



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA  
CAMPUS I – CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA  
MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA**

**MARIA CLARA AMORIM MESSIAS**

**FATORES PROTETIVOS E DE RISCO DO CÂNCER DE MAMA EM MULHERES  
ATENDIDAS NO ESTADO DA PARAIBA**

**CAMPINA GRANDE  
2025**

**MARIA CLARA AMORIM MESSIAS**

**FATORES PROTETIVOS E DE RISCO DO CÂNCER DE MAMA EM MULHERES  
ATENDIDAS NO ESTADO DA PARAIBA**

Dissertação apresentada à Coordenação do  
Curso de Mestrado em Saúde Pública da  
Universidade Estadual da Paraíba, como  
requisito parcial à obtenção do título de Mestra  
em Saúde Pública

**Linha de Pesquisa:** Condições e  
Determinantes do Processo Saúde Doença.

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

**CAMPINA GRANDE  
2025**

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto em versão 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.

M585f Messias, Maria Clara Amorim.

Fatores protetivos e de risco do câncer de mama em mulheres atendidas no estado da paraíba [manuscrito] / Maria Clara Amorim Messias. - 2025.

101 f. : il. color.

Digitado.

Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2025.

"Orientação : Prof. Dr. Mathias Weller, Departamento de Biologia - CCBS".

1. Neoplasias da mama. 2. Fatores de risco para o câncer de mama. 3. Epidemiologia. I. Título

21. ed. CDD 616.994

MARIA CLARA AMORIM MESSIAS

FATORES PROTETIVOS E DE RISCO DO CÂNCER DE MAMA EM MULHERES  
ATENDIDAS NO ESTADO DA PARAIBA

Dissertação apresentada à Coordenação do  
Curso de Mestrado em Saúde Pública da  
Universidade Estadual da Paraíba, como  
requisito parcial à obtenção do título de Mestra  
em Saúde Pública

**Linha de Pesquisa:** Condições e  
Determinantes do Processo Saúde Doença.

Aprovada em: 09/05/2025.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado eletronicamente por:

- **Mathias Weller** (\*\*\*.989.333-\*\*), em 28/05/2025 13:13:52 com chave beead1143bde11f093621a7cc27eb1f9.
- **Kedma Anne Lima Gomes** (\*\*\*.953.874-\*\*), em 28/05/2025 16:19:26 com chave ab59528c3bf811f0bdfc1a7cc27eb1f9.
- **Cícera Renata Diniz Vieira Silva** (\*\*\*.090.184-\*\*), em 28/05/2025 14:48:45 com chave 007410663bec11f0b3d12618257239a1.

Documento emitido pelo SUAP. Para comprovar sua autenticidade, faça a leitura do QRCode ao lado ou acesse [https://suap.uepb.edu.br/comum/autenticar\\_documento/](https://suap.uepb.edu.br/comum/autenticar_documento/) e informe os dados a seguir.

**Tipo de Documento:** Folha de Aprovação do Projeto Final  
**Data da Emissão:** 28/05/2025  
**Código de Autenticação:** 47ed0d



## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, em primeiro lugar, por me guiar para chegar até aqui nunca foi fácil, mas ele sempre esteve presente em cada momento! A minha mãe que sempre fez o possível e impossível pra nos dar a melhor educação e sempre incentivando a continuar na caminhada em busca dos estudos. Ao meu esposo, que durante todos esses anos esteve ao meu lado me falando para não desistir, sonhando junto comigo e me dando forças todos os dias! Muito obrigada por ser meu alicerce. Ao meu filho, que sem dúvidas é por ele que hoje estou aqui estudando e continuando!

Ao meu orientador, professor Dr. Mathias Weller, agradeço pela partilha de conhecimento, pela disponibilidade, respeito e compromisso. A professora e coordenadora do Programa de Pós-graduação em Saúde Pública, Dra. Danielle Franklin, por cada ensinamento repassado durante o mestrado, pela paciência e incentivo.

Aos professores do programa e em especial a Dra. Kedma Anne Lima Gomes, serei eternamente grata por tudo que você fez e faz por mim! Por cada ensinamento e por cada incentivo.

Aos (a) amigos (a) da turma do mestrado Carla Sousa, Marcos Garcia, Iran Alves, Rebeca Avelino, Sara Diniz por estarem do meu lado nos momentos mais difíceis. Desejo muito sucesso na caminhada de cada um.

Aos profissionais do Hospital da FAP, em especial Conceição e Carol, por todo apoio e estímulo durante as coletas dos dados. E em especial a todos os pacientes e acompanhantes do Hospital da FAP por fazerem essa pesquisa acontecer! Um grande abraço a todos.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

## RESUMO

**Introdução:** No Nordeste do Brasil, o câncer de mama (CM) feminino causa 10,75 óbitos por 100.000 mulheres. A região possui a terceira maior taxa de óbitos no Brasil. Ao mesmo tempo, a incidência de CM aumenta no Nordeste mais que em outras macrorregiões e, para o triênio 2023-2025, se aproxima de 15.690 novos casos. Estudos anteriores realizados na Paraíba geraram não apenas conhecimentos, mas também novas questões sobre fatores de risco e de proteção que agem na população local. O presente estudo objetivou Identificar os fatores protetivos e de risco do CM em mulheres atendidas no estado da Paraíba. **Métodos:** No presente estudo caso-controle, pacientes foram recrutados em um centro de referência de tratamento oncológico do estado de Paraíba. Dados de 116 casos e 232 controles foram obtidos de prontuários médicos e das entrevistas pessoais realizadas através de um questionário semiestruturado. Para quantificar associações entre fatores de risco e CM, foi aplicada a análise de regressão logística. Os resultados foram apresentados como razão de chance (RC), intervalos de confiança de 95% (ICs) e valores p dos testes de razão de verossimilhança. **Resultados:** A modelagem de regressão indicou que a obesidade e o sobrepeso aumentaram o risco geral de CM e o risco de todas as mulheres. O histórico familiar entre parentes de primeiro grau também aumentou o risco. O hábito de fumar aumentou o risco geral de CM em mulheres puérperas, pós-menopáusicas e pré-menopáusicas. A atividade física diminuiu o risco geral e o risco de mulheres na pós-menopausa, apresentando-se como fator protetor. A nuliparidade aumentou o risco geral e o risco de mulheres na pré-menopausa. Mulheres paridas que deram à luz para seu primeiro filho com idade <20 anos e um intervalo de nascimentos  $\leq 10$  anos, tiveram um reduzido risco de doença. **Conclusão:** O presente estudo indicou que fatores relacionados ao estilo de vida, reprodutivos e histórico familiar modificaram o risco de CM entre mulheres atendidas no estado da Paraíba. Uma das maiores limitações foi o baixo número de mulheres, isso impossibilitou de responder várias questões geradas em estudos anteriores. Assim, estudos multicêntricos com grupos maiores de pacientes e controles devem ser realizados para confirmar os achados atuais e identificar outros fatores de risco e suas respectivas interações.

**Palavras- Chaves:** neoplasias da mama; fatores de risco; epidemiologia.

## ABSTRACT

**Introduction:** In Northeastern Brazil, female breast cancer (BC) causes 10.75 deaths per 100,000 women. The region has the third highest death rate in Brazil. At the same time, the incidence of BC increases in the Northeast more than in other macroregions and for the triennium 2023-2025 it approaches 15,690 new cases. Previous studies carried out in Paraíba generated not only knowledge, but also new questions about risk and protective factors that age in the local population. The present study aimed to identify the protective and risk factors of BC in women treated in the state of Paraíba.. **Methods:** In the present case-control study, patients were recruited from a referral center for cancer treatment in the state of Paraíba. Data from 116 cases and 232 controls were obtained from medical records and from personal interviews conducted through a semi-structured questionnaire. To quantify associations between risk factors and BC, a logistic regression analysis was applied. The results were presented as odds ratios (ORs), 95% confidence intervals (CIs), and p-values from likelihood ratio tests. **Results:** Regression modeling indicated that obesity and overweight increased the overall risk of BC and the risk of all women. Family history among first-degree relatives also increased the risk. Ever smoking increased the overall risk of BC in postpartum, postmenopausal, and premenopausal women. Physical activity impaired the overall risk and the risk of postmenopausal women, presenting as a protective factor. Nulliparity increased the overall risk and the risk of premenopausal women. Women who gave birth to their first child at age <20 years and with a birth interval  $\leq 10$  years had a reduced risk of the disease. **Conclusion:** The present study indicated factors related to lifestyle, reproductive health, and family history that modified the risk of BC among women treated in the state of Paraíba. One of the major limitations of the present study was the small number of women. This made it impossible to answer the various questions raised in previous studies. Therefore, multicenter studies with larger groups of patients and controls should be performed to confirm the current findings and identify other risk factors and their respective interactions.

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

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1-** Taxas brutas e ajustadas\* de incidência por neoplasia maligna da mama, por 100 mil mulheres, estimadas para cada ano do triênio 2023-2025..... 13
- Figura 2-** Taxas de mortalidade por câncer de mama, ajustadas por idade pela população mundial, por 100 mil mulheres. Brasil e Regiões, 2000 a 2021 ..... 14
- Figura 3** – Classificação clínica do Câncer de Mama pelo Sistema TNM. .... 14
- Figura 4-** Estadiamento do CM a partir do sistema TNM ..... 15

## LISTA DE TABELAS

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tabela 1.</b> Características clínicas e histopatológicas dos 116 pacientes.....                                                                                                                                                                                                                                   | 32 |
| <b>Tabela 2.</b> Características de todas as 348 mulheres e 261 puérperas do grupo de estudo.....                                                                                                                                                                                                                     | 34 |
| <b>Tabela 3.</b> Características das 169 mulheres na pós e 158 na pré-menopausa.....                                                                                                                                                                                                                                  | 39 |
| <b>Tabela 4.</b> Razões de chances (OR) para chance de ter câncer de mama e intervalos de confiança de 95% (IC95%) de variáveis únicas (ORCRUDE) e ajustadas (OR AJUSTADA), são mostradas para todas as mulheres (N= 348) e mulheres que tiveram filhos (N= 261). Os controles serviram como grupo de referência..... | 43 |
| <b>Tabela 5.</b> Estratificação por status da menopausa .....                                                                                                                                                                                                                                                         | 48 |
| <b>Tabela 6.</b> Semelhanças e diferenças identificados no presente estudo e no estudo de Gomes (2022).....                                                                                                                                                                                                           | 55 |

## **LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS**

|      |                                          |
|------|------------------------------------------|
| AMB  | Associação médica brasileira             |
| CM-  | Câncer de mama                           |
| CMTN | Câncer de mama triplo negativo           |
| ECM  | Exame clínico da mama                    |
| FAP  | Fundação assistencial da Paraíba         |
| INCA | Instituto Nacional do Câncer             |
| IMC  | Índice de massa corporal                 |
| TNM  | Tumor-Nódulo-Metástase                   |
| IDH  | Índice de desenvolvimento humano         |
| UICC | União internacional do combate ao Câncer |

## **LISTA QUADROS**

|                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Quadro1-</b> Pesquisas sobre fatores de risco e proteção para CM no Brasil ..... | 23 |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|

## SUMÁRIO

|              |                                                                                  |           |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1</b>     | <b>APRESENTAÇÃO .....</b>                                                        | <b>11</b> |
| <b>2</b>     | <b>INTRODUÇÃO .....</b>                                                          | <b>12</b> |
| <b>2.1</b>   | <b>Epidemiologia .....</b>                                                       | <b>12</b> |
| <b>2.2</b>   | <b>Estadiamento do CM .....</b>                                                  | <b>14</b> |
| <b>2.3</b>   | <b>Recomendações para detecção precoce do CM .....</b>                           | <b>16</b> |
| <b>3</b>     | <b>REFERENCIAL TEORICO .....</b>                                                 | <b>18</b> |
| <b>3.1</b>   | <b>Fatores de risco .....</b>                                                    | <b>18</b> |
| <b>3.1.2</b> | <i>Fatores reprodutivos .....</i>                                                | <b>18</b> |
| <b>3.1.3</b> | <i>Histórico familiar .....</i>                                                  | <b>19</b> |
| <b>3.1.4</b> | <i>Fatores do estilo de vida .....</i>                                           | <b>20</b> |
| <b>3.1.5</b> | <i>Fatores protetivos: Amamentação e atividade física .....</i>                  | <b>21</b> |
| <b>3.2</b>   | <b>Pesquisas sobre CM no Brasil.....</b>                                         | <b>22</b> |
| <b>4</b>     | <b>OBJETIVOS.....</b>                                                            | <b>26</b> |
| <b>4.1</b>   | <b>Objetivo geral .....</b>                                                      | <b>26</b> |
| <b>4.2</b>   | <b>Objetivos específicos .....</b>                                               | <b>26</b> |
| <b>5</b>     | <b>HIPOTESES.....</b>                                                            | <b>29</b> |
| <b>6</b>     | <b>PROCEDIMENTOS METODOLOGICOS.....</b>                                          | <b>28</b> |
| <b>6.1</b>   | <b>Tipo de estudo.....</b>                                                       | <b>28</b> |
| <b>6.2</b>   | <b>Local e população.....</b>                                                    | <b>28</b> |
| <b>6.3</b>   | <b>Crítérios de inclusão e exclusão.....</b>                                     | <b>28</b> |
| <b>6.4</b>   | <b>Instrumento para coleta de dados.....</b>                                     | <b>29</b> |
| <b>6.5</b>   | <b>Análise estatística.....</b>                                                  | <b>30</b> |
| <b>6.6</b>   | <b>Aprovação pelo comitê de ética da UEPB.....</b>                               | <b>31</b> |
| <b>7</b>     | <b>RESULTADOS.....</b>                                                           | <b>32</b> |
| <b>7.1</b>   | <b>Estatística descritiva .....</b>                                              | <b>32</b> |
| <b>7.1.2</b> | <i>Dados sociodemográficos.....</i>                                              | <b>32</b> |
| <b>7.1.3</b> | <i>Todas as mulheres e mulheres com crianças.....</i>                            | <b>33</b> |
| <b>7.1.4</b> | <i>Estatística descritiva das mulheres na pré menopausa e pós menopausa.....</i> | <b>33</b> |
| <b>7.2</b>   | <b>Análise de regressão logística.....</b>                                       | <b>42</b> |
| <b>7.2.1</b> | <i>Regressão logística incluindo todas as mulheres e mulheres parosas.....</i>   | <b>42</b> |
| <b>7.2.2</b> | <i>Regressão logística incluindo as mulheres na pré e pós-menopausa.....</i>     | <b>47</b> |
| <b>8</b>     | <b>DISCUSSÃO .....</b>                                                           | <b>48</b> |
| <b>9</b>     | <b>CONCLUSÃO .....</b>                                                           | <b>58</b> |
|              | <b>REFERENCIAS .....</b>                                                         | <b>59</b> |
|              | <b>APÊNDICE A – TERMO DE CONCENTIMENTO .....</b>                                 | <b>70</b> |
|              | <b>ANEXO A – PARECER CEP.....</b>                                                | <b>70</b> |
|              | <b>ANEXO B –TERMO DE AUTORIZAÇÃO INSTITUCIONAL.....</b>                          | <b>72</b> |
|              | <b>ANEXO C –TERMO PARA ACESSAR ARQUIVOS.....</b>                                 | <b>73</b> |
|              | <b>ANEXO D –TERMOS PARA ACESSAR CENTROS DE SAÚDE .....</b>                       | <b>74</b> |
|              | <b>ANEXO E – QUESTIONARIO DA PESQUISA .....</b>                                  | <b>76</b> |
|              | <b>ANEXO F – ARTIGO SUBMETIDO A REVISTA.....</b>                                 | <b>80</b> |

## 1 APRESENTAÇÃO

Este projeto de pesquisa insere-se na linha de pesquisa —Condições e Determinantes do Processo Saúde-Doença, desenvolvida através do grupo de pesquisa —Epidemiologia e Genética do Câncer, vinculado ao Mestrado em Saúde Pública da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) que vem estudando sobre os fatores de risco para o CM, câncer colorretal e de próstata. O recente estudo caso-controle sobre CM, realizado pelo grupo e publicado na revista —Cancer Epidemiology (GOMES, 2022), abrangeu os dados de 313 pacientes do Hospital Fundação Assistencial da Paraíba (FAP) na cidade de Campina Grande e do Hospital Napoleão Laureano em João Pessoa. Esse estudo anterior gerou uma série de novas questões, como: O consumo de álcool foi identificado como fator de risco, mas a análise da relação entre dosagem e risco não foi realizada. O uso de anticoncepcional oral foi outro fator de risco identificado (GOMES, 2022). Na literatura científica, o risco é aumentado somente cinco anos depois do fim da aplicação. No estudo de Gomes e colegas (2022), o intervalo de tempo entre o último uso de anticoncepcionais e o diagnóstico do CM não foi registrado. A paridade aumentou o risco de CM. De fato, grandes estudos indicaram que a paridade aumenta o risco de CM durante um intervalo de 24 anos, com um pico de cinco anos, depois do último parto (GOMES, 2022). Depois deste intervalo de 24 anos, o risco de CM começa a diminuir. Como a maioria das mulheres tem CM numa idade depois dos 50 anos, a paridade em geral é um fator protetivo. No estudo de Gomes e colega (2022), o intervalo de tempo entre o último parto e o diagnóstico de CM não foi registrado. Em geral, o estudo revelou quase nada sobre fatores reprodutivos que modificam o risco de CM. Dessa forma, modificamos o questionário inicialmente proposto no estudo anterior para adequar-se a essas novas questões. Ademais, a presente dissertação resultou em um artigo científico que foi submetido à publicação na Revista Ciência & Saúde Coletiva (Anexo F).

## 2 INTRODUÇÃO

### 2.1 Epidemiologia

Em 2020, o impacto global do câncer revelou 19,3 milhões de novos casos registrados, destacando o CM como o mais incidente, com 2,3 milhões de novos diagnósticos (11,7%) (INCA, 2023). Nas últimas décadas, as taxas de incidência de CM têm aumentado na maioria dos países em desenvolvimento, especialmente nas regiões da América do Sul, Ásia e África. Em contrapartida, os países da América Latina e do Caribe apresentam incidência relativamente baixa quando comparados às taxas observadas na Europa e na América do Norte (Lemos, 2019).

Nos países desenvolvidos, como os Estados Unidos e as nações da Europa Ocidental, as taxas de incidência de CM permanecem altas, embora as taxas de mortalidade tenham diminuído devido ao diagnóstico precoce e aos avanços nos tratamentos disponíveis (Nunes et al., 2024). Já em muitos países de baixa e média renda, a incidência de CM cresce rapidamente, enquanto as taxas de mortalidade permanecem elevadas, principalmente em razão do diagnóstico tardio e do acesso limitado a serviços de saúde (Nunes et al., 2024). O principal desafio desses países é aprimorar a utilização dos recursos disponíveis e intensificar os esforços para tornar o controle do câncer mais eficiente (WHO, 2024).

No Brasil, o CM já é a principal causa de morte em cerca de 10% dos municípios, sendo que a maioria dessas localidades está situada em regiões mais desenvolvidas, onde o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) e a expectativa de vida são mais elevados (Cepas, 2019). Para o triênio de 2023 a 2025, estima-se que 73.610 novos casos de CM sejam diagnosticados no país, representando um risco de 66,54 casos por 100 mil mulheres (INCA, 2023). Excluindo os tumores de pele não melanoma, o CM feminino é o mais incidente no Brasil e em todas as regiões do território nacional (INCA, 2023).

A região Sudeste apresenta a maior taxa de incidência, com 84,46 casos por 100 mil mulheres, seguida pela região Sul, com 71,44 casos por 100 mil mulheres. No Centro-Oeste e no Norte, as taxas são de 57,28 e 24,99 casos por 100 mil mulheres, respectivamente. A região Nordeste apresenta taxas de incidência que vêm aumentando de forma consistente, passando de 40,36 casos por 100 mil mulheres no ano de 2018 para uma incidência de 52,20 casos por 100 mil mulheres para o triênio 2023-2025 (INCA, 2018; INCA, 2023). As taxas brutas de incidência representadas na (Figura 1) e o número estimado de novos casos são fundamentais para avaliar a magnitude da doença no país e para planejar ações de controle em âmbito local. O ajuste por idade, por sua vez, permite a comparação entre os estados,

eliminando o impacto das diferenças na composição etária das populações (INCA, 2023).

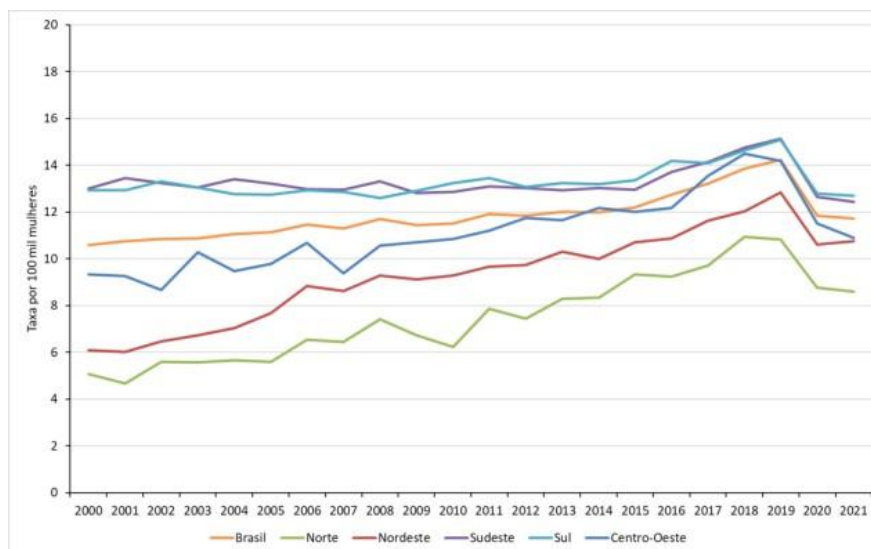
**Figura 1-** Taxas brutas e ajustadas\* de incidência por neoplasia maligna da mama, por 100 mil mulheres, estimadas para cada ano do triênio 2023-2025.

| Região / Unidade da Federação | Nº de casos   | Taxa bruta   | Taxa ajustada* |
|-------------------------------|---------------|--------------|----------------|
| <b>Região Norte</b>           | <b>2.410</b>  | <b>24,99</b> | <b>27,73</b>   |
| Acre                          | 100           | 22,21        | 26,20          |
| Amapá                         | 80            | 16,58        | 20,04          |
| Amazonas                      | 500           | 22,77        | 28,34          |
| Pará                          | 1.020         | 22,83        | 23,88          |
| Rondônia                      | 320           | 35,33        | 36,99          |
| Roraima                       | 70            | 22,09        | 27,73          |
| Tocantins                     | 320           | 38,58        | 35,72          |
| <b>Região Nordeste</b>        | <b>15.690</b> | <b>52,20</b> | <b>42,11</b>   |
| Alagoas                       | 690           | 39,23        | 34,89          |
| Bahia                         | 4.230         | 54,35        | 43,28          |
| Ceará                         | 3.080         | 63,92        | 54,13          |
| Maranhão                      | 1.060         | 28,76        | 28,29          |
| Paraíba                       | 1.180         | 55,40        | 41,37          |
| Pernambuco                    | 2.880         | 56,58        | 46,40          |
| Piauí                         | 860           | 50,31        | 41,89          |
| Rio Grande do Norte           | 1.140         | 61,61        | 50,11          |
| Sergipe                       | 570           | 46,42        | 42,11          |
| <b>Região Centro-Oeste</b>    | <b>4.950</b>  | <b>57,28</b> | <b>47,30</b>   |
| Distrito Federal              | 1.030         | 62,70        | 49,76          |
| Goiás                         | 1.970         | 52,74        | 45,63          |
| Mato Grosso                   | 1.040         | 57,70        | 47,51          |
| Mato Grosso do Sul            | 910           | 62,22        | 47,10          |
| <b>Região Sudeste</b>         | <b>39.330</b> | <b>84,46</b> | <b>52,83</b>   |
| Espírito Santo                | 900           | 42,20        | 32,94          |
| Minas Gerais                  | 7.670         | 69,80        | 49,28          |
| Rio de Janeiro                | 10.290        | 111,83       | 70,57          |
| São Paulo                     | 20.470        | 84,43        | 56,37          |
| <b>Região Sul</b>             | <b>11.230</b> | <b>71,44</b> | <b>41,06</b>   |
| Paraná                        | 3.650         | 60,76        | 41,06          |
| Rio Grande do Sul             | 3.720         | 62,67        | 36,60          |
| Santa Catarina                | 3.860         | 102,12       | 74,79          |
| <b>Brasil</b>                 | <b>73.610</b> | <b>66,54</b> | <b>41,89</b>   |

**Fonte:** Dados extraídos da Estimativa 2023: Incidência de Câncer no Brasil do INCA

Em relação aos óbitos, o Nordeste é a terceira região em número de óbitos por CM feminino (INCA, 2022). A taxa de mortalidade por CM ajustada por idade pela população mundial, foi 11,71 óbitos/100.000 mulheres, em 2021. As regiões Sudeste e Sul têm as maiores taxas (12,43 e 12,69 óbitos/100.000 mulheres, respectivamente), seguidas do Nordeste (10,75 óbitos/100.000 mulheres), Centro-Oeste (10,90 óbitos/100.000 mulheres) e Norte (8,59 óbitos/100.000 mulheres) (INCA, 2022). Tais taxas podem ser observadas na Figura 2.

**Figura 2-** Taxas de mortalidade por câncer de mama, ajustadas por idade pela população mundial, por 100 mil mulheres. Brasil e Regiões, 2000 a 2021



**Fonte:** INCA. Atlas de Mortalidade por Câncer.

É importante destacar que, em meio a um processo de transição demográfica e epidemiológica tardio e desigual vigente no Nordeste, a população feminina enfrenta o aumento do peso doença em um cenário com os mais baixos indicadores de desenvolvimento do Brasil (Rangel et al., 2023). Observa-se que na região as desigualdades da mortalidade por CM feminino estão associadas positivamente com as condições de vida refletidas em indicadores de educação, renda e condições do domicílio (Guimaraes et al., 2020). Acredita-se que no Nordeste o contexto regional e sobrecargas diárias das mulheres retardam o processo de autocuidado e adoção de estilo de vida equilibrado, devido às demandas externas e rotina de responsabilidades domésticas e profissionais o saber não implica diretamente, na prática do autocuidado, o qual inclui deveres individuais aprendidos ao longo da vida estimulados através da educação em saúde (Guimaraes et al., 2020).

## 2.2 Estadiamento do CM

O sistema de estadiamento mais utilizado para CM foi estabelecido pela União Internacional de Combate ao Câncer (UICC), em 1997, com base na classificação (TNM) onde T= Tumor; N= Nódulo e M= Metástase, permitindo estabelecer a extensão e a gravidade da doença. Portanto, se dá a partir de várias combinações provenientes do Sistema TNM, como é possível visualizar na figura 3 (AMB; CFM, 2001).

**Figura 3** – 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 do CM 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 na figura 4 (AMB; CFM, 2001).

**Figura 4-** Estadiamento do Câncer de Mama a partir do Sistema TNM

| COMBINAÇÕES DO SISTEMA TNM |            |            |    |
|----------------------------|------------|------------|----|
| <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 (Brasil, 2018).

### **2.3 Recomendações para Detecção precoce do CM**

As medidas de controle do CM no Brasil são relativamente recentes, tendo como marco histórico sua inclusão no Programa de Assistência Integral à Saúde da Mulher, implementado pelo Ministério da Saúde, em meados da década de 1980 (Brasil, 2020). As políticas, ações e programas desenvolvidos, em conjunto com a atenção básica, visam promover a saúde das mulheres, independentemente de fatores como raça, escolaridade ou renda, ampliando o acesso a informações e exames de diagnóstico (Silva et al., 2023).

A prevenção primária do CM é uma prioridade de saúde pública, com foco na promoção de um estilo de vida saudável, essencial para reduzir o risco da doença. O foco está em impedir a instalação do processo patológico, reduzindo o risco do aparecimento de novos casos de CM (INCA, 2020). Por meio da alimentação, nutrição, atividade física e gordura corporal adequadas, é possível reduzir o risco de desenvolver CM. Como medidas que podem contribuir para a prevenção primária da doença, estimula-se, portanto, praticar atividade física, manter o peso corporal adequado, adotar uma alimentação mais saudável e evitar o consumo de bebidas alcoólicas. Amamentar é também uma prática protetora e deve ser incentivada e realizada pelo maior tempo possível. Não fumar e evitar o tabagismo passivo também podem contribuir para reduzir o risco da doença (INCA, 2020).

No Brasil, o Ministério da Saúde estabelece as recomendações para a detecção precoce e o rastreamento da doença. O exame clínico das mamas (ECM) é recomendado anualmente para mulheres a partir de 50 anos e, em conjunto, a mamografia deve ser realizada a cada dois anos (Brasil, 2022). O programa de rastreamento desempenha um papel essencial na detecção precoce, envolvendo a mamografia e o exame clínico das mamas. Além disso, pode incluir exames bioquímicos, como marcadores tumorais e análises genéticas para identificar mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 (INCA, 2015). Essas estratégias são fundamentais para a prevenção secundária, visando identificar a doença em estágios iniciais, antes do surgimento de sintomas evidentes. Isso permite tratamentos mais eficazes e melhora as perspectivas de saúde e qualidade de vida das pacientes (Oliveira et al., 2019).

As Diretrizes para a Detecção Precoce do CM no país também ressaltam a importância das equipes multiprofissionais em todas as etapas do processo, desde a promoção da saúde e a

educação sobre o CM até o acompanhamento no pós-tratamento. Esse suporte integrado é crucial para assegurar melhores resultados no enfrentamento (Brasil, 2018). Entretanto, existem disparidades regionais na condução desses programas, sendo mais eficientes nas regiões Sul e Sudeste, que dispõem de uma melhor infraestrutura oncológica que incluem taxas de cobertura de mamografia mais elevadas, acesso aos serviços de saúde e melhor qualidade no tratamento (Carvalho; Paes, 2019). As disparidades regionais também estão presentes no Nordeste, com maiores dificuldades de acesso ao tratamento para as pacientes que vivem no interior dos estados. Além disso, os registros de morte tendem a ser melhores cobertos nas maiores cidades e capitais do Nordeste (Carvalho; Paes, 2019).

Diante do panorama exposto, dos estudos realizados pelo grupo de pesquisa —Epidemiologia e Genética do Câncer<sup>II</sup>, e da relevância apontada pela literatura científica sobre a investigação de fatores de risco e de proteção para CM, justifica-se a realização do presente estudo, a fim de esclarecer questões remanescentes citadas anteriormente e subsidiar estratégias de prevenção e detecção precoce mais precisas.

### 3. REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Fatores de risco

Diversos fatores de risco estão associados ao desenvolvimento do CM. Os principais fatores são aqueles relacionados às características reprodutivas, fatores de estilo de vida e predisposições genéticas (Breda, 2022). A vida reprodutiva desempenha um papel crucial, uma vez que a doença pode ser estrogênio-dependente, e aspectos dessa fisiologia influenciam diretamente seu surgimento. Estudos recentes têm relacionado a nuliparidade a um aumento geral do risco de CM (Nindrea, 2017; Poorolajal, 2021). Uma metanálise envolvendo 15 estudos, demonstrou que uma idade mais avançada no último parto, ajustada pela idade no primeiro parto, também eleva o risco de desenvolvimento da doença (Wu et al., 2020).

Entre os fatores relacionados ao estilo de vida, a obesidade e o sobrepeso destacam-se como fatores que aumentam o risco de CM em mulheres na pós-menopausa (Chaveepojnkamjorn, 2017; Hoxha, 2024). O tabagismo e o consumo de álcool também são fatores de risco bem estabelecidos, com evidências de uma relação diretamente proporcional entre o nível de exposição e a ocorrência de CM (Poorolajal, 2021; Jones, 2017; Scala, 2023). Por outro lado, a prática regular de atividade física é amplamente reconhecida como um fator protetor (Poorolajal, 2021; Dixon, 2022; Diao, 2023).

##### 3.1.2 Fatores reprodutivos

A menarca precoce, caracterizada pela primeira menstruação abaixo dos 12 anos de idade, e a menopausa tardia resultam em uma exposição cumulativa prolongada aos estrogênios, que possuem efeito proliferativo na dinâmica do ciclo celular do epitélio mamário (Kapil et al., 2014; Lukasiewicz et al., 2021). Uma meta-análise abrangente de 117 estudos mostrou que o risco de CM aumenta a cada ano de antecipação da menarca (CGHFBC, 2012). Esse risco, entretanto, é atenuado pelo aumento do índice de massa corporal (IMC) (CGHFBC, 2012). Dados de nove estudos de coorte indicaram que a cada ano adicional na idade da menarca, o risco de CM e de outros seis tipos de câncer diminui (Fuhrmann et al., 2021).

A menopausa tardia, definida como a cessação permanente da menstruação em idade avançada, também está associada a um maior risco de malignidade mamária, devido à exposição prolongada das células epiteliais aos estrogênios (Taylor et al., 2020; Obeagu, 2024). Uma meta-análise recente de 25 estudos revelou que, para cada ano de atraso na menopausa, o risco de CM aumenta em 3%, enquanto para cada ano de atraso na menarca e para cada parto adicional, o risco diminui em 5% e 10%, respectivamente (Sun, 2017).

Fatores reprodutivos, como nuliparidade e gravidez após os 30 anos, contribuem para o aumento do risco de CM devido à maior exposição ao estímulo estrogênico (Sorouch, 2016). Em contrapartida, a multiparidade e a precocidade da primeira gestação estão associadas à redução do risco, promovendo um efeito protetor significativo (Admoun, 2022; Mayrovitz, 2022; Kapil et al., 2014; Obeagu, 2024).

Estudos recentes indicam que a nuliparidade está associada ao aumento do risco geral de CM (Nindrea et al., 2017; Poorolajal et al., 2021). Uma meta-análise de 16 estudos de caso-controle e quatro estudos de coorte apontou a nuliparidade como fator de risco para subtipos de CM luminal (Li et al., 2021), enquanto uma meta-análise de 15 estudos demonstrou que a paridade reduz o risco desses subtipos (Lambertini et al., 2016). Um estudo de coorte norueguês sugeriu um efeito sinérgico entre nuliparidade e sobrepeso no aumento do risco de CM (Opdahl et al., 2011).

Em relação à exposição hormonal, estudos avaliaram a relação entre o uso de contraceptivos hormonais e risco de CM, obtendo-se um risco superior para mulheres adeptas a esse método (Sorouch, 2016; Bethea, 2015). Todavia, não há aumento do risco de CM em mulheres que cessaram o uso de anticoncepcionais orais há mais de 10 anos (Sun, 2017). Destaca-se que o estrogênio é um hormônio que está associado ao risco de CM, seja ele endógeno ou exógeno. Em vista disso, têm-se como principais fontes de estrogênio exógeno o uso de contraceptivos orais e a terapia de reposição hormonal (Dias, 2022).

### *3.1.3 Histórico familiar*

O histórico familiar em parentes de primeiro grau é um fator crucial para orientar adequadamente pacientes em busca de diagnóstico precoce de CM (Pantoja et al., 2022; Abdel-razeq et al., 2023). Segundo Buranelo (2021), mulheres com 70 anos ou mais apresentam maior risco de desenvolver CM quando há histórico da doença. Na literatura, o histórico familiar é amplamente reconhecido como um fator de risco estabelecido, sendo o risco proporcional ao número de parentes de primeiro grau afetados e à idade mais jovem no diagnóstico desses parentes (Pharaoh et al., 1997; CGHFB, 2001; Albright et al., 2019).

Além disso, mesmo parentes de segundo e terceiro graus podem estar associados a um risco aumentado de CM (Albright et al., 2019). Uma meta-análise recente envolvendo 76 estudos demonstrou que o histórico familiar de parentes de primeiro grau está relacionado a um risco cerca de duas vezes maior de CM em mulheres asiáticas (Wang et al., 2023). No Brasil, Caleffi et al (2010) realizaram um estudo de coorte prospectiva com mais de 3.000 mulheres em Porto Alegre, capital do Rio Grande do Sul. Os resultados apontaram uma alta

prevalência de CM entre mulheres com histórico familiar da doença, reforçando a importância do acompanhamento clínico dessas pacientes.

### *3.1.4 Fatores do estilo de vida*

O estilo de vida exerce uma influência significativa no desenvolvimento ou prevenção do CM. De acordo com Nogueira (2019), o padrão alimentar pró-inflamatório, característico da dieta ocidental, está positivamente associado à carcinogênese mamária. Essa dieta é marcada pelo consumo excessivo de pães, massas, carnes vermelhas e processadas, embutidos, produtos refinados e açúcares simples. Estudos de revisão apontam que o excesso de gordura corporal, definido por um Índice de Massa Corporal (IMC) superior a 30 kg/m<sup>2</sup>, pode levar a um estado inflamatório crônico e afetar os níveis de hormônios circulantes, como a insulina e os hormônios sexuais. Esse quadro está relacionado a uma maior morbimortalidade em pacientes com CM especialmente na pós-menopausa, quando os níveis de estrogênio encontram-se elevados (Kolak et al., 2017; Sun et al., 2017).

Evidências de estudos anteriores, assim como uma revisão recente que incluiu 64 estudos, reforçam que a obesidade e o sobrepeso aumentam o risco de CM (Chaveepojnkamjorn et al., 2011; Ellingjord-dale et al., 2017; Nindrea et al., 2017; Hoxha et al., 2024). Uma pesquisa realizada no Reino Unido destacou a obesidade e o sobrepeso como os fatores modificáveis mais importantes relacionados às doenças crônicas, principalmente devido ao impacto significativo no risco de CM (Parkin, 2011). Além disso, grandes estudos de coorte e meta-análises confirmaram que a obesidade e o sobrepeso aumentam o risco de CM exclusivamente entre mulheres na pós-menopausa, enquanto esse risco não foi observado em mulheres na pré-menopausa (Al-ajmi et al., 2018; Cao et al., 2018; Poorolajal et al., 2021).

O consumo de álcool e cigarros também se correlaciona à oncogênese dos tumores da mama. Quanto mais álcool for consumido ao longo da vida, maior tende a ser o risco de desenvolver CM, especialmente entre mulheres no período pós-menopausa (Donat-Vargas et al., 2021). Uma metanálise baseada em 53 estudos epidemiológicos indicou que a ingestão de 35-44 gramas de álcool por dia pode aumentar o risco de CM em 32%, com aumento de 7,1% no RR para cada 10 gramas adicionais de álcool por dia (Yi Sheng., et al, 2017). O consumo de álcool está associado a um risco aumentado de CM, mesmo com consumo moderado e independentemente do tipo de álcool ingerido (Castro, 2014).

O consumo de tabaco tem sido objeto de estudo quanto à sua relação com o risco de câncer de mama (CM). Embora alguns estudos ao longo do tempo tenham sugerido uma associação, os resultados ainda são inconclusivos e as evidências permanecem limitadas para

estabelecer uma relação definitiva (Guerrero et al., 2017). Uma meta-análise abrangendo 197 estudos de coorte, no entanto, associou o tabagismo ao aumento do risco de CM (Poorolajal et al., 2021). Outra meta-análise recente, envolvendo 169 estudos, identificou uma relação dose-resposta entre o tabagismo e o risco de CM em mulheres fumantes ativas, ex-fumantes e fumantes ocasionais (Scala et al., 2023).

Um estudo de coorte britânico revelou que o impacto do tabagismo como fator de risco é mais pronunciado em mulheres com histórico familiar de CM, em comparação com aquelas sem esse histórico (Jones et al., 2017). Luo et al. (2011) demonstraram que mulheres na pós-menopausa que fumam ou já fumaram têm até 16% mais probabilidade de desenvolver CM em relação às que nunca fumaram. Esse risco é maior naquelas que começaram a fumar em idade precoce, particularmente na adolescência ou no período perimenarca. Além disso, mulheres expostas ao fumo passivo durante a infância ou na idade adulta também apresentam maior risco de desenvolver CM (Luo et al., 2011; Jones et al., 2017). Estudos recentes reforçam a influência de variáveis como duração, frequência e idade de início do consumo de tabaco no risco de CM (Jones et al., 2017; Gram, 2022). O cigarro contribui para a formação de radicais livres, aumento da inflamação e desequilíbrio na resposta anti-inflamatória, favorecendo o desenvolvimento do CM (Zhou et al., 2023).

O sedentarismo também desempenha um papel relevante no risco de CM. Um estudo conduzido por Agostinho et al. (2019) com 200 mulheres em Araçatuba-SP revelou que 47% das participantes diagnosticadas com CM não praticavam atividades físicas regularmente ao longo da vida. A relação entre a inatividade física e as mortes por CM pode ser explicada pelos mecanismos biológicos que envolvem o excesso de hormônios sexuais circulantes, principalmente o estrogênio, que favorece o processo de carcinogênese. O exercício físico, ao reduzir significativamente os níveis desses hormônios, é um importante fator de proteção contra o CM (Silva et al., 2018).

### *3.1.5 Fatores protetivos: Amamentação e atividade física*

É importante destacar que a amamentação possui efeito protetor ao CM, por diminuição do estímulo hormonal, além de reduzir o sobrepeso da lactante (SOROUCH, 2016). Alguns estudos demonstraram efeito protetor, especialmente em mulheres que amamentaram por dois anos ou mais, com alta multiparidade (Rodríguez, 2013; Mayeta, 2013). Veloso (2022) enfatiza que a amamentação protege ao retardar a ovulação, reduzindo a produção de estrogênio e transformando a glândula mamária em tecido diferenciado. Estudos

corroboram que o maior tempo de amamentação e o maior número de filhos amamentados aumentam a proteção (Soares, 2019).

De acordo com Carmona (2019), a atividade física reduz o risco de CM e é considerada um fator protetor. Estilos de vida sedentários aumentam significativamente o risco de desenvolvimento do CM (Carmona, 2019). Evidências sugerem que o excesso de estrogênio produzido pelo tecido adiposo é um fator causal no surgimento de tumores mamários sensíveis a esse hormônio (Ledesma, 2019). Uma meta-análise conduzida por Poorolajal et al. (2021) reforçou a relação inversa entre atividade física e risco de CM. Dados do UK Biobank associaram maior tempo sedentário a um risco aumentado de CM, enquanto a prática regular de atividade física foi relacionada à redução desse risco (Dixon-Suen et al., 2022). Por fim, uma análise de dose-resposta recente envolvendo 98 estudos de coorte mostrou que a atividade física não apenas reduz o risco de CM, mas também de outros quatro tipos de câncer, evidenciando o papel essencial de um estilo de vida ativo na prevenção de doenças (Diao et al., 2023).

### **3.2 Pesquisas sobre CM no Brasil**

Estudos realizados em diversas regiões do Brasil estão elencados no Quando 1. O histórico familiar está associado a um aumento no risco de câncer de mama (CM) (Gomes, 2022; Giacomazzi, 2023; Gomes, 2001). No que diz respeito ao estilo de vida, a obesidade foi consistentemente identificada como um fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento de CM em estudos brasileiros (Silva; Replante, 2022; Agostinho, 2019; Guimarães, 2020). Pesquisas realizadas nos estados do Paraná e da Paraíba também corroboraram essa relação, associando obesidade e sobrepeso ao aumento do risco da doença (Borghesan, 2016; Gravena, 2018). Um estudo recente conduzido por Gomes e colaboradores (2022) no Nordeste do Brasil indicou um risco elevado de CM entre mulheres pós-menopáusicas obesas, especialmente para o subtipo TNCM.

Além disso, dados provenientes de estudos realizados nas regiões Sul e Centro-Oeste do Brasil indicaram que a prática de atividade física tem efeito protetor contra o CM, enquanto o sedentarismo foi associado a um aumento do risco (Gomes, 2022; Borghesan, 2016; Inumaru, 2012; Godinho-mota, 2019; Kops, 2018). Quanto ao tabagismo, pesquisas realizadas nessas mesmas regiões identificaram uma relação positiva entre o consumo de tabaco e o aumento do risco de CM (Giacomazzi, 2023; Godinho-mota, 2019).

Estudos brasileiros também investigaram fatores reprodutivos. Pesquisas realizadas nas regiões Centro-Oeste e Nordeste revelaram que pacientes diagnosticadas com CM

frequentemente apresentavam idade de menarca inferior a 12 anos (Almeida, 2015; Silva, 2019). Quanto à multiparidade, estudos realizados no Sul do Brasil apontaram um efeito protetor, destacando que mulheres com mais de dois filhos estavam mais protegidas contra o CM (Breyer, 2018; Rezende, 2023). De maneira similar, Almeida (2015) identificou um maior risco de CM em mulheres com apenas um filho, em comparação àquelas com dois ou mais filhos. No entanto, resultados recentes de um grupo de estudos realizados no Rio de Janeiro demonstraram que mulheres cuja primeira gravidez ocorreu após os 30 anos apresentaram maior risco de CM (Monteiro, 2019).

Um estudo quantitativo conduzido por Guimarães et al. (2020) em João Pessoa destacou aspectos importantes da história reprodutiva. Entre as participantes, predominavam mulheres que tiveram menarca aos 12 anos ou mais, engravidaram entre 18 e 23 anos e amamentaram por períodos superiores a seis meses. Além disso, muitas relataram uso de anticoncepcionais por mais de um ano, e uma parcela significativa não se encontrava no climatério, enquanto a minoria iniciou o período climatérico após os 50 anos, utilizando Terapia de Reposição Hormonal (TRH) para manejo dos sintomas da menopausa.

Estudos realizados nos estados do Pará e Fortaleza também indicaram que a maioria das mulheres diagnosticadas com CM relataram uso atual ou prévio de anticoncepcionais (Oliveira, 2020; Souza et al., 2017). É importante ressaltar que a exposição prolongada a estrogênios, sejam endógenos ou exógenos, constitui um fator de risco relevante para o CM. A menarca precoce e a menopausa tardia agravam esse risco devido ao prolongamento do período de exposição hormonal (Sorouch et al., 2016).

**Quadro 1-** Pesquisas sobre fatores de risco e proteção para CM no Brasil

|                                      |                |                                                    |                                                    |
|--------------------------------------|----------------|----------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| <b>SILVA;<br/>REPLANTE,<br/>2022</b> | Goiás          | Estudo retrospectivo<br>110 pacientes              | Obesidade e sobrepeso =<br>maior prevalência de CM |
| <b>AGOSTINHO,<br/>2019</b>           | São Paulo      | 200 mulheres<br>Pesquisa quantitativa              | Inatividade física =<br>Aumento do risco           |
| <b>GUIMARAES,<br/>2020</b>           | João<br>Pessoa | 152 mulheres<br>Estudo transversal<br>quantitativo | Maior prevalência<br>Sobrepeso e obesidade         |

|                        |                         |                              |                                                                |
|------------------------|-------------------------|------------------------------|----------------------------------------------------------------|
|                        |                         |                              | Anticoncepcionais=<br>Aumento do risco                         |
| GRAVENA,<br>2018       | Paraná                  | 100 casos X 400<br>controles | Pós menopausa=<br>Obesidade                                    |
| GOMES, 2022            | Pelotas                 | 230 casos X 231<br>controles | Atividade física= Protetor                                     |
| BORGHESAN,<br>2016     | Parana                  | 100 casos X 500<br>controles | Obesidade<br>Atividade física= protetor<br>Pós menopausa       |
| GIACOMAZZI,<br>2023    | Rio<br>Grande do<br>Sul | 311 casos X 554<br>controles | Historia familiar<br>Fumo<br>Reposição hormonal                |
| GODINHO-<br>MOTA, 2019 | Goiás                   | 197 casos X 344<br>controles | Álcool<br>Atividade física= Protetor<br>Pós menopausa=<br>Fumo |
| KOPS, 2018             | Porto<br>Alegre         | 75 controles X 159<br>casos  | Atividade física reduzida                                      |
| GODINHO-<br>MOTA, 2018 | Goiás                   | 116 casos X 226<br>controles | Atividade física reduzida<br>Maior circunferência<br>abdominal |
| GOMES, 2001            | Belo<br>Horizonte       | 300 casos X 600<br>controles | Historico familiar<br>Uso de aticoncepcionais                  |
| GOMES K.A.,<br>2022    | Paraíba                 | 313 casos X 321<br>controles | Historico familiar                                             |
| INUMARU,<br>2012       | Goiás                   | 93 casos X 186<br>controles  | Historico família<br>Atividade física =<br>Protetor            |
| BREYER, 2018           | Porto<br>Alegre         | 637 mulheres<br>40 – 69 Anos | PROTETOR:<br>Alto número de gestações                          |

|                       |                |                                    |                                                                                                                 |
|-----------------------|----------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>REZENDE, 2023</b>  | Petrópolis     | 192 casos X 188 controles          | >2 Filhos                                                                                                       |
| <b>ALMEIDA, 2015</b>  | Paraíba        | 81 casos X 162 controles           | Idade da menarca $\leq 12$<br>>2 Filhos<br>Período reprodutivo >10 anos<br>Tempo total de amamentação >24 meses |
| <b>SILVA, 2019</b>    | Mato Grosso    | 85 casos X 266 controles           | Menarca precoce                                                                                                 |
| <b>MONTEIRO, 2017</b> | Rio de Janeiro | 21 casos X 42 controles            | Primeira gravidez > 30 anos                                                                                     |
| <b>SOUZA, 2017</b>    | Sobral-PR      | 192 mulheres<br>Estudo transversal | Anticoncepcional- 70% das pacientes fizeram uso.                                                                |
| <b>OLIVEIRA, 2020</b> | Paraná         | 477 mulheres<br>40-69 anos         | Anticoncepcional:<br>Aumento do risco 51,4%                                                                     |

**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2025

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. Acredita-se que no Nordeste o contexto regional e sobrecargas diárias das mulheres retardam o processo de autocuidado e adoção de estilo de vida equilibrado. Devido às demandas externas e rotina de responsabilidades domésticas e profissionais o saber não implica diretamente na prática do autocuidado, o qual inclui deveres individuais aprendidos ao longo da vida estimulados através da educação em saúde (Guimaraes et al., 2020). Diante disso, objetivamos identificar os principais fatores de risco e protetivos que seletivamente aumentam a chance de CM no Nordeste brasileiro, sendo um dos primeiros estudos realizados no estado da Paraíba, favorecendo em aparatos sociais importantes na prevenção da doença.

## **4- OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo geral**

Identificar os fatores protetivos e de risco do CM em mulheres atendidas no estado da Paraíba.

### **4.2 Objetivos específicos**

- Analisar a relação dose-resposta entre o consumo de álcool e o fumo com o risco de CM
- Determinar o intervalo de tempo entre o ultimo parto e o diagnóstico, compreendendo os efeitos da paridade e nuliparidade em relação ao CM.
- Identificar o tipo de atividade física e o tempo praticado entre os grupos enquanto fator de proteção
- Identificar os efeitos do uso do anticoncepcional em relação ao CM

## 5 HIPOTÉSES

- O consumo de álcool e o fumo estão diretamente associados ao aumento do risco de CM em mulheres;
- O intervalo de tempo entre o último parto e o diagnóstico de CM, bem como a paridade e a nuliparidade, influenciam o risco de desenvolvimento da doença, sendo que a nuliparidade e a maior idade ao ter o primeiro filho estão associadas a maior risco;
- A prática regular de atividade física reduz o risco de CM entre as mulheres;
- O uso de anticoncepcionais orais pode estar associado a um aumento no risco de desenvolvimento de CM.

## **6 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS**

### **6.1 Tipo de estudo**

Trata-se de uma pesquisa observacional do tipo analítica e caso-controle com abordagem quantitativa. Neste estudo de caso-controle, foi utilizada uma proporção de pareamento de 1:2, o que significa que, para cada caso, foram selecionados dois controles ajustados por idade  $\pm 5$  anos (Miettinen, 1976).

### **6.2 Local e população do estudo**

A população analisada incluiu pacientes cadastradas e em tratamento no hospital Fundação Assistencial da Paraíba (FAP). Esta instituição é conhecida como um centro de referência no tratamento do câncer na região interiorana da Paraíba e presta assistência diária a pacientes oncológicos residentes em Campina Grande e regiões subjacentes. Ao todo, participaram 116 pacientes diagnosticadas com CM (grupo caso), essas foram entrevistadas pela pesquisadora principal. Os dados dos 232 controles foram coletados em dois centros de saúde distintos, localizados também na cidade de Campina Grande: O Centro de Saúde do Catolé (Rua Profa. Eutécia Vital Ribeiro, s/n, Sandra Cavalcante) e o Centro de Saúde Francisco Pinto (Rua Venâncio Neiva, n.º 1, Campina Grande – PB).

As coletas de dados dos controles foram realizadas por alunas que atuaram como coautoras da pesquisa, sendo elas: Nathalia Mendes Dutra Barros, do Departamento de Biologia da Universidade Estadual da Paraíba e Rebeca Lopes de Assis, do Programa de Mestrado em Saúde Pública da Universidade Estadual da Paraíba.

### **6.3 Critérios de inclusão e exclusão**

No grupo de casos, as pacientes eram elegíveis se fossem diagnosticadas com CM invasivo cujo tempo de descoberta da doença não ultrapassava 36 meses, evitando assim um possível viés de memória. Complementarmente, o grupo controle incluiu mulheres saudáveis sem CM ou qualquer outro tipo de câncer, que encontravam-se como acompanhantes de pacientes nos centros de saúde de referência. Para cada paciente com CM, incluído na pesquisa, foram inseridos ao menos dois controles. Além disso, foi realizado um ajuste de idade entre os casos e os controles, considerando 5 anos como diferença máxima ou mínima entre os indivíduos, maximizando o pareamento dos grupos.

No grupo de casos, foram excluídas pacientes que apresentaram recidiva ou qualquer outro tipo de câncer anterior, bem como aqueles cujos prontuários médicos não puderam ser

encontrados, prontuários médicos ilegíveis ou com informações incompletas sobre os fatores de risco relevantes. No grupo de controles, foram excluídas indivíduos que apresentavam sinais de comprometimento cognitivo, a fim de reduzir possíveis influências da memória, bem como mulheres com doenças crônicas, como diabetes ou doenças cardiovasculares.

#### **6.4 Instrumentos para coleta de dados**

A coleta de dados foi realizada entre julho de 2023 e março de 2024. Inicialmente, foram obtidas informações sobre a doença e sua classificação para cada paciente, com base nos registros disponíveis nos prontuários médicos do hospital. Essa etapa foi conduzida pela pesquisadora principal, com a devida autorização institucional (Anexo B). Tais dados incluíram: Tipo de câncer, grau histológico, acometimento de linfonodos, subtipo molecular e data de admissão hospitalar. Além disso, foram coletados dados antropométricos, incluindo o Índice de Massa Corporal (IMC), calculado com base nas diretrizes da Organização Mundial da Saúde (OMS). Os parâmetros utilizados foram: baixo peso ( $< 18,5 \text{ kg/m}^2$ ), peso normal ( $18,5\text{--}24,99 \text{ kg/m}^2$ ), excesso de peso ( $25,0\text{--}29,99 \text{ kg/m}^2$ ) e obesidade ( $\geq 30,0 \text{ kg/m}^2$ ) (WHO, 2000). No grupo de casos, as perguntas foram sempre formuladas considerando o período que antecedeu o diagnóstico da doença. Ademais, as entrevistas dos controles foram realizadas pelos co-autores da pesquisa.

Para a realização das entrevistas, utilizou-se um questionário estruturado modificado que foi utilizado anteriormente por Gomes (2022) (Anexo E). O mesmo questionário foi utilizado para entrevistar controles saudáveis.

**A primeira seção do questionário abordou os dados pessoais e socioeconômicos das pacientes, incluindo:** Idade, naturalidade, estado civil, renda familiar, escolaridade e ancestralidade baseada na auto definição da mulher (Afrodescendente, europeia ou parda).

**A categorização da renda familiar foi definida da seguinte forma:** baixa renda ( $\leq 1$  salário mínimo), classe média (2 a 3 salários mínimos) e classe alta ( $> 3$  salários mínimos).

**A Escolaridade foi definida como:** Nível alto, médio e baixo.

**A Segunda seção:** Referiu-se a 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 e pausa, utilização de terapia de reposição hormonal e respectivo tempo de duração.

**Terceira seção e quarta seção:** Dados sobre alguns hábitos de vida, como: Consumo de álcool e suas respectivas frequências mensais, tipo e quantidade (garrafa de 600 ml) 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. Ademais, foram questionadas sobre o uso de anticoncepcional oral (Tempo de uso e tempo de pausa). As mulheres foram questionadas também sobre o histórico familiar de CM entre parentes de primeiro grau que tiveram câncer de mama ou outro tipo de câncer.

**Quinta seção:** Composta por questionamentos sobre a prática atual ou pregressa de atividade física, a frequência semanal, a duração da prática durante a vida e tipo de atividade.

## 6.5 Análise estatística

Todos os dados foram cadastrados e organizados primeiro numa planilha de EXCEL (Microsoft Office™). As análises estatísticas foram realizadas com o software SPSS STATISTICS (SPSS versão 29™; empresa IBM, Nova York, EUA). Para analisar a distribuição normal das variáveis quantitativas antes da aplicação da estatística, foi aplicado o teste de Shapiro-Wilk. O teste t foi utilizado para comparar variáveis contínuas. O qui-quadrado de Pearson ( $\chi^2$ ) e o teste exato de Fisher foram usados para comparar as variáveis categorizadas.

Para quantificar associações entre fatores de risco e CM, foi aplicada a análise de regressão logística. Os resultados foram apresentados como razão de chance (RC), intervalos de confiança de 95% (ICs) e valores p dos testes de razão de verossimilhança. Numa primeira análise, a variável dependente foi o grupo de todas as pacientes (Casos). O grupo de controle serviu sempre como referência. A análise de caso-controle foi também aplicada a todos os grupos de mulheres, de forma estratificada, incluindo mulheres paridas, pré- menopáusicas e pós- menopáusicas.

A regressão logística multivariada foi aplicada para gerar modelos de variáveis independentes. A seleção de variáveis significativas foi aplicada para modelagem de regressão. As variáveis com nível de significância de  $P < 0,2$  na análise univariada foram inseridas no modelo. Variáveis significativas serão mantidas no modelo. O modelo final foi testado quanto à adequação usando o teste da razão de verossimilhança.

## 6.6 Aprovação pelo comitê de ética da UEPB

A execução do projeto foi realizada em congruência com as normas éticas estabelecidas. O estudo foi aprovado pelo comitê de ética da Universidade Estadual da Paraíba

com número do CAAE: 63877822.8.0000.5187 (Anexo I), cumprindo dessa forma, com os preceitos e diretrizes éticas da pesquisa com seres humanos recomendados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), expressas na Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012 (Brasil, 2012)

## 7 RESULTADOS

### 7.1 Estatística descritiva

A tabela 1 mostra a estatística descritiva referente aos dados histopatológicos retirados dos prontuários clínicos. De todos os 116 pacientes, 92 (79,31%) procuraram ajuda médica por causa dos sintomas, enquanto em 24 (20,69%) dos casos, tumores de mama foram descobertos durante o rastreamento mamográfico regular. Os dados clínicos e histopatológicos foram resumidos na Tabela 1. De todos os 116 pacientes, 42 (36,2%) apresentaram-se em estágio avançado (estágio III e IV) da doença (Tabela 1). De todos os pacientes, 72 (62,1%) tinham tumores de grau 2 (Tabela 1).

**Tabela 1.** Características clínicas e histopatológicas dos 116 pacientes.

|                                    |                  | N (%)             |
|------------------------------------|------------------|-------------------|
| <b>Estágio anatomico<br/>(TNM)</b> | I                | 16 (13.8%)        |
|                                    | II               | 58 (50.0%)        |
|                                    | III              | 40 (34.5%)        |
|                                    | IV               | 2 (1.7%)          |
| <b>Grau tumoral</b>                | 1                | 2 (1.7%)          |
|                                    | 2                | 72 (62.1%)        |
|                                    | 3                | 42 (36.2%)        |
| <b>Tipo histológico</b>            | Ductal invasivo  | 103 (88.8%)       |
|                                    | Lobular invasivo | 13 (11.2%)        |
| <b>KI67</b>                        |                  | 34.91% (SD= 20.7) |

**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2025.

### 7.1.2 Dados sociodemográficos

A idade das pacientes variou entre 41,68 e 54,48 anos, com média de 53,8 anos, enquanto o grupo controle apresentou uma idade média de 51,01 anos ( $p = 0,056$ ; Tabela 2). Quanto à ancestralidade, dos 116 casos, 27 (23,3%) eram de ancestralidade Europeia. No que diz respeito ao estado civil, 52 casos (44,8%) relataram viver em união estável. Em relação ao nível educacional, 53 pacientes (45,7%) possuíam apenas a educação básica e 33 (60,0%) foram classificadas como pertencentes à faixa de baixa renda.

### 7.1.3 Todas as mulheres e mulheres com crianças

Inicialmente foi realizada uma análise de todas as mulheres do grupo de estudo e de mulheres que pariram (Tabela 2). As variáveis: Sobrepeso, idade da menarca  $<12$  anos, nuliparidade, histórico familiar, fumo, atividade física foram significativamente diferentes entre os 116 casos e os 232 controles ( $p=0,001$ ;  $p=0,003$ ;  $p=0,001$ ;  $p=0,001$ ;  $p=0,001$ ;  $p=0,001$ ).

Das 261 mulheres que tiveram filhos, os dados indicaram que a primeira gestação  $<20$  anos e um intervalo de nascimentos  $\leq 10$  anos reduziram o risco de CM ( $p= 0,009$ ;  $p= 0,002$ ; tabela 2). Outras variáveis em contraste, incluindo obesidade e excesso de peso, história familiar, ascendência europeia, tabagismo, idade da menarca  $<12$  anos, básico nível de escolaridade e baixa renda apresentaram risco aumentado ( $p< 0,001$ ;  $p< 0,001$ ;  $p< 0,001$ ;  $p< 0,001$ ;  $p= 0,020$ ;  $p< 0,001$ ;  $p< 0,001$ ; Tabela 2)

### 7.1.4 Estatística descritiva das mulheres na pre-menopausa e pós-menopausa

Após a estratificação por status de menopausa, verificou-se que obesidade, sobrepeso, idade da menarca  $<12$  anos, histórico familiar, ancestralidade europeia, consumo de álcool, tabagismo, nível educacional básico e baixa renda foram associados a um risco aumentado de CM em 189 mulheres na pós-menopausa ( $p = 0,002$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ;  $p = 0,01$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ; Tabela 3). Por outro lado, terapia de reposição hormonal e atividade física foram associados a um risco reduzido da doença ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,039$ ;  $p < 0,001$ ; Tabela 3).

No grupo de 158 mulheres na pré-menopausa, obesidade, sobrepeso, histórico familiar, nuliparidade, fumo e baixa renda foram associados a um risco aumentado de CM ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,002$ ;  $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ;  $p = 0,007$ ; Tabela 3).

**Tabela 2.** Características de todas as 348 mulheres e 261 puérperas do grupo de estudo

|                          |             | <b>Total<br/>(N= 348)</b> | <b>Casos<br/>(N= 116)</b> | <b>Controles<br/>(N= 232)</b> | <b>P</b> |
|--------------------------|-------------|---------------------------|---------------------------|-------------------------------|----------|
| <b>TODAS AS MULHERES</b> |             |                           |                           |                               |          |
| <b>Idade média</b>       |             |                           | 53,08 (SD= 11,4)          | 51,01 (SD= 11,4)              | 0,056    |
|                          |             |                           | <b>N (%)</b>              | <b>N (%)</b>                  |          |
| Categorias de idade      | <40 years   | 57 (16,4%)                | 14 (12,1%)                | 43 (18,5%)                    | 0,304    |
|                          | 40-59 years | 204 (58,6%)               | 72 (62,1%)                | 132 (56,9%)                   |          |
|                          | ≥60 years   | 87 (25,0%)                | 30 (25,9%)                | 57 (24,6%)                    |          |
| Status da menopausa      | Pre         | 158 (45,5%)               | 48 (41,4%)                | 110 (47,6%)                   | 0,162    |
|                          | Pós         | 189 (54,5%)               | 68 (58,6%)                | 121 (52,4%)                   |          |
| <b>IMC</b>               | Obesidade   | 77 (22,1%)                | 37 (31,9%)                | 40 (17,2%)                    | <0,001   |
|                          | Sobrepeso   | 132 (37,9%)               | 53 (45,7%)                | 79 (34,1%)                    |          |
|                          | Peso Normal | 139 (39,9%)               | 26 (22,4%)                | 113 (48,7%)                   |          |
| <b>Idade da menarca</b>  | <12 anos    | 57 (16,4%)                | 29 (25,0%)                | 28 (12,1%)                    | 0,003    |
|                          | ≥12 anos    | 291 (83,6%)               | 87 (75,0%)                | 204 (87,9%)                   |          |
| Reposição hormonal       | Sim         | 52 (14,9%)                | 18 (15,5%)                | 34 (14,7%)                    | 0,874    |
|                          | Não         | 296 (85,1%)               | 98 (84,5%)                | 198 (85,3%)                   |          |
| <b>Aborto</b>            | Sim         | 101 (29,0%)               | 23 (19,8%)                | 78 (33,6%)                    | 0,005    |
|                          | Não         | 247 (71,0%)               | 93 (80,2%)                | 154 (66,4%)                   |          |

|                           |                 |             |            |             |        |
|---------------------------|-----------------|-------------|------------|-------------|--------|
| Uso de contraceptivos     | Sim             | 183 (52,6%) | 54 (46,6%) | 129 (55,6%) | 0,113  |
|                           | Não             | 165 (47,4%) | 62 (53,4%) | 103 (44,4%) |        |
| <b>Nuliparidade</b>       | Sim             | 87 (25,0%)  | 42 (36,2%) | 45 (19,4%)  | <0,001 |
|                           | Não             | 261 (75,0%) | 74 (63,8%) | 187 (80,6%) |        |
| <b>Historico familiar</b> | Sim             | 102 (29,3%) | 61 (52,6%) | 41 (17,7%)  | <0,001 |
|                           | Não             | 246 (70,7%) | 55 (47,4%) | 191 (82,3%) |        |
| <b>Ancestralidade</b>     | Afrodescendente | 13 (3,7%)   | 1 (0,9%)   | 12 (5,2%)   | <0,001 |
|                           | Pardo           | 305 (87,6%) | 88 (75,9%) | 217 (93,5%) |        |
|                           | Europeu         | 30 (8,6%)   | 27 (23,3%) | 3 (1,3%)    |        |
| Consumo de álcool         | Sim             | 96 (27,6%)  | 38 (32,8%) | 58 (25,0%)  | <0,129 |
|                           | Não             | 252 (72,4%) | 78 (67,2%) | 174 (75,0%) |        |
| <b>Fumo</b>               | Sim             | 60 (17,2%)  | 37 (31,9%) | 23 (9,9%)   | <0,001 |
|                           | Não             | 288 (82,8%) | 79 (68,1%) | 209 (90,1%) |        |
| <b>Atividade física</b>   | Sim             | 213 (61,2%) | 50 (43,1%) | 163 (70,3%) | <0,001 |
|                           | Não             | 135 (38,8%) | 66 (56,9%) | 69 (29,7%)  |        |
| União estável             | Sim             | 181 (5,0%)  | 52 (44,8%) | 129 (55,6%) | <0,069 |
|                           | Não             | 167 (48,0%) | 64 (55,2%) | 103 (44,4%) |        |
| <b>Nível educacional</b>  | Básico          | 107 (30,7%) | 53 (45,7%) | 54 (23,3%)  | <0,001 |
|                           | Médio           | 131 (37,6%) | 35 (30,2%) | 96 (41,4%)  |        |

|       |       |             |            |            |        |
|-------|-------|-------------|------------|------------|--------|
|       | Alto  | 110 (31,6%) | 28 (24,1%) | 82 (35,3%) |        |
| Renda | Baixa | 109 (57,7%) | 33 (60,0%) | 76 (56,7%) | <0,708 |
|       | Média | 57 (30,2%)  | 17 (30,9%) | 40 (29,9%) |        |
|       | Alta  | 23 (12,2%)  | 5 (9,1%)   | 18 (13,4%) |        |

### MULHERES PAROSAS

|                         |             | <b>Total<br/>(N= 261)</b> | <b>Casos<br/>(N= 74)</b> | <b>Controles<br/>(N= 187)</b> |        |
|-------------------------|-------------|---------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------|
| Idade média             |             |                           | 55,43 (SD= 10,6)         | 50,89 (SD= 11,4)              | <0,003 |
|                         |             |                           | <b>N (%)</b>             | <b>N (%)</b>                  |        |
| Categorias de idade     | <40 anos    | 40 (15,3%)                | 5 (6,8%)                 | 35 (18,7%)                    | <0,036 |
|                         | 40-59 anos  | 106 (56,7%)               | 44 (59,5%)               | 106 (56,7%)                   |        |
|                         | ≥60 anos    | 71 (27,2%)                | 25 (33,8%)               | 46 (24,6%)                    |        |
| Status da menopausa     | Pre         | 115 (44,1%)               | 23 (31,1%)               | 92 (49,2%)                    | <0,009 |
|                         | Pós         | 146 (55,9%)               | 95 (50,8%)               | 51 (68,9%)                    |        |
| <b>IMC</b>              | Obesidade   | 63 (24,1%)                | 26 (35,1%)               | 37 (19,8%)                    | <0,001 |
|                         | Sobrepeso   | 92 (35,2%)                | 30 (40,5%)               | 62 (33,2%)                    |        |
|                         | Peso Normal | 106 (40,6%)               | 18 (24,3%)               | 88 (47,1%)                    |        |
| <b>Idade da menarca</b> | <12 anos    | 39 (14,9%)                | 17 (23,0%)               | 22 (11,8%)                    | <0,020 |
|                         | ≥12 anos    | 222 (85,1%)               | 57 (77,0%)               | 165 (88,2%)                   |        |

|                       |                 |             |             |             |        |
|-----------------------|-----------------|-------------|-------------|-------------|--------|
| Reposição hormonal    | Sim             | 40 (15,4%)  | 4 (5,4%)    | 36 (19,5%)  | <0,004 |
|                       | Não             | 219 (84,6%) | 70 (94,6%)  | 149 (80,5%) |        |
| Uso de contraceptivos | Sim             | 150 (57,5%) | 39 (52,7%)  | 111 (59,4%) | <0,200 |
|                       | Não             | 111 (42,5%) | 35 (47,3%)  | 76 (40,6%)  |        |
| Histórico familiar    | Sim             | 71 (27,2%)  | 41 (55,4%)  | 30 (16%)    | <0,001 |
|                       | Não             | 190 (72,8%) | 33 (44,6%)  | 157 (84,0%) |        |
| Ancestralidade        | Afrodescendente | 13 (5,0%)   | 1 (1,4%)    | 12 (6,4%)   | <0,001 |
|                       | Pardo           | 228 (87,4%) | 56 (75,7%)  | 172 (92,0%) |        |
|                       | Europeu         | 20 (7,7%)   | 17 (23,0%)  | 3 (1,6%)    |        |
| Consumo de álcool     | Sim             | 23 (31,1%)  | 44 (23,5%)  | 67 (25,7%)  | <0,136 |
|                       | Não             | 51 (68,9%)  | 143 (76,5%) | 194 (74,3%) |        |
| Fumo                  | Sim             | 46 (17,6%)  | 25 (33,8%)  | 21 (11,2%)  | <0,001 |
|                       | Não             | 215 (82,4%) | 49 (66,2%)  | 166 (88,8%) |        |
| Atividade física      | Sim             | 155 (59,4%) | 30 (40,5%)  | 125 (66,8%) | <0,001 |
|                       | Não             | 106 (40,6%) | 44 (59,5%)  | 62 (33,2%)  |        |
| União estável         | Sim             | 149 (57,1%) | 39 (52,7%)  | 110 (58,8%) | <0,223 |
|                       | Não             | 112 (42,9%) | 35 (47,3%)  | 77 (41,2%)  |        |
| Nível educacional     | Básico          | 90 (34,5%)  | 41 (55,4%)  | 49 (26,2%)  | <0,001 |
|                       | Médio           | 103 (39,5%) | 21 (28,4%)  | 82 (43,9%)  |        |

|                          |              |             |            |             |        |
|--------------------------|--------------|-------------|------------|-------------|--------|
|                          | Alto         | 68 (26,1%)  | 12 (16,2%) | 56 (29,9%)  |        |
| <b>Renda</b>             | Baixa        | 149 (57,1%) | 60 (81,1%) | 89 (47,6%)  | <0,001 |
|                          | Média        | 85 (32,6%)  | 10 (13,5%) | 75 (40,1%)  |        |
|                          | Alta         | 27 (10,3%)  | 4 (5,4%)   | 23 (12,3%)  |        |
| <b>Primeira gestação</b> | <20 anos     | 77 (29,5%)  | 29 (39,2%) | 48 (25,7%)  | <0,009 |
|                          | 20 – 29 anos | 155 (59,4%) | 33 (44,6%) | 122 (65,2%) |        |
|                          | ≥30 anos     | 29 (11,1%)  | 12 (16,2%) | 17 (9,1%)   |        |
| <b>Fase reprodutiva</b>  | ≤10 anos     | 127 (63,2%) | 33 (52,4%) | 94 (68,1%)  | <0,002 |
|                          | 11 – 20 anos | 56 (27,9%)  | 18 (28,6%) | 38 (27,5%)  |        |
|                          | >20 anos     | 18 (9,0%)   | 12 (19,0%) | 6 (4,3%)    |        |
| <b>Numero de filhos</b>  | 1            | 61 (23,4%)  | 12 (16,2%) | 49 (26,2%)  | <0,061 |
|                          | 2            | 93 (35,6%)  | 34 (45,9%) | 59 (31,6%)  |        |
|                          | ≥3           | 107 (41,0%) | 28 (37,8%) | 79 (42,2%)  |        |
| <b>Amamentação</b>       | Não amamenta | 45 (17,2%)  | 14 (18,9%) | 31 (16,6%)  | <0,764 |
|                          | 1 – 6 meses  | 58 (22,2%)  | 18 (24,3%) | 40 (21,4%)  |        |
|                          | 7 – 24 meses | 116 (44,4%) | 29 (39,2%) | 87 (46,5%)  |        |
|                          | ≥25 meses    | 42 (16,1%)  | 13 (17,6%) | 29 (15,5%)  |        |

**Tabela 3:** Características das 169 mulheres na pós e 158 na pré-menopausa.

|                       |                 | <b>Total<br/>(N= 169)</b> | <b>Casos<br/>(N= 68)</b> | <b>Controles<br/>(N= 121)</b> | <b>P</b> |
|-----------------------|-----------------|---------------------------|--------------------------|-------------------------------|----------|
| <b>Pós menopausa</b>  |                 |                           |                          |                               |          |
| Idade média           |                 |                           | 60,09 (SD= 7,6)          | 59,26 (SD= 7,1)               | <0,233   |
|                       |                 |                           | <b>N (%)</b>             | <b>N (%)</b>                  |          |
| Categorias de idade   | <40 anos        | 1 (0,5%)                  | 0                        | 1 (0,8%)                      | .0,689   |
|                       | 40-59 anos      | 104 (55,0%)               | 39 (57,4%)               | 65 (53,7%)                    |          |
|                       | ≥60 years       | 84 (44,4%)                | 29 (42,6%)               | 55 (45,5%)                    |          |
| IMC                   | Obesidade       | 39 (20,6%)                | 22 (32,4%)               | 17 (14,0%)                    | <0,002   |
|                       | Sobrepeso       | 79 (41,8%)                | 30 (44,1%)               | 49 (40,5%)                    |          |
|                       | Normal          | 71 (37,6%)                | 16 (23,5%)               | 55 (45,5%)                    |          |
| Idade da menarca      | <12 anos        | 30 (15,9%)                | 19 (27,9%)               | 11 (9,1%)                     | <0,001   |
|                       | ≥12 anos        | 159 (84,1%)               | 49 (72,1%)               | 110 (90,9%)                   |          |
| Reposição hormonal    | Sim             | 49 (25,9%)                | 5 (7,4%)                 | 44 (36,4%)                    | <0,001   |
|                       | Não             | 140 (74,1%)               | 63 (92,6%)               | 77 (63,6%)                    |          |
| Uso de contraceptivos | Sim             | 85 (45,0%)                | 27 (39,7%)               | 58 (47,9%)                    | <0,290   |
|                       | Não             | 104 (55,0%)               | 41 (60,3%)               | 63 (52,1%)                    |          |
| Nulliparidade         | Sim             | 43 (22,8%)                | 17 (25,0%)               | 26 (21,5%)                    | .0,352   |
|                       | Não             | 146 (77,2%)               | 51 (75,0%)               | 95 (78,5%)                    |          |
| Histórico familiar    | Sim             | 66 (34,9%)                | 42 (61,8%)               | 24 (19,8%)                    | <0,001   |
|                       | Não             | 123 (65,1%)               | 26 (38,2%)               | 97 (80,2%)                    |          |
| Ancestralidade        | Afrodescendente | 8 (4,2%)                  | 1 (1,5%)                 | 7 (5,8%)                      | <0,001   |
|                       | Pardo           | 161 (85,2%)               | 50 (73,5%)               | 111 (91,7%)                   |          |
|                       | Europeu         | 20 (10,6%)                | 17 (25,0%)               | 3 (2,5%)                      |          |
| Consumo de álcool     | Sim             | 43 (22,8%)                | 21 (30,9%)               | 22 (18,2%)                    | <0,049   |
|                       | Não             | 146 (77,2%)               | 47 (69,1%)               | 99 (81,8%)                    |          |

|                          |        |             |            |             |        |
|--------------------------|--------|-------------|------------|-------------|--------|
| <b>Fumo</b>              | Sim    | 41 (21,7%)  | 29 (42,6%) | 12 (9,9%)   | <0,001 |
|                          | Não    | 148 (78,3%) | 39 (57,4%) | 109 (90,1%) |        |
| <b>Atividade física</b>  | Sim    | 102 (54,0%) | 22 (32,4%) | 80 (66,1%)  | <0,001 |
|                          | Não    | 87 (46,0%)  | 46 (67,6%) | 41 (33,9%)  |        |
| União estável            | Sim    | 104 (55,0%) | 34 (50,0%) | 70 (57,9%)  | <0,361 |
|                          | Não    | 85 (45,0%)  | 34 (50,0%) | 51 (42,1%)  |        |
| <b>Nível educacional</b> | Básico | 72 (38,1%)  | 39 (57,4%) | 33 (27,3%)  | <0,001 |
|                          | Médio  | 68 (36,0%)  | 17 (25,0%) | 51 (42,1%)  |        |
|                          | Alto   | 49 (25,9%)  | 12 (17,6%) | 37 (30,%)   |        |
| <b>Renda</b>             | Baixa  | 109 (57,7%) | 52 (76,5%) | 57 (47,1%)  | <0,001 |
|                          | Média  | 57 (30,2%)  | 12 (17,6%) | 45 (37,2%)  |        |
|                          | Alta   | 23 (12,2%)  | 4 (5,9%)   | 19 (15,7%)  |        |

#### Pré menopausa

|                       |            | <b>Total<br/>(N= 158)</b> | <b>Casos<br/>(N= 48)</b> | <b>Controles<br/>(N= 110)</b> |        |
|-----------------------|------------|---------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------|
| Idade média           |            |                           | 43,15 (SD= 7.9)          | 41,96 (SD= 7,8)               | .0,194 |
|                       |            |                           | <b>N (%)</b>             | <b>N (%)</b>                  |        |
| Categorias de idade   | <40 anos   | 56 (35,4%)                | 14 (29,2%)               | 42 (38,2%)                    | .0,552 |
|                       | 40-59 anos | 99 (62,7%)                | 33 (68,8%)               | 66 (60,0%)                    |        |
|                       | ≥60 anos   | 3 (1,9%)                  | 1 (2,1%)                 | 2 (1,8%)                      |        |
| <b>IMC</b>            | Obesidade  | 38 (24,1%)                | 15 (31,3%)               | 23 (20,9%)                    | <0,001 |
|                       | Sobrepeso  | 52 (32,9%)                | 23 (47,9%)               | 29 (26,4%)                    |        |
|                       | Normal     | 68 (43,0%)                | 10 (20,8%)               | 58 (52,7%)                    |        |
| Idade da menarca      | <12 anos   | 27 (17,1%)                | 10 (20,8%)               | 17 (15,5%)                    | .0,491 |
|                       | ≥12 anos   | 131 (82,9%)               | 38 (79,2%)               | 93 (84,5%)                    |        |
| Reposição hormonal    | Sim        | 3 (1,9%)                  | 2 (4,2%)                 | 1 (0,9%)                      | .0,224 |
|                       | Não        | 153 (98,1%)               | 46 (95,8%)               | 107 (99,1%)                   |        |
| Uso de contraceptivos | Sim        | 98 (62,0%)                | 27 (56,3%)               | 71 (64,5%)                    | .0,374 |

|                           |                 |             |            |             |        |
|---------------------------|-----------------|-------------|------------|-------------|--------|
|                           | Não             | 60 (38,0%)  | 21 (43,8%) | 39 (35,5%)  |        |
|                           |                 |             |            |             |        |
| <b>Nulliparidade</b>      | Sim             | 43 (27,2%)  | 25 (52,1%) | 18 (16,4%)  | <0,001 |
|                           | Não             | 115 (72,8%) | 23 (47,9%) | 92 (83,6%)  |        |
| <b>Histórico familiar</b> | Sim             | 36 (22,8%)  | 19 (39,6%) | 17 (15,5%)  | <0,002 |
|                           | Não             | 122 (77,2%) | 29 (60,4%) | 93 (84,5%)  |        |
| Ancestralidade            | Afrodescendente | 5 (3,2%)    | 0          | 5 (4,5%)    | <0,001 |
|                           | Parda           | 143 (90,5%) | 38 (79,2%) | 105 (95,5%) |        |
|                           | Europeu         | 10 (6,3%)   | 10 (20,8%) | 0           |        |
| Consumo de álcool         | Sim             | 53 (33,5%)  | 17 (35,4%) | 36 (32,7%)  | .0,855 |
|                           | Não             | 105 (66,5%) | 31 (64,6%) | 74 (67,3%)  |        |
| <b>Fumo</b>               | Sim             | 19 (12,0%)  | 8 (16,7%)  | 11 (10,0%)  | .0,001 |
|                           | Não             | 139 (88,0%) | 40 (83,3%) | 99 (90,0%)  |        |
| Atividade física          | Sim             | 111 (70,3%) | 28 (58,3%) | 83 (75,5%)  | <0,038 |
|                           | Não             | 47 (29,7%)  | 20 (41,7%) | 27 (24,5%)  |        |
| União estável             | Sim             | 76 (48,1%)  | 18 (37,5%) | 58 (52,7%)  | .0,086 |
|                           | Não             | 82 (51,9%)  | 30 (62,5%) | 52 (47,3%)  |        |
| Nível educacional         | Basico          | 35 (22,2%)  | 14 (29,2%) | 21 (19,1%)  | .0,353 |
|                           | Médio           | 62 (39,2%)  | 18 (37,5%) | 44 (40,0%)  |        |
|                           | Alto            | 61 (38,6%)  | 16 (33,3%) | 45 (40,9%)  |        |
| <b>Renda</b>              | Baixa           | 79 (50%)    | 33 (68,8%) | 46 (41,8%)  | .0,007 |
|                           | Média           | 62 (39,2%)  | 11 (22,9%) | 51 (46,4%)  |        |
|                           | Alta            | 17 (10,8%)  | 4 (8,3%)   | 13 (11,8%)  |        |

**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2025.

## 7.2 Análise de regressão logística

### 7.2.1 Regressão logística incluindo todas mulheres e as mulheres parosas

A Regressão logística foi aplicada para identificar as razões de chance (RC) e os intervalos de confiança das variáveis (Tabela 4 e 5). Além disso, para identificar variáveis essenciais, foram feitos modelos de regressão logística (Tabela 4 e 5). Primeiro, a análise foi realizada com os dados de todas as mulheres (Tabela 4). Na análise de variáveis singulares, as seguintes variáveis aumentaram significativamente o risco de CM: obesidade, menarca <12 anos; nuliparidade, histórico familiar, fumo, atividade física ( $p=0,001$ ;  $p=0,003$ ;  $p=0,001$ ;  $p=0,001$ ;  $p=0,001$ ;  $p=0,001$  (Tabela 4). Na mesma tabela, foram formados modelos apenas de mulheres com crianças. Nesse grupo, as seguintes variáveis aumentaram significativamente o risco de CM: Obesidade, histórico familiar, fumo, nível educacional, renda, primeira gestação, fase reprodutiva ( $p=0,001$ ;  $p=0,001$ ;  $p=0,042$ ;  $p=0,001$ ;  $p=0,001$ ;  $p=0,001$ ;  $p=0,009$ ;  $p=0,004$ ).

No modelo de todas as mulheres, a obesidade e o sobrepeso aumentaram o risco de CM em  $3.625^*$  (1.52- 8.68) e  $2.193^*$  (1.05- 4.58) vezes, em comparação com mulheres com peso normal ( $p < 0,010$ ; Tabela 4). A idade da menarca <12 anos aumentou o risco de todas as mulheres em 2,429 (IC 95%: 1,36-4,32) vezes, em comparação com mulheres cuja idade da menarca foi  $\geq 12$  anos ( $p=0,003$ ; Tabela 4). O risco de CM foi 2,359 (IC95%: 1,43-3,89) vezes aumentado entre as 87 (25,0%) nulíparas ( $p < 0,001$ ; Tabela 4). O histórico familiar aumentou o risco 7.015 (IC 95%: (3.50- 14.07) vezes ( $p < 0,001$ ; Tabela 4). Fumo e nuliparidade aumentaram o risco 5,745 (IC 95%: (2.45- 13.48) e 4.513 (IC 95% (2.12- 9.60) vezes ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ; Tabela 4). Em contraste, a atividade física reduziu o risco de CM 3.115 (0.320; IC 95%: 0.16- 0.63) vezes ( $<0,001$ ; Tabela 4).

No grupo de mulheres que tiveram filhos, o histórico familiar e o tabagismo aumentaram o risco de CM em  $6.809^*$  (IC 95% 2,58- 18,00) vezes e 3.336 (IC 95% 1,03- 10,84) vezes ( $p=0,001$ ;  $p=0,042$ ). As mulheres paridas que deram à luz o primeiro filho, com idade <20 anos e de 20 a 29 anos, tiveram 1,168 vezes (OR= 0,856; IC95%: 0,36- 2,05) e 2,611 vezes (OR=0,383; 95). IC%:0,17-0,88) O risco reduzido da doença, em comparação com mulheres que deram à luz o primeiro filho com idade  $\geq 30$  anos ( $p=0,009$ ; Tabela 4). De todas as 261 puérperas, 200 (76,63%) tinham dois ou mais filhos (Tabela 4). Entre essas 200 mulheres em fase reprodutiva  $\leq 10$  anos e de 11 a 20 anos, tiveram diminuição do risco de CM 5,128 (OR= 0,195; IC95%: 0,06- 0,62) e 3,509 (OR= 0,285; IC95%: 0,08- 0,96) vezes ( $p=$

0,016; Tabela 4). O intervalo de tempo entre o último nascimento e a amostragem dos dados foi, para casos e controles, em média, de 12,35 (DP= 7,4) e 13,77 (DP= 8,6) anos (p= 0,465).

**Tabela 4.** Razões de chances (OR) para chance de ter câncer de mama e intervalos de confiança de 95% (IC95%) de variáveis únicas (ORCRUDE) e ajustadas (ORA AJUSTADA), são mostradas para todas as mulheres (N= 348) e mulheres que tiveram filhos (N= 261). Os controles serviram como grupo de referência

|                          |            | <b>Casos<br/>(N= 116)</b> | <b>Controles<br/>(N= 232)</b> |                                    |                        |                                                   |                        |
|--------------------------|------------|---------------------------|-------------------------------|------------------------------------|------------------------|---------------------------------------------------|------------------------|
| <b>TODAS AS MULHERES</b> |            |                           |                               |                                    |                        |                                                   |                        |
|                          |            | <b>N (%)</b>              | <b>N (%)</b>                  | <b>OR<sub>CRUDE</sub> (95% CI)</b> | <b>P<sub>LRT</sub></b> | <b>OR<sub>ADJUSTED</sub> (95% CI)<sup>1</sup></b> | <b>P<sub>LRT</sub></b> |
| Idade                    | <40 anos   | 14 (12,1%)                | 43 (18,5%)                    | 0,619 (0,29- 1,31)                 | 0,289                  |                                                   |                        |
|                          | 40-59 anos | 72 (62,1%)                | 132 (56,9%)                   | 1,036 (0,61- 1,76)                 |                        |                                                   |                        |
|                          | ≥60 anos   | 30 (25,9%)                | 57 (24,6%)                    | Ref.                               |                        |                                                   |                        |
| Status da menopausa      | Pre        | 48 (41,4%)                | 110 (47,6%)                   | 0,776 (0,50- 1,22)                 | 0,270                  |                                                   |                        |
|                          | Pós        | 68 (58,6%)                | 121 (52,4%)                   | Ref.                               |                        |                                                   |                        |
| <b>IMC</b>               | Obesidade  | 37 (31,9%)                | 40 (17,2%)                    | 4,020* (2,17-7,46)                 | <0,001                 | 3,625* (1,52- 8,68)                               | 0,010                  |
|                          | Sobrepeso  | 53 (45,7%)                | 79 (34,1%)                    | 2,916* (1,68- 5,06)                |                        | 2,193* (1,05- 4,58)                               |                        |
|                          | Normal     | 26 (22,4%)                | 113 (48,7%)                   | Ref.                               |                        | Ref.                                              |                        |
| <b>Idade da menarca</b>  | <12 anos   | 29 (25,0%)                | 28 (12,1%)                    | 2,429* (1,36- 4,32)                | 0,003                  |                                                   |                        |
|                          | ≥12 anos   | 87 (75,0%)                | 204 (87,9%)                   | Ref.                               |                        |                                                   |                        |
| Reposição hormonal       | Sim        | 7 (6,0%)                  | 45 (19,4%)                    | 1,070 (0,58- 2,00)                 | 0,832                  |                                                   |                        |
|                          | Não        | 109 (94,0%)               | 187 (80,6%)                   | Ref.                               |                        |                                                   |                        |
| Aborto                   | Sim        | 23 (19,8%)                | 78 (33,6%)                    | 0,488* (0,29- 0,83)                | 0,006                  |                                                   |                        |
|                          | Não        | 93 (80,2%)                | 154 (66,4%)                   | Ref.                               |                        |                                                   |                        |

|                          |                 |             |             |                      |        |                      |        |
|--------------------------|-----------------|-------------|-------------|----------------------|--------|----------------------|--------|
| Uso de contraceptivos    | Sim             | 54 (46,6%)  | 129 (55,6%) | 0,695 (0,45- 1,09)   | 0,111  |                      |        |
|                          | Não             | 62 (53,4%)  | 103 (44,4%) | Ref.                 |        |                      |        |
| <b>Nulliparidade</b>     | Sim             | 42 (36,2%)  | 45 (19,4%)  | 2,359* (1,43- 3,89)  | <0,001 | 4,513* (2,12- 9,60)  | <0,001 |
|                          | Não             | 74 (63,8%)  | 187 (80,6%) | Ref.                 |        | Ref.                 |        |
| <b>Historia familiar</b> | Sim             | 61 (52,6%)  | 41 (17,7%)  | 5,167* (3,14- 8,49)  | <0,001 | 7,015* (3,50- 14,07) | <0,001 |
|                          | Não             | 55 (47,4%)  | 191 (82,3%) | Ref.                 |        | Ref.                 |        |
| Ancestralidade           | Europeu         | 30 (8,6%)   | 27 (23,3%)  | 22,93* (6,56- 75,04) | <0,001 |                      |        |
|                          | Afrodescendente | 13 (3,7%)   | 1 (0,9%)    | 0,205 (0,03- 1,60)   |        |                      |        |
|                          | Pardo           | 305 (87,6%) | 88 (75,9%)  | Ref.                 |        |                      |        |
| Consumo de álcool        | Sim             | 38 (32,8%)  | 58 (25,0%)  | 1,462 (0,90- 2,38)   | 0,130  |                      |        |
|                          | Não             | 78 (67,2%)  | 174 (75,0%) | Ref.                 |        |                      |        |
| <b>Fumo</b>              | Sim             | 37 (31,9%)  | 23 (9,9%)   | 4,256* (2,38- 7,61)  | <0,001 | 5,745* (2,45- 13,48) | <0,001 |
|                          | Não             | 79 (68,%)   | 209 (90,1%) | Ref.                 |        | Ref.                 |        |
| <b>Atividade física</b>  | Sim             | 50 (43,1%)  | 163 (70,3%) | 3,115 (0,20- 0,51)   | <0,001 | 0,320* (0,16- 0,63)  | <0,001 |
|                          | Não             | 66 (56,9%)  | 69 (29,7%)  | Ref.                 |        | Ref.                 |        |
| União estável            | Sim             | 52 (44,8%)  | 129 (55,6%) | 0,649 (0,41- 1,02)   | 0,058  |                      |        |
|                          | Não             | 64 (55,2%)  | 103 (44,4%) | Ref.                 |        |                      |        |
| Nível educacional        | Basico          | 53 (45,7%)  | 54 (23,3%)  | 2,874* (1,62- 5,10)  | <0,001 |                      |        |
|                          | Médio           | 35 (30,2%)  | 96 (41,4%)  | 1,068 (0,60- 1,90)   |        |                      |        |
|                          | Alto            | 28 (24,1%)  | 82 (35,3%)  | Ref.                 |        |                      |        |

|       |       |            |            |                    |       |  |  |
|-------|-------|------------|------------|--------------------|-------|--|--|
| Renda | Baixa | 33 (60,0%) | 76 (56,7%) | 1,563 (0,53- 4,57) | 0,695 |  |  |
|       | Média | 17 (30,9%) | 40 (29,9%) | 1,530 (0,49- 4,79) |       |  |  |
|       | Alta  | 5 (9,1%)   | 18 (13,4%) | Ref.               |       |  |  |

#### MULHERES PAROSAS

|                              |            | <b>Casos<br/>(N= 74)</b> | <b>Controle<br/>(N= 187)</b> |                                        |                        |                                                       |                        |
|------------------------------|------------|--------------------------|------------------------------|----------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------|
|                              |            | <b>N (%)</b>             | <b>N (%)</b>                 | <b>OR<sub>CRUDE</sub> (95%<br/>CI)</b> | <b>P<sub>LRT</sub></b> | <b>OR<sub>ADJUSTED</sub> (95%<br/>CI)<sup>2</sup></b> | <b>P<sub>LRT</sub></b> |
| Idade                        | <40 anos   | 5 (6,8%)                 | 35 (18,7%)                   | 0,263 (0,09-0,76)                      | 0,024                  |                                                       |                        |
|                              | 40-59 anos | 44 (59,5%)               | 106(56,7%)                   | 0,764 (0,42-1,39)                      |                        |                                                       |                        |
|                              | ≥60 anos   | 25 (33,8%)               | 46 (24,6%)                   | Ref.                                   |                        |                                                       |                        |
| Status<br>menopausa          | Pre        | 23 (31,1%)               | 92 (49,2%)                   | 0,466* (0,26- 0,82)                    | 0,007                  |                                                       |                        |
|                              | Pós        | 95 (50,8%)               | 51 (68,9%)                   | Ref.                                   |                        |                                                       |                        |
| IMC                          | Obesidade  | 26 (35,1%)               | 37 (19,8%)                   | 3,435* (1,68- 7,01)                    | <0,001                 |                                                       |                        |
|                              | Sobrepeso  | 30 (40,5%)               | 62 (33,2%)                   | 2,366* (1,21- 4,62)                    |                        |                                                       |                        |
|                              | Normal     | 18 (24,3%)               | 88 (47,1%)                   | Ref.                                   |                        |                                                       |                        |
| Idade da<br>menarca          | <12 anos   | 17 (23,0%)               | 22 (11,8%)                   | 2,237* (1,11- 4,51)                    | 0,027                  |                                                       |                        |
|                              | ≥12 anos   | 57 (77,0%)               | 165(88,2%)                   | Ref.                                   |                        |                                                       |                        |
| Reposição<br>hormonal        | Sim        | 4 (5,4%)                 | 36 (19,5%)                   | 0,240* (0,08- 0,70)                    | 0,002                  |                                                       |                        |
|                              | Não        | 70 (94,6%)               | 149(80,5%)                   | Ref.                                   |                        |                                                       |                        |
| Uso de<br>contracepti<br>vos | Sim        | 39 (52,7%)               | 111(59,4%)                   | 0,763 (0,44- 1,31)                     | 0,328                  |                                                       |                        |
|                              | Não        | 35 (47,3%)               | 76 (40,6%)                   | Ref.                                   |                        |                                                       |                        |

|                             |                 |             |             |                      |        |                      |        |
|-----------------------------|-----------------|-------------|-------------|----------------------|--------|----------------------|--------|
| <b>História familiar</b>    | Sim             | 41 (55,4%)  | 30 (16%)    | 6,502* (3,56-11,87)  | <0,001 | 6,809* (2,58- 18,00) | <0,001 |
|                             | Não             | 33 (44,6%)  | 157(84,0%)  | Ref.                 |        | Ref.                 |        |
| Ancestralidade              | Europeu         | 17 (23,0%)  | 3 (1,6%)    | 17,405* (4,92-61,60) | <0,001 |                      |        |
|                             | Afrodescendente | 1 (1,4%)    | 12 (6,4%)   | 0,256 (0,03- 2,01)   |        |                      |        |
|                             | Pardo           | 56 (75,7%)  | 172(92,0%)  | Ref.                 |        |                      |        |
| Consumo de álcool           | Sim             | 44 (23,5%)  | 67 (25,7%)  | 1,466 (0,81- 2,67)   | 0,214  |                      |        |
|                             | Não             | 143 (76,5%) | 194(74,3%)  | Ref.                 |        |                      |        |
| <b>Fumo</b>                 | Sim             | 25 (33,8%)  | 21 (11,2%)  | 4,033* (2,08- 7,82)  | <0,001 | 3,336* (1,03-10,84)  | 0,042  |
|                             | Não             | 49 (66,2%)  | 166 (88,8%) | Ref.                 |        | Ref.                 |        |
| Prática de atividade física | Sim             | 30 (40,5%)  | 125(66,8%)  | 0,338 (0,19- 0,59)   | <0,001 |                      |        |
|                             | Não             | 44 (59,5%)  | 62 (33,2%)  | Ref.                 |        |                      |        |
| União estável               | Sim             | 39 (52,7%)  | 110(58,8%)  | 0,780 (0,45- 1,34)   | 0,214  |                      |        |
|                             | Não             | 35 (47,3%)  | 77 (41,2%)  | Ref.                 |        |                      |        |
| Educação                    | Basico          | 41 (55,4%)  | 49 (26,2%)  | 3,905* (1,85- 8,26)  | <0,001 |                      |        |
|                             | Médio           | 21 (28,4%)  | 82 (43,9%)  | 1,195 (0,54- 2,62)   |        |                      |        |
|                             | Alto            | 12 (16,2%)  | 56 (29,9%)  | Ref.                 |        |                      |        |
| Renda                       | Baixo           | 60 (81,1%)  | 89 (47,6%)  | 3,876* (1,28-11,78)  | <0,001 |                      |        |
|                             | Médio           | 10 (13,5%)  | 75 (40,1%)  | 0,767 (0,22- 2,68)   |        |                      |        |
|                             | Alto            | 4 (5,4%)    | 23 (12,3%)  | Ref.                 |        |                      |        |
| <b>Primeira gestação</b>    | <20 anos        | 29 (39,2%)  | 48 (25,7%)  | 1,168 (0,36- 2,05)   | 0,009  | 0,118* (0,02- 0,72)  | 0,002  |

|                         |               |            |             |                     |       |                     |       |
|-------------------------|---------------|------------|-------------|---------------------|-------|---------------------|-------|
|                         | 20 – 29 anos  | 33 (44,6%) | 122 (65,2%) | 0,383* (0,17- 0,88) |       | 0,057* (0,01- 0,32) |       |
|                         | ≥30 anos      | 12 (16,2%) | 17 (9,1%)   | Ref.                |       | Ref.                |       |
| <b>Fase reprodutiva</b> | ≤10 anos      | 33 (52,4%) | 94 (68,1%)  | 0,176* (0,06- 0,51) | 0,004 | 0,104* (0,02- 0,65) | 0,035 |
|                         | 11 – 20 anos  | 18 (28,6%) | 38 (27,5%)  | 0,237* (0,08- 0,73) |       | 0,158 (0,02- 1,02)  |       |
|                         | >20 anos      | 12 (19,0%) | 6 (4,3%)    | Ref.                |       | Ref.                |       |
| Numero de filhos        | 1             | 12 (16,2%) | 49 (26,2%)  | 0,691 (0,32- 1,48)  | 0,060 |                     |       |
|                         | 2             | 34 (45,9%) | 59 (31,6%)  | 1,626 (0,89- 2,97)  |       |                     |       |
|                         | ≥3            | 28 (37,8%) | 79 (42,2%)  | Ref.                |       |                     |       |
| Amamentação             | Não amamentou | 14 (18,9%) | 31 (16,6%)  |                     |       |                     |       |
|                         | 1 – 6 meses   | 18 (24,3%) | 40 (21,4%)  |                     |       |                     |       |
|                         | 7 – 24 meses  | 29 (39,2%) | 87 (46,5%)  |                     |       |                     |       |
|                         | ≥25 meses     | 13 (17,6%) | 29 (15,5%)  |                     |       |                     |       |

**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2025.

Abreviações: DP = Desvio padrão; \*Dado para 63 casos e 138 controles com dois ou mais filhos. 1- As variáveis foram ajustadas entre si e para idade, estado da menopausa, uso de anticoncepcionais orais, ancestralidade e educação; 2- As variáveis foram ajustadas entre si e para idade, estado da menopausa, idade da menarca, terapia de reposição hormonal, ancestralidade e renda

### 7.2.2 Regressão logística incluindo as mulheres na pre e pós-menopausa

Após a estratificação para o estado da menopausa, mulheres obesas e com sobrepeso na pós-menopausa tiveram um risco aumentado de 5,776 (IC 95%; 1,34- 24,97) vezes e 2,470 vezes (IC 95%; 0,7x0- 7,93) vezes ( $p = 0,046$ ; Tabela 5). Pós-menopausa com idade da menarca <12 anos teve um risco 4,009 (IC 95%; 1,15- 13,97 ) vezes maior ( $p < 0,027$ ; Tabela 5). Nuliparidade aumentou o risco 4.500 (IC95%: 2,14-9,48) vezes entre mulheres na pré-menopausa, mas não entre mulheres na pós-menopausa ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,582$ ; Tabela 5). Mulheres na pós-menopausa e pré-menopausa com histórico familiar tiveram risco

aumentado em 6,529 vezes (IC95%: 3,37-12,67) e 3,282 vezes (IC95%: 1,50-7,16) vezes ( $p < 0,001$ ;  $p = 0,003$ ; Tabela 5).

Do total de mulheres, dez (4,3%) casos e dez (8,6%) controles estavam realmente fumando ( $p = 0,086$ ). Questionados sobre já terem fumado, 37 (31,7%) casos e 23 (9,9%) controles informaram já ter fumado alguma vez na vida ( $p < 0,001$ ). Fumar aumentou o risco de CM entre todas as mulheres 4,256 (IC95%: 2,38-7,61) vezes ( $p < 0,001$ ; Tabela 4). Após a estratificação, as mulheres puérperas tiveram um risco aumentado de doença em 4,033 vezes (IC95%: 2,08-7,82) ( $p < 0,001$ ; Tabela 4). Mulheres na pós-menopausa e na pré-menopausa que já fumaram tiveram risco aumentado de doença em 6,754 vezes (IC95%: 3,14-14,53) e 2,953 vezes (1,11-7,83) ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ; Tabela 5). Todos os casos e controles juntos informaram ter fumado em média durante 23,62 (DP= 11,4) e 20,81 (DP= 13,28) anos ( $p = 0,199$ ). O número de cigarros fumados por dia foi em média 9,22 (DP= 3,3) e 7,77 (DP= 6,6) para casos e controles, respectivamente.

De todas as mulheres, 50 (43,1%) casos e 163 (70,3%) controles relataram praticar algum tipo de atividade física regular ( $p < 0,001$ ; Tabela 2). Academia, caminhada e pilates foram as atividades físicas mais informadas e praticadas por 82 (34,45%), 80 (37,56%) e 18 (8,45%) mulheres, respectivamente. Casos e controles praticaram sobre média 4.40 (DP= 0,96) vezes durante 55,00 (DP= 15.2) minutos e 3,84 vezes durante 59.12 (DP= 19.67) minutos por semana ( $p < 0,001$ ; ( $p = 0,092$ ). Qualquer tipo de atividade física regular reduziu o risco de todas as mulheres e apenas das mulheres na pós-menopausa, 3,115 (OR= 0,321; IC95%: 0,20-0,51) e 4,081 (OR= 0,245; IC95%: 0,13-0,46) vezes, respectivamente ( $p < 0,001$ ;  $p < 0,001$ ; Tabela 4; Tabela 5).

**TABELA 5:** Estratificação por status da menopausa

|                      |                  | <b>Caso<br/>(N= 68)</b> | <b>Controle<br/>(N= 121)</b> |                                        |                        |                                                       |                        |
|----------------------|------------------|-------------------------|------------------------------|----------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------|
| <b>PÓS MENOPAUSA</b> |                  |                         |                              |                                        |                        |                                                       |                        |
|                      |                  | <b>N (%)</b>            | <b>N (%)</b>                 | <b>OR<sub>CRUDE</sub> (95%<br/>CI)</b> | <b>P<sub>LRT</sub></b> | <b>OR<sub>ADJUSTED</sub> (95%<br/>CI)<sup>1</sup></b> | <b>P<sub>LRT</sub></b> |
| Idade                | ≤59 years        | 105<br>(55,6%)          | 39 (57,4%)                   | 1,121 (0,62-2,04)                      | 0,709                  |                                                       |                        |
|                      | ≥60 years        | 84 (44,4%)              | 29 (42,6%)                   | Ref.                                   |                        |                                                       |                        |
| <b>IMC</b>           | <b>Obesidade</b> | 22 (32,4%)              | 17 (14,0%)                   | 4,449* (1,92-10,34)                    | 0,002                  | 5,776* (1,34-24,97)                                   | 0,046                  |

|                           |           |            |            |                     |        |                      |        |
|---------------------------|-----------|------------|------------|---------------------|--------|----------------------|--------|
|                           | Sobrepeso | 30 (44,1%) | 49 (40,5%) | 2,105* (1,03-4,32)  |        | 2,470 (0,77- 7,93)   |        |
|                           | Normal    | 16 (23,5%) | 55 (45,5%) | Ref.                |        | Ref.                 |        |
| <b>Menarca</b>            | <12 anos  | 19 (27,9%) | 11 (9,1%)  | 3,878* (1,72-8,76)  | <0,001 | 4,009* (1,15-13,97)  | 0,027  |
|                           | ≥12 anos  | 49 (72,1%) | 110(90,9%) | Ref.                |        | Ref.                 |        |
| Reposição Hormonal        | Sim       | 5 (7,4%)   | 44 (36,4%) | 0,139* (0,05-0,37)  | <0,001 |                      |        |
|                           | Não       | 63 (92,6%) | 77 (63,6%) | Ref.                |        |                      |        |
| Contraceptivos            | Sim       | 27 (39,7%) | 58 (47,9%) | 0,715 (0,39-1,31)   | 0,274  |                      |        |
|                           | Não       | 41 (60,3%) | 63 (52,1%) | Ref.                |        |                      |        |
| Nulliparidade             | Sim       | 17 (25,0%) | 26 (21,5%) | 1,218 (0,61-2,45)   | 0,582  |                      |        |
|                           | Não       | 51 (75,0%) | 95 (78,5%) | Ref.                |        |                      |        |
| <b>Historico Familiar</b> | Sim       | 42 (61,8%) | 24 (19,8%) | 6,529* (3,37-12,67) | <0,001 | 19,616* (5,70-67,50) | <0,001 |
|                           | Não       | 26 (38,2%) | 97 (80,2%) | Ref.                |        | Ref.                 |        |
| Ancestralidade            | Afrodesc. | 1 (1,5%)   | 7 (5,8%)   | 0,317 (0,04-2,65)   | <0,001 |                      |        |
|                           | Europeu   | 17 (25,0%) | 3 (2,5%)   | 12,58* (3,53-44,88) |        |                      |        |
|                           | Pardo     | 50 (73,5%) | 111(91,7%) | Ref.                |        |                      |        |
| Ácool                     | Sim       | 21 (30,9%) | 22 (18,2%) | 2,011* (1,01-4,01)  | 0,048  |                      |        |
|                           | Não       | 47 (69,1%) | 99 (81,8%) | Ref.                |        |                      |        |
| <b>Fumo</b>               | Sim       | 29 (42,6%) | 12 (9,9%)  | 6,754* (3,14-14,53) | <0,001 | 18,823* (4,99-71,07) | <0,001 |
|                           | Não       | 39 (57,4%) | 109(90,1%) | Ref.                |        | Ref.                 |        |
| <b>Atividade Física</b>   | Sim       | 22 (32,4%) | 80 (66,1%) | 4,081* (0,13-0,46)  | <0,001 | 0,287* (0,10- 0,81)  | 0,016  |
|                           | Não       | 46 (67,6%) | 41 (33,9%) | Ref.                |        | Ref.                 |        |
| União Estável             | Sim       | 34 (50,0%) | 70 (57,9%) | 0,729 (0,40-1,32)   | 0,298  |                      |        |
|                           | Não       | 34 (50,0%) | 51 (42,1%) | Ref.                |        |                      |        |
| Nível educacional         | Básico    | 39 (57,4%) | 33 (27,3%) | 3,644* (1,64-8,10)  | <0,001 |                      |        |

|       |       |            |            |                     |        |  |  |
|-------|-------|------------|------------|---------------------|--------|--|--|
|       | Médio | 17 (25,0%) | 51 (42,1%) | 1,028 (0,44-2,41)   | <0,001 |  |  |
|       | Alto  | 12 (17,6%) | 37 (30%)   | Ref.                |        |  |  |
| Renda | Baixa | 52 (76,5%) | 57 (47,1%) | 4,333* (1,38-13,57) |        |  |  |
|       | Média | 12 (17,6%) | 45 (37,2%) | 1,267 (0,36-4,43)   |        |  |  |
|       | Alta  | 4 (5,9%)   | 19 (15,7%) | Ref.                |        |  |  |

## PRÉ MENOPAUSA

|                    |            | Case<br>(N= 48) | Control<br>(N= 110) |                              |                  |                                              |                  |
|--------------------|------------|-----------------|---------------------|------------------------------|------------------|----------------------------------------------|------------------|
|                    |            | N (%)           | N (%)               | OR <sub>CRUDE</sub> (95% CI) | P <sub>LRT</sub> | OR <sub>ADJUSTED</sub> (95% CI) <sup>2</sup> | P <sub>LRT</sub> |
| Idade              | <40 anos   | 14 (29,2%)      | 42 (38,2%)          | 0,619 (0,05-7,39)            | 0,395            |                                              |                  |
|                    | 40-59 anos | 33 (68,8%)      | 66 (60,0%)          | 1,030 (0,09-11,77)           |                  |                                              |                  |
|                    | ≥60 anos   | 1 (2,1%)        | 2 (1,8%)            | Ref.                         |                  |                                              |                  |
| IMC                | Obesidade  | 15 (31,3%)      | 23 (20,9%)          | 3,769* (1,51-9,38)           | <0,001           |                                              |                  |
|                    | Sobrepeso  | 23 (47,9%)      | 29 (26,4%)          | 3,510* (1,50-8,22)           |                  |                                              |                  |
|                    | Normal     | 10 (20,8%)      | 58 (52,7%)          | Ref.                         |                  |                                              |                  |
| Menarca            | <12 anos   | 10 (20,8%)      | 17 (15,5%)          | 0,958 (0,39-2,37)            | 0,926            |                                              |                  |
|                    | ≥12 anos   | 38 (79,2%)      | 93 (84,5%)          | Ref.                         |                  |                                              |                  |
| Reposição Hormonal | Sim        | 2 (4,2%)        | 1 (0,9%)            | 1,149 (0,10-12,98)           | 0,911            |                                              |                  |
|                    | Não        | 46 (95,8%)      | 107(99,1%)          | Ref.                         |                  |                                              |                  |
| Uso contraceptivos | Sim        | 27 (56,3%)      | 71 (64,5%)          | 1,029 (0,51-2,07)            | 0,935            |                                              |                  |
|                    | Não        | 21 (43,8%)      | 39 (35,5%)          | Ref.                         |                  |                                              |                  |
| Nulliparidade      | Sim        | 25 (52,1%)      | 18 (16,4%)          | 4,500* (2,14-9,48)           | <0,001           | 10,518* (3,79-29,22)                         | <0,001           |
|                    | Não        | 23 (47,9%)      | 92 (83,6%)          | Ref.                         |                  | Ref.                                         |                  |
| Histórico Familiar | Sim        | 19 (39,6%)      | 17 (15,5%)          | 3,282* (1,50-7,16)           | 0,003            | 3,504* (1,37- 9,00)                          | 0,008            |
|                    | Não        | 29 (60,4%)      | 93 (84,5%)          | Ref.                         |                  | Ref.                                         |                  |

|                   |           |            |            |                    |       |                     |       |
|-------------------|-----------|------------|------------|--------------------|-------|---------------------|-------|
| Ancestralidade    | Europeu   | 10 (20,8%) | 0          |                    |       |                     |       |
|                   | Afrodesc. | 0          | 5 (4,5%)   |                    |       |                     |       |
|                   | Pardo     | 38 (79,2%) | 105(95,5%) | Ref.               |       |                     |       |
| Alcool            | Sim       | 17 (35,4%) | 36 (32,7%) | 1,175 (0,58-2,40)  | 0,659 |                     |       |
|                   | Não       | 31 (64,6%) | 74 (67,3%) | Ref.               |       |                     |       |
| Fumo              | Sim       | 8 (16,7%)  | 11 (10,0%) | 2,953* (1,11-7,83) | 0,031 | 4,225 (1,34- 13,32) | 0,013 |
|                   | Não       | 40 (83,3%) | 99 (90,0%) | Ref.               |       | Ref.                |       |
| Atividade Física  | Sim       | 28 (58,3%) | 83 (75,5%) | 0,521 (0,25-1,07)  | 0,078 |                     |       |
|                   | Não       | 20 (41,7%) | 27 (24,5%) | Ref.               |       |                     |       |
| União Estável     | Sim       | 18 (37,5%) | 58 (52,7%) | 0,664 (0,34-1,32)  | 0,239 |                     |       |
|                   | Não       | 30 (62,5%) | 52 (47,3%) | Ref.               |       |                     |       |
| Nível educacional | Básico    | 14 (29,2%) | 21 (19,1%) | 1,602 (0,66-3,90)  | 0,539 |                     |       |
|                   | Médio     | 18 (37,5%) | 44 (40,0%) | 1,035 (0,47-2,26)  |       |                     |       |
|                   | Alto      | 16 (33,3%) | 45 (40,9%) | Ref.               |       |                     |       |
| Renda             | Baixo     | 33 (68,8%) | 46 (41,8%) | 1,722 (0,55-5,36)  | 0,004 |                     |       |
|                   | Médio     | 11 (22,9%) | 51 (46,4%) | 0,462 (1,3- 1,60)  |       |                     |       |
|                   | Alto      | 4 (8,3%)   | 13 (11,8%) | Ref.               |       |                     |       |

**Fonte:** Elaborado pelo autor, 2025.

Dados de mulheres pós-menopausa (N= 189) e pré-menopausa (N= 158). Razões de chances (OR) e intervalos de confiança de 95% (IC95%) são mostrados para cada variável como a chance de ter câncer de mama. O controle serviu como grupo de referência. As variáveis são apresentadas como variáveis únicas (ORCRUDE) e em modelo ajustado (ORADJUSTED). Abreviaturas: DP= Desvio padrão; 1As variáveis foram ajustadas entre si e por idade, terapia de reposição hormonal, ascendência e escolaridade; 2As variáveis foram ajustadas entre si e por idade e renda.

## 8- DISCUSSÃO

A modelagem de regressão indicou que a obesidade e o sobrepeso aumentaram o risco geral de CM entre as mulheres do presente grupo de estudo. Após a estratificação para o estado da menopausa, ambas as variáveis permaneceram significativas apenas no grupo de mulheres na pós-menopausa. Em concordância com os achados presentes, estudos anteriores e uma revisão abrangente recente, que abrangeu 64 estudos, também mostraram que a obesidade e sobrepeso aumentam o risco de CM (Chaveepojnkamjorn, 2017; Nindrea, 2017; Hoxha, 2024). Um estudo realizado no reino unido identificou a obesidade e o excesso de peso como os fatores modificáveis mais importantes das doenças crônicas, principalmente devido ao seu forte impacto no risco de câncer de mama (Parkin, 2011). Além disso, os resultados de grandes estudos de coorte e meta-análises revelaram que a obesidade e o sobrepeso aumentaram o risco de cm entre as pós-menopáusicas, mas não entre as mulheres na pré-menopausa (Al-ajmi, 2018; Poorolajal, 2021).

Estudos brasileiros anteriores, realizados nos estados do Paraná e Paraíba, também associaram obesidade e sobrepeso com aumento do risco de CM (Borghesan et al., 2016; Gravena et al., 2018; Gomes et al., 2022; Guimaraes et al., 2020). O estudo retrospectivo realizado na cidade de Goiás por Silva et al (2020) demonstra que, no que tange ao IMC, 63,6% das pacientes eram obesas, gerando nessas pacientes um maior impacto patológico da resposta fisiológica, incluindo aumento do risco e pior evolução do câncer de mama. Inquéritos de saúde brasileiros indicaram que a porcentagem de mulheres adultas obesas e com sobrepeso aumentou entre meados da década de 70 até o ano de 2019, de 8,0% para 29,5% e de 28,7% para 62,6%, respectivamente (Watanabe et al., 2022). Essas altas taxas, em combinação com os resultados de vários estudos de caso-controle, enfatizam a provável importância da obesidade e do sobrepeso como fator de risco para CM entre mulheres brasileiras.

No presente estudo, a história familiar foi um fator de risco geral de CM que também permaneceu significativo em todos os casos de dados estratificados. Na literatura, a história familiar é um fator de risco bem estabelecido, que aumenta com maior número de parentes de primeiro grau afetados e se a idade dos parentes no diagnóstico for menor (Pharaoh et al., 1997; Cghfb, 2001; Albright et al., 2019). A história familiar, mesmo entre parentes de segundo e terceiro grau, foi associada a um risco aumentado de CM (Albright et al., 2019). Uma meta-análise recente de 76 estudos revelou que a história familiar de parentes de primeiro grau foi associada a um risco de CM cerca de duas vezes maior em mulheres asiáticas (Wang et al., 2023). Estudos brasileiros anteriores realizados em diferentes regiões

também indicaram que a história familiar aumentou o risco de CM (Gomes et al., 2001; Inumaru et al., 2012; Gomes et al., 2022; Giacomazzi et al., 2023). Estudos do tipo Caso-controle realizados no Ceara e Goiás, respectivamente, identificaram o histórico familiar como um fator de risco importante para o CM (Silva, 2024; Muniz, 2022).

Semelhante, como o histórico familiar, fumar aumentou o risco geral de CM no presente grupo de estudo e contribuiu também para um risco aumentado em modelos de regressão de mulheres puérperas, pré-menopáusicas e pós-menopáusicas. Uma meta-análise de 197 estudos de coorte associou fumar com risco aumentado de CM (Poorolajal et al., 2021). Uma meta-análise recente de 169 estudos mostrou uma relação dose-resposta entre fumar e risco de CM de mulheres fumantes atuais, ex-fumantes e fumantes (Scala et al., 2023). Um grande estudo de coorte britânico também mostrou que o impacto do tabagismo como fator de risco é mais forte entre mulheres com histórico familiar de CM, em comparação com aquelas sem (Jones et al., 2017). Estudos recentes realizados na região Sul e Centro-Oeste do Brasil, também associaram o fumo com risco aumentado de CM (Godinho-mota et al., 2019; Giacomazzi et al., 2023). Os dados atuais indicaram pela primeira vez uma associação positiva entre fumar e risco de CM em uma população da região Nordeste Brasileiro.

No presente grupo de estudo, a atividade física reduziu o risco geral de CM e o risco de mulheres na pós-menopausa. Isso é consistente com as descobertas anteriores. A grande meta-análise de Poorolajal (2021) também revelou uma associação inversa entre atividade física e risco de CM. Dados de um estudo caso-controle do UK Biobank associaram maior tempo sedentário com risco aumentado e atividade física com risco reduzido de CM, respectivamente (Dixon -Suen et al., 2022). Uma análise recente de dose-resposta de 98 estudos de coorte revelou que a atividade física reduziu o risco de CM e quatro outros tipos de câncer (Diao et al., 2023). Dados de diversos estudos anteriores, realizados na região Sul e Centro-Oeste do Brasil, indicaram que a atividade física foi um fator de proteção e que o sedentarismo aumentou o risco de CM, respectivamente (Inumaru et al., 2012; Borghesan et al., 2016; kops et al., 2018; Godinho-mota et al., 2018; Godinho-mota et al., 2019; Gomes et al., 2022; Agostinho, 2019). O presente estudo é o primeiro a indicar uma associação reversa entre atividade física e risco de CM em uma população da região Nordeste brasileira.

Idade na menarca <12 anos aumentou o risco de CM entre mulheres na pós-menopausa do presente grupo de estudo. Uma meta-análise anterior de 117 estudos revelou que o risco de CM aumentou para cada ano mais jovem na menarca (Collaborative 2012). A relação inversa do risco de CM e idade na menarca foi atenuada pelo aumento do IMC

(Collaborative, 2012). Dados agrupados de nove estudos de coorte revelaram que cada idade adicional na menarca diminuiu o risco de CM e seis outros tipos de câncer (Fuhrmann et al., 2021). Essas descobertas são consistentes com os resultados atuais. No entanto, ainda não está claro por que o efeito da idade na menarca  $< 12$  anos foi restrito apenas a mulheres na pós-menopausa, mas não a mulheres na pré-menopausa. Estudos brasileiros anteriores realizados na região Centro-Oeste e Nordeste do Brasil associaram idade na menarca  $< 12$  anos apenas de mulheres paridas e de todas as mulheres com risco aumentado de CM (Almeida et al., 2015; Silva et al., 2019).

A nuliparidade aumentou o risco geral de CM entre as mulheres do presente grupo de estudo e o risco de mulheres na pré-menopausa. De acordo com os resultados atuais, estudos recentes associaram a nuliparidade ao aumento do risco geral de CM (Nindrea et al., 2017; Poorolajal et al., 2021). Uma meta-análise de 16 estudos de caso-controle e quatro estudos de coorte associaram a paridade versus nuliparidade ao aumento do risco dos subtipos de CM luminal (LI et al., 2021). Similarmente, a paridade reduziu o risco de subtipos Luminal em uma meta-análise anterior de 15 estudos (Lambertini et al., 2016). Um efeito sinérgico da nuliparidade e sobrepeso foi proposto em um estudo de coorte norueguês anterior (Opdahl et al., 2011). Ainda não está claro porque os resultados atuais indicaram a associação da nuliparidade e aumento do risco de CM exclusivamente entre mulheres na pré-menopausa, mas não entre mulheres na pós-menopausa. Em um estudo brasileiro, a nuliparidade foi associada ao aumento do risco de CM em mulheres na pós-menopausa (Gomes et al., 2022). Um estudo realizado no sul do Brasil atribuiu um efeito protetor geral a um maior número de gestações (Breyer et al., 2018). Um estudo recente da mesma região indicou que mulheres com  $>2$  filhos estavam mais protegidas contra o CM (REZENDE et al., 2023). Semelhantemente, um estudo anterior realizado na região Nordeste indicou um aumento geral do risco de CM em mulheres com um filho em comparação àquelas com  $\geq 2$  filhos (Almeida et al., 2015).

No presente estudo, a primeira gestação de mulheres paridas com idade entre 20 e 30 anos foi associada a um risco reduzido de CM em comparação à primeira gestação com idade  $>30$  anos. Uma meta-análise recente de 75 estudos associou idade mais tardia no primeiro parto com risco aumentado de subtipos moleculares de CM Luminal e HER2 (Mao et al., 2023). Os autores de um estudo de coorte anterior concluíram que um aumento na idade de nascimento de  $<20$  anos para  $>30$  anos quase dobrou o risco de CM a (Hinkul et al., 2001). Além disso, a gestação com idade  $\geq 30$  anos aumentou o risco de CM em uma grande meta-análise de estudos de coorte prospectivos (Poorolajal et al., 2021). Da mesma forma, um

estudo de coorte anterior relatou um forte efeito adverso no risco de CM do primeiro parto em idade tardia  $\geq 30$  anos (Albrektsen et al., 2004). De acordo com os resultados presentes, a primeira gestação em idade  $>30$  anos aumentou o risco de CM entre mulheres de um grupo de estudo no Rio de Janeiro (Monteiro et al., 2017).

No presente estudo, um intervalo de nascimentos de  $\leq 10$  anos e de 11 a 20 anos diminuiu o risco de CM em comparação com um intervalo de  $>20$  anos entre mulheres que tiveram filhos. Esses resultados são consistentes com as descobertas anteriores. Um amplo intervalo de nascimentos também foi relacionado a um efeito adverso pronunciado no risco de CM em um estudo de coorte anterior (Albrektsen et al., 2004). Uma meta-análise recente de 15 estudos mostrou que, após o ajuste para a idade no primeiro nascimento, uma idade mais avançada no último nascimento aumentou o risco de CM (Wu et al., 2020). Um grande estudo de caso-controle final mostrou que a associação do intervalo de nascimentos e risco depende também do tipo de CM e do estado da menopausa: intervalos maiores entre o primeiro e o último nascimento aumentaram o risco de CM lobular (Katuwal et al., 2019). Mulheres na pré-menopausa com um intervalo de nascimentos de  $<2$  anos tiveram um risco aumentado e aquelas com um intervalo de  $>3$  anos um risco reduzido de CM ductal (Katuwal et al., 2019). De acordo com os achados atuais, um intervalo de nascimentos de  $>10$  anos também aumentou o risco de câncer de mama em um estudo de caso-controle anterior de mulheres na região Nordeste brasileiro (Almeida et al., 2015).

Por fim, A Tabela 6 resume as diferenças e semelhanças entre o presente estudo e o estudo anterior (Gomes, 2022).

**Tabela 6-** Semelhanças e diferenças entre o presente estudo e o estudo de Gomes, 2022

| <b>TODAS AS MULHERES</b>     | <b>PARIDAS</b>           | <b>PÓS-MENOPAUSA</b>         | <b>PRÉ-MENOPAUSA</b>     |
|------------------------------|--------------------------|------------------------------|--------------------------|
| <b>Obesidade e sobrepeso</b> | Obesidade e sobrepeso    | <i>Obesidade e sobrepeso</i> |                          |
|                              |                          | <b>Menarca</b>               |                          |
| Nulliparidade                |                          | <i>Nulliparidade</i>         | Nulliparidade            |
| <b>Historia familiar</b>     | <b>Historia familiar</b> | <b>Historia familiar</b>     | <b>Historia familiar</b> |
| Fumo                         | Fumo                     | Fumo                         | Fumo                     |

|                       |                       |                       |                       |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Atividade física      |                       | Atividade física      |                       |
| <i>Alcool</i>         | <i>Alcool</i>         | <i>Alcool</i>         | <i>Alcool</i>         |
| <i>Contraceptivos</i> | <i>Contraceptivos</i> | <i>Contraceptivos</i> | <i>Contraceptivos</i> |
|                       | Primeira gestação     |                       |                       |
|                       | Fase reprodutiva      |                       |                       |

Fonte: **Elaborado pelo autor, 2025.**

Tabela 6- **verde: Fatores de risco identificados no presente estudo e no estudo de Gomes (2022); Azul: Fatores de risco identificados apenas no estudo de Gomes (2022); Amarelo** Fatores somente identificados no presente estudo.

Entre ambos os estudos, existem obviamente grandes diferenças (Tabela 6) e apenas a história familiar é um fator de risco idêntico. No estudo de Gomes (2022) se identificou o consumo de álcool e o uso de anticoncepcionais orais como fator de risco em todos os grupos de mulheres, enquanto no presente estudo o fumo foi um geral fator de risco e a atividade física foi um fator protetor no grupo de todas as mulheres e no grupo das mulheres pós-menopausas. Quais poderiam ser as causas destas fortes diferenças entre ambos os estudos?

No estudo de Gomes (2022), se usou uma relação entre casos e controles de 1:1, enquanto no estudo atual se usou uma relação de 1:2. O estudo de Gomes foi realizado com pacientes de João Pessoa e de Campina Grande, enquanto o estudo atual foi apenas realizado com pacientes de Campina Grande. Os grupos controles também foram diferentes: uma parte do grupo de controle foi entrevistada no hospital da FAP, enquanto no estudo recente os controles foram entrevistados exclusivamente em dois centros de saúde. Isso pode gerar uma grande diferença: mulheres que fumam, por exemplo, geralmente também não são abstinentes, mas mulheres que bebem álcool, não necessariamente fumam. Pela entrevista de diferentes grupos de controle, o perfil de risco pode mudar dramaticamente. É possível que muitas das diferenças descobertas realmente reflitam diferenças entre os grupos de controle e que ambos os grupos de dados em verdade são corretos. Para verificar isso, seria necessário realizar realmente grandes estudos, incluindo muito mais casos e controles.

As diferenças entre os grupos também podem refletir diferenças no estilo de vida por diferentes camadas sociais. Muitos pacientes de câncer nos centros de referência são, por exemplo, agricultores ou vivem em zonas rurais, enquanto controles, dependente do bairro do centro de saúde, podem consistir em outra camada social com distintos hábitos de vida. Este problema pode gerar rapidamente desvios nas análises dos dados.

Este estudo teve várias limitações. Como o estudo incluiu pacientes que receberam diagnóstico de CM nos últimos três anos, um viés de memória que leva a informações confusas sobre fatores de risco não pode ser excluído. Além disso, um viés de seleção de pacientes e controles não pode ser excluído. Outra limitação grave do presente estudo foi o pequeno número de amostra. Como o número de pacientes e controles neste estudo foi pequeno, ainda não está claro como os fatores de risco identificados interagem e se outros fatores de risco reprodutivos e relacionados ao estilo de vida, como consumo de álcool, uso de anticoncepcionais e amamentação, também modificam o risco de mulheres no Nordeste do Brasil. Além disso, também não foi possível estabelecer um efeito dose-resposta do tabagismo e identificar efeitos graduais de gestação mais precoce e intervalos gestacionais mais curtos. Os resultados atuais não podem necessariamente ser estendidos a outras populações brasileiras, pois os fatores de risco reprodutivos, relacionados à ancestralidade e ao estilo de vida, podem variar consideravelmente entre diferentes regiões do país.

## 9 CONCLUSÃO

O presente estudo indicou que várias variáveis relacionadas ao estilo de vida e reprodutivas e histórico familiar modificaram o risco de CM entre mulheres de um grupo de estudo na região Nordeste do Brasil. Obesidade e sobrepeso aumentaram o risco geral de CM e o risco de mulheres na pós-menopausa. Histórico familiar e tabagismo aumentaram o risco geral de CM e o risco de todas as mulheres em dados estratificados. A atividade física reduziu o risco geral de CM e o risco de mulheres na pós-menopausa. A nuliparidade aumentou o risco geral de CM e o risco de mulheres na pré-menopausa. Finalmente, a primeira gestação em uma idade  $\leq 20$  anos e um período reprodutivo  $\leq 10$  anos diminuíram o risco de CM de mulheres paridas. Outras variáveis relacionadas ao estilo de vida e reprodutivas, como consumo de álcool, uso de anticoncepcionais orais e amamentação, não modificaram o risco entre as mulheres do presente grupo de estudo.

Estudos multicêntricos com grupos maiores de pacientes e controle devem ser realizados para confirmar os achados atuais e identificar outros fatores de risco, respectivamente suas interações. As campanhas brasileiras como "Outubro Rosa" têm um forte foco na detecção precoce do CM, mas se faz ainda necessário a propagação das informações sobre os fatores de risco na região Nordeste, principalmente, informações sobre fatores de risco modificáveis para a doença, como: Consumo de álcool, tabagismo, obesidade e sobrepeso.

É, portanto, relevante compreender os fatores de risco de CM no Nordeste mediante as desigualdades que a região enfrenta, gerando estratégias para reduzi-los a partir do monitoramento geográfico das mudanças. Estas informações podem auxiliar na construção de uma rede assistencial igualitária, regionalizada e hierarquizada, a fim de reduzir o risco e a mortalidade de CM na região, investir melhor os recursos e prestar assistência de qualidade que atenda a mulher de forma integral desde a prevenção até o tratamento e/ou reabilitação.

## REFERÊNCIAS

- ACHEAMPONG, T. et al. Incidence trends of breast cancer molecular subtypes by age and race/ethnicity in the US from 2010 to 2016. **JAMA Network Open**, Chicago, v. 3, n. 8, p. 226-235, 3 ago. 2020.
- ADMOUN, C.; MAYROVITZ, H. N. The etiology of breast cancer. In: MAYROVITZ, H. N. *Breast cancer*. Brisbane, Australia: Exon Publications, 2022. cap. 2, p. 21-30.
- AGOSTINHO, J. C. Análise dos fatores de risco do câncer de mama e avaliação da campanha preventiva —Outubro Rosal. **Revista Saúde Unioledo**, v. 2, n. 3, p. 1-12, 2019.
- ALBREKTSEN, G. et al. Breast cancer risk by age at birth, time since birth and time intervals between births: exploring interaction effects. **British Journal of Cancer**, v. 92, n. 1, p. 167–175, 2005. DOI: 10.1038/sj.bjc.6602302.
- ALBRIGHT, F. S. et al. Population-based relative risks for specific family history constellations of breast cancer. **Cancer Causes & Control**, v. 30, n. 6, p. 581–590, 2019.
- ALMEIDA, G. S. et al. Reproductive risk factors differ among breast cancer patients and controls in a public hospital of Paraiba, Northeast Brazil. **Asian Pac J Cancer Prev**, v. 16, n. 7, p. 2959–2965, 2015. DOI: 10.7314/APJCP.2015.16.7.2959.
- ALMEIDA, G. S.; ALMEIDA, L. A. L.; ARAUJO, G. M. R.; 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**, v. 16, n. 7, p. 2959–2965, 2015. DOI: 10.7314/APJCP.2015.16.7.2959.
- ANDRADE, S. A. F. Câncer de mama: um problema de saúde pública. **Revista UNILUS Ensino e Pesquisa**, v. 11, n. 23, 2014. São Paulo. Disponível em: <http://revista.lusiada.br/index.php/ruep/article/view/169/u2014v11n23e169>. Acesso em: [14 de janeiro 2025].
- ANTOJA, R. L. et al. A aplicação do mapeamento genético na identificação de polimorfismos do câncer de mama e no direcionamento da terapia direcionada. **Pesquisa, Sociedade e Desenvolvimento**, v. 10, p. e450111032762, 2022.
- BATISTA, G. V. et al. Câncer de mama: fatores de risco e métodos de prevenção. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 12, p. 191–207, 2020.
- BELL, R. J.; FRADKIN, P.; PARATHITHASAN, N.; ROBINSON, P. J.; SCHWARZ, M.; DAVIS, S. R. Pregnancy-associated breast cancer and pregnancy following treatment for breast cancer, in a cohort of women from Victoria, Australia, with a first diagnosis of invasive breast cancer. **Breast**, v. 22, n. 5, p. 980-985, 2013.
- BETHEA, T. N.; ROSENBERG, L.; HONG, C. C. et al. A case-control analysis of oral contraceptive use and breast cancer subtypes in the African American Breast Cancer Epidemiology and Risk Consortium. **Breast Cancer Research**, v. 17, p. 22, 2015.

BORGES, Z. S. *et al.* Exame clínico das mamas e mamografia: desigualdades nas regiões Sul e Nordeste do Brasil. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 19, p. 1-13, 2016.

BORGHESAN, D. H. P.; DELL'AGNOLO, C. M.; GRAVENA, A. A. F.; DEMITTO, M. O.; LOPES, T. C. R.; CARVALHO, M. D. B.; PELLOSO, S. M. Risk factors for breast cancer in postmenopausal women in Brazil. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 17, n. 7, p. 3587-3593, 2016. DOI: 10.22034/APJCP.2016.17.7.3587.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. *Atlas On-line da Mortalidade* [online]. Acesso em: 21 maio 2024. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/MortalidadeWeb/pages/Modelo04/consultar.xhtml#panelResultado>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Controle do câncer de mama. Documento de consenso** [Internet]. Rio de Janeiro: INCA. Disponível em: <http://www1.inca.gov.br/publicacoes/ConsensoIntegra.pdf>

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: A Cancer Journal for Clinicians**, Atlanta, v. 68, n. 6, p. 394-424, 2018

BREYER, J. Z. *et al.* Assessment of potential risk factors for breast cancer in a population in Southern Brazil. **Breast Cancer Res Treat**, v. 169, n. 1, p. 125-131, 2018. DOI: 10.1007/s10549-017-4655-0.

BURANELLO, M. C. *et al.* Histórico familiar para câncer de mama em mulheres: estudo populacional em Uberaba (MG) utilizando o Family History Screen-7. **Saúde em Debate**, v. 45, n. 130, p. 681-690, 2021.

BUZAID, A. C.; FERNANDO, C.; GAGLIATO, D. M. *Vencer o câncer de mama*. São Paulo: Dendrix, 2020. 266 p.

CALEFFI, M.; RIBEIRO, R. A.; BEDIN, A. J. *et al.* Adherence to a Breast Cancer Screening Program and Its Predictors in Underserved Women in Southern Brazil. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 19, n. 10, p. 2673-2679, 2017.

CAMPELO, C. Fatores de risco do câncer de mama e sua associação com os subtipos moleculares em uma população do nordeste brasileiro. 2024. Disponível em: <https://tede.bc.uepb.edu.br/jspui/bitstream/tede/4316/2/PDF%20-%20Clarissa%20Maria%20Cardoso%20Guimar%20c3%a3es.pdf>. Acesso em: 04 set. 2024.

CARMONA, W. R.; GONZÁLEZ, J. P.; CARMONA, M. V.; FABREGA, B. D. Factores de riesgo modificables en pacientes con cáncer de mama. **Revista Finlay**, v. 9, n. 2, p. 108-117, 2019. Disponível em: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2221-24342019000200108&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342019000200108&lng=es). Acesso em: [coloque a data de acesso].

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 Women's Health**, v. 14, p. 102, 2014. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/1472-6874-14-102>. Acesso em: 11 jun. 2024.

CARVALHO, J. B.; PAES, N. A. Desigualdades socioeconômicas na mortalidade por câncer de mama em microrregiões do Nordeste brasileiro. **Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil**, Recife, v. 19, n. 2, p. 401-410, abr./jun. 2019.

CASTRO, G. D.; CASTRO, J. A. Consumo de álcool e câncer mamário: patogênese e potenciais alternativas dietéticas preventivas. **World Journal of Clinical Oncology**, v. 5, n. 4, p. 713–729, out. 2014.

CAVALCANTE, J. A. G.; BATISTA, L. M.; DE ASSIS, T, S. Câncer de mama: perfil epidemiológico e clínico em um hospital de referência na Paraíba. **SANARE-Revista de Políticas Públicas**. v. 20, n. 1, 2021.

CEPAS T. **Câncer como a primeira causa de morte nos municípios brasileiros. Observatório de oncologia**. [periódico on line]. [acesso em 19 jul 2018]. Disponível em: <https://observatoriodeoncologia.com.br/cancer-como-a-primeira-causade-morte-nos-municipios-brasileiros-em-2015/>

CHAVEEPOJNKAMJORN, Wisit et al. Body mass index and breast cancer risk among Thai

COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST C. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. **The Lancet**, v. 358, n. 9291, p. 1389–1399, 2001.

COLLABORATIVE GROUP ON HORMONAL FACTORS IN BREAST CANCER. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. **The Lancet Oncology**, v. 13, n. 11, p. 1141-1151, 2012.

COSTA, L. S. et al. Fatores de risco relacionados ao câncer de mama e a importância da detecção precoce para a saúde da mulher. **Revista Eletrônica Acervo Científico**, Minas Gerais, v. 31, n. 2, p. 1-8, 2021.

DIAS, C. R.; FLOTÉ, L. M. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de neoplasia maligna de mama: revisão integrativa. **Colloq Vitae**, v. 13, n. 3, p. 49-61, 2022.

DIAO, X. et al. Físico atividade e câncer risco: um dose-análise de resposta para o Estudo Global Burden of Disease 2019. **Cancer Communications (Londres)**, v. 43, n. 11, p. 1229-1243, 2023. DOI: 10.1002/cac2.12488.

DIXON-SUEN, S. C. et al. Physical activity, sedentary time and breast cancer risk: a Mendelian randomisation study. **British Journal of Sports Medicine**, v. 56, n. 20, p. 1157-1170, 2022. DOI: 10.1136/bjsports-2021-105132.

DONAT-VARGAS, C. et al. Trajectories of alcohol consumption during life and the risk of developing breast cancer. **British Journal of Cancer**, v. 125, n. 9, p. 1168–1176, 2021.

DUGNO, M. L. G. et al. Perfil do câncer de mama e relação entre fatores de risco e estadiamento clínico em hospital do Sul do Brasil. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**, v. 10, n. 36, p. 60-66, 2014.

ELLINGJORD-DALE, M. et al. Alcohol, physical activity, smoking, and breast cancer subtypes in a large, nested case-control study from the Norwegian breast cancer screening program. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 26, n. 12, p. 1736-1744, 2017.

FRANZOI, M. A. et al. Advanced stage at diagnosis and worse clinicopathologic features in young women with breast cancer in Brazil: a subanalysis of the AMAZONA III Study (GBECAM 0115). **JCO Global Oncology**, v. 5, n. 3, p. 1-10, 2019.

FUHRMAN, B. J. et al. Association of the age at menarche with site-specific cancer risks in pooled data from nine cohorts. **Cancer Research**, v. 81, n. 8, p. 2246-2255, 2021. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-3093.

GHIASVAND, R.; MARAM, E. S.; TAHMASEBI, S.; TABATABAEE, S. H. R. Risk factors for breast cancer among young women in southern Iran. **International Journal of Cancer**, v. 129, n. 6, p. 1443-1449, 2011.

GIACOMAZZI, J. et al. Cancer risk factors in Southern Brazil: report of a comprehensive, matched case-control study. **JCO Global Oncology**, 2023. DOI: 10.1200/GO.23.00006.

GODINHO-MOTA, J. C. M. et al. Sedentary behavior and alcohol consumption increase breast cancer risk regardless of menopausal status: a case-control study. **Nutrients**, v. 11, n. 8, p. 1871, 2019. DOI: 10.3390/nu11081871.

GOMES, A. L. et al. Risk factors for breast cancer among pre- or postmenopausal women in Belo Horizonte, Brazil. **Gynecologic and Obstetric Investigation**, v. 52, n. 3, p. 173-179, 2001.

GOMES, K. A. et al. Risk factors for breast cancer and their association with molecular subtypes in a population of Northeast Brazil. **Cancer Epidemiology**, v. 78, p. 102166, 2022. DOI: 10.1016/j.canep.2022.102166.

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 (Mestrado em Saúde Pública) – Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2019. Disponível em: <http://tede.bc.uepb.edu.br/jspui/handle/tede/3479>

GOMES, A. L.; GUIMARÃES, M. D.; GOMES, C. C.; CHAVES, I. G.; GOBBI, H.; CAMARGOS, A. F. Fatores de risco para câncer de mama em mulheres na pré ou pós-menopausa em Belo Horizonte, Brasil. **Ginecologia e Obstetrícia Investir**, v. 52, n. 3, p. 173-179, 2001.

GRAM, I. T.; BRAATEN, T.; TERRY, P. D.; SASCO, A. J.; ADAMI, H. O.; LUND, E. et al. Breast cancer risk among women who start smoking as teenagers. **Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention**, v. 14, n. 1, p. 61-66, 2022.

GRAVENA, A. A. F.; LOPES, T. C. R.; DEMITTO, M. O.; BORGHESAN, D. H. P.; DELL'AGNOLO, C. M.; BRISCHILIARI, S. C. R.; CARVALHO, M. D. B.; PELLOSO, S. M. The obesity and the risk of breast cancer among pre and postmenopausal women. **Asian**

**Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 19, n. 9, p. 2429–2436, 2028. DOI: 10.22034/APJCP.2018.19.9.2429.

GUERRA GUERRERO, V.; FAZZI, B. A.; COFRÉ GONZÁLEZ, C. G.; MIÑO GONZÁLEZ, C. G. Modifiable risk factors for breast cancer: an obligation for health professionals. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 41, n. 80, 2017.

HINKULA, M. *et al.* Grand multiparity and the risk of breast cancer: population-based study in Finland. **Cancer Causes & Control**, v. 12, n. 6, p. 491–500, 2001.

HORTOBAGYI, G. N. Treatment of breast cancer. **The New England Journal of Medicine**, v. 339, n. 14, p. 974–984, 1998.

HOU, N.; OGUNDIRAN, T.; OJENGBEDE, O.; MORHASON-BELLO, I.; ZHENG, Y.; FACKENTHAL, J.; ADEBAMOWO, C.; ANETOR, I.; AKINLEYE, S.; OLOPADE, O. I.; HUO, D. Risk factors for pregnancy-associated breast cancer: a report from the Nigerian Breast Cancer Study. **Annals of Epidemiology**, v. 23, n. 9, p. 551–557, 2013.

HWANG, K.-T. *et al.* Impact of breast cancer subtypes on prognosis of women with operable invasive breast cancer: a population-based study using SEER database. **Clinical Cancer Research**, v. 25, n. 6, p. 1970–1979, dez. 2018.

HOXHA, I.; SADIKU, F.; HOXHA, L.; NASIM, M.; BUTEAU, M. A. C.; GREZDA, K.; CHAMBERLIN, M. D. Seios câncer e estilo de vida fatores: guarda-chuva análise. **Hematology/Oncology Clinics of North America**, v. 38, n. 1, p. 137–170, 2024. DOI: 10.1016/j.hoc.2023.07.005.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. *Diretrizes para a detecção precoce do câncer de mama no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA, 2015. Disponível em: [https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//diretrizes\\_deteccao\\_pr\\_eoce\\_cancer\\_mama\\_brasil.pdf](https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//diretrizes_deteccao_pr_eoce_cancer_mama_brasil.pdf). Acesso em: 04 jan. 2025.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Dieta, nutrição, atividade física e câncer: uma perspectiva global: um resumo do terceiro relatório de especialistas com uma perspectiva brasileira**. Rio de Janeiro: INCA, 2020.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Atlas de mortalidade por câncer**. Rio de Janeiro: INCA, 2021. Base de dados. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/app/mortalidade>.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Atlas de incidência por câncer**. Rio de Janeiro: INCA, 2018. Disponível em: <https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2019/10/estimativa-incidencia-de-cancer-no-brasil-2018.pdf>. Acesso em: 13 jan. 2025.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **A situação do câncer de mama no Brasil: síntese de dados dos sistemas de informação**. Rio de Janeiro: INCA, 2019a.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Atlas da mortalidade**. Rio de Janeiro: INCA, 2023. Base de dados. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/app/mortalidade>. Acesso em: 01 jul. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2023: incidência do câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/ptbr/assuntos/cancer/numeros/estimativa>. Acesso em: 25 nov. 2022.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. **Estimativa 2023: incidência do câncer no Brasil**. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files//media/document//estimativa-2023.pdf>.

INUMARU, L. E. et al. Risk and protective factors for breast cancer in Midwest Brazil. **Journal of Environmental and Public Health**, p. 356851, 2012.

JONES, M. E. et al. Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. **Breast Cancer Research**, v. 19, n. 1, p. 118, 2017. DOI: 10.1186/s13058-017-0908-4.

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 Research**, v. 19, n. 1, p. 104–118, 2017.

KAPIL, U. et al. Reproductive factors and risk of breast cancer: A review. **Indian Journal of Cancer**, v. 51, n. 4, p. 571–576, 2014.

KATUWAL, S. et al. The effect of length of birth interval on the risk of breast cancer by subtype in grand multiparous women. **BMC Cancer**, v. 19, n. 1, p. 199, 2019. DOI: 10.1186/s12885-019-5404-z.

KOLAK, A. et al. Primary and secondary prevention of breast cancer. **Annals of Agricultural and Environmental Medicine**, v. 24, n. 4, p. 549–553, 2017. Disponível em: <https://doi.org/10.26444/aaem/75943>. Acesso em: 08 abr. 2025.

KOPS, N. L. et al. Peso corporal e câncer de mama: estudo de caso-controle aninhado no sul do Brasil. **Clinical Breast Cancer**, v. 18, n. 5, p. 2028, 2018. DOI: 10.1016/j.clbc.2018.04.014.

KORDE, L. A. et al. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO guideline. **Journal of Clinical Oncology**, v. 39, n. 13, p. 1485-1505, jan. 2021.

KUNYAHAMU, M. S.; DAUD, A.; JUSOH, N. Obesidade entre profissionais de saúde: quais ocupações correm maior risco de serem obesas? **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 4, p. 375–381, 2021.

LAMBERTINI, M. et al. Reproductive behaviors and risk of developing breast cancer according to tumor subtype: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. **Cancer Treatment Reviews**, v. 49, p. 65–76, 2016. DOI: 10.1016/j.ctrv.2016.07.006.

LEDESMA, E. R. et al. Factores de riesgo del cáncer de mama en un consultorio de la Atención Primaria de Salud. **Revista Habanera de Ciencias Médicas**, v. 18, n. 2, p. 308-322, 2019. Disponível em: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1729-519X2019000200308&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2019000200308&lng=es). Acesso em: 08 abr. 2025.

LEMOS, L. L. P. et al. Estágio no diagnóstico e sobrevida específica do estágio do câncer de mama na América Latina e no Caribe: revisão sistemática e metanálise. **PLoS ONE**, 16 out. 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224012>. Acesso em: 21 jul. 2024.

LI, C. et al. Parity and risk of developing breast cancer according to tumor subtype: A systematic review and meta-analysis. **Cancer Epidemiology**, v. 75, p. 20–50, 2021. DOI: 10.1016/j.canep.2021.102050.

LUKASIEWICZ, S. et al. Breast cancer—epidemiology, risk factors, classification, prognostic markers, and current treatment strategies—An updated review. **Cancers (Basel)**, v. 13, n. 17, 2021.

LUO, J. et al. Associação do tabagismo ativo e passivo com risco de câncer de mama entre mulheres na pós-menopausa: um estudo de coorte prospectivo. **BMJ**, v. 1, n. 3, p. 42, 2011.

MATOS, S. E. M.; RABELO, M. R. G.; PEIXOTO, M. C. Análise epidemiológica do câncer de mama no Brasil: 2015 a 2020. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 3, p. 13320–13330, 2021. DOI: 10.34119/bjhrv4n3-282. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BJHR/article/view/31447>. Acesso em: 16 nov. 2022.

MC PHERSON, K.; STEEL, C. M.; DIXON, J. M. Breast cancer: epidemiology, risk factors, and genetics. **BMJ**, v. 321, n. 726, p. 624-628, 2000.

MENENDEZ, J. A.; LUPU, R. Fatty acid synthase and the lipogenic phenotype in cancer pathogenesis. **Nature Reviews Cancer**, v. 7, p. 763-777, 2007.

MOHAMMED, A. A. The clinical behavior of different molecular subtypes of breast cancer. **Cancer Treatment and Research Communications**, v. 29, p. 100-469, 2021.

MOMENIMOVAHED, Z.; SALEHINIYA, H. Epidemiological characteristics of and risk factors for breast cancer in the world. **Breast Cancer: Targets and Therapy**, v. 11, n. 1, p. 151-164, 2019. DOI: <http://doi.org/10.2147/bctt.s17607>.

MONTEIRO, D. L. M. et al. Factors associated with gestational breast cancer: case-control study. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, n. 6, p. 2361–2369, 2018. DOI: 10.1590/1413-81232018245.18392017.

MUNIZ, L. F. et al. Fatores de risco relacionados ao câncer de mama: um estudo de caso-controle. **Vita et Sanitas**, v. 16, n. 1, p. 1982-5951, 2022.

MUNSELL, M. F. et al. Body mass index and breast cancer risk according to postmenopausal estrogen-progestin use and hormone receptor status. **Epidemiologic Reviews**, v. 36, n. 1, p. 114-136, 2014.

NINDREA, R. D.; ARYANDONO, T.; LAZUARDI, L. Breast cancer risk from modifiable and non-modifiable risk factors among women in Southeast Asia: A meta-analysis. **Asian Pac J Cancer Prev**, v. 18, n. 12, p. 3201–3206, 2017. DOI: 10.22034/APJCP.2017.18.12.3201.

NINDREA, R. D.; ARYANDONO, T.; LAZUARDI, L. Breast cancer risk from modifiable and non-modifiable risk factors among women in Southeast Asia: A meta-analysis. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v. 18, n. 12, p. 3201–3206, 2017. DOI: 10.22034/APJCP.2017.18.12.3201.

NOGUEIRA, T. R. et al. Potencial inflamatório da dieta e risco de câncer de mama. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 22, n. 1, 2019.

NUNES, M. C. P. et al. Câncer de mama e sua prevalência: Revisão integrativa. **Periódicos Brasil. Pesquisa Científica**, v. 5, n. 3, p. 1778-1785, 2024.

OBEAGU, E.; OBEAGU, C. Câncer de mama: uma revisão dos fatores de risco e diagnóstico. **Medicina**, v. 103, n. 3, p. 1-6, 2024. Disponível em: [file:///C:/Users/clara/Downloads/breast\\_cancer\\_a\\_review\\_of\\_risk\\_factors\\_and.67%20\(1\).pdf](file:///C:/Users/clara/Downloads/breast_cancer_a_review_of_risk_factors_and.67%20(1).pdf). Acesso em: 21 jul. 2024.

OLIVEIRA, A. L. R. et al. Fatores de Risco e Prevenção do Câncer de Mama. **Cadernos de Medicina - UNIFESO**, v. 2, n. 3, 2019. Disponível em: <https://revistas.icesp.br/index.php/Real/article/view/4960/2705>. Acesso em: [inserir data].

OLIVEIRA, E. C. Prevalência do câncer de mama e fatores de risco associados na população feminina do município de Missal-PR. 2020. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) – Universidade Federal da Integração Latino-Americana, Foz do Iguaçu, 2020. Disponível em: <https://dspace.unila.edu.br/server/api/core/bitstreams/4c26fa6d-2c39-428a-aeb0-a998a0cf02f2/content>. Acesso em: 20 jun. 2024.

OMS – ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Incidência de 36 tipos de câncer. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/en>. Acesso em: 14 out. 2024.

PARKIN, D. M. A fração de câncer atribuível ao estilo de vida e fatores ambientais no Reino Unido em 2010. **British Journal of Cancer**, v. 105, n. S2, p. S2-S10, 2011.

PERESI, S. V. et al. O câncer de mama é a neoplasia maligna mais frequente em mulheres em todo o mundo. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 26, p. 230-238, 2023.

PERUZZI, C. P. et al. Perfil das mulheres com câncer de mama no município de Santo Ângelo (RS), Brasil. **Revista Interdisciplinar em Ciências da Saúde e Biológicas**, v. 1, n. 1, p. 20-24, 201[completar].

PHAROAH, P. D. et al. História familiar e o risco de câncer de mama: uma análise sistemática e meta-análise. **European Journal of Cancer**, v. 71, n. 5, p. 800–809, 1997.

POOROLAJAL, J. et al. Factors for the primary prevention of breast cancer: A meta-analysis of prospective cohort studies. **Journal of Research in Health Sciences**, v. 21, n. 3, p. e00520, 2021. DOI: 10.34172/jrhs.2021.57.

PORTAL CÂNCER DE MAMA BRASIL. Classificações do estadiamento do câncer de mama. **Portal Câncer de Mama Brasil**, 2018. Disponível em: <https://www.cancerdemamabrasil.com.br/estadiamento-do-cancer-de-mama/>. Acesso em: 15 jun. 2024.

RAFFO, C. C. et al. Perfil histológico e imuno-histoquímico das pacientes com câncer de mama operadas no Hospital Santa Casa de Curitiba no período de 2014 e 2015. **Arquivos de Medicina – Hospital da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, v. 62, n. 3, p. 139-145, 2017.

REZENDE, L. M. de; SANTOS, S. d. S.; MONTEIRO, G. T. Exposure to pesticides and breast cancer in the city of Petrópolis, Brazil. **Environmental Science and Pollution Research International**, v. 30, n. 19, p. 534–541, 2023. DOI: 10.1007/s11356-023-26420-8

## APÊNDICE A- TERMO DE CONSENTIMENTO

Pelo presente Termo de Consentimento Livre e Esclarecido eu, em pleno exercício dos meus direitos me disponho a participar da Pesquisa: **Identificação de Fatores protetivos e de risco do câncer de mama em mulheres atendidas no estado da Paraíba**. Declaro ser esclarecido e estar de acordo com os seguintes pontos: O trabalho: **Identificação de Fatores protetivos e de risco do câncer de mama em mulheres atendidas no estado da Paraíba** terá como objetivo geral: Identificar os fatores de risco e os fatores preventivos de CM na população da Paraíba. Neste contexto os fatores modificáveis são de interesse especial, porque alterações do estilo de vida podem diminuir a incidência de CM. Ao voluntário só caberá a autorização para coleta dos dados que serão realizadas de duas formas: Primeiramente, por meio de uma entrevista e por fim, através de uma pesquisa no prontuário do usuário. A primeira fase será constituída de uma entrevista semiestruturada, com realização pelo pesquisador de acordo com o horário de atendimento da unidade, empregando-se a técnica face a face, com objetivo de coletar dados referente ao histórico do entrevistado na sua trajetória do desenvolvimento até a busca por tratamento contra o câncer de próstata. Na segunda fase será realizada uma busca documental por meio do prontuário médico do usuário para o levantamento de dados sobre seu tratamento, além dos dados clinico- histopatológicos.

Os indivíduos que optarem por participar da pesquisa poderão ser submetidos a riscos mínimos e transitórios, como o risco psicológico, associado com carga de estresse emocional por relembrar situações desde o diagnóstico ao tratamento, desconforto pelo tempo que será necessário para realização da entrevista e o risco de constrangimento, visto que questões socioeconômicas estão contidas no formulário.

Ao participar desta pesquisa, o entrevistado não receberá nenhum benefício direto, porém, contribuirá na identificação dos aspectos que relacionam-se para o surgimento do câncer de próstata, de tal forma que buscaremos divulgar os resultados obtidos para o hospital onde a pesquisa será realizada.

- Ao pesquisador caberá o desenvolvimento da pesquisa de forma confidencial; entretanto, quando necessário for, poderá revelar os resultados ao médico, indivíduo e/ou familiares, cumprindo as exigências da Resolução Nº. 466/12 do Conselho Nacional de Saúde/Ministério da Saúde.
- O voluntário poderá se recusar a participar, ou retirar seu consentimento a qualquer

momento da realização do trabalho ora proposto, não havendo qualquer penalização ou prejuízo para o mesmo.

- Será garantido o sigilo dos resultados obtidos neste trabalho, assegurando assim a privacidade dos participantes em manter tais resultados em caráter confidencial.
- Não haverá qualquer despesa ou ônus financeiro aos participantes voluntários deste projeto científico e não haverá qualquer procedimento que possa incorrer em danos físicos ou financeiros ao voluntário e, portanto, não haveria necessidade de indenização por parte da equipe científica e/ou da Instituição responsável.
- Qualquer dúvida ou solicitação de esclarecimentos, o participante poderá contatar a equipe científica no número (083)- 9- 99418090 com Mathias Weller.
- Ao final da pesquisa, se for do meu interesse, terei livre acesso ao conteúdo da mesma, podendo discutir os dados, com o pesquisador, vale salientar que este documento será impresso em duas vias e uma delas ficará em minha posse.
- Desta forma, uma vez tendo lido e entendido tais esclarecimentos e, por estar de pleno acordo com o teor do mesmo, dato e assino este termo de consentimento livre e esclarecido.

Maria Clara Amorim.

---

MARIA CLARA AMORIM MESSIAS

---

Assinatura do Participante



## ANEXO A- PARECER CEP

UNIVERSIDADE ESTADUAL DA  
PARAÍBA - PRÓ-REITORIA DE  
PÓS-GRADUAÇÃO E  
PESQUISA / UEPB - PRPGP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Fatores de risco para câncer de mama e sua associação com os subtipos moleculares

**Pesquisador:** Mathias Weller

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 62715522.1.0000.5187

**Instituição Proponente:** Universidade Estadual da Paraíba - UEPB

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.647.416

#### Apresentação do Projeto:

Oriundo do PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA, MESTRADO EM SAÚDE PÚBLICA DA UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA, campus I, propondo investigação sobre a ocorrência de fatores de risco para o câncer de Mama e sua associação com os subtipos moleculares.

#### Objetivo da Pesquisa:

Ipsis litteris... "Identificar os fatores de risco e os fatores preventivos de Câncer de Mama na população da Paraíba."

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Acerca dos riscos aos participantes do estudo, é considerado que "participantes que vierem a participar do estudo poderão se submeter a riscos ínfimos e transitórios, visto que poderá exigir uma carga de estresse ao induzir o paciente a recordação desde o momento da descoberta de sua neoplasia até os dias atuais de tratamento" podendo, portanto, causar " desconforto/impaciência pelo tempo empregado para participar da pesquisa, além de poder causar constrangimento acerca das questões que envolvam os aspectos socioeconômicos". Há, entretanto, explícito compromisso com as exigências da Resolução 466/2012 do CNS, no sentido de assegurar o respeito à inviolabilidade do sigilo e de respeito à condição dos pacientes envolvidos.

Em relação aos benefícios, é proposto que o conhecimento dos fatores de risco poderá colaborar

**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@setor.uepb.edu.br

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA  
PARAÍBA - PRÓ-REITORIA DE  
PÓS-GRADUAÇÃO E  
PESQUISA / UEPB - PRPGP**



Continuação do Parecer: 5.647.416

no sentido de maior aderência ao acompanhamento preventivo, bem como a adoção de condutas que evitem a incidência e o crescimento da doença em ascendência no nordeste brasileiro, a partir necessariamente do compartilhamento de informações com a sede da verificação empírica.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Indiscutível todo o esforço no sentido de orientar e intervir em condutas que expõem a população aos fatores de risco para ocorrência de cânceres, sobretudo quando consideramos as dificuldades que as mulheres nordestinas enfrentam para, inclusive, formar a cultura preventiva do câncer de mama. Neste sentido, as premissas, a partir das quais o estudo é justificado, reiteram a oportuna análise da incidência e da associação que se pretende sustentar com base em levantamentos anteriores, caracterizando a sua natureza sequencial.

**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Cumprem as exigência verificadas quando da abertura do protocolo.

**Recomendações:**

Respeitados os procedimentos metodológicos inerentes à natureza do estudo e considerando abrangência do levantamento, data vênua, poder-se-ia sugerir o adensamento de um programa de orientação comunitária, de base educacional, que, por só, consubstanciaria uma ação extensionista capaz de ampliar a aplicabilidade dos dados de pesquisa.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Não vislumbramos inadequações ou pendências que o condão de impossibilitar a continuidade da investigação, razão pela qual opinamos favoravelmente à mesma. Salvo melhor juízo, é este o nosso parecer.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

| Tipo Documento                            | Arquivo                                           | Postagem               | Autor          | Situação |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------------|------------------------|----------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto            | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P<br>ROJETO_1992009.pdf | 30/08/2022<br>10:53:21 |                | Aceito   |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | PROJETO2023.pdf                                   | 30/08/2022<br>10:53:05 | Mathias Weller | Aceito   |
| Declaração de concordância                | CONCORDO.pdf                                      | 30/08/2022<br>10:51:48 | Mathias Weller | Aceito   |

**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@setor.uepb.edu.br

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA  
PARAÍBA - PRÓ-REITORIA DE  
PÓS-GRADUAÇÃO E  
PESQUISA / UEPB - PRPGP**



Continuação do Parecer: 5.647.416

|                                                           |                   |                        |                |        |
|-----------------------------------------------------------|-------------------|------------------------|----------------|--------|
| Folha de Rosto                                            | folhaDeRosto2.pdf | 30/08/2022<br>10:50:25 | Mathias Weller | Aceito |
| Declaração de Pesquisadores                               | RESOL466.pdf      | 10/08/2022<br>15:26:55 | Mathias Weller | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE.pdf          | 10/08/2022<br>15:22:00 | Mathias Weller | Aceito |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura                | DocumentoFAP.pdf  | 10/08/2022<br>15:21:37 | Mathias Weller | Aceito |

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

CAMPINA GRANDE, 16 de Setembro de 2022

Assinado por:  
**Gabriela Maria Cavalcanti Costa**  
 (Coordenador(a))

**ANEXO B : TERMO DE AUTORIZAÇÃO INSTITUCIONAL**

**DECLARAÇÃO**

Declaramos para os devidos fins e a quem interessar que estamos cientes da intenção da realização da Pesquisa intitulada: **“FATORES DE RISCO PARA CÂNCER DE MAMA E SUA ASSOCIAÇÃO COM OS SUBTIPOS MOLECULARES”**, a ser desenvolvida nesta Fundação Assistencial da Paraíba - FAP, pela Orientanda Maria Clara Amorim Messias, aluna do Mestrado em Saúde Pública, da Universidade Estadual da Paraíba – UEPB sob a Orientação do Profº Dr. Mathias Weller, do Mestrado em Saúde Pública – Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa da Universidade Estadual da Paraíba – UEPB.

Ressaltando que após o término toda documentação relativa a esta Pesquisa deverá ser entregue em uma via (CD) ao Núcleo de Estudo, Pesquisa e Extensão (NEPE) da FAP e arquivado por cinco anos de acordo com a Res 466/2012 do Ministério da Saúde.

Campina Grande, 09 de maio de 2023.

  
**DERLÓPIDAS GOMES NEVES NETO**

Derlópidas Gomes Neves Neto  
CPF 503.919.334-34  
Presidente da FAP

## ANEXO C- TERMO PARA ACESSAR ARQUIVOS



## TERMO DE AUTORIZAÇÃO INSTITUCIONAL

Eu, Maria da Assunção S.C. de Almeida responsável pelo arquivo e/ou documentos: Prontuários Clínicos da instituição Fundação Assistencial da Paraíba declaro ser esclarecido que o trabalho intitulado "Identificação de fatores protetivos e de risco dos quatro subtipos moleculares do câncer de mama" apresenta os seguintes objetivos geral: Identificar fatores protetivos e de risco para o câncer de mama associando aos subtipos moleculares. Foi-me garantido que: 1) Os dados serão usados unicamente para fins científicos. 2) Em nenhum momento da pesquisa os nomes dos participantes que constam nos arquivos e/ou documentos serão divulgados. 3) Poderei desistir de permitir o acesso aos arquivos e/ou documentos a qualquer momento, sem ser penalizado fisicamente, financeiramente e moralmente. 4) Ao final da pesquisa, se for do meu interesse ou da instituição, terei livre acesso ao conteúdo da mesma, podendo discutir os dados com o pesquisador. – Caso queira entrar em contato com o pesquisador responsável, poderei fazê-lo pelo número (83) 981630953 – Desta forma, uma vez tendo lido e entendido tais esclarecimentos e, por estar de pleno acordo com o teor do mesmo, dato e assino esta autorização.

Campina Grande, 01 de novembro de 2023.

Maria da Assunção S. C. de Almeida  
Arquivista

Maria da Assunção S. C. de Almeida  
Responsável pelos arquivos

\_\_\_\_\_  
Pesquisador Responsável

**ANEXO D- TERMOS PARA ACESSAR CENTROS DE SAÚDE****UEPB**

Universidade Estadual da Paraíba

Prof. Dr. Mathias Weller  
Programa de Pós-graduação em Saúde Pública  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)  
Rua Juvêncio Arruda, S/N Campus Universitário (Bodocongó).  
CEP: 58.109 - 790  
Campina Grande-PB  
Tel: (83)-9-9941-8090  
E-Mail: mathias\_weller@servidor.uepb.edu.br

**Solicitação****À diretoria do Centro de Saúde Francisco Pinto de Oliveira**

Venho por meio deste documento solicitar a autorização que a aluna de Mestrado da Universidade Estadual de Campina Grande (UEPB), **Rebeca Lopes de Assis Oliveira** (CPF: 116.132.804-16), pode entrevistar mulheres no Centro de Saúde Francisco Pinto de Oliveira sobre fatores protetivos e de risco, do câncer de mama. Os dados obtidos nas entrevistas serão tratados de uma maneira absolutamente anônima. Os dados servem para o estudo caso-controle "**Fatores de risco para câncer de mama e sua associação com os subtipos moleculares**". O projeto foi aprovado pelo comitê de ética da UEPB e encontra-se em andamento. Se desejado, os pesquisadores do estudo, apresentarão os resultados num evento do Outubro Rosa 2024, ou qualquer outra data.

Campina Grande, 05 de Março de 2024

Atenciosamente,

Prof. Dr. Mathias Weller

**UEPB**

Universidade Estadual da Paraíba

Prof. Dr. Mathias Weller  
Programa de Pós-graduação em Saúde Pública  
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)  
Rua Juvêncio Arruda, S/N Campus Universitário (Bodocongó).  
CEP. 58.109 - 790  
Campina Grande-PB  
Tel: (83)-9-9941-8090  
E-Mail: mathias\_weller@servidor.uepb.edu.br

### Solicitação

#### À diretoria do Centro de Saúde Francisco Pinto de Oliveira

Venho por meio deste documento solicitar a autorização que a aluna de Biologia da Universidade Estadual de Campina Grande (UEPB), **Nathália Mendes Dutra Barros** (CPF: 088.110.634-85), pode entrevistar mulheres no Centro de Saúde Francisco Pinto de Oliveira sobre fatores protetivos e de risco, do câncer de mama. Os dados obtidos nas entrevistas serão tratados de uma maneira absolutamente anônima. Os dados servem para o estudo caso-controle "**Fatores de risco para câncer de mama e sua associação com os subtipos moleculares**". O projeto foi aprovado pelo comitê de ética da UEPB e encontra-se em andamento. Se desejado, os pesquisadores do estudo, apresentarão os resultados num evento do Outubro Rosa 2024, ou qualquer outra data.

Campina Grande, 05 de Abril de 2024

Atenciosamente,

Prof. Dr. Mathias Weller

## ANEXO E- QUESTIONÁRIO DE PESQUISA

| FORMULÁRIO SOBRE FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER DE MAMA<br>(HOSPITAL DA FAP/ HOSPITAL NAPOLEÃO LAUREANO)                                                                                                                                                    |                                           |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Data da coleta: ____/____/____<br>prontuário: _____                                                                                                                                                                                                         | Número do                                 |
| Idade: ____<br>Naturalidade: _____                                                                                                                                                                                                                          | Estado civil: _____                       |
| Renda familiar:<br>Não ( )                                                                                                                                                                                                                                  | Possui plano de saúde? Sim ( )<br>Não ( ) |
| <b>Escolaridade:</b><br><div>Ensino fundamental incompleto ( )      Ensino fundamental completo ( )</div> <div>Ensino médio incompleto ( )      Ensino médio completo ( )</div> <div>Ensino superior incompleto ( )      Ensino superior completo ( )</div> |                                           |
| HISTÓRIA REPRODUTIVA                                                                                                                                                                                                                                        |                                           |
| Idade da menarca: _____                                                                                                                                                                                                                                     | Nuliparidade: Sim ( ) Não ( )             |
| Idade da primeira gestação: _____                                                                                                                                                                                                                           | Idade da última gestação: _____           |
| Descendência: Afrodescendente ( ) Caucasiana ( ) Parda ( )                                                                                                                                                                                                  |                                           |
| Número de filhos: _____                                                                                                                                                                                                                                     | Teve algum aborto? Sim ( ) Não ( )        |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Se sim: Espontâneo ( ) Induzido ( )</li> </ul>                                                                                                                                                                       |                                           |

|                                                                                            |           |                                                  |               |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------|---------------|
| <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>HÁBITOS DE VIDA</b>                                                                     |           |                                                  |               |
| <b>Uso de anticoncepcionais:</b> Sim ( ) Não ( )                                           |           | <b>Tempo (anos):</b> _____                       |               |
| <b>Quando você parou de usar?</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>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( ) |

## ANTECEDENTES FAMILIARES

Histórico de câncer na família:

Quantos parentes de primeiro grau tem/tiveram câncer?

## DADOS ANTROPOMÉTRICOS

Peso: \_\_\_\_\_kg

Altura: \_\_\_\_\_cm

IMC: \_\_\_\_\_ Circunferência da cintura: \_\_\_\_\_cm Circunferência do quadril: \_\_\_\_\_cm

Razão cintura/quadril: \_\_\_\_\_

## TABAGISMO/ALCOOLISMO

Consumo de álcool: Sim ( ) Não ( )

Tipo de destilado: Vinho ( ) Cachaça ( ) Cerveja ( ) Vodca ( ) Uísque ( )

Outro: \_\_\_\_\_

Frequência semanal: \_\_\_\_\_vezes.  
mensal: \_\_\_\_\_vezes.

Frequência

Quanto de cerveja/cachaça você bebe? \_\_\_\_\_

**Você fuma?** Sim ( ) Não ( )  
Não ( )

**Você já fumou?** Sim ( )

**Se sim, que tipo de cigarro fuma/fumou mais?** Cigarro industrializado ( ) Cigarro de palha ( )

**Quantos anos você fuma/fumou?** \_\_\_\_\_

**A partir de qual idade você começou e terminou?** \_\_\_\_\_

**Quantos cigarros você fuma/fumou por dia?** \_\_\_\_\_

**Fica em contato com a fumaça do cigarro de outras pessoas?** Sim ( ) Não ( )

**Quem é fumante entre as pessoas que convivem com você?**

\_\_\_\_\_

## ATIVIDADE FÍSICA

**Pratica alguma atividade?** Sim ( ) Não ( ) **Já praticou alguma atividade física?** Sim ( ) Não ( )

**Frequência:** \_\_\_\_\_ vezes/semana.

**Quanto tempo?** \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**Qual tipo de atividade?** \_\_\_\_\_

**ANEXO F- ARTIGO SUBMETIDO A REVISTA**

**Physical activity and reproductive factors modify breast cancer risk in a Brazilian studygroup**

**Atividade física e fatores reprodutivos modificam o risco de câncer de mama em um grupo de estudo brasileiro**

**La actividad física y los factores reproductivos modifican el riesgo de cáncer de mama en un grupo de estudio brasileño**

Maria Clara Amorim Messias<sup>1</sup>, Rebeca Lopes de Assis<sup>1</sup>, Nathália Mendes Dutra Barros<sup>2</sup>, Mathias Weller<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Post Graduate Program in Public Health, State University of Paraíba (UEPB),  
Campina Grande-Paraíba, Brazil

<sup>2</sup>Department of Biology, State University of Paraíba (UEPB), Campina Grande-  
Paraíba, Brazil

**E-Mail addresses:**

claramessias99@gmail.com

rebecaloopes12@gmail.com

nathalia.barros@aluno.uepb.edu

mathias\_weller@servidor.uepb.

## Abstract

Incidence and mortality of breast cancer (BC) in the Northeast region of Brazil are increasing more than in other regions of the country. Only few information is available about the possible protective effect of physical activity and the impact of the reproductive history on BC risk among women of this population. Patients were recruited in a reference center of cancer treatment in the state of Paraíba, Northeast Brazil. Data of 116 cases and 232 controls was obtained from medical records and personal interviews. Regression analysis was performed to obtain odds ratios (ORs) and confidence intervals (CIs). Regression modeling indicated that obesity and overweight increased overall BC risk and the risk of all women. Ever smoking increased overall BC risk and the risk of parous, postmenopausal and premenopausal women. Physical activity decreased overall risk and the risk of postmenopausal women. Nulliparity increased the overall risk and risk of premenopausal women. Parous women who gave birth to her first child at the age  $<20$  years and had a birth interval  $\leq 10$  years, had a reduced risk of disease. Present data indicated that life-style related and reproductive risk factors modify BC risk differentially. Information about physical activity as a protective factor and ever smoking, obesity and overweight as risk factors should be propagated in Brazilian health campaigns.

**Key-words:** Breast cancer; Reproductive history; Physical activity; Case-control study.

## Resumo

A incidência e a mortalidade por câncer de mama (CM) na região Nordeste do Brasil estão aumentando mais do que em outras regiões do país. Poucas informações estão disponíveis sobre o possível efeito protetor da atividade física e o impacto da história reprodutiva no risco de CM entre mulheres desta população. Os pacientes foram recrutados em um centro de referência em tratamentode câncer no estado da Paraíba. Dados de 116 casos e 232 controles foram obtidos de prontuários médicos e entrevistas pessoais. A modelagem de regressão logística indicou que a obesidade e o sobrepeso aumentaram o risco geral de CM e o risco de todas as mulheres. Fumar alguma vez aumentou o risco geral de CM e o risco de mulheres grávidas, pós-menopáusicas e pré- menopáusicas. A atividade física diminuiu o risco geral e o risco de mulheres na pós-menopausa. A nuliparidade aumentou o risco geral e o risco de mulheres na pré-menopausa. Mulheres paridas que deram à luz seu primeiro filho com idade  $<20$  anos e tiveram intervalo entre partos  $\leq 10$  anos tiveram um risco reduzido de doença. Os dados atuais indicaram que fatores de risco reprodutivos e relacionados ao estilo de vida modificam o risco de CM de forma diferenciada. Informações sobre atividade física como fator de proteção e tabagismo, obesidade e sobrepeso como fatores de risco devem ser propagadas nas campanhas de saúde brasileiras.

**Palavras-chave:** Câncer de mama; História reprodutiva; Atividade física; Estudo caso-controle.

## Abstracto

La incidencia y mortalidad del cáncer de mama (CM) en la región Nordeste de Brasil están aumentando más que en otras regiones del país. Sólo se dispone de poca información sobre el posible efecto protector de la actividad física y el impacto de la historia reproductiva en el riesgo de CM entre las mujeres de esta población. Los pacientes fueron reclutados en un centro de referencia en tratamiento del cáncer en el estado de Paraíba. Los datos de 116 casos y 232 controles se obtuvieron de registros médicos y entrevistas personales. Los modelos de regresión indicaron que la obesidad y el sobrepeso aumentaron el riesgo general de CM y el riesgo de todas las mujeres. Fumar alguna vez e nuliparidad aumentaron el riesgo general y el riesgo de mujeres con hijos, pos y premenopáusicas. La actividad física disminuyó el riesgo general y el riesgo de las mujeres posmenopáusicas. Las mujeres que tuvieron hijos que dieron a luz a su primer hijo a una edad <20 años y tuvieron un intervalo entre nacimientos  $\leq 10$  años, tuvieron un riesgo reducido de enfermedad. Los datos actuales indicaron que los factores reproductivos y relacionados con el estilo de vida modifican el riesgo de CM de manera diferencial. En las campañas de salud brasileñas se debe difundir información sobre la actividad física como factor protector y el tabaquismo, la obesidad y el sobrepeso como factores de riesgo.

**Palabras clave:** Cáncer de mama; Historia reproductiva; Actividad física; Estudio de casos y controles.

## Introduction

In the year 2022 nearly 20 million new cases of cancer were diagnosed worldwide (Bray et al., 2024). Female BC contributed to 11.6% of all cancer cases and to 6.9% of all cancer death cases<sup>1</sup>. In 112 countries BC is the most common cause of cancer death among females, and Brazil is one of these countries<sup>1</sup>.

In Brazil it was estimated that, for the triennial from 2023 to 2025, there will be diagnosed about 74.000 new cases of BC, which is equivalent to 20.3% of all new cancer cases of women<sup>2</sup>. The estimated overall BC incidence, increased between 2005 and 2024 from 53.00 to 66.54 new cases per 100.000 women<sup>2,3</sup>. The changes in BC incidence vary remarkably among different regions of Brazil: In the southern region, between the years 2005 and 2024, incidence nearly did not change, as it was 71.00 and 71.44 new cases per 100.000 women<sup>2,3</sup>. The middle west region in contrast, suffered between the years 2005 and 2024, an increase from 38.00 to 57.28 new BC cases<sup>2,3</sup>. Within the Northeast region during the same time interval, the increase was with 27.00 and 52.20 new cases per 100.000 women, even more pronounced<sup>2,3</sup>. On one hand changing incidence of BC in Northeast Brazil may be associated with increasing life expectation. On the other hand, life-style related risk factors and reproductive patterns also have changed in this region.

In the case of BC there exist several well established life-style related and reproductive risk factors. Obesity and overweight increase BC risk of postmenopausal women<sup>4-10</sup>. Smoking and consumption of alcohol are other well defined life-style related risk factors of BC with dose response relationships<sup>9,11,12</sup>. Physical activity in contrast, is a protective factor<sup>9,13,14</sup>. Early age at menarche and nulliparity are reproductive risk factors<sup>6,9,15-19</sup>. First birth at an earlier age, longer breast feeding and a shorter interval between first and last birth, are well established protective reproductive factors<sup>9,20-24</sup>. Family history is a further risk factor of BC<sup>25-28</sup>. In Brazil only few studies addressed on reproductive factors that modify BC risk<sup>29-33</sup>. Two of these studies were performed in the Northeast region<sup>29,32</sup>. Furthermore, so far there do not exist studies in Northeast Brazil that addressed on physical activity and BC risk. To find out more about the possible effect of physical activity and reproductive risk factors among Brazilian women of the Northeast region, a case-control study was performed. Data about family history,

respectively, reproductive and lifestyle related risk factors were obtained from patients of a reference center of cancer treatment and compared with healthy controls.

## Methods

### Ethical consideration

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

### Study population

Patients were eligible if they were diagnosed with invasive BC within 36 months of recruitment. Patients with *in situ* tumours, BC recurrence, or any other previous type of cancer were excluded from the study. Data from 116 breast cancer patients were collected from a public cancer reference treatment centre in the state of Paraíba in Northeast Brazil: the —Fundação Assistencial da Paraíba Hospital (FAP) in Campina Grande. Like other regions of Northeast Brazil, the population of Paraíba has a mixed ethnic background of African, European and Indigenous ancestry.

### Participant inclusion and obtainment of data

BC patients and 232 healthy controls were interviewed for the study between September 2023 and August 2024. Data from healthy controls were obtained from the hospital and two public health care centres. For each BC patient, at least two age-matched ( $\pm 5$  years) controls were interviewed. Women with any type of cancer or other chronic disease, such as diabetes and heart disease, were excluded as controls. Furthermore, only one healthy woman per single family was interviewed. Controls were randomly selected and directly asked by one of the authors to participate as volunteers. Most controls (>60%) were accompanying children or grandchildren for medical examinations or vaccinations. The study included patients with invasive operable breast cancer who were diagnosed and received treatment between 2020 and 2024 in the FAP hospital.

A modified structured questionnaire was used to interview patients in chemotherapy and radiotherapy units<sup>32</sup>. The same questionnaire was used to interview healthy controls in the hospital and waiting rooms of two health care centres. All interviews were performed by one of the authors. Patients were asked if they, prior to BC diagnosis, ever or never

consumed alcohol, tobacco and if they used oral contraceptives. Women were asked about family history of cancer among first-degree relatives. Birth interval referred to the time span between the first and last childbirth.

Information about menopausal status, respectively, 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. Body mass index (BMI) was defined according to the World Health Organization (WHO)<sup>34</sup>: 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  $\geq 30.0 \text{ kg/m}^2$ .

### Statistical analysis

All statistical analyses were performed using SPSS STATISTICS™ software (SPSS version 29; IBM company, New York, USA). The results of logistic regression analysis are presented as adjusted odds ratios (ORs), 95% confidence intervals (CIs) and p-values of likelihood ratio tests. Case-control analysis was applied to all groups of women and healthy controls always served as the reference group. Backwards selection of significant variables was applied for regression modeling (PLRT). Variables with a significance level of PLRT  $<0.2$  in the univariate analysis were entered into the model. Significant variables were maintained in the model. The final model was tested for appropriateness using the likelihood ratio test.

## Results

Of all 116 patients 92 (79.31%) searched for medical help because of symptoms, whereas in 24 (20.69%) of cases, breast tumors were discovered during regular screening. Clinical and histopathological data were summarized in table 1. Of all 116 patients 42 (36.2%) presented at advanced stage (stage III and IV) of disease and 72 (62.1%) had grade 2 tumors (Table 1).

Results of descriptive statistical analysis were summarized in tables S1 and S2. Results of logistic regression analysis for single variables were summarized in table 2 and 3. Obesity and overweight, family history, European ancestry, ever smoking, age at menarche  $<12$  years and nulliparity were associated with an increased BC risk of all women ( $p < 0.001$ ;  $p < 0.001$ ;  $p < 0.001$ ;  $p = 0.003$ ;  $p < 0.001$ ; Table 2). Abortion and physical activity in

contrast, were associated with a reduced risk of BC among all women ( $p = 0.006$ ;  $p < 0.001$ ; Table 2).

Of all women ten (4.3%) cases and ten (8.6%) controls were actually smoking ( $p = 0.086$ ). Asked about ever smoking, 37 (31.9%) cases and 23 (9.9%) controls informed to have ever smoked in their live ( $p < 0.001$ ; Table S1). All cases and controles together, informed to have smoked on average during 23.62 (SD= 11.4) and 20.81 (SD= 13.28) years ( $p = 0.199$ ). The number of cigarettessmoked per day was on average 9.22 (SD= 3.3) and 7.77 (SD= 6.6) for cases and controls,respectively ( $p = 0.134$ ). Of all women 50 (43.1%) cases and 163 (70.3%) controls reported to practice any type of regular physical activity ( $p < 0.001$ ; Table 2). Academy, walking and pilates were the most often informed physical activities and were practiced by 82 (34.45%), 80 (37.56%) and 18 (8.45%) women, respectively. Cases and controls practiced on average 4.40 (SD= 0.96)times during 55.00 (SD= 15.2) minutes and 3.84 times during 59.12 (SD= 19.67) minutes per week ( $p < 0.001$ ;  $p = 0.092$ ).

In the case of the 264 parous women, premenopausal status, an age  $<40$  years, hormone replacement therapy, and physical activity reduced risk of BC ( $p = 0.024$ ;  $p = 0.007$ ;  $p < 0.001$ ;  $p = 0.002$ ; Table 2). Furthermore, first gestation  $<20$  years and a birth interval  $\leq 10$  years reduced their BC risk ( $p = 0.009$ ;  $p = 0.016$ ; Table 2). Other variables in contrast, including obesity and overweight, family history, European ancestry, ever smoking, age at menarche  $<12$  years, basic education level and low income increased risk ( $p < 0.001$ ;  $p < 0.001$ ;  $p < 0.001$ ;  $p = 0.027$ ;  $p < 0.001$ ;  $p < 0.001$ ; Table 2). After stratification for menopause status, obesity and overweight, family history, European ancestry,consumption of alcohol, ever smoking, age at menarche  $<12$  years, basic education level and low income were associated with an increased BC risk of 189 postmenopausal women ( $p = 0.002$ ;  $p < 0.001$ ;  $p < 0.001$ ;  $p = 0.048$ ;  $p < 0.001$ ;  $p < 0.001$ ;  $p < 0.001$ ; Table 3). Hormone replacement therapy, abortion and physical activity in contrast, were associated with a reduced risk ( $p < 0.001$ ;  $p = 0.039$ ;  $p < 0.001$ ; Table 3). In the group of 158 premenopausal women, obesity and overweight, family history, ever smoking, nulliparity and a low income, were associated with an increased riskof disease ( $p < 0.001$ ;  $p = 0.003$ ;  $p < 0.001$ ;  $p < 0.001$ ;  $p = 0.004$ ; Table 3).

To identify independent variables, adjusted models were formed for all women and the stratified data (Table 2 and 3). In the model of all women obesity and overweight increased risk of BC 3.625 (95%CI: 1.52- 8.68) and 2.193 (95%CI: 1.05- 4.58) times (Table 2;  $p = 0.010$ ). Family history increased the risk 7.015 (95%CI: 3.50- 14.07) times ( $p < 0.001$ ; Table 2). Ever smoking and nulliparity increased the risk 5.745 (95%CI: 2.45- 13.48) and

4.513 (95%CI: 2.12- 9.60) times ( $p < 0.001$ ;  $p < 0.001$ ; Table 2). Physical activity in contrast, decreased the risk 3.125 (OR= 0.320; 95%CI: 0.16- 0.63) times ( $p < 0.001$ ; Table 2).

In the group of parous women, family history and ever smoking increased risk 6.883 (95%CI: 2.59- 18.27) and 3.763 (95%CI: 1.17- 12.08) times ( $p < 0.001$ ;  $p = 0.023$ ; Table 2). Parous women who gave birth to her first child at an age between 20 and 29 years, had a 14.286-fold (OR=0.070; 95%CI: 0.01- 0.41) reduced risk of disease, compared to the women who gave birth to her first child at the age  $\geq 30$  years ( $p = 0.003$ ; Table 4). A birth interval  $\leq 10$  years and from 11 – 20 years, decreased risk of BC 16.393 (OR= 0.061; 95%CI: 0.01- 0.50) and 7.937 (OR= 0.126; 95%CI: 0.02-1.03 times ( $p = 0.016$ ; Table 2).

In the model of postmenopausal women, obesity and overweight increased risk of BC 5.776(95%CI: 1.34- 24.97) and 2.470 (95%CI: 0.77- 7.93) times ( $p = 0.016$ ; Table 3). In the case of premenopausal women, BMI did not significantly contribute to the model. Family history increased BC risk of postmenopausal women 19.616 (95%CI: 5.70- 67.50) times ( $p < 0.001$ ; Table 4). Postmenopausal women who ever smoked had a 18.823- fold (95%CI: 4.99- 71.07) increased risk of BC, whereas physical activity reduced the risk 3.484 (OR= 0.287; 95%CI: 0.10- 0.81) times ( $p < 0.001$ ;  $p = 0.016$ ; Table 4). Age at menarche  $< 12$  years increased BC risk 4.009 (95%CI: 1.15-13.97) times ( $p = 0.027$ ; Table 3). In the model of premenopausal women, family history, ever smoking and nulliparity, increased risk of BC 3.504 (95%CI: 1.37- 9.00), 4.225 (95%CI: 1.34- 13.32) and 10.518 (95%CI: 3.79- 29.22), times, respectively ( $p = 0.008$ ;  $p = 0.013$ ;  $p < 0.001$ ; Table 3).

## Discussion

The present study identified several risk factors and physical activity as a protective factor that might modify differentially overall BC risk, respectively BC risk of parous women, premenopausal and postmenopausal women.

Regression modeling indicated that obesity and overweight increased overall BC risk among women of the present study group. After stratification for menopause status both variables remained only significant in the group of post-menopausal women. In agreement with present findings, previous studies and a recent umbrella review, that embraced 64 studies, also showed that obesity and overweight increased BC risk<sup>4-6,10</sup>. A study performed in the United Kingdom identified obesity and overweight as the most

important modifiable factors of chronic diseases, principally because of their strong impact on BC risk<sup>35</sup>. Furthermore, results of large cohort studies and meta-analysis revealed that obesity and overweight increased BC risk only among postmenopausal, but not among premenopausal women<sup>7-9</sup>.

Previous Brazilian studies performed in the states of Paraná and Paraíba, also associated obesity and overweight with increased risk of disease<sup>32,36,37</sup>. Brazilian health surveys indicated that the percentage of adult obese and overweight women increased between the mid 70ties until the year 2019 from 8.0% to 29.5% and from 28.7% to 62.6%, respectively<sup>38</sup>. This high rates in combination with the results of several case-control studies emphasizes the probable importance of obesity and overweight as BC risk factor among Brazilian women.

In the present study family history was an overall risk factor of BC that also remained significant in all cases of stratified data. In literature, family history is a well established risk factor, that increases with greater numbers of affected first degree relatives and if the relatives' age at diagnosis is younger<sup>25-27,39</sup>. Family history, even among second and third degree relatives, was associated with an increased BC risk<sup>27</sup>. A recent meta - analysis of 76 studies revealed that family history of first degree relatives was associated with an about two-fold increased BC risk of Asian women<sup>28</sup>. Previous Brazilian studies performed in different regions, also indicated that family history increased BC risk<sup>32,40-42</sup>.

Similar, like family history, ever smoking increased overall BC risk in the present study group and contributed also to an increased risk in regression models of parous, premenopausal and postmenopausal women. A meta - analysis of 197 cohort studies associated ever smoking with increased BC risk<sup>9</sup>. A recent meta-analysis of 169 studies, showed a dose-response relationship between smoking and BC risk of current, former and ever smoking women<sup>12</sup>. A large British cohort study also showed that the impact of smoking as a risk factor is stronger among women with family history of BC, compared to those ones without it<sup>11</sup>. Recent studies performed in the south and

middle west region of Brazil, also associated ever smoking with increased BC risk<sup>42,43</sup>. Present data indicated for the first time a positive association between ever smoking and BC risk in a population of the Brazilian Northeast region.

In the present study group physical activity reduced overall BC risk and the risk of postmenopausal women. This is consistent with previous findings. The large meta-analysis of Poorolajal and colleagues (2021), also revealed an inverse association of physical activity and BC risk<sup>9</sup>. Case-control data of the UK Biobank data associated greater sedentary time with increased risk and physical activity with a reduced risk of BC, respectively<sup>13</sup>. A recent dose-response analysis of 98 cohort studies revealed that physical activity reduced risk of BC and four other types of cancer<sup>14</sup>. Data of several previous studies, performed in the southern and middle west region of Brazil, indicated that physical activity was a protective factor and that sedentarism increased BC risk, respectively<sup>32,36,41,43,44</sup>. The present study is the first one indicating a reverse association between physical activity and BC risk in a population of the Brazilian Northeast region.

Age at menarche <12 years increased BC risk among postmenopausal women of the present study group. A previous meta-analysis of 117 studies revealed that BC risk increased for each year younger at menarche<sup>16</sup>. The inverse relation of BC risk and age at menarche was attenuated by increased BMI<sup>16</sup>. Pooled data of nine cohort studies revealed that each additional age at menarche decreased risk of BC and six other types of cancer<sup>17</sup>. These findings are consistent with present results. However, it remains unclear why the effect of age at menarche <12 years was restricted only to postmenopausal, but not to premenopausal women. Previous Brazilian studies performed in the middle west and Northeast region of Brazil, associated age at menarche <12 years of parous women only and of all women, with increased BC risk<sup>29,46</sup>.

Nulliparity increased overall BC risk among women of the present study group and the risk of premenopausal women. In agreement with present results recent studies associated nulliparity with increased overall BC risk<sup>6,9</sup>. A meta-analysis of 16 case-control and four cohort studies associated ever parity versus nulliparity with increased risk of the luminal BC subtypes<sup>18</sup>. Similar, parity reduced risk of Luminal subtypes in a previous meta-analysis of 15 studies<sup>19</sup>. A synergistic effect of nulliparity and overweight was proposed in a previous Norwegian cohort study<sup>15</sup>. It remains unclear why present results indicated the association of nulliparity and increased BC risk exclusively among premenopausal, but not among postmenopausal women. In a Brazilian study nulliparity was associated with increased BC risk of postmenopausal women<sup>32</sup>. A study performed in southern Brazil

attributed an overall protective effect to higher numbers of pregnancies<sup>31</sup>. A recent study from the same region, indicated that women with >2 children were more protected against BC<sup>33</sup>. Similar, a previous study performed in the Northeast region indicated an overall increased BC risk of women with one child compared to those ones with  $\geq 2$  children<sup>29</sup>.

In the present study first gestation of parous women at an age between 20 and 30 years, was associated with a decreased BC risk compared to first gestation at the age of >30 years. A recent meta-analysis of 75 studies, associated later age at first childbirth with increased risk of Luminal and HER2 molecular BC subtypes<sup>24</sup>. Authors of a previous Finnish cohort study concluded that an increase in the age of birth from <20 years to >30 years, nearly doubled BC risk<sup>20</sup>. Furthermore, gestation at the age of  $\geq 30$  years increased BC risk in a large meta-analysis of prospective cohort studies<sup>9</sup>. Similar, a previous cohort study reported a strong adverse effect on BC risk of first birth at a late age  $\geq 30$  years<sup>21</sup>. In agreement with present results first pregnancy at an age >30 years increased risk of BC among women of a study group in Rio de Janeiro<sup>30</sup>.

In the present study, a birth interval of  $\leq 10$  years and from 11 to 20 years decreased BC risk compared to an interval of >20 years among parous women. These results are consistent with previous findings. A wide birth interval was also related to a pronounced adverse effect on BC risk in a previous cohort study<sup>21</sup>. A recent meta-analysis of 15 studies showed that after adjustment for age at first birth, an older age at last birth increased BC risk<sup>23</sup>. A large Finnish case-control study showed that the association of birth interval and risk, depends also on the type of BC and the menopause status: Longer intervals between the first and the last birth increased risk of lobular BC<sup>22</sup>. Premenopausal women with a birth interval of <2 years had an increased risk and those ones with an interval of >3 years a decreased risk of ductal BC<sup>22</sup>. In agreement with present findings a birth interval of >10 years increased also BC risk in a previous case-control study of women in the Brazilian Northeast region<sup>29</sup>.

This study had several limitations. As the study included patients who received BC diagnosis within the last three years, a recall bias leading to confounding information about risk factors cannot be excluded. Furthermore, a selection bias of patients and controls cannot be excluded. Another severe limitation of the present study was the small sample number. As the number of patients and controls in this study was small, it remains unclear how the

identified risk factors interact and if other lifestyle-related and reproductive risk factors like alcohol consumption, contraceptive use and breast feeding also modify risk of women in Northeast Brazil. Furthermore, it was also not possible to establish a dose-response effect of smoking and identify gradual affects of earlier gestation and shorter gestation intervals. Present results cannot necessarily be extended to other Brazilian populations, as ancestry, lifestyle-related and reproductive risk factors may vary considerable among different regions of the country.

## Conclusion

The present study indicated that several life-style related and reproductive variables and family history modified BC risk among women of a study group in the Brazilian Northeast region. Obesity and overweight increased overall BC risk and the risk of postmenopausal women. Family history and ever smoking increased overall BC risk and the risk of all women in stratified data. Physical activity reduced overall BC risk and the risk of postmenopausal women. Nulliparity increased overall BC risk and the risk of premenopausal women. Finally, first gestation at an age of  $\leq 20$  years and a reproductive period of  $\leq 10$  years decreased BC risk of parous women. Other lifestyle related and reproductive variables like alcohol consumption, oral contraceptive use and breast feeding did not modify risk among women of the present study group.

Multi-centric studies with larger patient and control groups should be performed to confirm present findings and to identify other risk factors, respectively their interactions. Brazilian campaigns such as „Outubro Rosa— have a strong focus on early detection of BC, but health authorities do not propagate information about BC risk factors. Principally information about modifiable BC risk factors, like smoking, obesity and overweight, should be disseminated among women by health authorities mainly during public health campaigns.

## Collaborations

MCAM, RLA and NMDB 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. MW performed the statistical analysis and framed the manuscript. All authors read and approved the final version of the manuscript.

**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 public hospital and health service centres who supported this study.

## References

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024; 74(3):229-263. doi: 10.3322/caac.21834. Epub 2024 Apr 4.
2. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2023: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2023.
3. Instituto Nacional de Câncer (INCA). Estimativa 2005: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2005
4. Chaveepojnkamjorn W, Thotong R, Sativipawee P, Pitikultang S. Body mass index and breast cancer risk among Thai premenopausal women: a case-control study. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017; 18(11):3097-101. doi:10.22034/APJCP.2017.18.11.3097.
5. Ellingjord-Dale M, Vos L, Hjerkind KV, Hjartåker A, Russnes HG, Tretli S, Hofvind S, Dos-Santos-Silva I, 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 Epidemiol Biomarkers Prev* 2017; 26(12):1736-44. doi:10.1158/1055-9965.EPI-17-0611.
6. Nindrea RD, Aryandono T, Lazuardi L. Breast cancer risk from modifiable and non-modifiable risk factors among women in Southeast Asia: A meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2017; 18(12):3201-6. doi:10.22034/APJCP.2017.18.12.3201.
7. 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; 13(7):e0201097. doi:10.1371/journal.pone.0201097.
8. Cao S, Zhou J, Zhu Z, Wei F, Li W, Lu S. Adult weight change and the risk of pre- and postmenopausal breast cancer in the Chinese Wuxi Exposure and Breast Cancer Study. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 173(3):647-55. doi:10.1007/s10549-018-5016-3.
9. Poorolajal J, Heidaramoghis F, Karami M, Cheraghi Z, Gohari-Ensaf F, Shahbazi F, Zareie B, Ameri P, Sahraee F. Factors for the primary prevention

- of breast cancer: A meta-analysis of prospective cohort studies. *Res Health Sci* 2021; 21(3):e00520. doi:10.34172/jrhs.2021.57.
10. Hoxha I, Sadiku F, Hoxha L, Nasim M, Buteau MAC, Grezda K, Chamberlin MD. Breast cancer and lifestyle factors: Umbrella review. *Hematol Oncol Clin North Am* 2024; 38(1):137-70. doi:10.1016/j.hoc.2023.07.005.
  11. Jones ME, Schoemaker MJ, Wright LB, Ashworth A, Swerdlow AJ. Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. *Breast Cancer Res* 2017; 19(1):118. doi:10.1186/s13058-017-0908-4.
  12. Scala M, Bosetti C, Bagnardi V, Possenti I, Specchia C, Gallus S, et al. Dose-response relationships between cigarette smoking and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol* 2023; 33(12):640-8.
  13. Dixon-Suen SC, Lewis SJ, Martin RM, English DR, Boyle T, Giles GG, et al. Physical activity, sedentary time and breast cancer risk: a Mendelian randomisation study. *Br J SportsMed* 2022; 56(20):1157-1170. doi: 10.1136/bjsports-2021-105132.
  14. Diao X, Ling Y, Zeng Y, Wu Y, Guo C, Jin Y, et al. Physical activity and cancer risk: a dose-response analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Cancer Commun (Lond)* 2023; 43(11):1229-1243. doi: 10.1002/cac2.12488.
  15. Opdahl S, Alsaker MDK, Janszky I, Romundstad PR, Vatten LJ. Joint effects of nulliparity and other breast cancer risk factors. *Br J Cancer* 2011; 105(5):731-736. doi: 10.1038/bjc.2011.286.
  16. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118,964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. *Lancet Oncol* 2012; 13(11):1141-51. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70425-4.
  17. Fuhrman BJ, Moore SC, Byrne C, Makhoul I, Kitahara CM, Berrington de González A, et al. Association of the age at menarche with site-specific cancer risks in pooled data from nine cohorts. *Cancer Res* 2021; 81(8):2246-2255. doi:10.1158/0008-5472.CAN-19-3093.
  18. Li C, Fan Z, Lin X, Cao M, Song F, Song F. Parity and risk of developing breast cancer according to tumor subtype: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol* 2021; 75(10):20-50. doi: 10.1016/j.canep.2021.102050.
  19. Lambertini M, Santoro L, Del Mastro L, Nguyen B, Livraghi L, Ugolini D, Peccatori FA, Azim HA Jr. Reproductive behaviors and risk of developing

- breast cancer according to tumor subtype: A systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Cancer Treat Rev* 2016; 4(9):65-76. doi: 10.1016/j.ctrv.2016.07.006.
20. Hinkula M, Pukkala E, Kyyronen P, Kauppila A. Grand multiparity and the risk of breast cancer: population-based study in Finland. *Cancer Causes Control* 2001; 12(6):491-500.
  21. Albrektsen G, Heuch I, Hansen S, Kvåle G. Breast cancer risk by age at birth, time since birth and time intervals between births: exploring interaction effects. *Br J Cancer* 2005; 92(1):167-175. doi: 10.1038/sj.bjc.6602302.
  22. Katuwal S, Tapanainen JS, Pukkala E, Kauppila A. The effect of length of birth interval on the risk of breast cancer by subtype in grand multiparous women. *BMC Cancer* 2019; 19(1):199. doi: 10.1186/s12885-019-5404-z.
  23. Wu Y, Wang M, Sun W, Li S, Wang W, Zhang D. Age at last birth and risk of developing breast cancer: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* 2020; 29(5):424-432. doi: 10.1097/CEJ.0000000000000560.
  24. Mao X, Omeogu C, Karanth S, Joshi A, Meernik C, Wilson L, Clark A, Deveaux A, He C, Johnson T, Barton K, Kaplan S, Akinyemiju T. Association of reproductive risk factors and breast cancer molecular subtypes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 2023; 23(1):644. doi: 10.1186/s12885-023-11049-0.
  25. Pharoah PD, Day NE, Duffy S, Easton DF, Ponder BA. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997; 71(5):800-9.
  26. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast C. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001; 358(9291):1389-99.
  27. Albright FS, Kohlmann W, Neumayer L, Buys SS, Matsen CB, Kaphingst KA, et al. Population-based relative risks for specific family history constellations of breast cancer. *Cancer Causes Control* 2019; 30(6):581-90.
  28. Wang H, MacInnis RJ, Li S. Family history and breast cancer risk for Asian women: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2023; 21(1):239. doi: 10.1186/s12916-023-02950-3.
  29. Almeida GS, Almeida LAL, Araujo GMR, Weller M. Reproductive risk factors differ among breast cancer patients and controls in a public hospital

- of Paraiba, Northeast Brazil. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16(7):2959–2965. doi: 10.7314/APJCP.2015.16.7.2959.
30. Monteiro DLM, Nunes CL, Rodrigues NCP, Antunes CA, Almeida EM, Barmpas DBS, Caputo AL, Trajano AJB. Factors associated with gestational breast cancer: case-controls study. *Ciência & Saúde Coletiva* 2019; 24(6):2361–2369. doi: 10.1590/1413-81232018245.18392017.
  31. Breyer JZ, Wendland EM, Kops NL, Caleffi M, Hammes LS. Assessment of potential risk factors for breast cancer in a population in Southern Brazil. *Breast Cancer Res Treat* 2018; 169(1):125-31. doi: 10.1007/s10549-017-4655-0.
  32. Gomes KA, Jerônimo AF de A, Guimarães CMCD, Ramos RO, Andrade LSD, Weller M. Risk factors for breast cancer and their association with molecular subtypes in a population of Northeast Brazil. *Cancer Epidemiol* 2022; 78-102. doi: 10.1016/j.canep.2022.102166. Epub 2022 Apr 26
  33. Rezende LM de, Santos SdS, Monteiro GT. Exposure to pesticides and breast cancer in the city of Petrópolis, Brazil. *Environ Sci Pollut Res Int* 2023; 30(19):565-534-41. doi: 10.1007/s11356-023-26420-8.
  34. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
  35. Parkin DM. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *Br J Cancer* 2011; 105(S2):S2-S10. doi: 10.1038/bjc.2011.474.
  36. Borghesan DHP, Dell'Agnolo CM, Gravena AAF, Demitto MO, Lopes TCR, Carvalho MDB, Pelloso SM. Risk factors for breast cancer in postmenopausal women in Brazil. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016; 17(7):3587-3593. doi: 10.22034/APJCP.2016.17.7.3587.
  37. Gravena AAF, Lopes TCR, Demitto MO, Borghesan DHP, Dell'Agnolo CM, Brischiliari SCR, Carvalho MDB, Pelloso SM. The obesity and the risk of breast cancer among pre and postmenopausal women. *Asian Pac J Cancer Prev* 2018; 19(9):2429-2436. doi: 10.22034/APJCP.2018.19.9.2429.
  38. Watanabe LM, Delfino HBP, Pinhel MA de S, Noronha NY, Diani LM, Assumpção LC do P, Nicoletti CF, Nonino CB. Food and Nutrition Public Policies in Brazil: From Malnutrition to Obesity. *Nutrients* 2022; 15;14(12):2472. doi: 10.3390/nu14122472.
  39. Pharoah PD, Stratton JF, Mackay J. Screening for breast and ovarian cancer: the relevance of family history. *Br Med Bull* 1998; 54(4):82

3-38. doi: 10.1093/oxfordjournals.bmb.a011732.

40. Gomes AL, Guimarães MD, Gomes CC, Chaves IG, Gobbi H, Camargos AF. Risk factors for breast cancer among pre- or postmenopausal women in Belo Horizonte, Brazil. *Gynecol Obstet Invest* 2001; 52(3):173-9.
41. Inumaru LE, Quintanilha MIGD, da Silveira EA, Naves MMV. Risk and protective factors for breast cancer in Midwest Brazil. *J Environ Public Health* 2012; 356851.
42. Giacomazzi J, Ziegelmann PK, da Costa S, Bittar CM, Obst FM, Rosset C, Macedo GS, Bock H, Canal T, Paese MI, Benvenuti JL, Buj MC, Ashton-Prolla P, Goldim JR, Pozza R. Cancer Risk Factors in Southern Brazil: Report of a Comprehensive, Matched Case-Control Study. *JCO Glob Oncol* 2023. doi: 10.1200/GO.23.00006.
43. Godinho-Mota JCM, Gonçalves LV, Mota JF, Soares LR, Schincaglia RM, Martins KA, Freitas-Junior R. Sedentary Behavior and Alcohol Consumption Increase Breast Cancer Risk Regardless of Menopausal Status: A Case-Control Study. *Nutrients* 2019; 12;11(8):1871. doi: 10.3390/nu11081871
44. Kops NL, Bessel M, Caleffi M, Ribeiro RA, Wendland EM. Body Weight and Breast Cancer: Nested Case-Control Study in Southern Brazil. *Clin Breast Cancer* 2018; 18(5). doi:10.1016/j.clbc.2018.04.014.
45. Godinho-Mota JCM, Gonçalves LV, Soares LR, Mota JF, Schincaglia RM, Martins KA, Freitas-Junior R. Abdominal Adiposity and Physical Inactivity Are Positively Associated with Breast Cancer: A Case-Control Study. *BioMed Res Int* 2018. doi: 10.1155/2018/4783710.
46. Silva AMC, Campos PHN, Mattos IE, Hajat S, Lacerda EM, Ferreira MJM. 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* 2019; 16(20):3951. doi: 10.3390/ijerph16203951.





