- 83-9941-8090. E-Mail: [mathiasweller@uepb.edu.br](mailto:mathiasweller@uepb.edu.br)

ORCID-ID: <https://orcid.org/0000-0002-5881-4256>

## **Abstract**

*Background:* The risk factors of breast cancer (BC) among women in Brazilian populations are poorly understood. Case- control studies that addressed on the potential association of risk factors with molecular subtypes of breast cancer are scarce. This study aimed on the identification of risk factors of BC in a population of Northeast Brazil. A case- control analysis addressed on risk factors that are differentially associated with triple negative breast cancer (TNBC) was performed.

*Methods:* Data of 313 patients with invasive breast cancer and 321 healthy controls were obtained from medical records and personal interviews in a Brazilian referral centre of cancer treatment. *Odds ratios* (ORs) and confidence intervals (CIs) were determined using multinomial regression analyses of single and multiple adjusted variables.

*Results:* Family history and contraceptive use increased the chance of BC 2,1 (95%CI: 1.48 – 2.99) and 3.1 (95%CI: 2.22 – 4.37) times ( $p < 0.001$ ;  $p < 0.001$ ). Obese women had a 1.8- fold (95%CI: 1.23 – 2.8). Alcohol consumption was associated with a 2.3 (95%CI: 1.56 – 3.44) times increased chance of disease ( $p = < 0.001$ ). Obesity increased chance of TNBC 6.0 (95%CI: 2.30 – 15.88) times ( $p = 0.001$ ) compared to the Luminal A subtype. Consumption of alcohol creased the chance of Luminal A subtype 7.3- fold ( 95%CI: 3,68 – 14.58).

*Conclusion:* Family history, contraceptive use, obesity and alcohol consumption increased chance of BC. Among parous women first gestation  $< 20$  years decreased chance of BC. Obesity and alcohol consumption were differentially associated with TNBC compared to the Luminal A subtype.

**Keywords:** Breast cancer; reproductive risk factors; lifestyle-related risk factors; menopause

## 1. Introduction

According to the World Health Organization (WHO) in 2018 an estimated number of 2,088,849 new breast cancer cases contributed to 11.6% of all cancer deaths worldwide (WHO 2020). An increase of BC was mostly observed in developing countries due to changing lifestyles and longer life expectancies, whereas in most developed countries, the incidence remained stable or even declined [2]. With more than 209 million inhabitants, Brazil is the largest country in Latin America and BC is currently contributing to 29.5% of all neoplasms among women [3]. For the time from 2020 to 2022 the National Institute of Cancer predicted 66,280 new cases for each of the years [3]. In the two largest urban centres of Brazil, namely, São Paulo and Rio de Janeiro, and in other regions in southern, southeastern and midwestern Brazil, the incidence of BC has stabilized over the last 10 years [3]. This is in contrast to the northeastern region, where the incidence of BC increased between 2005 and 2021 from 27.23 to 44.29 new cases per 100,000 women [3, 4].

In the literature, it is well established that reproductive, anthropometric and lifestyle-related factors modify the risk of BC [5 - 8]. It was estimated that approximately one-third of all post-menopausal BC cases in the United States are caused by modifiable and therefore preventable lifestyle-related risk factors [9]. In the United Kingdom, 6.9% of all BC cases were attributed to obesity and overweight as a single risk factor for the disease [6]. Additionally, risk factors can be differentially associated with molecular BC subtypes. Obesity and overweight of premenopausal women, respectively, several reproductive risk factors, were associated with the triple negative molecular BC (TNBC) subtype, that is defined by the absence of expression of hormone receptors and HER2/NEU [10-12]. Compared to other molecular subtypes the therapeutic opportunities for treatment of TNBC are reduced and the high graded, aggressive tumours have a poor prognosis [13].

Previous Brazilian case-control BC studies addressed on anthropometric measures, lifestyle related risk factors and family history [14-25]. With the exception of a database study by Menezes and colleagues (2015) all of these studies referred to data from populations in the southern, south-eastern and central eastern regions of Brazil [16]. Only few studies addressing the identification of risk factors, were performed in north-eastern Brazil, a region where BC incidence is increasing [26,27]. Furthermore, possible associations between TNBC, respectively other molecular subtypes and risk factors, so far were only addressed in one single Brazilian case-case study [28]. The frequency of TNBC in the Brazilian Northeast region varied from 16.1% to 17.4% and was more common among premenopausal patients, respectively patients aged  $\leq 40$  years if compared to other molecular subtypes [28-30].

Since 2003, Brazil has had a public programme for the early detection of breast cancer, and mammography screening has been promoted in the month of October (“Outubrorosa”). In northeastern Brazil, most women rely on information about BC from television, and very little information is provided about preventable risk factors that can be modified to decrease the risk of BC. There is an urgent need to identify risk factors for BC and TNBC in this population and, if these factors are modifiable, to promote their prevention in health campaigns. The present study focused on the identification of BC risk factors in a population from northeastern Brazil and the association of risk factors with TNBC and other molecular subtypes.

## **2. Methods**

### *2.1 Study population*

Patients were eligible if they were diagnosed within 36 months of recruitment with invasive BC and were aged 18 years or older. Patients with *in situ* tumours were excluded from the study. Patients with breast cancer recurrence were also excluded from the study. Data from breast cancer patients were sampled in two reference centres for breast cancer treatment in the state of Paraíba in Northeastern Brazil: the “Fundação Assistencial da Paraíba” Hospital (FAP) in Campina Grande and the “Napoleão Laureano” Hospital (HNL) in João Pessoa.

Data from healthy age matched ( $\pm 5$  years) controls were obtained from both public hospitals and in three public health care centres. Women with any type of cancer or any other chronic disease, such as diabetes and heart disease, were excluded as controls. Furthermore, only one healthy woman in a single family was interviewed. Controls were randomly selected in health care centres and directly asked by one of the authors to participate as volunteers. Most controls (>60%) accompanied children or grandchildren for vaccinations or other medical examinations.

### *2.2 Data sampling*

Breast cancer patients and controls were interviewed between March 2017 and March 2020. The study included 313 women with invasive operable breast cancer who were diagnosed and treated between 2017 and 2020. No significant differences were observed between patients in both reference centres. A structured questionnaire was used 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 were measured in both reference centres before any therapeutic treatment and were also obtained from medical records. The same questionnaire was used to interview healthy controls in waiting rooms of health care centres. All interviews were performed by one of the authors. Body mass index (BMI) was defined according to the World Health Organization [31]: underweight:  $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ ; normal weight:  $18.5\text{--}24.99 \text{ kg/m}^2$ ; overweight:  $25.0\text{--}29.99 \text{ kg/m}^2$ ; and obesity  $\geq 30.0 \text{ kg/m}^2$ .

### *2.3 Statistical analysis*

All statistical analyzes were performed with the licensed software SPSS STATISTICS™ (SPSS version 24; company IBM, New York, USA) after tabulating the data in an Excel® spreadsheet (version 2010). Wilcoxon's Nonparametric Student's T test on continuous variables. Pearson's chi-square ( $\chi^2$ ) test and Fisher's exact test were used to compare the categorized variables. To quantify the associations between risk factors for BC, multinomial logistic regression analysis was applied. Data from controls and from the Luminal A subtype served as a reference group. Results were presented as odds ratios (ORs), 95% confidence intervals (CIs) and p-values of likelihood ratio tests. Significant univariate regression analysis variables were used for regression modeling with multiple adjusted variables. Variables with significance levels 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 used likelihood ratio test.

## **3. Results**

Clinic- histopathological characteristics of patients were summarized in Table 1. All together 145 (51.2%) out of 283 patients presented at advanced stage (III and IV) of disease (Table 1). Expression of Ki67 was detected on average in 60.80% of the cells of triple negative (TN) tumours and 25 (61.0%) of them were grade III tumours ( $p < 0.001$ ;  $p < 0.001$ ; Table 1).

Cases had more often a positive menopause status and family history compared to controls ( $p= 0.004$ ;  $p<0.001$ ; Table 2). Of all 313 cases and 321 controls 91 (30.1%) and 68 (21.2%) were obese ( $p= 0.011$ ; Table 2). Cases informed more often consumption of alcohol, smoking and the use of contraceptives ( $p <0.001$ ;  $p= 0.008$ ;  $p <0.001$ ; Table 2). Compared to the other molecular subtypes, TN cases were more often  $<40$  and  $\geq 60$  years old ( $p= 0.010$ ; Table 2). Age at menarche  $<12$  years was found among 14 (32.6%) of the 43 TN cases ( $p= 0.001$ ; Table 2). Obesity was more often associated with the TN subtype, whereas the number of patients who informed consumption of alcohol was increased for the Luminal A subtype ( $p= 0.021$ ;  $p= 0.009$ ; Table 2).

If data of regression analysis were adjusted among each other and with age, an increased chance of BC among women of the study group was associated with family history, alcohol consumption and contraceptive use ( $p= 0.003$ ;  $p= <0.001$ ;  $p <0.001$ ; Table 3). Obesity had borderline significance ( $p= 0,059$ ; Table 3). After stratification for menopause status, family history and contraceptive use increased chance of BC 1,6 - fold (95%CI: 1.00 – 2.59), respectively, 3.2- fold (95%CI: 2.05 – 4.96), among 212 pre- menopause women ( $p= 0.004$ ;  $p <0.001$ ). Among 418 post- menopause women alcohol consumption, respectively use of contraceptives, increased chance of BC 4.153 (95%CI: 2.13 – 8.11) and 3.190 (95%CI: 2.05 – 4.96) times ( $p <0.001$ ;  $p <0.001$ ). Obesity did not increase chance of BC among pre – menopause or post- menopause women.

Women who informed alcohol consumption  $\geq 8$  and 3-7 times per month had a 4.997 (95%CI: 2.00 – 12.51), respectively 3.817 (95%CI: 1.96 – 7.43) times increased chance of disease compared to those women who informed no alcohol consumption ( $p < 0.001$ ; Table 4).

Among obese cases the chance of TNBC was 4.0 - fold (95%CI: 1.58 – 10.42) increased compared to the Luminal A subtype ( $p= 0.005$ ; Table 5). Alcohol consumption increased chance of Luminal A subtype 7.079 (95%CI: 3.40- 14.73) times compared to the TNBC ( $p <0.001$ ; Table 5). Data of molecular subtypes were also stratified for menopause status. Among post- menopause women categories of variables were not significantly different.

#### 4. Discussion

To the best of our knowledge this is the first study in a population of Northeast Brazil, that indicated a positive association between BC and the risk factors family history, obesity, consumption of alcohol, respectively, contraceptive use. First gestation <20 years as a protective factor was also identified for the first time in a population of the Northeast region. This is also the first Brazilian study that indicated additionally to their overall association with risk increase, a differential association of obesity and alcohol consumption with TNBC.

More than 50% of the patients presented at advanced stage (III and IV) of disease. This high percentage resembles previous studies of the Northeast region [28]. Patients of the present study group informed family history more often than healthy controls. Previous studies conducted in central-southern Brazil also associated family history with increased BC risk [14,15]. Cohort studies performed in the USA and the United Kingdom indicated a risk range among women dependent on the number of first degree relatives with BC and the age of these relatives at discovery of disease, respectively, breast density of study participants [5,32,33].

According to the World Health Organization (WHO), between 2010 and 2014, overweight and obesity increased from 51.10% to 54.10% and from 17.80% to 20.00%, respectively, among Brazilian adults [31]. In the present study results indicated that obesity was positively associated with BC risk. After stratification for menopause status obesity remained insignificant among women of both groups. Obesity and overweight are considered the most important modifiable lifestyle-related risk factors among women, especially due to their impact on BC [6]. Consistent with present findings obesity and overweight increased the overall risk of BC in previous studies [10-12]. An overall increased risk of BC among obese women was also reported in a Brazilian study performed in the southern Brazilian state of Parana [17]. A recent study performed in the same region, associated obesity with increased risk of BC among post-menopausal women and a decreased risk of BC among pre-menopausal women [20]. Similarly, recent studies that have all been based on BMI, identified obesity and overweight as risk factors for BC among post-menopausal women, whereas results for pre-menopausal women remained conflicting [5,34].



Present results indicated a positive association of TNBC and obesity, that remained insignificant after stratification for menopause status. In a study of the Breast Cancer Surveillance Consortium, obesity had a positive association with ER- negative and ER- positive BC in postmenopausal women, whereas among premenopausal women risk was higher for ER- negative BC compared to ER positive cases [35]. The finding that data of 34 studies indicated an increased risk of ER-PR- for obese premenopausal women aged  $\leq 50$  compared to ER+/PR+ tumours, corroborates these results [36]. Moreover, a meta-analysis based on 11 original articles indicated an overall positive association between TNBC and obesity, which remained significant only for premenopausal women after stratification based on menopause status [13]. Studies conducted in East Asia and northern Europe also revealed an increased risk of TNBC only among pre- menopause women [37,38]. A study on African American women has shown that obese postmenopausal patients had a decreased risk of having TNBC and an increased risk of having estrogen receptor positive (ER+) breast cancer [39].

Women in the present study who informed to consume alcohol had an increased risk of BC. Data about times per month of alcohol consumption, additionally indicated a possible dose-response effect. In agreement with present results a Brazilian database analysis attributed an increased risk of BC to women who consumed alcohol [16]. A case- control study conducted in Rio de Janeiro, indicated an association between regular alcohol consumption and BC risk mainly among women  $<50$  years [23]. A recent case- control study conducted in the state of Goiás, central Brazil, indicated an increased risk of BC among women who consumed alcohol independent of menopause status [24].

The dose- response effect for alcohol consumption and BC risk is well established in literature [40,41]. A study on pre-menopausal women suggested that alcohol had a negative effect only on individuals who also had a family history of BC and lower folic acid intake [42]. However, a previous analysis of 20 pooled studies associated risk of alcohol consumption and BC independent of folic acid intake [41].

Alcohol consumption of women in the present study group decreased risk of TNBC compared to the Luminal A subtype. In agreement with present data a Norwegian case-control study associated increased risk of BC by alcohol consumption only with the Luminal A subtype [11]. In the Nurses' Health Study Cohort, alcohol consumption increased risk of the Luminal A and weakly, also of the HER2/NEU+ subtype [43]. A Spanish case-control study revealed the strongest association of BC and alcohol consumption among patients with the Luminal A subtype [44]. Case-control studies conducted in France and the USA, indicated an increased risk of BC by alcohol consumption for ER+ tumours, respectively hormone receptor positive (ER+/PR+) subtypes of post-menopause women [45,46].

Present data indicated an increased risk of BC among users of oral contraceptives. Previous studies performed in southern Brazil also indicated that oral contraceptive use may increase risk of BC [14,47]. In the literature, oral contraceptive use is a well-established risk factor for BC [5,10,12]. Studies have indicated the risk increase only during or after recent use: Recent use of oral contraceptives was associated with an increased risk of the disease among young women [48]. An observational study conducted for more than four decades in the United Kingdom showed that the risk of BC decreased approximately five years after discontinuation of the use of oral contraceptives [49].

The results indicated that first gestation <20 years reduced risk of BC among parous women. To the best of our knowledge so far there existed only one Brazilian study that indicated an association between age at first gestation and BC risk: A case-control study of gestational BC conducted in Rio de Janeiro, indicated an increased risk of disease among women aged >30 years [18]. In a recent British cohort study first gestation <20 years increased long-term risk of BC compared to the first gestation at any older age [5]. In a previous Norwegian cohort study authors estimated a 5.0% risk increase per five-year increase in age [50]. A recent combined Norwegian-Danish cohort study attributed a decreased risk of 5.0% to first gestation <30 years and did not identify any risk reduction after this age-threshold [51].

Data of the present study group also indicated a decreased BC risk for parous post-menopause women, whereas parous pre-menopause women had an increased risk compared to nulliparous ones. In a pooled analysis of 15 prospective studies increased risk of BC peaked five years after birth and turned from positive to negative 24 years after birth [52]. For parous women of the present study group this could mean that parity exceeded its protective effect only among post-menopause women because of an increased time interval between last pregnancy and the study, whereas among pre-menopause women the risk increase remained dominant. Other reproductive variables did not show significant heterogeneous distributions.

This study had several limitations. Low number of data generally leads to lower resolution and therefore may have obscured significant associations between BC, respectively TNBC and risk factors. The low number of data may also be the reason why present data did not indicate a difference among pre and post- menopause women regarding the association of obesity and overweight with BC risk. The study established an overall positive association between use of oral contraceptives and BC risk, but important data about the time interval between last use of oral contraceptives and disease diagnosis were missing. Similar, in the case of alcohol consumption data about exact quantities of intake were missing. The study included patients who received diagnosis of disease within the last three years. Therefore, another limitation of the present study may have been recall biases of interviewed women and information about risk factors may have been confounded. Especially in the case of family history it is possible that controls did not recall the variable so exactly like the patients, leading to a bias. Furthermore, a selection bias of controls and patients cannot be excluded.

## **5. Conclusion**

The present study indicated an increased risk of BC among a study group of women from Northeast Brazil, who had a family history, were obese, consumed alcohol and used contraceptives. Additionally, obesity was associated with an increased risk of the TNBC among these women. 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.

## **Authorship contributions**

KALG, AFAJ, CMCG, and LSSA participated in the planning of the study, conducted the interviews of cases and controls, sampled data of medical records, tabulated the data and revised the manuscript. ROR interviewed controls and revised the manuscript. MW performed the statistical analysis and framed the manuscript. All authors read and approved the final version of the manuscript.

## **Ethical consideration**

The data sampling protocol was reviewed and approved by the Brazilian National Ethics Research Committee (CAAE plataformaBrasil: 22358113.1.0000.5187). Written informed consent was obtained from each participant of the study.

#### **Credit authorship contribution statement**

Kedma Anne Lima Gomes: Conceptualization, Methodology, Writing- review & editing. Aline Ferreira de Araújo Jerônimo: Conceptualization, Methodology, Writing- review & editing. Clarissa Maria Cardoso Guimarães: Conceptualization, Methodology, Writing- review & editing. Raissa de Oliveira Ramos: Lorena Sofia dos Santos Andrade: Conceptualization, Methodology, Writing- review & editing. Mathias Weller: Conceptualization, Methodology, Formal analysis, Writing- Original draft.

#### **Declaration of competing interest**

Authors have no competing interests to declare.

#### **Acknowledgements**

We would like to thank all women who participated in this study. We would also like to thank the staff of the “Fundação Assistencial da Paraíba” and “Napoleão Laureano” public hospitals and health service centres who supported this study.

#### *Funding*

This work was funded by the Brazilian “Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)”.

#### **References**

1. World Health Organization. “WHO report on cancer: setting priorities, investing wisely and providing care for all” (2020).
2. C. Fitzmaurice, C. Allen, R.M. Barber, L. Barregard, Z.A. Bhutta, H. Brenner D.J. Dicker, O. Chimed-Orchir, R. Dandona L. Dandona 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 Oncology* 3 (4) (2017) 524-548.
3. Instituto Nacional de Câncer (INCA). “Estimativa 2020: Incidência de câncer no Brasil” (2020).
4. Instituto Nacional de Câncer (INCA). “Estimativa 2005: Incidência de câncer no Brasil” (2005).
5. K. Al-Ajmi, A. Lophatananon, W. Ollier, K.R. Muir. Risk of breast cancer in the UK biobank female cohort and its relationship to anthropometric and reproductive factors. *PLoS ONE* 13 (7) (2018) e0201097, doi.org/10.1371/journal.pone.0201097.

6. D.M. Parkin. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *Br. J. Cancer* 105(S2) (2011), doi:10.1038/bjc.2011.474. PMID: 22158314.
7. I.N. Olver. Prevention of breast cancer. *Med. J. Aust.* 205 (10) (2016) 475-479, doi: 10.5694/mja16.01007.
8. M. Costa, P. Saldanha. Risk Reduction Strategies in Breast. *Cancer Prevention. Eur J Breast Health* 13 (3) (2017) 103-112, doi: 10.5152/ejbh.2017.3583.
9. R.M. Tamimi, D. Spiegelman, S.A. Smith-Warner, M. Wang, M. Pazaris, W.C. Willett, A.H. Eliassen, D.J. Hunter et al. Population Attributable Risk of Modifiable and Nonmodifiable Breast Cancer Risk Factors in Postmenopausal Breast Cancer. *Am. J. Epidemiol* 184 (12) (2016) 884-893, doi:10.1093/aje/kww145.
10. W. Chaveepojnkamjorn, R. Thotong, P. Sativipawee, S. Pitikultang. Body Mass Index and Breast Cancer Risk among Thai Premenopausal Women: a Case-Control Study. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 18 (11) (2017) 3097-101, doi: 10.22034/APJCP.2017.18.11.3097.
11. M. Ellingjord-Dale, L. Vos, K.V. Hjerkind, A. Hjartåker, H.G. Russnes, S. Tretli, S. Hofvind, I. Dos-Santos-Silva, G. Ursin. 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.* 26 (12) (2017) 1736-1744, doi:10.1158/1055-9965.EPI-17-0611.
12. R. D. Nindrea, T. Aryandono, L. Lazuardi. Breast Cancer Risk from Modifiable and Non-Modifiable Risk Factors among Women in Southeast Asia: A Meta-Analysis. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 18 (12) (2017) 3201-3206, doi:10.22034/APJCP.2017.18.12.3201.
13. M. Pierobon, C.L. Frankenfeld. Obesity as a risk factor for triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res. Treat.* 137 (1) (2013) 307-14 doi: 10.1007/s10549-012-2339-3
14. A.L. Gomes, M.D. Guimarães, C.C. Gomes, I.G. Chaves, H. Gobbi, A.F. Camargos. Risk factors for breast cancer among pre- or post- menopausal women in Belo Horizonte, Brazil. *Gynecol. Obstet. Invest.* 52 (3) (2001) 173-9.
15. L.E. Inumaru, M.I.G.D. Quintanilha, E.A. da Silveira, M.M.V. Naves. Risk and protective factors for breast cancer in midwest of Brazil. *J. Environ. Public Health* (2012) 356851
16. R.F. Menezes, A. Bergmann, S.S. de Aguiar, L.C.S. Thuler. Alcohol consumption and the risk of cancer in Brazil: A study involving 203,506 cancer patients *Alcohol* 2015 49 (7) (2015) 747-51, DOI: 10.1016/j.alcohol.2015.07.001

17. D.H.P. Borghesan, C.M. Dell'Agnolo, A.A.F. Gravena, M.O. Demitto, T.C.R. Lopes, M.D.B. Carvalho, S.M. Pelloso. Risk Factors for Breast Cancer in Postmenopausal Women in Brazil. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 17 (7) (2016) 3587-3593, DOI: APJCP.2016.17.7.3587.
18. D.L.M. Monteiro, C.L. Nunes, N.C.P. Rodrigues, C.A. Antunes, E.M. Almeida, D.B.S. Barmpas, A.L. Caputo, A.J.B. Trajano. Factors associated with gestational breast cancer: case-control study. *Ciência&SaúdeColetiva*, 24 (6) (2019) 2361-2369, DOI: 10.1590/1413-81232018245.18392017
19. J.Z. Breyer, E.M. Wendland, N.L. Kops, M. Caleffi, L.S. Hammes. Assessment of potential risk factors for breast cancer in a population in Southern Brazil. *Breast Cancer Res. Treat.* 169 (1) (2018) 125-131, doi: 10.1007/s10549-017-4655-0.
20. A.A.F. Gravena, T.C.R. Lopes, M.O. Demitto, D.H.P. Borghesan, C.M. Dell'Agnolo, S.C.R. Brischiliari M.D.B. Carvalho, S.M.Pelloso. The Obesity and the Risk of Breast Cancer among Pre and Postmenopausal Women. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 19 (9) (2018) 2429-2436, doi:10.22034/APJCP.2018.19.9.2429.
21. J.C.M. Godinho-Mota, L.V. Gonçalves, L.R. Soares, J.F. Mota, K.A. Martins, I. Freitas-Junior, R. Freitas-Junior. Abdominal Adiposity and Physical Inactivity Are Positively Associated with Breast Cancer: A Case-Control Study. *BioMed Research International* (2018), DOI: <https://doi.org/10.1155/2018/4783710>.
22. N.L. Kops, M. Bessel, M. Caleffi, R.A. Ribeiro, E.M. Wendland. Body Weight and Breast Cancer: Nested Case-Control Study in Southern Brazil Affiliations. *Clin. BreastCancer* 18 (5) (2018) e797-e803, DOI: 10.1016/j.clbc.2018.04.014.
23. R. Vieira, J.S.S. Tobar, R. Dardes, L. Claudio, S. Thuler. Alcohol consumption as a risk factor of breast cancer development: A case-control study in Brazil. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 19 (3) (2018) 703-7, DOI: APJCP.2018.19.3.703.
24. J.C.M. Godinho-Mota, L.V. Gonçalves, J.F. Mota, L.R. Soares, R.M. Schincaglia, K.A. Martins, R. Freitas-Junior. Sedentary Behavior and Alcohol Consumption Increase Breast Cancer Risk Regardless of Menopausal Status: A Case-Control Study. *Nutrients* 11, (2019) 1871, doi:10.3390/nu11081871.
25. A.M.C. Silva, P.H.N. Campos, I.E. Mattos, S. Hajat, E.M. Lacerda, M.J.M. Ferreira. Environmental Exposure to Pesticides and Breast Cancer in a Region of Intensive Agribusiness Activity in Brazil: A Case-Control Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 16 (2019) 3951, doi:10.3390/ijerph16203951.

26. F.E.L. Lima, M.R.D.O. Latorre, M.J.C. Costa, R.M. Fisberg. Diet and cancer in Northeast Brazil: evaluation of eating habits and food group consumption in relation to breast cancer. *Cad. Saúde Pública* 24 (2008), 820-8.
27. G.S. Almeida, L.A.L. Almeida, G.M.R. Araujo, M. Weller. Reproductive Risk Factors Differ Among Breast Cancer Patients and Controls in a Public Hospital of Paraiba, Northeast Brazil. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 16 (7) (2015) 2959-2965, DOI: <http://dx.doi.org/10.7314/APJCP.2015.16.7.2959>
28. A.F.A. Jerônimo, M. Weller. Differential Association of the Lifestyle-Related Risk Factors Smoking and Obesity with Triple Negative Breast Cancer in a Brazilian Population. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 18 (6) (2017) 1585-1593, DOI:10.22034/APJCP.2017.18.6.1585.
29. A.C.M. Andrade, C.A. Ferreira Júnior, B.D. Guimarães, A.W.P. Barros, G.S. de Almeida, M. Weller. Molecular breast cancer subtypes and therapies in a public hospital of Northeastern Brazil. *BMC Women's Health* 14 (2014) 110.
30. F. M. Carvalho, L.M. Bacchi, K.M. Pincerato, M.V. de Rijn, C.E. Bacchi. Geographic differences in the distribution of molecular subtypes of breast cancer in Brazil. *BMC Women's Health* 14 (2014) 102.
31. World Health Organization (WHO). <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
32. H.R. Brewer, M.E. Jones, M.J. Schoemaker, A. Ashworth, A.J. Swerdlow. Family history and risk of breast cancer: an analysis accounting for family structure. *Breast Cancer Res. Treat.* 165 (2017) 193–200.
33. D. Braithwaite, D.L. Miglioretti, W. Zhu, J. Demb, A. Trentham-Dietz, B. Sprague, J.A. Tice, T. Onega, L.M. Henderson, D.S.M. Buist, et al. Breast Cancer Surveillance Consortium. Family History and Breast Cancer Risk Among Older Women in the Breast Cancer Surveillance Consortium Cohort. *JAMA Intern. Med.* 178 (4) (2018) 494-501, doi: 10.1001/jamainternmed.2017.8642
34. S. Cao, J. Zhou, Z. Zhu, F. Wei, W. Li, S. Lu. 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.* 173 (3) (2018) 647-55, doi:10.1007/s10549-018-5016-3.
35. K. Kerlikowske, C.C. Gard, J.A. Tice, E. Ziv, S.R. Cummings, D.L. Miglioretti. Risk factors that increase risk of estrogen receptor-positive and -negative breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 109 (5) (2016), doi: 10.1093/jnci/djw276.

36. X.R. Yang, J. Chang-Claude, E.L. Goode, F.J. Couch, H. Nevanlinna, R.L. Milne, M. Gaudet, M.K. Schmidt, A. Broeks, A. Cox et al. Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: A pooled analysis from the breast cancer association consortium studies. *J. Natl. Cancer Inst.* 103 (2011) 250-63.
37. F.Y. Chen, H.Y. Ou, S.M. Wang, Y.H. Wu, G.J. Yan, L.L. Tang. Associations between body mass index and molecular subtypes as well as other clinical characteristics of breast cancer in Chinese women. *Ther. Clin. Risk Manag.* 9 (2013) 131-7.
38. J. Horn, M.D.K. Alsaker, S. Opdahl, M.J. Engstrøm, S. Tretli, O.A. Haugen, A.M. Bofin, L.J. Vatten, B.O. Asvold. Anthropometric factors and risk of molecular breast cancer subtypes among postmenopausal Norwegian women. *Int. J. Cancer* 135 (2014) 2678-86.
39. E. V. Bandera, U. Chandran, C.C. Hong, M.A. Troester, T.N. Bethea, L.L. Adams-Campbell, C.A. Haiman, S.Y. Park, A.F. Olshan, C.B. Ambrosone et al. Obesity, body fat distribution, and risk of breast cancer subtypes in African American women participating in the AMBER Consortium. *Breast Cancer Res. Treat.* 150 (3) (2015) 655-66, doi: 10.1007/s10549-015-3353-z.
40. R.T. Falk, P. Mass, C. Schairer, J. Chatterjee, J.E. Mabie, C. Cunningham, S.S. Buys, C. Isaacs, R.G. Ziegler. Alcohol and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women: An Analysis of Etiological Heterogeneity by Multiple Tumor Characteristics. *Am. J. Epidemiol* 180 (7) (2014) 705-717, doi:10.1093/aje/kwu189.
41. S. Jung, M. Wang, K. Anderson, L. Baglietto, L. Bergkvist, L. Bernstein, P.A. van den Brandt, L. Brinton, J.E. Buring. Alcohol consumption and breast cancer risk by estrogen receptor status: in a pooled analysis of 20 studies. *Int. J. of Epidemiol.* (2016) 916-928, doi: 10.1093/ije/dyv156.
42. H.J. Kim, S. Jung, A.H. Eliassen, W.Y. Chen, W.C. Willett, E. Cho. Alcohol Consumption and Breast Cancer Risk in Younger Women According to Family History of Breast Cancer and Folate Intake. *Am. J. Epidemiol.* 186 (5) (2017) 524-531. doi:10.1093/aje/kwx137.
43. K.A. Hirko, Y.W. Chen, W.C. Willett, B.A. Rosner, S.E. Hankinson, A.H. Beck, R.M. Tamimi, A.H. Eliassen. Alcohol consumption and risk of breast cancer by molecular subtype: Prospective analysis of the nurses' health study after 26 years of follow-up. *Int. J. Cancer* 138 (2016) 1094-1101.



44. M. Gago-Dominguez, J.E. Castela, F. Gude, M.P. Fernandez, M.E. Aguado-Barrera, S.M. Ponte, C.M. Redondo, M.E. Castelo, A.N. Dominguez, V.M. Garzón, A. Carracedo and M.E. Martínez. Alcohol and breast cancer tumor subtypes in a Spanish Cohort. *SpringerPlus* 5 (39) (2016), DOI 10.1186/s40064-015-1630-2
45. G. Fagherazzi, A. Vilier, M.C. Boutron-Ruault, S. Mesrine, F. Clavel-Chapelon. Alcohol consumption and breast cancer risk subtypes in the E3N-EPIC cohort. *Eur. J. Cancer Prev.* 24 (3) (2015) 209-14. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000031.
46. M.L. Baglia, K.E. Malone, M.T.C. Tang, C.I. Li. Alcohol Intake and Risk of Breast Cancer by Histologic Subtype and Estrogen Receptor Status Among Women Aged 55 to 74 Years. *HORM. CANC* (2017) 8:211–218 DOI 10.1007/s12672-017-0297-2.
47. S. Tessarola, J.U. Beria, E. Tomasi, A.J.D. Barros. Contraceptivos orais e câncer de mama: estudo de casos e controles. *Rev. Saúde Pública* 35 (1) (2001) 32-38, doi:10.1590/S0034-89102001000100005.
48. S.A. Narod. Breast cancer in young women. *Nat Rev ClinOncol* 9 (8) (2012) 460-70, doi: 10.1038/nrclinonc.2012.102.
49. L. Iversen, S. Sivasubramaniam, A.J. Lee, S. Fielding, P.C. Hannaford. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: The Royal College General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J ObstetGynecol* 216 (6) (2017) 80.e1-580.e9, doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.002.
50. G. Albrektsen, I. Heuch, S. Hansen, G. Kvåle. Breast cancer risk by age at birth, time since birth and time intervals between births: exploring interaction effects. *British J. Cancer* 92 (2005) 167 – 175, doi:10.1038/sj.bjc.6602302.
51. A. Husby, J. Wohlfahrt, N. Øyen, M. Melbye. Pregnancy duration and breast cancer risk. *NATURE COMMUNICATIONS* 9 (2018) 4255, DOI: 10.1038/s41467-018-06748-3.
52. H.B. Nichols, M.J. Schoemaker, J. Cai, J. Xu, L.B. Wright, M.N. Brook, M.E. Jones, H.O. Adami, L. Baglietto, K.A. Bertrand et al. Breast Cancer Risk After Recent Childbirth: A Pooled Analysis of 15 Prospective Studies. *Ann. Intern. Med.* 170 (1) (2019) 22-30, doi: 10.7326/M18-132

**Table 1.** Clinic- histopathological characteristics of patients (N= 313) and the molecular subtypes of their tumours (N= 301).

		<b>All cases (N= 313)</b>	<b>Luminal A (N= 54)</b>	<b>Luminal B (N= 175)</b>	<b>Her2/NEU+ (N= 29)</b>	<b>TN (N= 43)</b>	<b>p</b>
KI67	Mean	36.8 (SD= 25.8)	7.1 (SD= 3.2)	40.2 (SD= 21.2)	41.5 (SD= 27.3)	60.8 (SD= 25.5)	<0.001
		<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
Anatomic stage (TNM)	I	28 (9.9%)	12 (24.0%)	10 (6.2%)	3 (12.0%)	3 (7.7%)	0.016
	II	110 (38.9%)	18 (36.0%)	62 (38.0%)	9 (36.0%)	18 (46.2%)	
	III	107 (37.8%)	11 (22.0%)	69 (42.3%)	10 (40.0%)	16 (41.0%)	
	IV	38 (13.4%)	9 (18.0%)	22 (13.5%)	3 (12.0%)	2 (5.1%)	
	Missing	30	4	12	4	4	
Tumour grade	I	12 (4.1%)	6 (11.5%)	5 (3.0%)	1 (3.8%)	-	<0.001
	II	175 (60.6%)	41 (78.9%)	102 (62.2%)	13 (50.0%)	16 (39.0%)	
	III	102 (35.3%)	5 (9.6%)	57 (34.8%)	12 (46.2%)	25 (61.0%)	
	Missing	24	2	11	3	2	
Histological type	Ductal invasive	263 (84.0%)	45 (83.3%)	153 (87.4%)	19 (65.5%)	40 (93.0%)	0.024
	Lobular invasive	11 (3.5%)	5 (9.3%)	4 (2.3%)	2 (6.9%)	-	
	Mucinous invasive	7 (2.3%)	1 (1.8%)	3 (1.7%)	1 (3.5%)	1 (2.3%)	
	Others5	32 (10.2%)	3 (5.6%)	15 (8.6%)	7 (24.1%)	2 (4.7%)	

**Table 2.** Baseline characteristics for controls and cases, respectively the cases with known molecular subtype (All women: N= 301; Parous women: N= 261).

		<b>Control (N= 321)</b>	<b>Case (N= 313)</b>	<b>p</b>	<b>Luminal A (N= 54)</b>	<b>Luminal B (N= 175)</b>	<b>HER2 (N= 29)</b>	<b>TN (N= 43)</b>	<b>p</b>
Mean age		53.9 (SD=14.2)	54,9 (SD=12.3)	0.373	57.3 (SD=11.5)	54.4 (SD=12.2)	52.8 (SD=11.3)	56.4 (SD=14.5)	0.306
		<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>		<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
<b>All women</b>									
Age categories	<40 years	54 (59.3%)	37 (40.7%)	0.143	<b>1 (1.8%)</b>	21 (12.0%)	4 (13.8%)	<b>8 (18.6%)</b>	<b>0.010</b>
	40-59 years	163 (50.6%)	159 (49.4%)		28 (51.9%)	96 (54.9%)	16 (55.2%)	12 (27.9%)	
	≥60 years	104 (47.1%)	117 (52.9%)		25 (46.3%)	58 (33.1%)	9 (31.0%)	23 (53.5%)	
Menopause status	Positive	197 (61.4%)	224 (71.6%)	<b>0.004</b>	40 (74.1%)	124 (70.9%)	22 (75.9%)	30 (69.8%)	0.910
	Negative	124 (38.6%)	89 (28.4%)		14 (25.9%)	51 (29.1%)	7 (24.1%)	13 (30.2%)	
Age at menarche	<12 years	34 (10.6%)	45 (14.6%)	0.083	9 (17.3%)	16 (9.2%)	4 (14.3%)	<b>14 (32.6%)</b>	<b>0.001</b>
	≥12 years	287 (89.4%)	264 (85.4%)		43 (82.7%)	158 (90.8%)	24 (85.7%)	29 (67.4%)	
	Missing		4						
Nulliparity	Yes	48 (15.0%)	42 (13.4%)	0.330	6 (11.1%)	28 (16.0%)	4 (13.8%)	2 (4.7%)	0.248
	No	273 (85.0%)	271 (86.6%)		48 (88.9%)	147 (84.0%)	25 (86.2%)	41 (95.3%)	
Family history	Yes	70 (21.8%)	116 (37.1%)	<b>&lt;0.001</b>	28 (51.9%)	58 (33.1%)	10 (34.5%)	19 (44.2%)	0.073
	No	251 (78.2%)	197 (62.9%)		26 (48.1%)	117 (66.9%)	19 (65.5%)	24 (55.8%)	
BMI	Obesity	68 (21.2%)	91 (30.1%)	<b>0.011</b>	<b>9 (17.3%)</b>	55 (32.2%)	7 (25.0%)	<b>20 (48.8%)</b>	<b>0.021</b>
	Overweight	119 (37.1%)	115 (38.1%)		27 (51.9%)	61 (35.6%)	9 (32.1%)	14 (34.1%)	
	Normal	134 (41.7%)	96 (31.8%)		16 (30.8%)	55 (32.2%)	12 (42.9%)	7 (17.1%)	
	Missing		11						
Alcohol consumption	Yes	50 (15.6%)	90 (28.8%)	<b>&lt;0.001</b>	26 (48.1%)	47 (26.9%)	6 (20.7%)	10 (23.3%)	<b>0.009</b>
	No	270 (84.4%)	223 (71.2%)		28 (51.9%)	128 (73.1%)	23 (79.3%)	33 (76.7%)	
	Missing	1							
Ever smoked	Yes	91 (28.3%)	118 (37.7%)	<b>0.008</b>	25 (46.3%)	67 (38.3%)	10 (34.5%)	12 (27.9%)	0.308
	No	230 (71.7%)	313 (62.3%)		29 (53.7%)	108 (61.7%)	19 (65.5%)	31 (72.1%)	
Contraceptive use	Yes	125 (38.9%)	199 (63.6%)	<b>&lt;0.001</b>	37 (68.5%)	111 (63.4%)	20 (69.0%)	24 (55.8%)	0.561
	No	196 (61.1%)	114 (36.4%)		17 (31.5%)	64 (36.6%)	9 (31.0%)	19 (44.2%)	
<b>Parous women</b>									
		<b>Control</b>	<b>Case</b>	<b>p</b>	<b>Luminal A</b>	<b>Luminal B</b>	<b>HER2</b>	<b>TN</b>	<b>p</b>

		(N= 273)	(N= 271)		(N= 48)	(N= 147)	(N= 25)	(N= 41)	
		N (%)	N (%)		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	
First gestation	<20 years	109 (39.9%)	94 (35.1%)	0.467	15 (31.3%)	55 (37.7%)	6 (24.0%)	15 (38.5%)	0.615
	20 – 29 years	130 (47.6%)	141 (52.6%)		27 (56.2%)	71 (48.6%)	17 (68.0%)	21 (53.8%)	
	≥30 years	34 (12.5%)	33 (12.3%)		6 (12.5%)	20 (13.7%)	2 (8.0%)	3 (7.7%)	
	Missing		3						
Reproductive phase	≤10 years	208 (76.2%)	188 (70.2%)	0.021	37 (77.1%)	103 (70.6%)	16 (64.0%)	25 (64.1%)	0.669
	11 – 20 years	47 (17.2%)	70 (26.1%)		9 (18.7%)	39 (26.7%)	8 (32.0%)	11 (28.2%)	
	>20 years	18 (6.6%)	10 (3.7%)		2 (4.2%)	4 (2.7%)	1 (4.0%)	3 (7.7%)	
	Missing		3						
Number of children	1	65 (23.8%)	43 (15.9%)	0.023	9 (18.8%)	24 (16.4%)	3 (12.0%)	5 (12.2%)	0.634
	2-3	139 (50.9%)	136 (50.4%)		28 (58.3%)	70 (48.0%)	13 (52.0%)	19 (46.3%)	
	>3	69 (25.3%)	91 (33.7%)		11 (22.9%)	52 (35.6%)	9 (36.0%)	17 (41.5%)	
	Missing		1						
Breast feeding	Without	41 (15.0%)	37 (13.6%)	0.038	4 (8.3%)	24 (16.3%)	3 (12.0%)	4 (9.8%)	0.131
	1 – 6 month	68 (24.9%)	56 (20.7%)		14 (29.1%)	31 (21.1%)	1 (4.0%)	10 (24.4%)	
	7 – 24 month	108 (39.6%)	93 (34.3%)		15 (31.3%)	51 (34.7%)	7 (28.0%)	16 (39.0%)	
	≥25 month	56 (20.5%)	85 (31.4%)		15 (31.3%)	41 (27.9%)	14 (56.0%)	11 (26.8%)	

**Table 3.** Odds ratios (OR) and confidence intervals (95% CI) of single variables (1ORCRUDE) and a model of adjusted variables (2ORADJUSTED). Regression analysis was performed for all women, based on 313 cases and 321 controls, 271 and 273 parous cases and controls, 88 and 124 pre-menopause, respectively, 221 and 197 post-menopause cases and controls. The control served as reference group. Number (N) and percentages (%) are shown for analysis of single variables.

		Control	Case				
All women							
		N (%)	N (%)	<sup>1</sup> OR (95%CI)	P <sub>LRT</sub>	<sup>2</sup> OR (95%CI)	P <sub>LRT</sub>
Menopause status	Post	197 (61.4%)	224 (71.6%)	1.885* (1.21 – 2.94)	0.005		
	Pre	124 (38.6%)	89 (28.4%)	1			
Age at menarche	<12 years	34 (10.6%)	45 (14.6%)	1.474 (0.91 – 2.38)	0.111		

	≥12 years	287 (89.4%)	264 (85.4%)	1			
Family history	Yes	70 (21.8%)	116 (37.1%)	2.104* (1.48 – 2.99)	<0.001	1.776* (1.22 – 2.59)	0.003
	No	251 (78.2%)	197 (62.9%)	1		1	
BMI	Obesity	68 (21.2%)	91 (30.1%)	1.858* (1.23 – 2.80)	0.011	1.688* (1.08 – 2.63)	0.059
	Overweight	119 (37.1%)	115 (38.1%)	1.345 (0.93 – 1.94)		1.370 (0.92 – 2.04)	
	Normal	134 (41.7%)	96 (31.8%)	1		1	
Alcohol consumption	Yes	50 (15.6%)	90 (28.8%)	2.314* (1.56 – 3.44)	<0.001	2.210* (1.44 – 3.39)	<0.001
	No	270 (84.4%)	223 (71.2%)	1		1	
Ever smoked	Yes	91 (28.3%)	118 (37.7%)	1.509 (1.07 – 2.12)	0.018		
	No	230 (71.7%)	313 (62.3%)	1			
Contraceptive use	Yes	125 (38.9%)	199 (63.6%)	3.114*(2.22 – 4.37)	<0.001	2.989* (2.09 – 4.28)	<0.001
	No	196 (61.1%)	114 (36.4%)	1		1	
Nulliparity	Yes	48 (15.0%)	42 (13.4%)	0.888 (0.568 – 1.39)	0.603		
	No	273 (85.0%)	271 (86.6%)	1			
<b>Parous women only</b>							
Menopause status	Post	180 (65.9%)	189 (69.7%)	1.525 (0.94 – 2.46)	0.084		
	Pre	93 (34.1%)	82 (30.3%)	1			
Age at menarche	<12 years	26 (9.5%)	39 (14.5%)	1.586 (0.93 - 2.70)	0.087		
	≥12 years	247 (90.5%)	230 (85.5%)	1			
Family history	Yes	57 (20.9%)	104 (38.4%)	2.382* (1.63 – 3.49)	<0.001	2.005* (1.31 – 3.07)	0.001
	No	216 (79.1%)	167 (61.6%)	1		1	

BMI	Obesity	60 (22.0%)	86 (32.8%)	2.023* (1.30 – 3.14)	0.007	1.692* (1.03 – 2.77)	0.054
	Overweight	104 (38.1%)	98 (37.4%)	1.324 (0.89 – 1.98)		1.309 (0.84 – 2.05)	
	Normal	109 (39.9%)	78 (29.8%)	1		1	
Alcohol consumption	Yes	33 (12.1%)	80 (29.5%)	3.040* (1.94 – 4.77)	<0.001	2.638* (1.60 – 4.35)	<0.001
	No	239 (87.9%)	191 (70.5%)	1		1	
Ever smoked	Yes	86 (31.5%)	107 (39.5%)	1.476 (1.03 - 2.12)	0.035		
	No	187 (68.5%)	164 (60.5%)	1			
Contraceptive use	Yes	101 (37.0%)	187 (69.0%)	4.020* (2.78 – 5.82)	<0.001	3.803* (2.56 – 5.66)	<0.001
	No	172 (63.0%)	84 (31.0%)	1		1	
First gestation	<20 years	109 (39.9%)	94 (35.1%)	0.875 (0.50 – 1.52)	0.457		
	20 – 29 years	130 (47.6%)	141 (52.6%)	1.104 (0.65 – 1.89)			
	≥30 years	34 (12.5%)	33 (12.3%)	1			
Reproductive phase	≤10 years	208 (76.2%)	188 (70.2%)	1.530 (0.68 – 3.43)	0.016		
	11 – 20 years	47 (17.2%)	70 (26.1%)	2.618*(1.11 - 6.18)			
	>20 years	18 (6.6%)	10 (3.7%)	1			
Number of children	1	65 (23.8%)	43 (15.9%)	0.451* (0.27 – 0.76)	0.010		
	2-3	139 (50.9%)	136 (50.4%)	0.690 (0.46 – 1.04)			
	>3	69 (25.3%)	91 (33.7%)	1			
Breast feeding	Without	41 (15.0%)	37 (13.6%)	0.603 (0.34 – 1.06)	0.040		
	1 – 6 month	68 (24.9%)	56 (20.7%)	0.544* (0.33 – 0.89)			
	7 – 24 month	108 (39.6%)	93 (34.3%)	0.570*(0.37 - 0.88)			

	≥25 month	56 (20.5%)	85 (31.4%)	1			
<b>Pre-menopause women</b>							
Age at menarche	<12 years	17 (13.7%)	13 (14.8%)	1.162 (0.53 - 2.56)	0.710		
	≥12 years	107 (86.3%)	75 (85.2%)	1			
Family history	Yes	23 (18.5%)	35 (39.3%)	2.916* (1.56 - 5.45)	<0.001	2.657* (1.36 - 5.20)	0.004
	No	101 (81.5%)	54 (60.7%)	1		1	
BMI	Obesity	27 (21.8%)	22 (25.6%)	1.588 (0.77 - 3.28)	0.218		
	Overweight	42 (33.9%)	36 (41.9%)	1.704 (0.90 - 3.23)			
	Normal	55 (44.3%)	28 (32.5%)	1			
Alcohol consumption	Yes	37 (30.6%)	31 (34.8%)	1.329 (0.74 - 2.40)	0.347		
	No	86 (69.4%)	58 (65.2%)	1			
Ever smoked	Yes	17 (13.7%)	19 (21.3%)	1.657 (0.80 - 3.42)	0.171		
	No	107 (86.3%)	70 (78.7%)	1			
Contraceptive use	Yes	64 (51.6%)	67 (75.3%)	3.061*(1.67 - 5.63)	<0.001	2.933* (1.53 -5.63)	<0.001
	No	60 (48.4%)	22 (24.7%)	1		1	
Nulliparity	Yes	93 (75.0%)	82 (92.1%)	3.900 (1.63 - 9.36)	<0.001	4.158* (1.65 - 10.49)	0.001
	No	31 (25.0%)	7 (7.9%)	1		1	
<b>Post-menopause women</b>							
Age at menarche	<12 years	17 (8.6%)	32 (15.6%)	1.672 (0.89- 3.13)	0.103		
	≥12 years	180 (91.4%)	189 (84.4%)	1			
Family history	Yes	47 (23.9%)	81 (36.2%)	1.853* (1.21 - 2.85)	0.004	1.608 (1.00 - 2.59)	0.050

	No	150 (76.1%)	143 (63.8%)	1		1	
BMI	Obesity	41 (20.8%)	69 (31.9%)	2.022* (1.22 - 3.37)	0.021		
	Overweight	77 (39.1%)	79 (36.6%)	1.226 (0.78 - 1.94)			
	Normal	79 (40.1%)	68 (31.5%)	1			
Alcohol consumption	Yes	13 (6.6%)	59 (26.3%)	4.998* (2.64 - 9.46)	<0.001	4.153* (2.13 - 8.11)	<0.001
	No	184 (93.4%)	165 (73.7%)	1		1	
Ever smoked	Yes	74 (37.6%)	99 (44.2%)	1.372 (0.92 - 2.04)	0.116		
	No	123 (62.4%)	125 (55.8%)	1			
Contraceptive use	Yes	61 (31.0%)	132 (58.9%)	3.059 (2.02 - 4.64)	<0.001	3.190* (2.05 - 4.96)	<0.001
	No	136 (69.0%)	92 (41.1%)	1		1	
Nulliparity	Yes	17 (8.6%)	35 (15.6%)	0.491* (0.26 - 0.91)	0.021	0.357* (0.18 - 0.70)	0.002
	No	180 (91.4%)	189 (84.4%)	1		1	

\* $p \leq 0.050$ . Abbreviations: SD= Standard deviation. <sup>1</sup>OR (95%CI); Adjusted for age as continuous variable. <sup>2</sup>OR (95%CI);- All women: Data was adjusted for menopause status, age at menarche, smoking and age as categorical variables; Parous women only: Data were adjusted for menopause status, age at menarche, smoking, number of children and age as categorical variables; Pre-menopause women: Data were adjusted for smoking and age as categorical variables; Post-menopause women: Data were adjusted for smoking and age as categorical variables and BMI as continuous variable. PLRT: valor de p para o teste da razão de verossimilhança.



**Table 4.** Odds ratio (OR) and confidence intervals (95%CI) of BC associated with alcohol consumption (drinking occasions) per month based on 309 cases and 321 controls.

	<b>Control</b>	<b>Case</b>		
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	<b><sup>1</sup>OR (95% CI)</b>	<b>p</b>
≥8 times/month	6 (1.9%)	24 (7.8%)	4.997* (2.00 – 12.51)	< 0.001
3-7 times/month	13 (4.0%)	37 (12.0%)	3.817* (1.96 – 7.43)	
1-2 times/month	30 (9.3%)	25 (8.1%)	1.266 (0.71 – 2.27)	
Never	272 (84.7%)	223 (72.2%)	1	

\*p <0.05. <sup>1</sup> Adjusted for menopause status and age as categorical variable.

**Table 5.** Odds Ratio (OR) and confidence interval (95% CI) of molecular subtypes shown for single variables<sup>1</sup> and in an adjusted model<sup>2</sup> (rows with grey underlying), based on 301 cases and 301 controls (all women), respectively, 261 and 273 parous cases and controls (parous women only). The control served as reference group. Number (N) and percentages (%) are shown for analysis of single variables.

		<b>Control (N= 321)</b>	<b>Case (N= 301)</b>	<b>Luminal A (N= 54)</b>	<b>Luminal B (N= 175)</b>	<b>HER2 (N= 29)</b>	<b>TNBC (N= 43)</b>	
		N (%)	N (%)	<b>OR (95% CI)</b>				<b>P<sub>LRT</sub></b>
<b>All women</b>								
Menopause status	Post <sup>1</sup>	197 (61.4%)	216 (71.8%)	1.511 (0.65 - 3.50)	1.967*(1.15 - 3.36)	4.262*(1.33- 13.69)	1.230 (0.50 - 3.04)	0.027
	Pre	124 (38.6%)	85 (28.2%)	1	1	1	1	
Age at menarche	<12 years <sup>1</sup>	34 (10.6%)	43 (14.5%)	1.942 (0.86 - 4.38)	0.862 (0.46 - 1.62)	1.348 (0.44 - 4.16)	4.542*(2.15 - 9.58)	0.001
	<12 years <sup>2</sup>			1.830 (0.71 - 4.73)	0.702 (0.36 - 1.37)	1.165 (0.36 - 3.75)	3.517*(1.58 - 7.83)	0.008
	≥12 years	287 (89.4%)	254 (85.5%)	1	1	1	1	
Family history	Yes <sup>1</sup>	70 (21.8%)	115 (38.2%)	3.843*(2.12 - 6.99)	1.775*(1.12 - 2.68)	0.994 (0.97 - 1.02)	2.826 (1.46 - 5.46)	<0.001
	Yes <sup>2</sup>			3.784*(1.90 - 7.52)	1.486 (0.96 - 2.31)	1.323 (0.54 - 3.26)	2.580*(1.27 - 5.23)	<0.001
	No	251 (78.2%)	186 (61.8%)	1	1	1	1	

BMI	Obesity <sup>1</sup>	68 (21.2%)	91 (31.2%)	1.085 (0.46 - 2.59)	1.969*(1.23 - 3.17)	1.167 (0.44 - 3.12)	5.550*(2.24 - 13.78)	0.001
	Obesity <sup>2</sup>			0.757 (0.29 - 2.01)	1.873*(1.13 - 3.11)	1.108 (0.39 - 3.13)	4.060*(1.58 - 10.42)	0.005
	Overw. <sup>1</sup>	119 (37.1%)	111 (38.0%)	1.880 (0.96 - 3.66)	1.248 (0.80 - 1.94)	0.850 (0.35 - 2.09)	2.236 (0.87 - 5.73)	0.001
	Overw. <sup>2</sup>			1.949 (0.90 - 4.22)	1.302 (0.82 - 2.07)	0.931 (0.37 - 2.38)	1.963 (0.75 - 5.13)	0.001
	Normal	134 (41.7%)	90 (30.8%)	1	1	1	1	
Alcohol consumption	Yes <sup>1</sup>	50 (15.6%)	89 (29.6%)	6.156*(3.25-11.67)	2.079*(1.31 - 3.30)	1.367 (0.52 - 3.56)	1.836 (0.84 - 4.03)	
	Yes <sup>2</sup>			7.079*(3.40-14.73)	1.768*(1.07 - 2.92)	1.250 (0.45 - 3.50)	1.767 (0.75 - 4.19)	<0.001
	No	270 (84.4%)	212 (70.4%)	1	1	1	1	
Ever smoked	Yes <sup>1</sup>	91 (28.3%)	114 (37.9%)	2.012*(1.10 - 3.67)	1.575*(1.06 - 2.35)	1.407 (0.62 - 3.22)	0.900 (0.44 - 1.85)	0.058
	No	230 (71.7%)	187 (62.1%)	1	1	1	1	
Contraceptive use	Yes <sup>1</sup>	125 (38.9%)	192 (63.8%)	4.561*(2.36 - 8.80)	3.043*(2.04 - 4.54)	3.686*(1.57 - 8.64)	2.378*(1.21 - 4.69)	<0.001
	Yes <sup>2</sup>			4.478*(2.09 - 9.58)	3.077 *2.02 - 4.69)	4.886*(1.92-12.44)	1.572 (0.77 - 3.22)	<0.001
	No	196 (61.1%)	109 (36.2%)	1	1	1	1	
Nulliparity	Yes <sup>1</sup>	48 (15.0%)	40 (13.3%)	0.767 (0.31 - 1.90)	1.145 (0.69 - 1.91)	0.944 (0.31 - 2.84)	0.298 (0.07 - 1.28)	0.307

	No	273 (85.0%)	261 (86.7%)	1	1	1	1	
<b>Parous women only</b>								
		<b>Control (N= 273)</b>	<b>Case (N= 261)</b>	<b>Luminal A (N= 48)</b>	<b>Luminal B (N= 147)</b>	<b>HER2 (N= 25)</b>	<b>TNBC (N= 41)</b>	
Menopause status	Positives <sup>1</sup>	180 (65.9%)	182 (69.7%)	1.329 (0.54 - 3.24)	1.509 (0.85 - 2.70)	3.127 (0.89 - 10.98)	0.997 (0.39 - 2.53)	0.306
	Negative	93 (34.1%)	79 (30.3%)	1	1	1	1	
Age at menarche	<12 years <sup>1</sup>	26 (9.5%)	38 (14.7%)	2.354*(1.01 - 5.47)	0.882 (0.44 - 1.79)	1.273 (0.35 - 4.63)	4.770*(2.17 - 10.50)	0.001
	<12 years <sup>2</sup>			2.055 (0.76 - 5.58)	0.710 (0.33 - 1.54)	1.264 (0.33 - 4.83)	3.823*(1.62 - 9.05)	0.007
	≥12 years	247 (90.5%)	221 (85.3%)	1	1	1	1	
Family history	Yes <sup>1</sup>	103 (39.5%)	254 (34.5%)	4.084*(2.16 - 7.73)	2.669*(1.34 - 5.31)	2.162 (0.91 - 5.16)	2.669*(1.34 - 5.31)	<0.001
	Yes <sup>2</sup>			3.968*(1.93 - 8.16)	1.794*(1.09 - 2.94)	1.464 (0.54 - 3.96)	2.382*(1.12 - 5.05)	0.002
	No	158 (60.5%)	254 (34.5%)	1	1	1	1	
BMI	Obesity <sup>1</sup>	60 (22.0%)	86 (33.9%)	1.150 (0.47 - 2.89)	2.200*(1.31 - 3.70)	0.989 (0.96 - 1.02)	6.042*(2.30 - 15.88)	0.001
	Obesity <sup>2</sup>			0.749 (0.28 - 2.02)	1.870*(1.06 - 3.31)	1.165 (0.39 - 3.51)	4.450*(1.63 - 12.13)	0.017

	Overw. <sup>1</sup>	104 (38.1%)	96 (37.8%)	1.781 (0.87 - 3.63)	1.307 (0.80 - 2.13)	1.296 (0.47 - 3.59)	2.268 (0.83 - 6.19)	0.001
	Overw. <sup>2</sup>			1.577 (0.71 - 3.53)	1.330 (0.78 - 2.26)	0.812 (0.28 - 2.34)	1.983 (0.71 - 5.54)	0.017
	Normal	109 (39.9%)	72 (28.3%)	1	1	1	1	
Alcohol consumption	Yes <sup>1</sup>	33 (12.1%)	79 (30.3%)	7.324*(3.68- 14.58)	2.858*(1.71 - 4.79)	1.334 (0.43 - 4.17)	2.445*(1.09 - 5.50)	<0.001
	Yes <sup>2</sup>			7.030*(3.24- 15.24)	2.304*(1.31 - 4.04)	1.212 (0.37 - 4.01)	2.344 (0.96 - 5.75)	<0.001
	No	239 (87.9%)	182 (69.7%)	1	1	1	1	
Smoking	Yes <sup>1</sup>	86 (31.5%)	103 (39.4%)	1.642 (0.87 - 3.11)	1.703*(1.11 - 2.61)	1.075 (0.44 - 2.65)	0.865 (0.42 - 1.80)	0.092
	No	187 (68.5%)	158 (60.6%)	1	1	1	1	
Contraceptive use	Yes <sup>1</sup>	101 (37.0%)	181 (69.3%)	6.173*(2.98- 12.81)	4.151*(2.66 - 6.48)	4.566*(1.79- 11.63)	2.670*(1.33 - 5.35)	<0.001
	Yes <sup>2</sup>			5.604*(2.52- 12.44)	4.024*(2.51 - 6.45)	6.336*(2.21- 18.18)	1.887 (0.89 - 3.98)	<0.001
	No	172 (63.0%)	80 (30.7%)	1	1	1	1	
First gestation	<20 years <sup>1</sup>	109 (39.9%)	91 (35.3%)	0.797 (0.29 - 2.22)	0.838 (0.44 - 1.59)	0.912 (0.18 - 4.75)	1.563 (0.43 - 5.73)	0.630
	20 – 29 <sup>1</sup>	130 (47.6%)	136 (52.7%)	1.201 (0.46 - 3.15)	0.913 (0.49 - 1.71)	2.183 (0.48 - 9.93)	1.834 (0.52 - 6.52)	
	≥30 years	34 (12.5%)	31 (12.0%)	Ref.	1	1	1	

Reproductive phase	≤10 years <sup>1</sup>	208 (76.2%)	181(70.1%)	1.758 (0.39–8.03)	2.043 (0.68 – 6.26)	1.232 (0.15 – 10.07)	0.690 (0.19 – 2.57)	0.148
	11 – 20 <sup>1</sup>	47 (17.2%)	67 (26.0%)	1.778 (0.35 – 9.06)	3.619*(1.13–11.61)	2.936 (0.34 – 25.27)	1.382 (0.34 – 5.55)	
	>20 years	18 (6.6%)	10 (3.9%)	1	1	1	1	
Number of children	1 <sup>1</sup>	65 (23.8%)	41 (15.8%)	0.963 (0.36 – 2.56)	0.415*(0.22 – 0.77)	0.295 (0.07 – 1.20)	0.300*(0.10 – 0.90)	0.052
	2-3 <sup>1</sup>	139 (50.9%)	130 (50.0%)	1.356 (0.63 – 2.94)	0.596*(0.37 – 0.96)	0.632 (0.25 – 1.61)	0.540 (0.26 – 1.14)	
	>3	69 (25.3%)	89 (34.2%)	1	1	1	1	
Breast feeding	Without <sup>1</sup>	41 (15.0%)	35 (13.4%)	0.337 (0.10 – 1.10)	0.834 (0.43 – 1.60)	0.300 (0.08 – 1.13)	0.472 (0.14 – 1.61)	0.027
	1 – 6 <sup>1</sup>	68 (24.9%)	56 (21.5%)	0.763 (0.34 – 1.72)	0.627 (0.35 – 1.13)	0.059*(0.01 – 0.46)	0.745 (0.30 – 1.88)	
	7 – 24 <sup>1</sup>	108 (39.6%)	89 (34.1%)	0.506 (0.23 – 1.11)	0.654 (0.39 – 1.10)	0.261*(0.10 – 0.69)	0.742 (0.32 – 1.71)	
	>24 month	56 (20.5%)	81 (31.0%)	1	1	1	1	

\*p ≤0.050. <sup>1</sup>Adjusted for age as continuous variable. <sup>2</sup>All women: Adjusted for menopause status, nulliparity, smoking and age as categorical variable; Parous women only: Adjusted for menopause status, smoking, number of children and age as categorical variables. PLRT: valor de p para o teste da razão de verossimilhança.







## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A associação dos fatores de risco com os subtipos moleculares do câncer de mama, principalmente os fatores considerados modificáveis foram evidenciados no presente estudo, corroborando com a literatura nacional e internacional. A história familiar e o uso de anticoncepcionais aumentaram a chance de CM 1,8 e 3,0 vezes. Mulheres obesas tiveram chance 4,0 vezes maior de ter CM em comparação com mulheres com peso normal. O consumo de álcool, acima de oito vezes por mês, foi associado a um aumento de 5,0 vezes na chance de doença. Entre 534 mulheres parturientes, o uso de contraceptivos aumentou a 6,3 vezes a chance de CM do subtipo HER-2. A obesidade aumentou a chance de CMTN 4,5 vezes em comparação com o subtipo A do luminal. O consumo de álcool aumentou a chance de CM do subtipo luminal A em 7,0 vezes (IC 95%: 3,24 – 15.24), em comparação com o subtipo TN. A obesidade e o consumo de álcool foram diferentemente associados ao TNBC em comparação com o subtipo A do luminal.

O conhecimento das características clínico-patológicas do câncer de mama em mulheres tem um impacto significativo na sobrevida específica da doença, afetado pelo diagnóstico tardio e, ocasionalmente, pela desconsideração aos fatores de risco já estabelecidos e os passíveis de modificação, agregando informações oportunas para o planejamento em saúde pública, especificando as deficiências dos sistemas e serviços atuais, visando traçar estratégias objetivas para a possibilidade de um programa de identificação e vigilância de populações de alto risco, através da relevância dos fatores de risco em muitos estudos realizados.

É necessário evidenciar e promover o conhecimento da obesidade, o consumo de álcool e o uso de anticoncepcionais como os principais fatores de risco identificados neste estudo, para toda a população, abordando a perspectiva de educação em saúde nas campanhas de prevenção, considerada como uma alternativa de baixo custo e de alta efetividade. Através do funcionamento dos serviços, os poderes sanitário e público podem incentivar a difusão de informações relativas à influência do comportamento e hábitos das mulheres por meio da qualificação e melhoria de instrumentos de controle e monitoramento das ações de prevenção e rastreamento de casos de CM.

Ante o exposto, sugere-se informatização dos serviços públicos de atendimento aos pacientes oncológicos, assim como definição de novas estratégias para captar os grupos que possuem um risco estabelecido para o CM, como o fator genético, por exemplo, e reforçar, em conjunto com a comunidade e gestão, medidas de monitoramento das ações de saúde, sintetizado culturalmente no mês de Outubro com a Campanha do Outubro Rosa.

## 8 MEMORIAL DESCRITIVO

Eu, Clarissa Maria Cardoso Guimarães, licenciada e Bacharel em Enfermagem pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB – 2018), em meu percurso acadêmico, despertei afeição pelas disciplinas de Patologia e Genética, especificamente Meses correntes, envolvida em um projeto de Extensão Universitária – Projeto “Passarinho” - voltado à assistência com crianças com câncer (2013-2016), seguido por participação em um Projeto Voluntário de Iniciação Científica (PIVIC) na área de Cuidados Paliativos (2016) e, pesquisa e extensão conjuntas na área de Saúde da Mulher (2017) no Projeto de Extensão “Prevenindo o Câncer de Mama e de Colo Uterino em Unidade de Saúde da Família”; dando continuidade à afeição pela temática com a elaboração do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC ), realizado com as familiares e acompanhantes de pacientes oncológicas em tratamento para Câncer de Mama no Hospital Napoleão Laureano/ João Pessoa.

Ao entrar para o Mestrado em Saúde Pública no ano de 2019, recebi a oportunidade de desenvolver a pesquisa junto ao grupo de pesquisa “Epidemiologia e Genética de Câncer”, na área da saúde pública e enfoque em fatores de risco para o câncer de mama também, abordando os subtipos moleculares da doença como desafio e continuidade de pesquisas anteriores, um tema pouco explorado na nossa região.

## REFERÊNCIAS

- 2029: ano em que o câncer será a primeira causa de morte no Brasil.** [periódico on line]. Disponível em: <https://observatoriodeoncologia.com.br/2029-ano-em-que-o-cancer-sera-a-primeira-causa-de-morte-no-brasil/>. Acesso em: Dez/2019
- 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.
- ALMEIDA GS, ALMEIDA LAL, ARAÚJO GMR, WELLER M. **Reproductive Risk Factors Differ Among Breast Cancer Patients and Controls in a Public Hospital of Paraiba, Northeast Brazil.** Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP. 2015; 16(7): 2959-65. doi: 10.7314/APJCP.2015.16.7.2959.
- AMAN, N. A.; DOUKOURE, B.; KOFFI, K. D.; KOUÏ, B. S.; TRAORE, Z. C.; KOUYATE, M.; TOURE, I.; EFFI, A. B. **“Immunohistochemical Evaluation of Ki-67 and Comparison with Clinicopathologic Factors in Breast Carcinomas.”** Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP. Vol. 20,1 73-79. 25 Jan. 2019, doi:10.31557/APJCP.2019.20.1.73 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6485584/>
- ANDRADE, SAF. **Câncer de mama: um problema de Saúde Pública.** Revista UNILUS Ensino e Pesquisa. Vol 11, nº 23. Ano 2014. São Paulo. Disponível em: <http://revista.lusiada.br/index.php/ruep/article/view/169/u2014v11n23e169>
- 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](https://diretrizes.amb.org.br/_BibliotecaAntiga/cancer-de-mama-diagnostico-e-tratamento.pdf)>. Acesso em: 18 set. 2019
- DUGNO, M. L. G.; SOLDATELLI, J. S.; DALTOÉ, T.; ROSADO, J. O.; SPADA, P.; FORMOLO, F.. **Perfil do câncer de mama e relação entre fatores de risco e estadiamento clínico em hospital do Sul do Brasil.** Revista Brasileira de Oncologia Clínica. Vol. 10, no 36. Abril/maio/junho de 2014).
- BALIC, M.; THOMSEN, C.; WÜRSTLEIN, R.; GNANT, M.; HARBECK, N. St. **Gallen/Vienna 2019: A Brief Summary of the Consensus Discussion on the Optimal Primary Breast Cancer Treatment.** Breast Care, Basileia, v. 14, p. 103-110, 2019. Disponível em: <https://www.karger.com/Article/FullText/499931#>. Acesso em: 15 fev. 2020.
- Barnard, M.; Boeke, C.; Tamimi R. **Established breast cancer risk factors and risk of intrinsic tumor subtypes.** Biochim Biophys Acta. 2015 Aug;1856(1):73-85. doi: 10.1016/j.bbcan.2015.06.002. Epub 2015 Jun 10.
- BARBOSA, I. R.; SOUZA, D. L. B.; BERNAL, M. M.; Costa, I. C. C. **Mortalidade por câncer no Brasil: tendências temporais e previsões para o ano 2030.** Ciênc. saúde coletiva. Rio de Janeiro, v. 21, n. 1, p. 253-262, jan. 2016. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1413-81232016000100253&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1413-81232016000100253&lng=pt&nrm=iso) . Acesso em: 17 fev. 2020.

BRASIL. Ministério Da Saúde. PORTARIA Nº 1.008, DE 30 DE SETEMBRO DE 2015. **Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama.** Brasília, 30 set. 2015.

BRASIL. Ministério Da Saúde. PORTARIA CONJUNTA Nº 04, de 23 de janeiro de 2018. **Aprova as Diretrizes Diagnósticas e Terapêuticas do Carcinoma de Mama.** Brasília, 23 jan. 2018.

BRASIL. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012. **Aprova normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.** Brasília: Diário Oficial da União, 2013.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Consenso nacional de nutrição oncológica** / Coordenação Geral de Gestão Assistencial, Hospital do Câncer I, Serviço de Nutrição e Dietética; organização Nivaldo Barroso de Pinho. – 2. ed. rev. ampl. atual. – Rio de Janeiro: INCA, 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva [Internet]. **Estimativa 2005: incidência de câncer no Brasil. 2005** [cited 2020 Feb 5]. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/vigilancia/docs/portugal2005/estimativa%202005.pdf>

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. **Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil.** Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf>. Acesso em 06 de março 2020.

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).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas em Oncologia**/Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde – Brasília: Ministério da Saúde, 2014.

BRAY, F.; FERLAY, J.; SOERJOMATARAM, I.; SIEGEL, R. L.; TORRE, L. A.; JEMAL, A. **Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries.** CA Cancer J Clin, Atlanta, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018.

BULUT, N. Características histopatológicas: **Curso clínico dos subtipos de câncer de mama, dependendo do status do receptor de ER (+) (-) / PR (+) (-), receptor de câncer de mama - da biologia à medicina.** Phuc Van Pham, IntechOpen. Disponível em: <https://www.intechopen.com/books/breast-cancer-from-biology-to-medicine/histopathological-characteristics-clinical-course-of-breast-cancer-subtypes-depending-on-the-er-pr-r>. Acesso em: 09 fev. 2020.

CANDELARIA, N. R.; WELDON, R.; MUTHUSAMY, S.; NGUYEN-VU, T.; ADDANKI, S.; YOFFOU, P.-H.; KARABOGA, H.; BLESSING, A. M.; BOLLU, L. R.; MIRANDA, R. C.; LIN, C.-Y.. **Alcohol Regulates Genes that Are Associated with Response to Endocrine**

**Therapy and Attenuates the Actions of Tamoxifen in Breast Cancer Cells.** Plos One. 10: e0145061. PMID 26661278 DOI: 10.1371/journal.pone.0145061.

CANTINELLI, F. S.; CAMACHO, R. S.; SMALETZ, O.; GONSALES, B. K.; BRAGUITTONI, E.; RENNÓ, J. J. **A oncopsiquiatria no câncer de mama: considerações a respeito de questões do feminino.** Rev Psiquiatr Clín 2006;33(3):124-33.

CARVALHO, F. M.; BACCHI, L. M.; PINCERATO, K. M.; RIJN, M. V.; BACCHI, C. E. **Geographic differences in the distribution of molecular subtypes of breast cancer in Brazil.** BMC Womens Health, Inglaterra, V. 14, P. 102, 2014. Disponível em: 10.1186/1472-6874-14-102. Acesso em: 12 fev. 2020.

CARVALHO, J. B.; PAES, N. A. **Desigualdades socioeconômicas na mortalidade por câncer de mama em microrregiões do Nordeste brasileiro.** Rev. Bras. Saude Mater. Infant., Recife, v. 19, n. 2, p. 391-400, jun. 2019. Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1519-38292019000200391&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1519-38292019000200391&lng=pt&nrm=iso)>. acessos em 11 fev. 2020. Epub 22-Jul-2019. <http://dx.doi.org/10.1590/1806-93042019000200008>.)

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.

CENTRO DE INFORMAÇÕES SOBRE ÁLCOOL E SAÚDE. **Relatório Global sobre Álcool e Saúde – 2018.** São Paulo, 2020. [Internet]. Disponível em: <https://cisa.org.br/index.php/pesquisa/dados-oficiais/artigo/item/71-relatorio-global-sobre-alcool-e-saude-2018>

CEPAS, T. **Câncer como a primeira causa de morte nos municípios brasileiros. Observatório de oncologia.** [Periódico on line]. [acesso em 19 jan 2020]. Disponível em: <https://observatoriodeoncologia.com.br/cancer-como-a-primeira-causade-morte-nos-municipios-brasileiros-em-2015/>

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.

CINTRA, J. R. D. et al. **Perfil imuno-histoquímico e variáveis clinicopatológicas no câncer de mama.** Rev. Assoc. Med. Bras., São Paulo, v. 58, n. 2, p. 178-187, Apr. 2012. Available from <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0104-42302012000200013&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302012000200013&lng=en&nrm=iso)>. access on 05 Mar. 2020. <https://doi.org/10.1590/S0104-42302012000200013>.

CIRQUEIRA, M. B. et al. **Subtipos moleculares do câncer de mama.** Femina, v. 39, n. 10, p. 499-503, 2011.

COELHO, A. S.; SANTOS, M. A. S.; CAETANO, R. I.; PIOVESAN, C. F.; FIUZA, L. A.; MACHADO, R. L. D.; FURINI, A. A. C. **Predisposição hereditária ao câncer de mama e sua relação com os genes BRCA1 e BRCA2: revisão da literatura.** Revista Brasileira de Análises Clínicas. 12 de abril/2018. DOI: 10.21877/2448-3877.201800615

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. **Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence.** *The Lancet*. Published online August 29, 2019; [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31709-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31709-X).

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.

COPUR, M. S. **Universal Genetic Testing for All Breast Cancer Patients.** *Oncology (Williston Park)*. 2019 Aug 23;33(8):683731. PMID: 31469901.

CURIGLIANO, G.; BURSTEIN, H. J. **De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017.** *Ann Oncol.*, Detroit, v. 28, p. 1700–12, 2017. Disponível em: [https://www.researchgate.net/publication/318839552\\_Breast\\_Cancer\\_Disparities\\_Socioeconomic\\_Factors\\_versus\\_Biology](https://www.researchgate.net/publication/318839552_Breast_Cancer_Disparities_Socioeconomic_Factors_versus_Biology). Acesso em: 10 fev. 2020.

DE MACÊDO A. A. C.; FERREIRA J. C. A.; DANTAS, G. B.; PESSOA, B. A. W.; SARMENTO, A. G.; WELLER, M. **Subtipos e terapias moleculares de câncer de mama em um hospital público do nordeste do Brasil.** *BMC Saúde da Mulher*. 12 de setembro de 2014; 14: 110. doi: 10.1186 / 1472-6874-14-110)

DONG - MAN, Y. E.; QIANG, L.; TAO, Y.; HAO - TIAN, W.; YA - HONG, L.; WEN - QING, L. I. **Fatores clínicos e epidemiológicos associados ao câncer de mama e seus subtipos em mulheres do nordeste chinês.** *Cancer Medicine*. 23 de outubro de 2019. <https://doi.org/10.1002/cam4.2589>

DOS-SANTOS, S. I.; DE STAVOLA, B. L.; RENNA, N. L. J.; NOGUEIRA, M.C.; AQUINO, E. M.L.; BUSTAMANTE, T. M. T.; AZEVEDO E SILVA, G. **Ethnoracial and social trends in breast cancer staging at diagnosis in Brazil, 2001-14: a case only analysis.** *Lancet Glob Health*. 2019 Jun;7(6):e784-e797. doi: 10.1016/S2214-109X(19)30151-2. PMID: 31097280; PMCID: PMC6527520.

EFFI, A. B.; AMAN, N. A.; KOUI, B. S.; KOFFI, K. D.; TRAORE, Z. C.; KOUYATE, M. **Breast Cancer Molecular Subtypes Defined by ER/PR and HER2 Status: Association with Clinicopathologic Parameters in Ivorian Patients.** *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Korea*, v. 17, n. 4, p. 1973–1978, 2016. Disponível em: <https://doi.org/10.7314/apjcp.2016.17.4.1973>. Acesso em: 09 fev. 2020.

EISENBERG, A. L. A.; KOIFMAN, S. **Câncer de Mama: marcadores tumorais (revisão de literatura).** *Rev Bras de Cancerol*, Rio de Janeiro, v. 47, n. 4, p. 377-88, 2001. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-311337>. Acesso em: 05 fev. 2020.

ELLINGJORD-DALE, M.; VOS, L.; HJERKIND, K. V.; HJARTAKER, A.; RUSSNES, H. G.; TRETTLI, S.; HOFVIND, S.; SILVA, I. S.; URSIN, G. **Alcohol, Physical Activity, Smoking, and Breast Cancer Subtypes in a Large, Nested Case–Control Study from the Norwegian Breast Cancer Screening Program.** *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. Published OnlineFirst September 6, 2017; DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0611

FASCHING, P. A.; HEUSINGER, K.; HAEBERLE, L.; et al. **Ki67, chemotherapy response, and prognosis in breast cancer patients receiving neoadjuvant treatment.** *BMC Cancer* 11, 486 (2011). <https://doi.org/10.1186/1471-2407-11-486>

FEJERMAN, L.; ROMIEU, I.; JOHN, E. M.; LASCANO-PONCE, E.; HUNTSMAN, S.; BECKMAN, K. B.; PÉREZ-STABLE, E. J.; BURCHARD, E. G.; ZIV, E.; TORRES-MEJIA, G. **European Ancestry Is Positively Associated with Breast Cancer Risk in Mexican Women.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19 (4): 1074-1082.

FERNANDES, G. C.; MICHELLI, R. A.; GALVÃO, H. C.; PAULA, A. E.; PEREIRA, R.; ANDRADE, C. E.; FELICIO, P. S.; SOUZA, C. P.; MENDES, D. R.; VOLC, S.; BERARDINELLI, G. N.; GRASEL, R. S.; SABATO, C. S.; VIANA, D.V.; MAUAD, E. C.; SCAPULATEMPO-NETO, C.; ARUN, B.; REIS, R.M.; PALMERO, E. I. **Prevalence of BRCA1/BRCA2 mutations in a Brazilian population sample at-risk for hereditary breast cancer and characterization of its genetic ancestry.** *Oncotarget*. 2016 Dec 6;7(49):80465-80481. doi: 10.18632/oncotarget.12610. PMID: 27741520; PMCID: PMC5348334.10.3390/genes10020153. PMID: 30781715; PMCID: PMC6410045.

GARCIA, A. **Investigação dos fatores de risco para câncer de mama na cidade de Santos, SP.** Projeto de Mestrado apresentado na Universidade Católica de Santos para obtenção título de Mestre em Saúde Coletiva. Santos, 2015. Disponível em <http://biblioteca.unisantos.br:8181/bitstream/tede/1821/2/Adriana%20Garcia.pdf>.

GERDES, J.; SCHWAB, U.; LEMKE, H.; STEIN, H. **Production of a mouse monoclonal antibody reactive with a human nuclear antigen associated with cell proliferation.** *Int J Cancer*. 1983 Jan 15;31(1):13-20.

GOLDHIRSCH, A.; WOOD, W. C; COATES, A. S; GELBER, R. D.; THÜRLIMANN, B.; SENN, H.-J. **Strategies for subtypes-dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011.** *Ann Oncol* 2011; 22:1736–1747)

GOLDVASER, H.; GAL, O.; RIZEL, S.; HENDLER, D.; NEIMAN, V.; SHOCHAT, T.; SULKES, A.; BRENNER, B.; YERUSHALMI, R. **The association between smoking and breast cancer characteristics and outcome.** *BMC Cancer*. 2017 Sep 6;17(1):624. doi: 10.1186/s12885-017-3611-z. PMID: 28874120; PMCID: PMC5585941.

GOMES, K. A. L. **Associação diferencial dos fatores de risco para o câncer de mama entre mulheres na pré e pós-menopausa.** 2019. 91f. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública - PPGSP) - Universidade Estadual da Paraíba, Campina grande, 2019. Disponível em: <http://tede.bc.uepb.edu.br/jspui/handle/tede/3479>

IARC. **Monographs of Carcinogenic Risks to Humans and Handbooks of Cancer Prevention** (updated 13 June 2018). [Geneva]: WHO, 2018. Disponível em: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/07/OrganSitePoster.pdf>. Acesso em: 12 nov. 2019.



INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Agência Saúde. **Câncer de mama no Brasil: mortalidade está abaixo da média mundial.** Últimas notícias, Brasília, p. 1, 7 out. 2019. Disponível em: <https://saude.gov.br/noticias/agencia-saude/45879-cancer-de-mama-no-brasil-mortalidade-esta-abaixo-da-media-mundial>. Acesso em: 15 jan. 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **A situação do câncer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação.** / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. – Rio de Janeiro: INCA, 2019

IRWIN, M. L.; SMITH, A. W.; MCTIERNAN, A.; BALLARD-BARBASH, R.; CRONIN, K.; GILLILAND, F. D.; BAUMGARTNER, R. N.; BAUMGARTNER, K. B.; BERNSTEIN, L. **Influence of pre- and postdiagnosis physical activity on mortality in breast cancer survivors: the health, eating, activity, and lifestyle study.** *J Clin Oncol.* 2008;26(24):3958-64

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.

KABAT, G. C.; KIM, M. Y.; LEE, J. S.; HO, G. Y.; GOING, S. B.; BEEBE-DIMMER, J.; MANSON, J. E.; CHLEBOWSKI, R. T.; ROHAN, T. E. **Metabolic Obesity Phenotypes and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women.** *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017 Dec;26(12):1730-1735. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-17-0495. Epub 2017 Sep 22. PMID: 28939589; PMCID: PMC6986334.

KONG, X.; LIU, Z.; CHENG, R.; SUN, L.; HUANG, S.; FANG, Y.; WANG, J. **Variation in Breast Cancer Subtype Incidence and Distribution by Race/Ethnicity in the United States From 2010 to 2015.** *JAMA Netw Open.* 2020 Oct 1;3(10):e2020303. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.20303. PMID: 33074325; PMCID: PMC7573683.

LAUBY-SECRETAN, B.; SCOCCIANI, C.; LOOMIS, D.; BENBRAHIM-TALLAA, L.; BOUVARD, V.; BIANCHINI, F. et al. **Breast-cancer screening--viewpoint of the IARC Working Group.** *N Engl J Med [Internet].* 2015 [cited 2019 Sept 20]; 372 (24): 2353-8. doi: 10.1056/NEJMSr1504363

JONES, M. E.; SCHOEMAKER, M. J.; WRIGHT, L. B.; ASHWORTH, A.; SWERDLOW, A. J. **Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort.** *Breast Cancer Res.* 2017 Nov 22;19(1):118. doi: 10.1186/s13058-017-0908-4. PMID: 29162146; PMCID: PMC5698948.

LEE, K. L.; KUO, Y. C.; HO, Y. S.; HUANG, Y. H. **Triple-Negative Breast Cancer: Current Understanding and Future Therapeutic Breakthrough Targeting Cancer Stemness.** *Cancers (Basel).* 2019 Sep 9;11(9):1334. doi: 10.3390/cancers11091334. PMID: 31505803; PMCID: PMC6769912.

LEMOIS, L. L. P.; SOUZA, M. C.; MOREIRA, D. P.; ALMEIDA, P. H. R. F.; GODMAN, B.; VERGUET, S.; GUERRA JUNIOR, A. A.; CHERCHIGLIA, M. L. **Estágio no diagnóstico e sobrevida específica do estágio do câncer de mama na América Latina e no Caribe: revisão sistemática e metanálise.** Outubro 16, 2019. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224012>

MARTINS, K. A. et al . **Antropometria e perfil lipídico em mulheres com câncer de mama: um estudo caso-controle.** Rev. Col. Bras. Cir. Rio de Janeiro , v. 39, n. 5, p. 358-363, Oct. 2012 . Available from

<[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0100-69912012000500003&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0100-69912012000500003&lng=en&nrm=iso)>. access

on 17 Feb. 2020. <https://doi.org/10.1590/S0100-69912012000500003>.

MATOS, J. C.; PELLOSO, S. M.; CARVALHO, M. D. B. **Fatores associados à realização da prevenção secundária do câncer de mama no Município de Maringá, Paraná, Brasil.** Cad Saúde Pública. [Internet]. 2011 [cited 2019 Sept 19]; 27(5): 888-98. Available from: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2011000500007&lng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2011000500007&lng=en).

MOTTER, A. F.; PRETTO, A. D. B.; PASTORE, C. A.; CUNHA, L. R. da; BAMPI, S. R.; MOREIRA, A. N. **Avaliação do hábito de consumo de fibras alimentares e gorduras da dieta antes do diagnóstico de câncer de mama em pacientes da cidade de Pelotas-RS.** Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento [Internet]. 2016 [cited 2019 Sept 26]; 10(58): 171-9. Available from:

<http://www.rbone.com.br/index.php/rbone/article/view/433>

MUNHOZ, M. P.; OLIVEIRA, J. de; GONÇALVES, R. D.; ZAMBON, T. B.; OLIVEIRA, L. C. N. de. **Efeito do exercício físico e da nutrição na prevenção do Câncer.** Revista Odontológica de Araçatuba [Internet]. 2016 [cited 2019 Sept 20]; 37 (2): 09-16. Available from: <http://apcdaracatuba.com.br/revista/2016/08/trabalho5.pdf>

NEWMAN, L. A.; KALJEE, L. M. **Health Disparities and Triple-Negative Breast Cancer in African American Women: A Review.** JAMA Surgery. 2017 May 1;152(5):485-493. doi: 10.1001/jamasurg.2017.0005.

NOGUEIRA, T.R.; ARAÚJO, C. G. B.; CALDAS, D. R. C.; MACIEL, E. M.; MOURA E SILVA, M. C.; RODRIGUES, G. P. **Obesity and Breast cancer: Some scientific evidence and ways of interaction.** Research, Society and Development, v. 9, n. 4, e84942675, 2020 (CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409. Março de 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i4.2675> 1.

OBSERVATÓRIO DE ONCOLOGIA. [periódico on line]. **Dados e fatos sobre o câncer de mama.** Disponível em: <https://observatoriodeoncologia.com.br/dados-e-fatos-sobre-o-cancer-de-mama/>. Acesso em: 15 jan. 2020.

PEROU, C. M.; SORLIE, T.; EISEN, M. B.; RIJN, M. V.; JEFFREY, S. S.; REES, C. A. et al. **Molecular portraits of human breast tumours.** Nature, V. 406, P. 747–752, 2000. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/35021093>. Acesso em: 09 fev. 2020.

POLLEY, S.; HUANG, D.- B.; HAUENSTEIN, A. V.; FUSCO, A. J.; ZHONG, X.; VU, D.; SCHRÖFELBAUER, B.; KIM, Y.; HOFFMANN, A.; VERMA, I. M.; GHOSH, G.; HUXFORD, T. (2013). **A structural basis for IκB kinase 2 activation via oligomerization-dependent trans auto-phosphorylation.** PLoS biology, 11(6), e1001581. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1001581>.

PORTAL CÂNCER DE MAMA BRASIL. **Classificações do estadiamento do câncer de mama.** Portal Câncer de Mama Brasil, 2018. [Periódico on line]. Disponível em:

<https://www.cancerdemamabrasil.com.br/estadiamento-do-cancer-de-mama/>. Acesso em: 15 jan. 2020.

RAFFO, C. C.; HUBIE, D. P.; ZANINI, G. L.; ALDUL-HAK, L. P.; BOTOGOSKI, S. R. **Perfil histológico e imuno-histoquímico das pacientes com câncer de mama operadas no Hospital Santa Casa de Curitiba no período de 2014 e 2015.** Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo. 2017;62(3):139-45.

RÊGO, M.A.V. **Estudos caso-controle: uma breve revisão.** Gazeta Médica da Bahia, 2010. v.80, n.

SOROUSH, A.; FARSHCHIAN, N.; KOMASI, S.; IZADI, N.; AMIRIFARD, N.; SHAHMOHAMMADI, A. **The role of oral contraceptive pills on increased risk of breast cancer in iranian populations: a meta-analysis.** J Cancer Prev [Internet]. 2016 [cited 2018 Apr 28]; 21: 294-301. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5207615/>

SPARANO, J. A.; WANG, M.; ZHAO, F.; STEARNS, V.; MARTINO, S.; LIGIBEL, J. A.; PEREZ, E. A.; SAPHNER, T.; WOLFF, A. C.; SLEDGE, G. W.; WOOD, W. C.; FETTING, J. H.; DAVIDSON, N. E. **Obesity at diagnosis is associated with inferior outcomes in hormone receptor-positive operable breast cancer.** Cancer. 2012;118(23):5937-46

SILVA, P. A.; RIUL, S. S. **Câncer de mama: fatores de risco e detecção precoce.** Rev. Bras. Enferm, Brasília, v.64, n 6, p.1016-21, nov-dez 2011.

SCOCCIANI, C.; LAUBY-SECRETAN, B.; BELLO, P. Y.; CHAJES, V.; ROMIEU, I. **Female breast cancer and alcohol consumption: a review of the literature.** Am J Prev Med. 2014 Mar;46(3 Suppl 1):S16-25. doi: 10.1016/j.amepre.2013.10.031. PMID: 24512927.

SILVA, R. C. F. da. **Evidências científicas e análise comparada de programas de rastreamento: elementos para a discussão das condições essenciais para o rastreamento organizado do câncer de mama no Brasil.** [thesis]. Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Rio de Janeiro; 2012. Available at: [saudepublica.bvs.br/pesquisa/?lang=pt&q=au:%22Silva](http://saudepublica.bvs.br/pesquisa/?lang=pt&q=au:%22Silva). [Access in: Jan 01, 2020].

SIEGEL, S.; CASTELLAN, J. (2006). **Estatística Não - Paramétrica para as Ciências do Comportamento**, 2. Ed. Editora Penso.

SIMON, S. D.; BINES, J.; WERUTSKY, G.; NUNES, J. S.; PACHECO, F. C.; Segalla, J. G. et al. **Characteristics and prognosis of stage I-III breast cancer subtypes in Brazil: The AMAZONA retrospective cohort study.** The Breast, Lisboa, v. 44, p. 113-119, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.breast.2019.01.008> . Acesso em: 24 dez. 2019.

SUNG, H.; ROSENBERG, P. S.; CHEN, W.Q., et al. **Incidência de câncer de mama feminino entre populações asiáticas e ocidentais: mais semelhante do que o esperado .** J Natl Cancer Inst . 2015 ; 107.

TAKADA, K.; KASHIWAGI, S.; ASANO, Y.; GOTO, W.; KOUHASHI, R.; YABUMOTO, A.; MORISAKI, T.; FUJITA, H.; SHIBUTANI, M.; TAKASHIMA, T.; HIRAKAWA, K.; OHIRA, M. **The effect of smoking on biological change of recurrent breast cancer.** J Transl Med. 2020 Apr 5;18(1):153. doi: 10.1186/s12967-020-02307-x. PMID: 32248830; PMCID: PMC7132886.

TAMIMI, R. M.; SPIEGELMAN, D.; SMITH-WARNER, S. A.; WANG, M.; PAZARIS, M.; WILLETT, W. C., ELIASSEN, A. H., 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.

TEIXEIRA, A. K. S.; VASCONCELOS, J. L. A. **Perfil histopatológico de pacientes com diagnóstico de tumores malignos assistidos em um hospital de referência do Agreste Pernambucano**. *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, Rio de Janeiro, v. 55, n. 1, p. 87-97, fev. 2019 . Disponível em <[http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1676-24442019000100087&lng=pt&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442019000100087&lng=pt&nrm=iso)>. Acesso em 17 fev. 2020. Epub 09-Maio-2019. <https://doi.org/10.5935/1676-2444.20190002>.

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

WHITE, A.J.; D'ALUISIO, A.A.; NICHOLS, H. B.; DEROO, L. A.; SANDLER, D. P. **Breast cancer and exposure to tobacco smoke during potential windows of susceptibility**. *Cancer Causes Control*. 2017 Jul;28(7):667-675. doi: 10.1007/s10552-017-0903-1. Epub 2017 May 18. PMID: 28523418; PMCID: PMC5530373.

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 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. **Breast cancer: prevention and control**. Disponível em: <<http://www.who.int/cancer/detection/breastcancer/en/>>. Acesso em: 17 mai. 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO. **Cancer 2016**. Disponível em: <<http://www.who.int/cancer/en/>>. Acesso em: 30 jan. 2019.

WÜNSCH, F.V. **Consumo de bebidas alcoólicas e risco de câncer**. *REVUSP* [Internet]. 2013 [cited 17 Nov 2019]; (96): 37-6. Available from: <http://www.revistas.usp.br/revusp/article/view/52255>

## **APÊNDICES**

## APÊNDICE A – INSTRUMENTO PARA COLETA DE DADOS

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

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

Esta pesquisa, cujo tema: “**Fatores de Risco do Câncer de Mama em Pacientes do Hospital da Fundação Assistencial da Paraíba (FAP), em Campina Grande**”, desenvolvida pelo Prof. Dr. Mathias Weller<sup>1</sup>, locado no Programa de Pós Graduação em Saúde Pública da Universidade Estadual da Paraíba, possui como objetivo geral identificar fatores de risco entre casos de TN e os demais, busca suprir as necessidades de investigação regional, respeitando as características locais do Nordeste, visando comparar os resultados com estudos realizados nas demais regiões do Brasil.

Frente aos objetivos apresentados, solicitamos sua participação para responder um formulário e autorizar a disponibilização dos dados do prontuário médico e dos resultados deste estudo em eventos da área de saúde e educação e revistas científicas. Por ocasião da publicação dos resultados, sua privacidade será respeitada, ou seja, o nome ou qualquer outro elemento que possa identificá-la será mantido em sigilo, bem como os dados confidenciais a serem apresentados.

Informamos que essa pesquisa oferece como riscos previsíveis desconfortos psicológicos quanto ao regresso da patologia e, terá como benefício, contribuir com ações de cunho político esocial voltados para a conscientização dos riscos e medidas de prevenção da patologia. Contudo, segue em conformidade com a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (CNS).

Esclarecemos que a sua participação no estudo é voluntária, não sendo obrigada a fornecer informações e/ou colaborar com as atividades solicitadas pela Pesquisadora, respeitando o seu direito de desistir em qualquer momento da pesquisa, sem nenhum dano e/ou qualquer prejuízo na sua participação no grupo de pesquisa. Diante do exposto, agradecemos sua contribuição e, ao fim, uma devolutiva dos resultados finais será divulgada e estarão disponíveis para acesso público.

Esta pesquisa está identificada no Comitê de Ética em Pesquisa/ UEPB<sup>2</sup> por meio do Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) de nº 44529115.0.0000.5187.

Pelo presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, eu, \_\_\_\_\_, em pleno exercício dos meus direitos, concordo em participar da pesquisa e a publicação dos resultados. Declaro estar esclarecida e ciente dos objetivos, justificativa, risco e benefícios, bem como o direito de desistir em qualquer momento, sem que me traga prejuízo na participação deste estudo.

Li e concordo em participar como voluntária da pesquisa descrita acima, recebendo uma cópia deste documento.

Campina Grande,     /     / 20     .



Prof. Dr. Mathias Weller

\_\_\_\_\_  
Assinatura do Participante

<sup>1</sup>**Endereço do Pesquisador responsável:** Rua Maria de Lourdes Crispim Lima, 306 – Bairro Universitário, CEP 58429-090. Fone: (083) 9 9941-8090; 3333-1045. E-mail: [mathiasweller@uepb.edu.br](mailto:mathiasweller@uepb.edu.br)

<sup>2</sup> **Endereço do Comitê de Ética em Pesquisa:** Rua Baraúnas, 351 – Campus Universitário, Bodocongó/ Prédio Administrativo da Reitoria , 2º andar-Sala 229, CEP 58429-500. Fone: (83) 3315-3373. E-mail: [cep@uepb.edu.br](mailto:cep@uepb.edu.br)

**ANEXOS**

## ANEXO 1 - 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 Calcoó-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:

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.

#### Objetivo da Pesquisa:

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

Endereço: Av. das Bananas, 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

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 influências discretas 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 Barúas, 351- Campus Universitário  
Bairro: Bodocórego CEP: 58.109-759  
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: 2.201.071

**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: 2.201.071

CAMPINA GRANDE, 04 de Agosto de 2017

---

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







