

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

**Avaliação de Potenciais Fatores de Risco para Câncer de Mama em uma
População da Região Sul do Brasil**

Juliana Zeni Breyer

Porto Alegre, 2016

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia

**Avaliação de Potenciais Fatores de Risco para Câncer de Mama em uma
População da Região Sul do Brasil**

Juliana Zeni Breyer

Orientador: Prof. Dr. Edison Capp

Coorientador: Dr. Luciano Serpa
Hammes

Dissertação apresentada como
requisito parcial para obtenção do
título de Mestre no Programa de
Pós-Graduação em Ciências da
Saúde: Ginecologia e Obstetrícia,
Faculdade de Medicina,
Universidade Federal do Rio Grande
do Sul.

Porto Alegre, 2016

CIP - Catalogação na Publicação

Breyer, Juliana Zeni

Avaliação de Potenciais Fatores de Risco para Câncer de Mama em uma População da Região Sul do Brasil / Juliana Zeni Breyer. -- 2016.
78 f.

Orientador: Edison Capp.

Coorientador: Luciano Serpa Hammes.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia, Porto Alegre, BR-RS, 2016.

1. Câncer de mama. 2. Fatores de risco. I. Capp, Edison, orient. II. Hammes, Luciano Serpa, coorient. III. Título.

“Segue teu destino, rega
as tuas plantas, ama as
tuas rosas. O resto é a
sombra de árvores
alheias.”

Fernando Pessoa

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, por estarem sempre ao meu lado e por estarem sempre me incentivando para seguir em frente apesar dos obstáculos. Agradeço a eles por todos os ensinamentos e dedicação ao longo de minha existência. Obrigada por tudo que já fizeram por mim, não chegaria até aqui se não fosse a educação que vocês me proporcionaram.

Ao meu marido Gustavo Breyer pela compreensão e ajuda neste período de grandes ausências e pelo grande apoio emocional nos momentos em que pensei em desistir.

Ao meu orientador Dr. Prof. Edison Capp pela disponibilidade, pelos ensinamentos e exemplo de competência. Obrigada pelos estímulos constantes e paciência nos momentos de dificuldades.

Ao meu coorientador Dr. Luciano Serpa Hammes por sua extrema competência e conhecimento que me permitiram seguir com segurança, pelo exemplo impecável de profissional e liderança. Obrigada por ter me dado esta oportunidade! Sempre será a minha inspiração de profissional exemplar.

A Dra. Maira Caleffi por ter me dado esta oportunidade em um projeto de extrema importância para a saúde da mulher e sua excelente contribuição através de seus conhecimentos nesta área.

A Dra. Eliana Wendland pelo apoio e disponibilidade em todas as etapas da pesquisa.

A minha grande e melhor amiga Camila Tremarin pela força e incentivo constante.

As minhas colegas de mestrado Felly Bakwa e Maria Aparecida Leopoldino pela força em momentos de dificuldades, pelas trocas de experiências e conhecimentos e por tornarem esta etapa mais descontraída.

Aos meus colegas de trabalho pelo apoio e carinho constante neste importante momento da minha vida.

SUMÁRIO

| | |
|---|----|
| RESUMO..... | 7 |
| ABSTRACT | 10 |
| LISTA DE ABREVIATURAS..... | 13 |
| LISTA DE TABELAS | 14 |
| 1. INTRODUÇÃO | 15 |
| 1.1 MAGNITUDE DO CÂNCER DE MAMA..... | 15 |
| 1.2 FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER DE MAMA..... | 16 |
| 1.3 ESTUDOS SOBRE FATORES DE RISCO NO RIO GRANDE DO SUL..... | 17 |
| 2. REVISÃO DA LITERATURA | 18 |
| 2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR INFORMAÇÕES | 18 |
| 2.2 CÂNCER DE MAMA E SUAS ESTATÍSTICAS..... | 19 |
| 2.3 FATORES DE RISCO PARA CÂNCER DE MAMA | 22 |
| 2.4 FATORES DE RISCO NÃO MODIFICÁVEIS..... | 23 |
| 2.4.1 Mutação Genética..... | 23 |
| 2.4.2 Menarca Precoce..... | 23 |
| 2.4.3 Idade..... | 24 |
| 2.4.4 Altura | 24 |
| 2.4.5 Raça | 24 |
| 2.4.6 Menopausa Tardia..... | 25 |
| 2.4.7 História Familiar | 25 |
| 2.4.8 História Pessoal de Câncer de Mama..... | 25 |
| 2.4.9 Densidade Mamária..... | 26 |
| 2.5 FATORES DE RISCO PARA CÂNCER DE MAMA POTENCIALMENTE MODIFICÁVEIS | 26 |
| 2.5.1 Idade do Primeiro Filho..... | 26 |
| 2.5.2 Amamentação..... | 27 |
| 2.6 FATORES DE RISCO PARA CÂNCER DE MAMA MODIFICÁVEIS..... | 27 |
| 2.6.1 Dieta e Exercício..... | 27 |
| 2.6.2 Sobrepeso e Obesidade | 28 |
| 2.6.3 Tabagismo | 28 |
| 2.6.4 Etilismo | 29 |
| 2.6.5 Terapia de Reposição Hormonal | 29 |
| 2.6.6 História Reprodutiva | 30 |
| 2.6.7 Uso de Contraceptivos Hormonais | 30 |
| 3. JUSTIFICATIVA | 31 |
| 4. HIPÓTESES..... | 33 |
| 5. OBJETIVOS | 34 |
| REFERÊNCIAS..... | 35 |
| 6. ARTIGO CIENTÍFICO | 40 |
| CONSIDERAÇÕES FINAIS | 66 |
| PERSPECTIVAS..... | 67 |

| | |
|--|----|
| ANEXOS | 68 |
| Anexo 1 – Diretriz de estudos observacionais: STROBE | 68 |
| Anexo 2 – Instrumento de cadastro..... | 70 |
| Anexo 3 – Instrumento de primeira consulta | 71 |
| Anexo 4 – Termo de consentimento livre e esclarecido | 74 |

RESUMO

Introdução: O câncer de mama tem se mostrado a neoplasia mais incidente entre as mulheres de todo o mundo. Entretanto, percebe-se que a incidência apresenta grande variação geográfica, sugerindo que a ação dos fatores de risco varie acentuadamente entre as diferentes populações. Assim, estudos em determinadas populações sobre os seus fatores determinantes para câncer de mama podem contribuir para melhorar as estratégias de saúde pública, reduzindo sua morbimortalidade.

Objetivo: Avaliar potenciais fatores de risco para câncer de mama em uma população de Porto Alegre e construir um modelo multivariado com estes fatores para predição de risco de câncer de mama.

Delineamento: Estudo de coorte de base populacional.

Método: Foram selecionadas 4.242 mulheres com idades entre 40 e 69 anos, sem história pregressa de câncer de mama, em atendimento em unidades básicas de saúde de Porto Alegre, as quais foram submetidas a rastreamento mamográfico. Elas foram avaliadas em relação aos seguintes fatores de risco: raça, tabagismo, etilismo, idade da menarca, idade do nascimento do primeiro filho, número de gestações, idade da última gestação, tempo de amamentação, história de ooforectomia e hysterectomia, idade da menopausa, tempo de uso de reposição hormonal, uso de contraceptivo hormonal, histórico de biópsias mamárias, história familiar, peso e altura. A coleta de dados referente aos potenciais fatores de risco para câncer de mama foi realizada em dois momentos distintos, sendo a primeira coleta realizada durante o período de recrutamento das participantes compreendido entre os anos de 2004 e 2006 nas unidades básicas de saúde e a segunda coleta de

dados foi realizada no momento em que as participantes compareciam ao centro de referência para a primeira visita de rastreamento mamográfico. As variáveis coletadas em ambos os momentos eram complementares, porém algumas variáveis estavam presentes em ambos os instrumentos de coleta de dados, as quais foram analisadas apenas as variáveis coletadas no segundo momento por serem mais atuais. As variáveis categóricas foram descritas por frequências e percentuais. As variáveis quantitativas com distribuição simétrica foram descritas pela média e o desvio padrão e as variáveis com distribuição assimétrica pela mediana e o intervalo interquartil (percentis 25 e 75). A associação entre câncer de mama e potenciais fatores de risco foi avaliada através de um modelo logístico multivariado. Em todas estas análises, um valor de p abaixo de 0,05 foi considerado estatisticamente significativo e foi analisado e considerado o IC95%.

Resultados: Um total de 73 participantes de 4.242 apresentaram diagnóstico de câncer de mama. A análise multivariada considerando todas as pacientes, de 40-69 anos, mostrou que quanto maior a idade (OR=1,08, 95%IC: 1,04-1,12), maior a altura (OR=1,04, 95%IC: 1,00-1,09) e história de biópsia mamária anterior (OR=2,66, 95%IC: 1,38-5,13) estavam associadas a desenvolvimento de câncer de mama. Por outro lado, o número de gestações (OR=0,87, 95%IC: 0,78-0,98) e uso de terapia de reposição hormonal (OR=0,39, 95%IC: 0,20-0,75) foram associados como fator protetor para câncer de mama.

Adicionalmente, realizamos análise separando as participantes em grupos de 40-49 anos e 50-69 anos, pois algum fator de risco poderia ter comportamento específico nestas faixas etárias. Nenhum fator de risco adicional foi identificado com esta estratificação etária, sendo que alguns fatores perderam significância estatística. No grupo de 40-49 anos, altura e biópsia mamária anterior mantiveram-se como fatores

de risco. No grupo de 50-69, biópsia mamária anterior manteve-se como fator de risco e número de gestações e uso de terapia de reposição hormonal mantiveram-se como fator protetor. Diversas sub-análises não contribuíram para o entendimento como reposição hormonal o qual foi identificado como fator protetor.

Conclusão: Em nosso estudo o modelo de predição de risco indica que devem ser avaliadas as seguintes variáveis nesta população específica de 40 a 69 anos: idade, altura, realização de biópsias mamárias anteriores, número de gestações e utilização de terapia de reposição hormonal. Estes achados estão de acordo com a literatura e agregados a outros estudos podem ajudar a compreender melhor o modelo causal de câncer de mama na região sul do Brasil.

Palavras-chave: Câncer de mama, fatores de risco, mortalidade, etiologia, incidência.

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer has been the most common cancer among women worldwide. However, it is clear that the incidence has great geographic variation, which suggests that the action of risk factors varies substantially between different populations. Thus, studies on the determining factors for breast cancer in certain populations may contribute to improve public health strategies and reduce morbimortality.

Objective: Assess potential risk factors for breast cancer in a population in southern Brazil and build a multivariate model using these factors for breast cancer risk prediction.

Methods: 4,242 women aged between 40 and 69 years without a history of breast cancer were selected at primary healthcare facilities in Porto Alegre and submitted to mammographic screening. They were evaluated for the following risk factors: race, smoking, alcohol consumption, age at menarche, age at the birth of first child, number of pregnancies, age at the last pregnancy, duration of breastfeeding, history of oophorectomy and hysterectomy, age at menopause, duration of hormone replacement therapy, use of hormonal contraceptives, history of breast biopsies, family history, weight and height. The collection of data related to potential risk factors for breast cancer was conducted at two different times. The first collection was held during the recruitment of participants from 2004 to 2006 at primary healthcare units and the second data collection was performed at the time the participants went to the reference center for the first mammographic screening visit. The variables collected at both times were complementary, but some variables were present in both data collection instruments, and only the variables collected in the

second phase were analyzed because they were more current. Categorical variables were described as frequencies and percentages. Quantitative variables with symmetric distribution were described as the mean and standard deviation, and variables with asymmetrical distribution as median and interquartile range (25th and 75th percentiles). The association between breast cancer and potential risk factors was evaluated using a multivariate logistic model. In all these analyses, a p-value less than 0.05 was considered statistically significant with a 95% CI.

Results: A total of 73 participants among 4,242 had a breast cancer diagnosis. The multivariate analysis considering all patients aged 40-69 years showed that older age (OR = 1.08, 95% CI: 1.04-1.12), higher height (OR = 1.04, 95% CI: 1.00-1.09) and history of previous breast biopsy (OR = 2.66, 95% CI: 1.38 - 5.13) were associated with the development of breast cancer. Conversely, the number of pregnancies (OR = 0.87, 95% CI: 0.78-0.98) and use of hormone replacement therapy (OR = 0.39, 95% CI: 0.20 - 0.75) were associated as a protective factor for breast cancer. Additionally, we performed an analysis separating the participants into groups of 40-49 years old and 50-69 years old, since a risk factor could have a specific behavior in these age groups. No additional risk factors were identified within this age bracket, and some factors lost statistical significance. In the 40-49 year old group, height and previous breast biopsy remained as risk factors. In the 50-69 year old group, a previous breast biopsy remained as a risk factor and the number of pregnancies and use of hormone replacement therapy remained as a protective factor. A number of sub-analyses did not help us understand why or how hormone replacement acted as a protective factor.

Conclusion: In our study, the risk prediction model indicates that the following variables should be assessed in this specific population from 40 to 69 years old: age,

height, having had previous breast biopsies, number of pregnancies, and use of hormone replacement therapy. These findings are consistent with the literature and combined with other studies may help to better understand the causal model of breast cancer in southern Brazil.

Keywords: breast cancer, risk factors, mortality, etiology, incidence.

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|---------|--|
| BRCA1 | Breast Cancer Gene 1 |
| BRCA2 | Breast Cancer Gene 2 |
| CDI | Carcinoma Ductal Infiltrante |
| DNA | Ácido Desoxirribonucléico |
| IMC | Índice de Massa Corporal |
| INCA | Instituto Nacional do Câncer |
| INMETRO | Instituto Nacional de Metrologia, Qualidade e Tecnologia |
| NMPOA | Núcleo Mama Porto Alegre |
| RCBP | Registros de Câncer de Base Populacional |
| SIM | Sistema de Informação sobre Mortalidade |

LISTA DE TABELAS

| | |
|--|----|
| Tabela 1. Resultado de artigos encontrados nas bases de dados Pubmed, Lilacs e Scielo conforme as palavras-chave utilizadas..... | 18 |
| Tabela 2. Resultado de artigos encontrados após o cruzamento das palavras-chave nas bases de dados Pubmed, Lilacs e Scielo..... | 19 |
| Tabela 3. Estados brasileiros com maior incidência de casos de câncer de mama por 100.000 pessoas..... | 21 |
| Tabela 4. Capitais brasileiras com maior incidência de casos de câncer de mama por 100.000 pessoas..... | 22 |
| Tabela 5. Incidência de casos de câncer de mama por 100.000 mulheres no mundo..... | 22 |

1. INTRODUÇÃO

1.1 MAGNITUDE DO CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama representa um relevante problema de saúde pública devido a sua alta incidência e mortalidade no mundo(1). É a neoplasia mais frequente entre as mulheres, tendo sido estimado 1.67 milhões de casos novos em 2012, o que representa 25% de todos os casos de neoplasias entre mulheres no mundo(2).

No Brasil, excluindo o câncer de pele não melanoma, o câncer de mama é o câncer mais incidente entre as mulheres. Em 2016, foram estimados 57.960 casos novos de câncer de mama, com incidência de 56,20 casos a cada 100.000 mulheres(3). Nos Estados Unidos, segundo a *American Cancer Society*, a incidência média de câncer de mama no período de 2006 a 2010 foi de 122,2/100.000 mulheres.

No Rio Grande do Sul, para 2016, a incidência estimada foi de 90,20 casos de câncer de mama para 100.000 mulheres, o que faz o estado ocupar o segundo lugar entre os estados brasileiros. Em Porto Alegre, para 2016, a incidência prevista foi de 130,99/100.000 mulheres, ocupando o primeiro lugar entre as capitais brasileiras. Em termos absolutos, isto significa 1.040 novos casos em Porto Alegre no ano de 2016. Por outro lado, as duas capitais com menor incidência encontram-se na região norte, sendo Macapá com incidência 20,04/100.000, seguido de Rio Branco com 27,75/100.000(3).

A taxa de mortalidade por câncer de mama vem crescendo no Brasil. De 1980 a 2000, a taxa de mortalidade aumentou de 6,14 para 9,64 por 100.000 mulheres, valores considerados preocupantes(4).

Em 2011, Porto Alegre apresentou a maior taxa de mortalidade por câncer de mama entre as capitais brasileiras: 28,64 por 100.000 mulheres, enquanto a taxa da população brasileira foi de 15,68 e a taxa mundial de 17,75(5).

1.2 FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER DE MAMA

A incidência do câncer de mama apresenta variações em diferentes populações. Desta forma, torna-se incontestável a importância do conhecimento dos fatores de risco para câncer de mama para melhor entendimento de tais variações. Dentre os fatores de risco mais conhecidos na literatura, os principais são (3, 4, 6-8):

- História familiar de câncer de mama;
- Idade;
- Raça;
- História de doença mamária prévia;
- Fatores dietéticos e de estilo de vida, incluindo uso de tabaco, obesidade, atividade física e consumo de álcool;
- Aspectos reprodutivos e hormonais, como baixa paridade, idade avançada na primeira gravidez, não amamentar, menopausa tardia, menarca precoce e uso de contraceptivo oral e reposição hormonal;
- Exposição à radiação ionizante;
- Fatores ambientais.

A alta densidade mamária, $\geq 75\%$ de tecido fibroglandular, também tem sido citada como possível fator de risco para o câncer de mama (9).

1.3 ESTUDOS SOBRE FATORES DE RISCO NO RIO GRANDE DO SUL

Apesar da grande incidência do câncer de mama no Rio Grande do Sul, existe literatura restrita sobre fatores de risco identificados nos casos locais. Em 2005, um estudo com 100 casos e 400 controles, realizado em Porto Alegre, avaliou fatores de risco para câncer de mama como escolaridade, renda familiar, antecedentes familiares de câncer de mama, número de filhos, tempo de terapia hormonal, meses de amamentação, estado menopausal, menarca, sedentarismo, índice de massa corporal, circunferência da cintura e problemas graves de saúde na família. Este estudo identificou os seguintes fatores associados ao câncer de mama: mulheres que não amamentaram ou amamentaram por um período máximo de até cinco meses, mulheres que utilizaram terapia hormonal há mais de 8 anos e obesidade central maior ou igual a 88 cm na pré-menopausa (1, 10, 11).

Outro estudo sobre fatores de risco para câncer de mama foi publicado em 2001 com 250 casos e 1.020 controles realizado na cidade de Pelotas (12). O objetivo era avaliar a associação de tempo de uso de anticoncepcional e câncer de mama, cuja associação não se comprovou no estudo.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR INFORMAÇÕES

A busca de artigos para a revisão da literatura foi realizada nas seguintes bases de dados: Pubmed, Lilacs e Scielo. As palavras-chave utilizadas foram: 1) *Breast Cancer*, 2) *Risk Factors*, 3) *Mortality*, 4) *Etiology*, 5) *Brazil* e 6) *Rio Grande do Sul* (tabela 1).

Foram incluídos também websites do Instituto Nacional do Câncer, da American Cancer Society e Globocan.

Tabela 1. Resultado de artigos encontrados nas bases de dados Pubmed, Lilacs e Scielo conforme as palavras-chave utilizadas.

| Palavras-chave | Pubmed | Lilacs | Scielo |
|-----------------------|---------------|---------------|---------------|
| Breast cancer | 302.824 | 5.986 | 1.906 |
| Risk Factors | 928.324 | 25.993 | 12.494 |
| Mortality | 912.909 | 808.240 | 15.932 |
| Etiology | 7.576.794 | 2.211.141 | 3.667 |
| Brazil | 218.646 | 282.260 | 63.085 |
| Rio Grande do Sul | 12.907 | 14.567 | 5.365 |

Em seguida foi realizado o cruzamento das palavras-chave no Pubmed, Lilacs e Scielo conforme demonstrado na tabela 2. Também foram realizadas buscas nas referências dos artigos selecionados.

Tabela 2. Resultado de artigos encontrados após o cruzamento das palavras-chave nas bases de dados Pubmed, Lilacs e Scielo.

| Palavras-chave | Pubmed | Lilacs | Scielo |
|--|---------------|---------------|---------------|
| Breast cancer AND risk factors | 30.874 | 30.966 | 172 |
| Breast cancer AND mortality | 30.802 | 27.047 | 231 |
| Breast cancer AND etiology | 121.709 | 23.461 | 12 |
| Breast cancer AND risk factors AND Brazil | 203 | 259 | 28 |
| Breast cancer AND risk factors AND Rio Grande do Sul | 13 | 13 | 0 |

2.2 CÂNCER DE MAMA E SUAS ESTATÍSTICAS

O câncer de mama é o câncer mais comum entre as mulheres e o tipo mais frequente no mundo, tanto em regiões mais desenvolvidas, como em regiões menos desenvolvidas, sendo responsável por 22% de novos casos a cada ano (3). As taxas de mortalidade por câncer de mama no mundo continuam crescendo, sendo a sobrevida média de 61% após 5 anos(5). O câncer de mama é a principal causa de morte em regiões menos desenvolvidas e a segunda causa de morte em regiões mais desenvolvidas, sendo o câncer de pulmão a primeira causa.

Em 2014, o câncer de mama aparece como a neoplasia mais incidente entre as mulheres nas regiões sudeste, sul, centro-oeste e nordeste do Brasil. Apenas na

região norte o câncer de colo de útero aparece em primeiro lugar na incidência entre mulheres, sendo o câncer de mama o segundo mais incidente. Dentre estas, o Rio Grande do Sul é o estado com segunda maior incidência e sua capital, Porto Alegre, é a capital com a maior incidência de câncer de mama no Brasil, apresentando uma incidência de 146,36/100.000 mulheres em 2014 (3).

No Brasil, as estimativas das neoplasias são realizadas pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA), e os critérios gerais utilizados para seleção das localizações de câncer publicados nas estimativas do INCA incluem a magnitude da mortalidade ou da incidência e aspectos ligados a custos e a efetividade de programas de prevenção. A fonte de informações para óbitos é através do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) e, para a incidência, os Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP). Sabemos que existem algumas limitações na captura dos dados, pois ainda existem subnotificações e causas de óbitos mal definidas, bem como a qualidade das informações dos RCBP podem diferir conforme registros de cada região. Porém, ao longo dos anos, vem ocorrendo a melhoria da qualidade da informação dos registros de câncer e mortalidade e a expansão das populações cobertas pelos RCBP, fazendo com que a precisão e a validade das estimativas anuais melhorem. Mesmo com suas limitações, estas estimativas são capazes de demonstrar os dados atuais de incidência e mortalidade, possibilitando a análise de seus impactos na área da saúde.

Nas tabelas abaixo, pode-se verificar a incidência do câncer de mama em 2012 entre os diferentes estados, capitais e locais no mundo. Existem semelhanças nas taxas de incidência de câncer de mama na região sul do Brasil com uma grande parcela de países da Europa e sabe-se que existem alguns fatores de risco em comum. Porém as taxas de incidências do câncer de mama são mais elevadas no

Rio Grande do Sul do que nos outros dois estados da região sul e, tais diferenças, podem estar associadas aos diferentes fatores de risco que estas populações estão expostas, fatores ainda não identificados. E até o momento, ainda não existe na literatura estudos que esclareçam estas questões.

Frente a esta demonstração da incidência crescente de câncer de mama em diferentes proporções nos estados de uma mesma região, tornam-se essenciais estratégias de controle do câncer de mama de forma diferenciada por regiões específicas.

Tabela 3. Estados brasileiros com maior incidência de casos de câncer de mama por 100.000 mulheres.

| Estado | Mama |
|--------------------|-------------|
| Rio de Janeiro | 96.47 |
| Rio Grande do Sul | 87.72 |
| São Paulo | 73.21 |
| Distrito Federal | 62.88 |
| Mato Grosso do Sul | 62.65 |
| Paraná | 61.74 |
| Santa Catarina | 57.43 |

Fonte: INCA, 2014.

Tabela 4. Capitais brasileiras com maior incidência de casos de câncer de mama por 100.000 mulheres.

| Capital | Mama |
|----------------|-------------|
| Porto Alegre | 146.36 |
| Rio de Janeiro | 115.99 |
| Curitiba | 92.47 |
| São Paulo | 91.21 |
| Recife | 90.25 |
| Florianópolis | 82.37 |
| Cuiabá | 80.54 |

Fonte: INCA, 2014.

Tabela 5. Incidência de casos de câncer de mama por 100.000 mulheres no mundo.

| Localização | Mama |
|--------------------|-------------|
| Reino Unido | 95.00 |
| Estados Unidos | 92.90 |
| Canadá | 79.80 |
| Europa | 69.90 |

Fonte: GLOBOCAN, 2012.

2.3 FATORES DE RISCO PARA CÂNCER DE MAMA

O câncer de mama é uma doença conhecida como multifatorial influenciada por fatores genéticos e ambientais. Em alguns casos ela é considerada como hereditária, ou seja, causado por uma mutação herdada. Entretanto, 90% dos casos de câncer de mama no mundo estão associadas a condições hormonais,

comportamento humano e riscos ambientais. Destes fatores, alguns podem ser modificáveis e outros são independentes e não modificáveis.

2.4 FATORES DE RISCO NÃO MODIFICÁVEIS

2.4.1 Mutação Genética

Aproximadamente 5 a 10% dos casos de câncer de mama são hereditários, ou seja, algum gene que sofreu mutação foi herdado de algum familiar. As causas mais comuns de fatores hereditários são as mutações nos genes BRCA1 e BRCA2. Portadores de mutações no gene BRCA1 possuem risco de desenvolver câncer de mama de 55 a 65%, enquanto mutações nos genes BRCA2 apresentam um risco em torno de 45% (13-16).

2.4.2 Menarca Precoce

A menarca com idade inferior a 12 anos tem sido associada com aumento do risco para câncer de mama. Estudos demonstraram que o risco para câncer de mama diminui em 9% a cada ano adicional para a idade da menarca para os casos de câncer de mama diagnosticados anterior à menopausa e 4% para os casos diagnosticados após a menopausa. Este fator de risco está associado à exposição hormonal dependente da menarca e a proliferação celular do tecido mamário precoce (17-19).

2.4.3 Idade

A idade é um importante fator de risco para o câncer de mama. As taxas de incidência do câncer de mama aumentam de forma rápida até os 50 anos de idade, após esta idade a evolução da doença ocorre de forma mais lenta. Aproximadamente quatro em cada cinco casos ocorrem após os 50 anos. Mesmo sendo mais prevalente em mulheres mais velhas, quando ocorre câncer em mulheres jovens, esta costuma ser mais agressiva(3).

2.4.4 Altura

Estudos demonstram que mulheres com alturas maiores ou iguais a 160 cm possuem maiores probabilidades de desenvolver câncer de mama. Acredita-se que o ganho maior de altura faça com que estas mulheres apresentem uma maior atuação do hormônio do crescimento, sendo expostas a um número maior de divisões celulares por estimulação de hormônios, o que poderá ocasionar uma maior probabilidade de erros durante a replicação do DNA (10).

2.4.5 Raça

Segundo a Sociedade Americana de Câncer (13), as mulheres caucasianas são mais propensas a desenvolver a doença do que mulheres afro-americanas. Entretanto, as mulheres afro-americanas em idade inferior a 45 anos possuem uma propensão maior de desenvolver a doença do que as mulheres caucasianas.

Mulheres asiáticas, hispânicas e americanas nativas apresentam um risco menor de desenvolverem a doença (20).

2.4.6 Menopausa Tardia

Da mesma maneira que a menarca precoce, a menopausa tardia está associada com o aumento de risco de desenvolvimento do câncer de mama. Estudos sugerem que este fator de risco está relacionado com o número de ciclos ovulatórios que as mulheres apresentam durante a vida (21), o qual é suportado pelo fato de que quando as mulheres realizam ooforectomia antes da menopausa, em particular antes dos 40 anos, o risco de desenvolvimento de câncer de mama diminui em aproximadamente dois terços (22).

2.4.7 História Familiar

Mulheres que possuem familiares de 1º. grau que foram afetados por câncer de mama possuem um risco maior de desenvolver a doença. Estudos demonstram que o risco relativo de desenvolver câncer de mama nestas mulheres é de 1,8 vezes quando comparado às mulheres sem histórico familiar. Se houver 2 ou mais casos da doença na família, o risco relativo aumenta ainda mais(23).

2.4.8 História Pessoal de Câncer de Mama

Mulheres com histórico de câncer de mama prévio apresentam um risco aumentado de 1% a cada ano de desenvolverem a doença na outra mama. Ainda, o risco de desenvolver um segundo diagnóstico de câncer é cinco vezes superior ao da população em geral (24, 25).

2.4.9 Densidade Mamária

As imagens radiográficas variam entre as mulheres devido as diferenças na composição do tecido mamário (estromal, epitelial e adiposo). Os tecidos estromal e epitelial (tecido fibroglandular) possuem aparência densa nas imagens radiológicas e são estes que apresentam um risco maior para desenvolver câncer. Assim, mulheres com densidade mamária com predomínio ($\geq 75\%$) de tecido fibroglandular possuem um risco para câncer de mama de quatro a seis vezes maior que nas mulheres com densidades inferiores. Além disso, densidades mamárias elevadas dificultam a detecção do câncer de mama em exames mamográficos, o que aumenta o risco de desenvolvimento do câncer de mama entre os intervalos de rastreamento(9).

2.5 FATORES DE RISCO PARA CÂNCER DE MAMA POTENCIALMENTE MODIFICÁVEIS

2.5.1 Idade do Primeiro Filho

Mulheres que tiveram o primeiro filho vivo, especialmente antes dos 20 anos de idade, apresentam um risco reduzido de desenvolver câncer de mama. Em

contrapartida, mulheres que tiveram o primeiro filho com idade superior a 30 anos ou mulheres nulíparas possuem um risco aumentado de desenvolver a doença (21, 22).

2.5.2 Amamentação

O tempo de amamentação é um fator fundamental para a redução do risco de câncer de mama. A amamentação prolongada diminui a influência periódica do estrogênio e da progesterona no tecido mamário e, assim, possui efeito protetor para o câncer de mama. Desta maneira, quanto maior o tempo de amamentação, menor o risco de desenvolver câncer de mama. Para cada ano de amamentação, o risco de se desenvolver câncer de mama é reduzido em 4,3% (23).

2.6 FATORES DE RISCO PARA CÂNCER DE MAMA MODIFICÁVEIS

2.6.1 Dieta e Exercício

Vários estudos sugerem que a dieta influencia o risco de desenvolver câncer de mama. O consumo elevado de proteínas animais e carne vermelha está associado a um risco aumentado em mulheres na pré-menopausa. A alta ingestão de ácidos graxos poli-insaturados, betacaroteno, proteínas de soja, produtos de soja no total estão associados a uma diminuição do risco (26). A ingestão de vegetais e, em menor extensão, frutas, apresenta efeito protetor para o câncer de mama (27).

Estudos demonstram que mulheres na pós-menopausa que seguem uma dieta rica em gorduras saturadas possuem o dobro de risco para câncer de mama

quando comparadas as mulheres que seguem uma dieta pobre em gorduras saturadas (27).

A atividade física está associada a um menor risco de desenvolver o câncer de mama nas mulheres na pré-menopausa. A atividade física vigorosa ou moderada pode interromper o ciclo menstrual, por suprimir a liberação pulsátil de gonadotropina, e assim diminuir a exposição para estrogênio e progesterona, inibindo a carcinogênese no tecido mamário (28).

2.6.2 Sobrepeso e Obesidade

O sobrepeso e a obesidade têm sido associados com um aumento do risco para câncer de mama em mulheres na pós-menopausa. O risco de desenvolver câncer de mama aumenta em 8% para cada 5kg de peso adquiridos desde o menor peso na vida adulta (29).

2.6.3 Tabagismo

O Grupo Colaborativo de Fatores Hormonais em câncer de mama realizou em 2002 uma reanálise de dados individuais de 53 estudos epidemiológicos com mulheres com e sem câncer de mama e nesta reanálise não foi demonstrada associação entre fumantes ativos e risco para câncer de mama (30).

Sabe-se que a fumaça do cigarro contém mais de 7.000 produtos químicos, destes 69 são agentes carcinogênicos estabelecidos e mais de 20 destes são carcinogênicos mamários conhecidos (31).

As evidências referentes à associação entre tabagismo e câncer de mama variam muito entre diversas publicações e, embora existam estas variações, as publicações mais recentes de importantes agências de saúde sugerem uma potencial associação entre tabagismo ativo e câncer de mama, especialmente para tabagismo pesado de longo prazo e de início em idade precoce (31).

2.6.4 Etilismo

O risco de desenvolvimento do câncer de mama aumenta conforme a quantidade de álcool ingerida. Segundo a Sociedade Americana de Câncer (13), mulheres que consomem apenas uma dose de álcool por dia apresentam um risco levemente maior de desenvolver a doença quando comparadas as mulheres que não ingerem bebidas alcoólicas. Mulheres que ingerem de 2 a 5 doses por dia apresentam risco relativo de 1,5 vezes quando comparadas às mulheres que não utilizam bebidas alcoólicas (13).

2.6.5 Terapia de Reposição Hormonal

A utilização de terapia de reposição hormonal está associada ao aumento do risco de desenvolver câncer de mama e o risco aumenta a cada ano de uso. Entretanto, este efeito é reduzido após a sua cessação e grande parte do efeito desaparece após cinco anos de sua cessação (32).

2.6.6 História Reprodutiva

A nuliparidade é considerada um fator de risco para o desenvolvimento do câncer de mama, bem como a gestação após os 30 anos de idade. Mulheres que tiveram ao menos uma gestação possuem um risco 25% menor de desenvolver a doença quando comparadas a mulheres nulíparas. Esta proteção aumenta conforme o número de gestações, atingindo 50% de proteção em mulheres que tiveram cinco ou mais filhos (33-35).

2.6.7 Uso de Contraceptivos Hormonais

O uso de contraceptivo hormonal tem sido relacionado na literatura como um fator de risco para o desenvolvimento do câncer de mama. O aumento do risco costuma ser maior nas mulheres em uso atual, porém este risco desaparece após 10 anos da cessação de sua utilização (36). Este aumento de risco possivelmente deve-se à susceptibilidade a danos genéticos em células epiteliais mamárias em idades de intensa atividade proliferativa celular da mama.

3. JUSTIFICATIVA

A alta incidência de câncer de mama em Porto Alegre é um fator que necessita ser melhor estudado. Existe algum fator de risco em especial? Por que Porto Alegre possui uma das maiores incidências de câncer de mama no Brasil?

Conforme descrito anteriormente, as taxas de incidência de câncer de mama são mais elevadas em Porto Alegre do que em outras capitais brasileiras e esta diferença pode ser reflexo da heterogeneidade dos fatores de risco a que é exposta a população desta cidade.

Alguns estudos demonstraram que populações que residem em países onde a incidência de câncer de mama é baixa e que migram para países com altas incidências passam a apresentar incidência semelhante ao país ao qual estão residindo (4). Esta evidência sugere que existem diferentes fatores ambientais, o que ocasiona taxas de incidência diferentes.

Porém, até o momento, não existem dados robustos na literatura para identificar se Porto Alegre possui diferentes proporções de fatores de risco para câncer de mama.

Ao compreendermos melhor os fatores de risco associados ao câncer de mama em Porto Alegre, podemos definir melhor nossas políticas públicas de saúde, já que estimativas e fatores de risco internacionais podem não ser adequados para a tomada de decisão.

Além de uma análise de cada fator de risco, é possível a construção de um modelo multivariado, que pode ter utilidade na predição de risco individual de câncer de mama. Apesar da existência de modelos internacionais consagrados para predição de risco como Gail, Tyrer-Cuzick e as tabelas de Claus (13, 14,15), o fato

de ao mesmo tempo termos a incidência de câncer semelhante entre países com maior nível de desenvolvimento e discrepância de prevalência de fatores de risco clássicos entre estas populações sugere que modelos baseados em dados locais são necessários.

4. HIPÓTESES

- ✓ **Hipótese Nula:** Os fatores de risco para câncer de mama na nossa amostra de Porto Alegre são idênticos aos fatores de risco descritos na literatura para regiões desenvolvidas e não necessitam de um modelo de predição de risco específico para esta população.

- ✓ **Hipótese Alternativa:** Os fatores de risco para câncer de mama na nossa amostra de Porto Alegre são diferentes dos fatores de risco descritos na literatura para regiões desenvolvidas e necessitam de um modelo de predição de risco específico para esta população.

5. OBJETIVOS

- ✓ Avaliar potenciais fatores de risco para câncer de mama em uma população de Porto Alegre.
- ✓ Construir um modelo multivariado com estes fatores, para predição de risco de câncer de mama.

REFERÊNCIAS

1. Felden JB, Figueiredo AC. [Distribution of body fat and breast cancer: a case-control study in the South of Brazil]. *Cien Saude Colet*. 2011;16(5):2425-33.
2. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. [Internet]. 2012 [cited 22/07/2014]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
3. Estimativa 2016 - Incidência de Câncer no Brasil [Internet]. 2016 [cited 20/04/2016].
4. Pinho VF, Coutinho EaS. Risk factors for breast cancer: a systematic review of studies with female samples among the general population in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2005;21(2):351-60.
5. Atlas de Mortalidade por Câncer - Inca.
6. Renck DV, Barros F, Domingues MR, Gonzalez MC, Sclowitz ML, Caputo EL, et al. [Equity in access to breast cancer screening in a mobile mammography program in southern Rio Grande do Sul State, Brazil]. *Cad Saude Publica*. 2014;30(1):88-96.
7. Santos SaS, Melo LR, Koifman RJ, Koifman S. Breast cancer incidence and mortality in women under 50 years of age in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2013;29(11):2230-40.
8. Cadiz F, Kuerer HM, Puga J, Camacho J, Cunill E, Arun B. Establishing a program for individuals at high risk for breast cancer. *J Cancer*. 2013;4(5):433-46.
9. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med*. 2007;356(3):227-36.

10. Inumaru LE, Silveira EA, Naves MM. [Risk and protective factors for breast cancer: a systematic review]. *Cad Saude Publica*. 2011;27(7):1259-70.
11. Mathew A, Gajalakshmi V, Rajan B, Kanimozhi V, Brennan P, Mathew BS, et al. Anthropometric factors and breast cancer risk among urban and rural women in South India: a multicentric case-control study. *Br J Cancer*. 2008;99(1):207-13.
12. Tessaro S ea. Contraceptivos orais e câncer de mama: estudo de casos e controles. *Rev. Saúde Pública*2001. p. 32-8.
13. Society AC. What are the risk factors for breast cancer? 2015 [Available from: <http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/detailedguide/breast-cancer-risk-factors>].
14. Fackenthal JD, Olopade OI. Breast cancer risk associated with BRCA1 and BRCA2 in diverse populations. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(12):937-48.
15. Petrucelli N, Daly MB, Feldman GL. BRCA1 and BRCA2 Hereditary Breast and Ovarian Cancer. 2013.
16. Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(11):812-22.
17. Clavel-Chapelon F, Group EN-E. Differential effects of reproductive factors on the risk of pre- and postmenopausal breast cancer. Results from a large cohort of French women. *Br J Cancer*. 2002;86(5):723-7.
18. Sepandi M, Akrami M, Tabatabaee H, Rajaeefard A, Tahmasebi S, Angali KA, et al. Breast cancer risk factors in women participating in a breast screening program: a study on 11,850 Iranian females. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(19):8499-502.
19. Torres-Mejia G, Angeles-Llerenas A. [Reproductive factors and breast cancer: principal findings in Latin America and the world]. *Salud Publica Mex*. 2009;51 Suppl 2:s165-71.

20. Egan KM, Newcomb PA, Longnecker MP, Trentham-Dietz A, Baron JA, Trichopoulos D, et al. Jewish religion and risk of breast cancer. *Lancet*. 1996;347(9016):1645-6.
21. Vogel VG. Breast Cancer Prevention: A review of current evidence.: *Cancer Journal for Clinicians*; 2000. p. 156-70.
22. JL K, JL K. A review of the epidemiology of human breast cancer. *Epidemiologic Reviews*. 2015;1.
23. Kluttig A, Schmidt-Pokrzywniak A. Established and Suspected Risk Factors in Breast Cancer Aetiology. *Breast Care (Basel)*. 2009;4(2):82-7.
24. Healey EA, Cook EF, Orav EJ, Schnitt SJ, Connolly JL, Harris JR. Contralateral breast cancer: clinical characteristics and impact on prognosis. *J Clin Oncol*. 1993;11(8):1545-52.
25. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Hellman S. Contralateral breast carcinoma: an assessment of risk and prognosis in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) patients with 20-year follow-up. *Surgery*. 1989;106(5):904-10.
26. Lee HP, Lee J, Gourley L, Duffy SW, Day NE, Estève J. Dietary effects on breast-cancer risk in Singapore. *The Lancet*. 1991;337(8751):1197-200.
27. Gandini S, Merzenich H, Robertson C, Boyle P. Meta-analysis of studies on breast cancer risk and diet. *European Journal of Cancer*. 2000;36(5):636-46.
28. Physical Activity and the Risk of Breast Cancer — *NEJM*. 1997.
29. Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Egan KM, Titus-Ernstoff L, Baron JA, Storer BE, et al. Weight change and risk of postmenopausal breast cancer (United States). *Cancer Causes Control*. 2000;11(6):533-42.
30. Cancer CGoHFIB, N H, K H, K T, T R, EE C, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer – collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies,

including 58515 women with breast cancer and 95067 women without the disease. 2002.

31. Reynolds P. Smoking and breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2013;18(1):15-23.

32. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *The Lancet*. 1997;350(9084):1047-59.

33. Ramon JM, Escriba JM, Casas I, Benet J, Iglesias C, Gavalda L, et al. Age at first full-term pregnancy, lactation and parity and risk of breast cancer: a case-control study in Spain. *Eur J Epidemiol*. 1996;12(5):449-53.

34. Ewertz M, Duffy SW, Adami HO, Kvale G, Lund E, Meirik O, et al. Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries. *Int J Cancer*. 1990;46(4):597-603.

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

36. Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, Persson I, Adami H-O, Lund E. Use of Oral Contraceptives and Breast Cancer Risk. 2002.

37. Centre NBaOC. Breast Cancer risk factors: a review of the evidence. Australia2009.

38. Hunter DJ, Willett WC. Diet, body size, and breast cancer. *Epidemiol Rev*. 1993;15(1):110-32.

39. Baron JA, Newcomb PA, Longnecker MP, Mittendorf R, Storer BE, Clapp RW, et al. Cigarette smoking and breast cancer. 1996.

40. Catsburg C, Miller AB, Rohan TE. Active cigarette smoking and risk of breast cancer. *Int J Cancer*. 2015;136(9):2204-9.
41. Bowlin SJ, Leske MC, Varma A, Nasca P, Weinstein A, Caplan L. Breast cancer risk and alcohol consumption: results from a large case-control study. *Int J Epidemiol*. 1997;26(5):915-23.
42. Recent diet and breast cancer risk: the California Teachers Study (USA. 2016.
43. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer—epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ*. 2000;321(7261):624-8.

6. ARTIGO CIENTÍFICO

Assessment of potential risk factors for breast cancer in a population in southern Brazil

RESUMO

Introduction: Breast cancer has been the most common cancer among women worldwide. However, it is clear that the incidence has great geographic variation, which suggests that the action of risk factors varies substantially between different populations. Thus, studies on the determining factors for breast cancer in certain populations may contribute to improve public health strategies and reduce morbimortality.

Objective: Assess potential risk factors for breast cancer in a population in southern Brazil and build a multivariate model using these factors for breast cancer risk prediction.

Methods: 4,242 women aged between 40 and 69 years without a history of breast cancer were selected at primary healthcare facilities in Porto Alegre and submitted to mammographic screening. They were evaluated for the following risk factors: race, smoking, alcohol consumption, age at menarche, age at the birth of first child, number of pregnancies, age at the last pregnancy, duration of breastfeeding, history of oophorectomy and hysterectomy, age at menopause, duration of hormone replacement therapy, use of hormonal contraceptives, history of breast biopsies, family history, weight and height. The collection of data related to potential risk factors for breast cancer was conducted at two different times. The first collection was held during the recruitment of participants from 2004 to 2006 at primary healthcare units and the second data collection was performed at the time the

participants went to the reference center for the first mammographic screening visit. The variables collected at both times were complementary, but some variables were present in both data collection instruments, and only the variables collected in the second phase were analyzed because they were more current. Categorical variables were described as frequencies and percentages. Quantitative variables with symmetric distribution were described as the mean and standard deviation, and variables with asymmetrical distribution as median and interquartile range (25th and 75th percentiles). The association between breast cancer and potential risk factors was evaluated using a multivariate logistic model. In all these analyses, a p-value less than 0.05 was considered statistically significant with a 95% CI.

Results: A total of 73 participants among 4,242 had a breast cancer diagnosis. The multivariate analysis considering all patients aged 40-69 years showed that older age (OR = 1.08, 95% CI: 1.04-1.12), higher height (OR = 1.04, 95% CI: 1.00-1.09) and history of previous breast biopsy (OR = 2.66, 95% CI: 1.38 - 5.13) were associated with the development of breast cancer. Conversely, the number of pregnancies (OR = 0.87, 95% CI: 0.78-0.98) and use of hormone replacement therapy (OR = 0.39, 95% CI: 0.20 - 0.75) were associated as a protective factor for breast cancer. Additionally, we performed an analysis separating the participants into groups of 40-49 years old and 50-69 years old, since a risk factor could have a specific behavior in these age groups. No additional risk factors were identified within this age bracket, and some factors lost statistical significance. In the 40-49 year old group, height and previous breast biopsy remained as risk factors. In the 50-69 year old group, a previous breast biopsy remained as a risk factor and the number of pregnancies and use of hormone replacement therapy remained as a protective factor. A number of

sub-analyses did not help us understand why or how hormone replacement acted as a protective factor.

Conclusion: In our study, the risk prediction model indicates that the following variables should be assessed in this specific population from 40 to 69 years old: age, height, having had previous breast biopsies, number of pregnancies, and use of hormone replacement therapy. These findings are consistent with the literature and combined with other studies may help to better understand the causal model of breast cancer in southern Brazil.

Keywords: Breast cancer, risk factors, mortality, etiology, incidence.

Introduction

Breast cancer is a major public health problem due to its high incidence and mortality worldwide (1). It is the most common cancer among women, and 1.67 million new cases were estimated in 2012, which accounts for 25% of all cancer cases among women worldwide (2).

In Brazil, excluding non-melanoma skin cancer, breast cancer is the most frequent cancer among women. In 2016, 57,960 new cases of breast cancer were estimated, with an incidence of 56.20 cases per 100,000 women (3). In the United States, according to the American Cancer Society, the average incidence of breast cancer from 2006 to 2010 was 122.2/100,000 women.

In Rio Grande do Sul in 2016, the estimated incidence was 90.20 cases of breast cancer per 100,000 women, which makes the state hold the second place among Brazilian states. In Porto Alegre in 2016, the estimated incidence was 130.99/100,000 women, ranking first among Brazilian capital cities. In absolute terms, this

means 1,040 new cases in Porto Alegre in 2016. On the other hand, the two capitals with the lowest incidence are located in the north, namely, Macapá with an incidence of 20.04 / 100,000, followed by Rio Branco with 27.75 /100,000 (3).

The mortality rate for breast cancer has been increasing in Brazil. From 1980 to 2000, the mortality rate increased from 6.14 to 9.64 per 100,000 women, values that are considered worrisome (4).

In 2011, Porto Alegre had the highest mortality rate for breast cancer among Brazilian cities: 28.64 per 100,000 women, while the rate for the Brazilian population was 15.68, and the global rate was 17.75 (5).

Breast cancer incidence shows variations in different populations. Thus, the importance of knowing risk factors for breast cancer for a better understanding of such variations is undisputable.

In Brazil, cancer estimates are calculated by the National Cancer Institute (INCA), and the general criteria used for the selection of cancer locations published in INCA estimates include the magnitude of mortality or incidence and aspects relating to costs and effectiveness of prevention programs. The source of information for deaths is the Mortality Information System (SIM), and for incidence, the Population Based Cancer Records (RCBP). We know that there are some limitations to data capture because causes of death are still underreported and ill-defined, and the quality of RCBP information may differ according to the records from each region. However, over the years, the quality of cancer and mortality record information has been improving and the populations covered by RCBP have expanded, thereby improving the accuracy and validity of annual estimates. Despite their limitations, these estimates are capable of showing the current incidence and mortality data, enabling an analysis of their impact on healthcare.

The high breast cancer incidence in Porto Alegre is a factor that needs further studies. As previously described, breast cancer incidence rates are higher in Porto Alegre than in other Brazilian capital cities, and this difference may reflect the heterogeneity of risk factors to which the population is exposed in this city.

Some studies have shown that people living in countries where the incidence of breast cancer is low and who migrate to countries with high incidences start to show a similar incidence to the country in which they are living (4). This evidence suggests that there are different environmental factors leading to different incidence rates.

However, there have been no robust data so far in the literature to identify whether Porto Alegre has different proportions of risk factors for breast cancer.

Once we better understand the risk factors associated with breast cancer in Porto Alegre, we can better define our public health policies, as estimates and international risk factors may not be suitable for decision-making.

In addition to an analysis of each risk factor, the construction of a multivariate model is possible, which may be useful to predict individual breast cancer risks. Although there are international standards for risk prediction, such as Gail, Tyrer-Cuzick and Claus tables (13, 14,15), the fact that, concomitantly, there is a similar cancer incidence among countries with a higher level of development and a discrepancy in the prevalence of classic risk factors among these populations suggests that models based on local data are needed.

The objective of this study was to assess potential risk factors for breast cancer in a population in Porto Alegre and build a multivariate model using these factors for breast cancer risk prediction.

Methods

Patient Selection

This study is a sub analysis of the Project "Development of Operational and Management Techniques in a Breast Healthcare Service – Núcleo da Mama Porto Alegre," which is a cohort study assessing risk factors, prevalence, incidence and characteristics of breast cancer in a group of 9,176 women. Inclusion criteria were: age greater than or equal to 15 years old, no previous history of breast cancer, and living in the city of Porto Alegre in areas served by primary healthcare units in the district managements of Restinga/Extremo Sul, Glória/Cruzeiro-Cristal and Sul/Centro Sul. This group was recruited from 2004 to 2006. For this subproject, all women who enrolled in the cohort aged 40 to 69 were selected. Therefore, 4,242 women were selected.

This project was developed by Hospital Moinhos de Vento through the Support Program for the Development of the Unified Health System (PROADI-SUS), Ministry of Health¹.

Follow-up of participants

In the recruitment period, participants underwent a clinical questionnaire and physical examination in their primary healthcare units. This questionnaire consisted

¹ *The project 'Development of Operational and Management Techniques in a Breast Healthcare Service- Núcleo Mama Porto Alegre'- published on the 3rd Adjustment Agreement to the Addendum 05/2011, signed between the Federal Government, through the Ministry of Health and Associação Hospitalar Moinhos de Vento in the triennium 2012-2014 - was developed within the Support Program for Institutional Development of the Unified Health System (PROADI-SUS), which is a Ministry of Health initiative in partnership with health institutions bearing the Charity Certificate of Social Work in Health (CEBAS-SAÚDE) and of recognized excellence for the implementation of project actions aimed at contributing to the institutional development of the SUS through evaluation study projects and incorporation of technology , health studies of public interest, training of human resources and development of techniques and management operation in health services. These projects are executed by health institutions with tax exemption resources (social contributions) to which they are entitled due to CEBAS-SAÚDE.*

of questions regarding their personal information, education, family history of cancer, smoking, alcohol abuse and previous history of breast disease. The physical examination consisted of an anthropometric assessment (weight, height and BMI) and clinical examination of the breast by inspection and palpation.

After registering, participants were referred for follow-up in the reference center of the study (Núcleo Mama Porto Alegre) in three situations:

- a) From the age 40 - for example, participants who were 35 years old at the time of registration would be sent for their first follow-up visit only five years later,
- b) Participants presenting any breast-related symptoms reported at the time of registration or at any time before age 40 or,
- c) Participants who reported a family history of cancer in the registration questionnaire were sent to Núcleo Mama Porto Alegre for an appointment with a geneticist for risk assessment, and participants considered to be at a moderate or high risk started having follow-ups every six months.

Participants who needed to be evaluated in the reference center of the study (Núcleo Mama Porto Alegre) had their clinical data updated and then underwent a physical examination and mammography. The data collected were race, age at menarche, age at the birth of first child, number of pregnancies, age at the last pregnancy, duration of breastfeeding, history of oophorectomy and hysterectomy, age at menopause, duration of hormone replacement therapy, use of hormonal contraceptive, history of breast biopsies and family history, and their weight and height were measured.

Participants who were sent to the reference center were followed up on at annual appointments or, in the case of participants who had been classified as moderate or high risk for breast cancer, at semiannual appointments. In this follow-

up, participants had their clinical data updated and underwent a new clinical breast examination and mammography.

Participants who had alterations in the clinical examination and a normal mammogram were referred for further examination, in this case, a breast ultrasound.

Participants who had alterations in their clinical examination and mammogram were referred for further examination, which could be a new mammography or ultrasound, as prescribed by the physician.

Following the complementary examination, a decision was made as to whether a diagnostic procedure such as breast biopsy, aspiration puncture of the breast or even breast surgery (when an ultrasound-guided biopsy was not feasible) should be performed or not.

When surgery was indicated for the participant's lesion, whether benign or malignant, the surgery was performed within the scope of the study. Participants diagnosed with breast cancer had full access to surgical treatment at Núcleo Mama Porto Alegre and were referred for further treatment, radiotherapy and chemotherapy, when necessary. Later, they kept undergoing follow-ups at Núcleo Mama Porto Alegre.

Data collection instruments

All data collection instruments were pre-tested for their suitability. All project interviewers were trained and underwent a certification process consisting of simulated interviews and interviews supervised by the researchers. A procedure manual developed by the researchers was used for training and as a reference

regarding standards for the interviews and taking anthropometric measurements. The instruments used in the project were periodically calibrated by INMETRO.

Quality tests were performed every two months by double checking, and the data were evaluated later for interviewer - researcher agreement using the Kappa statistical test.

Ethical aspects

This study was approved by the Associação Hospitalar Moinhos de Vento Ethics Committee on Human Research, and all participants were informed about the study and signed an Informed Consent Form according to Resolution 466/12.

Statistical analysis

The data were stored in a computerized system of Associação Hospitalar Moinhos de Vento and later exported to the SPSS v 18.0 program for statistical analysis. Categorical variables were described as frequencies and percentages. Quantitative variables with symmetrical distribution were described as mean and standard deviation, and variables with asymmetrical distribution as median and interquartile range (25th and 75th percentiles). Categorical variables were compared using the chi-square test or Fisher's exact test. Quantitative variables with symmetrical distribution were compared between the groups using Student's t test for independent samples. Variables with asymmetrical distribution were compared between the groups using the Mann-Whitney test. Variables associated with the

outcome in the bivariate analysis with a P value <0.20 were included in a logistic regression model. A significance level of 5% was set for the comparisons made.

Results

After a 10-year follow-up of the cohort, of a total of 9,176 women registered over age 15, 95 participants were diagnosed with breast cancer. For this study, only women aged between 40 and 69 years were selected, totaling 4,242 women without a history of breast cancer and, of these, 73 participants were diagnosed with breast cancer. Table 1 describes the breast cancer cases and shows most of them (75.3%) consist of invasive ductal carcinoma.

First, we performed a univariate analysis of each potential risk factor for breast cancer by comparing the group that had breast cancer in the follow-up ($n = 73$) against the group that did not have it ($n = 4,169$). The group aged 40-69 years was analyzed, and the groups aged 40-49 and 50-69 were stratified for exploratory purposes, given some risk factors are influenced by age (e.g., hormonal factors).

In the univariate analysis of the entire group aged 40-69, the mean age of participants in the group without breast cancer was 50.9 ± 7.6 years old, while for participants with breast cancer it was 55.8 ± 7.2 years old ($p < 0.001$). Weight was also different for the two groups, and women with breast cancer showed about 4kg more on average than women without breast cancer ($P = 0.035$). It also should be noted that about 80% of the women in the cohort were overweight or obese, a risk factor considered important in the literature. When we look at the history of previous breast biopsies or alterations in previous breast biopsies, these are identified as risk factors associated with breast cancer ($P < 0.001$ and $P = 0.001$). The personal history

of breast and ovarian cancer was also more prevalent in the group that developed breast cancer in the follow-up ($P = 0.007$). However, several other risk factors evaluated did not differ when the group that had breast cancer was compared against the group that did not have breast cancer (Table 2).

For a better selection of risk factors that could be included in the multivariate model, we made comparisons by stratifying the groups into age brackets of 40-49 and 50-69. In the group aged 40 – 49, we found the following different risk factors in the groups with and without breast cancer: height ($p = 0.016$), having had a previous breast biopsy ($p = 0.033$), and presence of menopause ($p = 0.022$).

In the group aged 50-69, we identified the following risk factors as significant: age ($p = 0.052$), weight ($p = 0.058$), having had a previous breast biopsy ($p = 0.003$), changes in previous breast biopsies ($p = 0.004$), personal history positive for breast or ovarian cancer ($p = 0.039$), number of pregnancies ($p = 0.024$), having had a hysterectomy ($p = 0.028$), presence of menopause ($p = 0.012$), hormone replacement therapy ($p = 0.033$) and use of hormonal contraceptive ($p = 0.036$).

In both groups aged 40-49 and 50-69, there were no significant differences in some classic risk factors listed by the literature, such as smoking, alcohol consumption, age at menarche, age at birth of first child, and breastfeeding duration.

Based on the data analyzed, we conducted a multivariate analysis in order to assess which risk factors were independently associated with the occurrence of breast cancer. Additionally, to evaluate whether risk factors behaved differently in different age groups, we stratified the model between age brackets of 40-49 years and 50-69 years. We also stratified the model per type of cancer into invasive ductal carcinoma (IDC) and other types, since IDC was the most common in the sample. For this purpose, the following variables were used: age, weight, height, family

history positive for breast cancer, previous breast biopsy, number of pregnancies, and use of hormone therapy. Previous history of breast and ovarian cancer was not used as there would be no biological plausibility because family history positive for breast cancer and previous breast biopsy were included in the model. Use of hormone therapy was included only in the model for women aged 50-69 years old, because its use was negligible in the age group of 40 – 49 years old.

Other factors considered classic in the literature such as early menarche, late pregnancy, use of oral contraceptives, and breastfeeding duration were not considered statistically significant and did not remain in the model.

It can be seen in Table 3 that the multivariate analysis by age group showed that greater height (OR = 1.10, 95% CI: 1.02 - 1.18) and previous breast biopsies (OR = 4.11, 95% CI: 1.06 - 15.94) increased the risk of breast cancer among women aged 40 - 49. Among women aged 50-69, having had previous breast biopsies increased the risk of breast cancer (OR = 2.61, 95% CI: 1.24 - 5.50), while the number of pregnancies (OR = 0.86, 95% CI: 0.76 - 0.98) and the use of hormone replacement therapy (OR = 0.44, 95% CI: 0.22 - 0.85) were shown to be a protective factor against breast cancer. When the group aged 40-69 was evaluated as a whole, age (OR = 1.08, 95% CI: 1.04-1.12), height (OR = 1.04, 95% CI: 1.00 - 1.09) and having had previous breast biopsies (OR = 2.66, 95% CI: 1.38 - 5.13) were found to increase the risk of breast cancer, while the number of pregnancies (OR = 0.87, 95% CI: 0.78-0.98) and the use of hormone replacement therapy (OR = 0.39, 95% CI: 0.20 - 0.75) acted as a protective factor against the development of breast cancer.

In table 4 we can see that the multivariate analysis among women aged 40 – 69 and divided by type of breast cancer showed age (OR = 1.08, 95% CI: 1.04-1.12) as a risk factor for the IDC type of cancer, while the number of pregnancies (OR =

0.79, 95% CI: 0.68 - 0.92) and the use of hormone replacement therapy (OR = 0.24, 95% CI: 0.10 - 0.58) proved to be a protective factor against breast cancer. For other types of cancer, only age (OR = 1.07, 95% CI: 1.00-1.15) and having had a previous breast biopsy (OR = 5.95, 95% CI: 2.10 - 16.86) proved to be a risk factor.

Discussion

Breast cancer is one of the most researched neoplasms in the world, but there is still much disagreement over the risk factors for the development of the disease.

Age remains one of the key factors in the development of breast cancer. Although it may occur in young women, approximately 75% of cases occur after age 50 (37). This result was demonstrated in our study, in which the mean age of women with breast cancer in the group aged 40-69 was 55.8 ± 7.2 years old.

Numerous studies have assessed the relationship between weight, height, BMI, and breast cancer. The consensus of these studies is that the increase in height increases the risk of breast cancer and that overweight may increase the risk for breast cancer in women at age 50 or older (38). A particularly important finding in our study is that 80% of women were overweight or obese. Therefore, nutritional strategies should be considered for this population.

There are controversies between studies over the association between breast cancer and smoking. Some studies found no association (39), while others show positive results (40). In our study, this association was not observed.

Alcohol abuse has also been associated with an increased risk of breast cancer (41, 42). In our study, no association between alcohol and breast cancer was found in the groups.

Family history of breast cancer is also a well-established risk factor in the literature. Breast cancer history in first-degree relatives is considered an independent risk factor for the development of the disease. Mutations in the BRCA-1 and BRCA-2 genes are responsible for most cases of breast cancer in relatives (43). In our study, there was no statistically significant difference between the groups studied.

Among the well-established risk factors in the literature, only age, height, and having had previous breast biopsies were associated with an increased risk for breast cancer development when a multivariate analysis was carried out in our study. Additionally, the number of pregnancies was considered a protective factor. When stratifying by type of cancer, only age was considered a risk factor for the development of the histological type of breast cancer IDC.

Our results indicate that, among the women under study, these risk factors should be prioritized in the assessment of the risk for breast cancer development.

It is important to note that risk prediction analyses should include the steps performed in this study: first a univariate analysis to explore the simple association of risk factors, and then a multivariate analysis to effectively assess the actual association of risk factors with the outcome. Also, when there is a possibility that risk factors have different behaviors in subgroups, it is essential to conduct an exploratory analysis of the risk factors in these subgroups. Thus, we conducted a multivariate analysis in subgroups sorted by age group (40-49 and 50-69 years) and histological type (IDC and others).

Although there are studies in the literature about validations of new models for breast cancer risk prediction, we did not find studies on the validation of breast cancer risk models specifically for the population of Rio Grande do Sul.

Unexpectedly, in this study, hormone replacement therapy was shown to be protective against breast cancer in women aged 50-69. We conducted several sub analyses of this group to try to identify whether any confounding factor was present, which was not possible to demonstrate. We should consider this result with caution, especially because studies suggest that hormone replacement therapy increases the risk of breast cancer when used for five years or longer (32). In addition, our study did not investigate the type of hormone therapy that was used and its total time of use, as the question was whether it was used or not.

It is not possible to carry out preventive interventions on some major risk factors for the development of breast cancer such as age, family history and genetic mutation. However, there are risk factors that should be submitted to interventions for the prevention of breast cancer, for instance, the overweight and obesity risk factors.

Breast cancer remains a major public health problem in the world despite all investments, which shows that preventive measures have been mostly ineffective. There are no population-specific measures yet to control and prevent the disease. The greatest advances in this area have been aimed solely at the early diagnosis and treatment of the disease. Thus, studies like ours are very important to understand the distribution of risk factors that lead to the development of breast cancer in different locations and may help develop more effective practices to control the incidence of breast cancer in a specific population.

Conclusion

Risk factors for breast cancer are not well understood yet. Life habits have been changing over the years and many of these habits may be contributing to the

increased incidence of the disease. More robust studies are necessary to elucidate the risk factors involved in the increasing number of breast cancer cases in specific populations, thus allowing greater efforts to prevent such cases and reducing the high morbimortality rates in the female population. In our study, the risk prediction model indicates that the following variables should be assessed in this specific population aged 40 to 69 years: age, height, having had previous breast biopsies, number of pregnancies, and use of hormone replacement therapy.

References

1. Felden JB, Figueiredo AC. [Distribution of body fat and breast cancer: a case-control study in the South of Brazil]. *Cien Saude Colet.* 2011;16(5):2425-33.
2. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. [Internet]. 2012 [cited 22/07/2014]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx.
3. Estimativa 2016 - Incidência de Câncer no Brasil [Internet]. 2016 [cited 20/04/2016].
4. Pinho VF, Coutinho EaS. Risk factors for breast cancer: a systematic review of studies with female samples among the general population in Brazil. *Cad Saude Publica.* 2005;21(2):351-60.
5. Atlas de Mortalidade por Câncer - Inca.
6. Renck DV, Barros F, Domingues MR, Gonzalez MC, Sclowitz ML, Caputo EL, et al. [Equity in access to breast cancer screening in a mobile mammography program in southern Rio Grande do Sul State, Brazil]. *Cad Saude Publica.* 2014;30(1):88-96.

7. Santos SaS, Melo LR, Koifman RJ, Koifman S. Breast cancer incidence and mortality in women under 50 years of age in Brazil. *Cad Saude Publica*. 2013;29(11):2230-40.
8. Cadiz F, Kuerer HM, Puga J, Camacho J, Cunill E, Arun B. Establishing a program for individuals at high risk for breast cancer. *J Cancer*. 2013;4(5):433-46.
9. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med*. 2007;356(3):227-36.
10. Inumaru LE, Silveira EA, Naves MM. [Risk and protective factors for breast cancer: a systematic review]. *Cad Saude Publica*. 2011;27(7):1259-70.
11. Mathew A, Gajalakshmi V, Rajan B, Kanimozhi V, Brennan P, Mathew BS, et al. Anthropometric factors and breast cancer risk among urban and rural women in South India: a multicentric case-control study. *Br J Cancer*. 2008;99(1):207-13.
12. Tessaro S ea. Contraceptivos orais e câncer de mama: estudo de casos e controles. *Rev. Saúde Pública*2001. p. 32-8.
13. Society AC. What are the risk factors for breast cancer? 2015 [Available from: <http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/detailedguide/breast-cancer-risk-factors>].
14. Fackenthal JD, Olopade OI. Breast cancer risk associated with BRCA1 and BRCA2 in diverse populations. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(12):937-48.
15. Petrucelli N, Daly MB, Feldman GL. BRCA1 and BRCA2 Hereditary Breast and Ovarian Cancer. 2013.
16. Mavaddat N, Peock S, Frost D, Ellis S, Platte R, Fineberg E, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst*. 2013;105(11):812-22.

17. Clavel-Chapelon F, Group EN-E. Differential effects of reproductive factors on the risk of pre- and postmenopausal breast cancer. Results from a large cohort of French women. *Br J Cancer*. 2002;86(5):723-7.
18. Sepandi M, Akrami M, Tabatabaee H, Rajaeefard A, Tahmasebi S, Angali KA, et al. Breast cancer risk factors in women participating in a breast screening program: a study on 11,850 Iranian females. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(19):8499-502.
19. Torres-Mejia G, Angeles-Llerenas A. [Reproductive factors and breast cancer: principal findings in Latin America and the world]. *Salud Publica Mex*. 2009;51 Suppl 2:s165-71.
20. Egan KM, Newcomb PA, Longnecker MP, Trentham-Dietz A, Baron JA, Trichopoulos D, et al. Jewish religion and risk of breast cancer. *Lancet*. 1996;347(9016):1645-6.
21. Vogel VG. Breast Cancer Prevention: A review of current evidence.: *Cancer Journal for Clinicians*; 2000. p. 156-70.
22. JL K, JL K. A review of the epidemiology of human breast cancer. *Epidemiologic Reviews*. 2015;1.
23. Kluttig A, Schmidt-Pokrzywniak A. Established and Suspected Risk Factors in Breast Cancer Aetiology. *Breast Care (Basel)*. 2009;4(2):82-7.
24. Healey EA, Cook EF, Orav EJ, Schnitt SJ, Connolly JL, Harris JR. Contralateral breast cancer: clinical characteristics and impact on prognosis. *J Clin Oncol*. 1993;11(8):1545-52.
25. Rosen PP, Groshen S, Kinne DW, Hellman S. Contralateral breast carcinoma: an assessment of risk and prognosis in stage I (T1N0M0) and stage II (T1N1M0) patients with 20-year follow-up. *Surgery*. 1989;106(5):904-10.

26. Lee HP, Lee J, Gourley L, Duffy SW, Day NE, Estève J. Dietary effects on breast-cancer risk in Singapore. *The Lancet*. 1991;337(8751):1197-200.
27. Gandini S, Merzenich H, Robertson C, Boyle P. Meta-analysis of studies on breast cancer risk and diet. *European Journal of Cancer*. 2000;36(5):636-46.
28. Physical Activity and the Risk of Breast Cancer — *NEJM*. 1997.
29. Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Egan KM, Titus-Ernstoff L, Baron JA, Storer BE, et al. Weight change and risk of postmenopausal breast cancer (United States). *Cancer Causes Control*. 2000;11(6):533-42.
30. Cancer CGoHFIB, N H, K H, K T, T R, EE C, et al. Alcohol, tobacco and breast cancer – collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58515 women with breast cancer and 95067 women without the disease. 2002.
31. Reynolds P. Smoking and breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 2013;18(1):15-23.
32. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52 705 women with breast cancer and 108 411 women without breast cancer. *The Lancet*. 1997;350(9084):1047-59.
33. Ramon JM, Escriba JM, Casas I, Benet J, Iglesias C, Gavalda L, et al. Age at first full-term pregnancy, lactation and parity and risk of breast cancer: a case-control study in Spain. *Eur J Epidemiol*. 1996;12(5):449-53.
34. Ewertz M, Duffy SW, Adami HO, Kvale G, Lund E, Meirik O, et al. Age at first birth, parity and risk of breast cancer: a meta-analysis of 8 studies from the Nordic countries. *Int J Cancer*. 1990;46(4):597-603.
35. Layde PM, Webster LA, Baughman AL, Wingo PA, Rubin GL, Ory HW. The independent associations of parity, age at first full term pregnancy, and duration of

breastfeeding with the risk of breast cancer. Cancer and Steroid Hormone Study Group. *J Clin Epidemiol*. 1989;42(10):963-73.

36. Kumle M, Weiderpass E, Braaten T, Persson I, Adami H-O, Lund E. Use of Oral Contraceptives and Breast Cancer Risk. 2002.

37. Centre NBaOC. Breast Cancer risk factors: a review of the evidence. Australia 2009.

38. Hunter DJ, Willett WC. Diet, body size, and breast cancer. *Epidemiol Rev*. 1993;15(1):110-32.

39. Baron JA, Newcomb PA, Longnecker MP, Mittendorf R, Storer BE, Clapp RW, et al. Cigarette smoking and breast cancer. 1996.

40. Catsburg C, Miller AB, Rohan TE. Active cigarette smoking and risk of breast cancer. *Int J Cancer*. 2015;136(9):2204-9.

41. Bowlin SJ, Leske MC, Varma A, Nasca P, Weinstein A, Caplan L. Breast cancer risk and alcohol consumption: results from a large case-control study. *Int J Epidemiol*. 1997;26(5):915-23.

42. Recent diet and breast cancer risk: the California Teachers Study (USA). 2016.

43. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer—epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ*. 2000;321(7261):624-8.

Table 1. Description of breast cancer cases among women aged 40-69 in the NMPOA cohort.

| Type of Cancer | N | % |
|----------------------------|----|------|
| Invasive Ductal Carcinoma | 55 | 75,3 |
| Ductal Carcinoma In Situ | 11 | 15,1 |
| Invasive Lobular Carcinoma | 2 | 2,7 |
| Mixed | 2 | 2,7 |
| Other | 3 | 4,1 |

Table 2. Description of the sample of women aged 40-69 in the NMPOA cohort.

| Variable | With breast cancer | | Without breast cancer | | P Value |
|--|--------------------|----|-----------------------|------|--------------------|
| | Value | n | Value | n | |
| Education - % | | | | | |
| Incomplete primary education | 58,9 | 43 | 63,4 | 2571 | 0,832* |
| Complete primary education | 17,8 | 13 | 16,8 | 682 | |
| Incomplete secondary education | 4,1 | 3 | 4,2 | 172 | |
| Complete secondary education or higher education | 19,2 | 14 | 15,6 | 631 | |
| Age (years) – Mean ± SD | 55,8±7,2 | | 50,9±7,6 | | <0,001** |
| Weight (kg) - Mean ± SD | 73,3±15,9 | | 69,6±14,6 | | 0,035** |
| Height (cm) – Mean ± SD | 1,57±0,07 | | 1,56±0,06 | | 0,068** |
| BMI (kg/m²) – Mean ± SD | 29,6±6,5 | | 28,7±5,8 | | 0,185** |
| 18-24 | 20,6 | 13 | 23,6 | 843 | 0,348* |
| 25-30 | 36,5 | 23 | 42,3 | 1513 | |
| >30 | 42,9 | 27 | 34,1 | 1219 | |
| Presence of Smoking - % | 26,0 | 19 | 29,8 | 1243 | 0,564*** |

| | | | | | |
|---|----------|----|----------|------|-----------|
| Positive family history - % | 21,9 | 16 | 14,9 | 622 | 0,136*** |
| Previous breast biopsy - % | 18,1 | 13 | 5,5 | 229 | <0,001*** |
| Number of previous breast biopsies - Mean ± SD | 1,2±0,4 | | 1,2±0,5 | | 0,842** |
| Alteration in previous breast biopsies - % | 6,9 | 5 | 0,9 | 39 | 0,001*** |
| Personal history positive for breast or ovarian cancer - % | 5,6 | 4 | 1,0 | 41 | 0,007*** |
| Alcohol Abuse - % | - | - | 0,3 | 13 | 0,999*** |
| Race - % | | | | | |
| White | 78,1 | 57 | 81,2 | 3082 | 0,602*** |
| Black | 21,9 | 16 | 18,8 | 714 | |
| Age at menarche – Mean ± SD | 12,6±1,7 | | 13,9±9,2 | | 0,232** |
| History of Pregnancy - % | | | | | |
| Yes | 94,5 | 69 | 95,2 | 3962 | 0,778*** |
| No | 5,5 | 4 | 4,8 | 198 | |
| Age at birth of first child - Mean ± SD | 21,8±5,1 | | 21,5±5,1 | | 0,672** |
| Number of Pregnancies - Mean ± SD | 3,7±2,3 | | 4,3±2,7 | | 0,111** |

| | | | | | |
|---|------------|----|------------|------|-----------|
| Age at last pregnancy - Mean ± SD | 31,7±6,4 | | 32,1±6,2 | | 0,610** |
| Breastfeeding time (months) - Mean ± SD | 18(3-40) | | 9 (3-30) | | 0,214**** |
| Having had a Hysterectomy - % | 15,4 | 6 | 25,2 | 323 | 0,225*** |
| Age at hysterectomy - Mean ± SD | 44,5±2,9 | | 42,8±7,1 | | 0,566** |
| Having had an oophorectomy - % | 15,4 | 6 | 17,0 | 194 | 0,960*** |
| Age at oophorectomy - Mean ± SD | 38,0±8,2 | | 39,2±9,4 | | 0,771** |
| Presence of menopause - % | 68,5 | 50 | 75,4 | 2184 | 0,226*** |
| Age at menopause – Mean ± SD | 46,9±5,6 | | 46,3±5,7 | | 0,522** |
| Use of hormone replacement therapy - % | 19,2 | 14 | 30,3 | 530 | 0,056*** |
| Length of use of hormone replacement therapy (months) – Median (P25-P75) | 12(4-60) | | 24(6-48) | | 0,667**** |
| Use of hormonal contraception - % | | | | | |
| Yes | 82,2 | 60 | 75,2 | 3137 | 0,219*** |
| No | 17,8 | 13 | 24,8 | 1032 | |
| Length of use of hormonal contraception – Median (P25-P75) | 24(15-180) | | 72(24-168) | | 0,587**** |
| History of depression present - % | 44,7 | 21 | 44,9 | 1050 | 0,999*** |

Key: *Chi-square test; ** Student t test; *** Fisher's exact test; ****Mann-Whitney; SD = standard deviation

Table 3. Association between risk factors and breast cancer, stratified by age group.

| Variable | 40-49 years old OR (95% CI) | P Value | 50-69 years old OR (95% CI) | P Value | 40-69 years old OR (95% CI) | P Value |
|------------------------------------|--------------------------------|--------------|--------------------------------|--------------|--------------------------------|------------------|
| Age (years) | 1,16(0,95-1,42) | 0,148 | 1,05(1,0-1,11) | 0,073 | 1,08(1,04-1,12) | <0,001 |
| Weight | 1,00(0,97-1,04) | 0,928 | 1,02(1,00-1,03) | 0,105 | 1,01(1,00-1,03) | 0,090 |
| Height | 1,10(1,02-1,18) | 0,019 | 1,03(0,98-1,08) | 0,215 | 1,04(1,00-1,09) | 0,037 |
| Positive family history | 1,45(0,39-5,41) | 0,580 | 1,18(0,58-2,37) | 0,651 | 1,20(0,65-2,24) | 0,560 |
| Previous biopsy | 4,11(1,06-15,94) | 0,041 | 2,61(1,24-5,50) | 0,012 | 2,66(1,38-5,13) | 0,003 |
| Number of pregnancies | 0,94(0,72-1,22) | 0,632 | 0,86(0,76-0,98) | 0,022 | 0,87(0,78-0,98) | 0,018 |
| Use of hormone replacement therapy | - | - | 0,44(0,22-0,85) | 0,015 | 0,39(0,20-0,75) | 0,005 |

Logistic Regression Model; OR: Odds Ratio.

Table 4. Association between type of breast cancer and risk factors among participants aged 40-69 in the NMPOA cohort.

| Variable | IDC OR (95% CI) | P Value | Other OR (95% CI) | P Value |
|------------------------------------|--------------------|------------------|----------------------|--------------|
| Age (years) | 1,08(1,04-1,12) | <0,001 | 1,07(1,00-1,15) | 0,038 |
| Weight | 1,01(0,99-1,03) | 0,316 | 1,02(0,99-1,05) | 0,136 |
| Height | 1,05(1,00-1,10) | 0,056 | 1,04(0,96-1,12) | 0,363 |
| Positive family history | 0,92(0,42-2,01) | 0,830 | 2,06(0,74-5,76) | 0,170 |
| Previous biopsy | 1,73(0,74-4,03) | 0,204 | 5,95(2,10-16,86) | 0,001 |
| Number of pregnancies | 0,79(0,68-0,92) | 0,002 | 1,04(0,88-1,24) | 0,626 |
| Use of hormone replacement therapy | 0,24(0,10-0,58) | 0,001 | 0,98(0,35-2,72) | 0,970 |

Logistic Regression Model; OR: Odds Ratio. IDC: Invasive Ductal Carcinoma;
Other: Ductal Carcinoma In Situ, Invasive Lobular Carcinoma; Mixed or other rare types.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Embora exista na literatura modelos consagrados para predição de risco de desenvolvimento de câncer de mama, a validação de novos modelos são necessários para uma melhor estimativa de risco para populações específicas. Enquanto não tivermos modelos específicos para cada população, devemos ter muito cuidado ao usarmos os modelos existentes na literatura na avaliação dos riscos encontrados. Sendo assim, é de extrema importância termos conhecimento da prevalência dos fatores de risco que a nossa população está exposta para que possamos diminuir a incidência da doença através de estratégias específicas de saúde para cada fator de risco.

PERSPECTIVAS

Futuros estudos para validação de modelos de predição de risco para câncer de mama por região específica são necessários para uma melhor definição de estratégias de saúde que se tornem efetiva para cada região.

ANEXOS

Anexo 1 – Diretriz de estudos observacionais: STROBE

STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of *cohort studies*


| | Item No | Recommendation | Page |
|------------------------------|------------|--|------|
| Title and abstract | 1 | (a) Indicate the study's design with a commonly used term in the title or the abstract (b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found | |
| Introduction | | | |
| Background/rationale | 2 | Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported | |
| Objectives | 3 | State specific objectives, including any prespecified hypotheses | |
| Methods | | | |
| Study design | 4 | Present key elements of study design early in the paper | |
| Setting | 5 | Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection | |
| Participants | 6 | (a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants. Describe methods of follow-up (b) For matched studies, give matching criteria and number of exposed and unexposed | |
| Variables | 7 | Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable | |
| Data sources/ measurement | 8* | For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group | |
| Bias | 9 | Describe any efforts to address potential sources of bias | |
| Study size | 10 | Explain how the study size was arrived at | |
| Quantitative variables | 11 | Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why | |
| Statistical methods | 12 | (a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding (b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions (c) Explain how missing data were addressed (d) If applicable, explain how loss to follow-up was addressed (e) Describe any sensitivity analyses | |
| Results | | | |
| Participants | 13* | (a) Report numbers of individuals at each stage of study—eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed (b) Give reasons for non-participation at each stage (c) Consider use of a flow diagram | |

| | | |
|--------------------------|-----|---|
| Descriptive data | 14* | (a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders (b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest (c) Summarise follow-up time (eg, average and total amount) |
| Outcome data | 15* | Report numbers of outcome events or summary measures over time |
| Main results | 16 | (a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included (b) Report category boundaries when continuous variables were categorized (c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period |
| Other analyses | 17 | Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses |
| Discussion | | |
| Key results | 18 | Summarise key results with reference to study objectives |
| Limitations | 19 | Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias |
| Interpretation | 20 | Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence |
| Generalisability | 21 | Discuss the generalisability (external validity) of the study results |
| Other information | | |
| Funding | 22 | Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based |

*Give information separately for exposed and unexposed groups.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at <http://www.strobe-statement.org>.

Anexo 2 – Instrumento de cadastro

| NÚCLEO MAMA PORTO ALEGRE | | FICHA DE LEVANTAMENTO DE DADOS | |  | |
|--|----------|--------------------------------|---------------|--|----------|
| Nome: | DN: | Idade: | | | |
| Endereço: | No: | Compl.: | | | |
| Bairro: | Fone: | | | | |
| Escolaridade: | UBS: | Data da Consulta: | | | |
| 1. Algum de seus parentes de 1o grau teve câncer? (pais, irmãos ou filhos) | | sim | não | não sei | |
| Se positivo informe: Familiar: | | Tipo: | Idade: | | |
| Se positivo informe: Familiar: | | Tipo: | Idade: | | |
| RISCO TIPO I - HISTÓRIA FAMILIAR | | sim | não | não sei | |
| 2. Algum de seus parentes de 1o grau tem ou teve câncer de mama e/ou ovário? | | | | | |
| 3. Alguém na sua família tem ou teve câncer nas duas mamas? | | | | | |
| 4. Algum homem da sua família teve câncer de mama? | | | | | |
| 5. Alguma mulher na sua família teve câncer de mama E ovário (a mesma pessoa)? | | | | | |
| 6. Alguma mulher na sua família teve câncer de mama antes dos 50 anos? | | | | | |
| 7. Na sua família, há 2 o ou mais pessoas com câncer de mama e/ou ovário ? | | | | | |
| 8. Na sua família, há 2 o ou mais pessoas com câncer de mama e/ou intestino ? | | | | | |
| RISCO TIPO II - AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA | | RISCO TIPO III - FUMO | | sim | não |
| 9. Peso (kg): | | 12. Tem hábito de fumar? | | | |
| 10. Altura (m): | | 13. Quantos cigarros/dia: | | | |
| 11. IMC (peso/altura ²): | | | | | |
| RISCO TIPO IV - USO DE BEBIDA ALCOÓLICA | | sim | não | 1 medida = vinho: 2 copos | |
| 14. Tem hábito de ingerir bebida alcoólica? | | | | cerveja: 1 garrafa ou 2 latas | |
| 15. Quantas medidas por dia? | | | | destilados: 2 doses | |
| RISCO TIPO V - ANTECEDENTES | | sim | não | não sei | |
| 16. Você já teve câncer de mama ou ovário? | | | | | |
| 17. Você já fez biópsia de mama? | | | | | |
| 18. Houve alteração na sua biópsia? | | | | | |
| 19. No de biópsias realizadas: | | | | | |
| EXAME CLÍNICO | | | | | |
| Normal | | | | | |
| Alterado | | Nódulo | Derr. papilar | Alt. Pele | Gânglios |
| | | Outro. Qual? | | | |
| ENCAMINHAMENTOS | | Data do Encaminhamento: | | | |
| RISCO I | SIM | 1 resposta positiva ==> NMPOA | | | |
| RISCO II | SIM | IMC > 25 | | | |
| RISCO III | SIM | Se fumar | | | |
| RISCO IV | SIM | 7 ou mais medidas/semana | | | |
| RISCO V | SIM | 1 resposta positiva ==> NMPOA | | | |
| EXAME CLÍNICO | ALTERADO | alterado ==> NMPOA | | | |
| OBSERVAÇÕES FINAIS | | Profissional: | | | |
| a) Acompanhamento Anual (sem fatores de risco de 15 a 39 anos ou >70 anos) | | Registro: | | | |
| b) Rastreamento mamográfico anual (40-69 anos) | | | | | |
| c) Sintomático | | | | | |

ANEXO 3 – INSTRUMENTO DE PRIMEIRA CONSULTA

| Identificação: | |
|---|--------------------|
| Registro: _____ Prontuário: ____/____ Endereço: _____ Nome: _____ Nome da Mãe: _____ Data de Nascimento: ____/____/____ Idade: _____ Raça: () branca () negra () asiática () outra | |
| História Atual | |
| Queixa Principal | Observações |
| <input type="checkbox"/> Nenhuma | |
| <input type="checkbox"/> Dor mamária | |
| <input type="checkbox"/> Nódulo | |
| <input type="checkbox"/> Derrame papilar | |
| <input type="checkbox"/> Alteração de imagem | |
| <input type="checkbox"/> Alteração de pele | |
| <input type="checkbox"/> Abscesso mamário | |
| <input type="checkbox"/> Outro | |
| <input type="checkbox"/> Câncer mamário: Cirurgia: <input type="checkbox"/> Setor <input type="checkbox"/> Mastectomia <input type="checkbox"/> Nodulesctomia LN: <input type="checkbox"/> Linfadenectomia <input type="checkbox"/> LNS <input type="checkbox"/> Nenhum procedimento axilar T__N__M__ E: _____ Data: __/__/____ Anatomopatológico: <input type="checkbox"/> CDI <input type="checkbox"/> CDIs <input type="checkbox"/> CLI <input type="checkbox"/> Outro: _____ | |
| Exames Apresentados: | |
| História Gineco Obstétrica | |
| Menstruação | |
| Menarca: ____ anos | |
| Gestações | |
| Nascimento do 1º filho: ____ anos Nº gestações: ____ Parto Normal: ____ Cesárea: ____ Abortos: ____ Mola: ____ Última gestação: ____ anos Amamentação ____ meses | |
| Cirurgias | |
| <input type="checkbox"/> Histerectomia Idade: ____ anos <input type="checkbox"/> Ooforectomia <input type="checkbox"/> Uni <input type="checkbox"/> Bi Idade: ____ anos | |

Menopausa

Não Sim Idade: _____ Natural Cirúrgica

Reposição Hormonal

Em uso Uso prévio Nunca usou

Nº de meses totais de uso _____ Data de início do uso: ____/____/____

Data da parada: ____/____/____

Obs: Em caso de uso não contínuo ao longo do tempo, colocar a data de 1º início de uso e a data da última parada (exceto se estiver em uso corrente), somando os meses das vezes que ficou usando.

Qual (nome)? _____ Não sabe o nome

Estrógeno Progesterona Conjugado Contínuo Seqüencial

Contraceção Hormonal

Em uso Uso prévio Nunca usou

Nº de meses totais de uso _____ Data de início do uso: ____/____/____

Data da parada: ____/____/____

Obs: Em caso de uso não contínuo ao longo do tempo, colocar a data de 1º início de uso e a data da última parada (exceto se estiver em uso corrente), somando os meses das vezes que ficou usando.

Qual (nome)? _____ Não sabe o nome

Estrógeno alta dose (>30 mcg) Estrógeno baixa dose (<30 mcg) Só progesterona

Outras doenças**Mama**

Já fez biopsia mama?

() sim - Qual o resultado? Câncer Atipias Benigno Não sabe

() não

() não sei

Quantas vezes? _____ Realiza autoexame da mama? _____

Endométrio – Câncer? Sim Não

Ovário – Câncer? Sim Não

Colo do Útero – Câncer? Sim Não

Sexualmente Transmissíveis

- HIV HPV Sífilis Gonorréia Tricomonas
 Herpes Outros _____

Revisão de sistemas

Doenças:

Uso presente ou prévio de: anti-HAS anti-DM antidepressivos remédio para tireóide
 estatina

Cirurgias Prévias:

Alergias:

História Familiar

Algum de seus parentes de 1° grau tem ou teve câncer? (pai, mãe, irmã, filho ou filha)

Se a resposta for sim Indique: Familiar _____ Tipo: _____ Idade de início: _____
 Familiar _____ Tipo: _____ Idade de início: _____
 Familiar _____ Tipo: _____ Idade de início: _____

- Algum de seus parentes de 1° grau tem ou teve câncer de mama? sim não não sei
 Algum de seus parentes de 1° grau tem ou teve câncer de ovário? sim não não sei
 Alguém na sua família tem ou teve câncer nas duas mamas? sim não não sei
 Algum homem da sua família teve câncer de mama? sim não não sei
 Alguma mulher em sua família teve câncer de mama e ovário sim não não sei
 Alguma mulher em sua família teve câncer de mama antes dos 50? sim não não sei
 Na sua família* , há pelo menos uma pessoa com CA de mama e uma com CA de ovário? sim não
 não sei
 Na sua família* , há pelo menos uma pessoa com CA de mama e uma com CA de intestino? sim não
 não sei
 Na sua família* , há duas (ou mais) pessoas com câncer de mama? sim não não sei
 Na sua família* , há duas (ou mais) pessoas com câncer de ovário? sim não não sei
 Na sua família* , há duas (ou mais) pessoas com câncer de intestino ? sim não não sei

Encaminhar ao geneticista se ao menos uma das respostas for "sim".

Perfil Psicosocial

Situação familiar

Altura: Peso: IMC: Cintura:

Anexo 4 – Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Aspectos Epidemiológicos do Câncer de Mama em uma População de 10.000 Mulheres de Porto Alegre/RS Utilizando a Busca Ativa na Construção de um Modelo Local

Informação ao Participante

Estamos convidando você a participar de um projeto sobre o rastreamento mamográfico que está sendo realizado em Porto Alegre/RS, no Núcleo Mama Porto Alegre (NMPOA), no Hospital Parque Belém, sob a coordenação da Dra. Maira Caleffi. Trata-se de um programa de detecção precoce do câncer de mama através do exame de mamografia em mulheres entre 40 e 69 anos e de identificação dos fatores de risco associados ao câncer de mama em mulheres pertencente as unidades básicas de saúde (UBS), sob as gerências distritais da Restinga/Extremo Sul, Glória/Cruzeiro-Cristal e Sul/Centro Sul.

As informações a seguir explicam o que irá acontecer se você optar por participar. É importante que você leia cuidadosamente estas informações, sinta-se livre para discutir o assunto com seus parentes ou amigos, se desejar. A escolha é inteiramente sua se deve ou não participar. Por favor, faça as perguntas que quiser sobre o projeto e iremos fornecer-lhe respostas para permitir que você faça a sua escolha a favor ou contra a sua participação neste projeto.

Qual o objetivo deste projeto?

O objetivo deste projeto é identificar precocemente o câncer de mama através da realização do exame de mamografia em mulheres entre 40 e 69 anos e identificar quais são os fatores de risco que estão associados ao desenvolvimento do câncer de mama.

Por que eu fui convidada a participar?

Você foi convidada a participar, pois a senhora tem idade entre 40 e 69 anos ou idade entre 15 e 39 anos (com algum sintoma relacionado à mama) e foi cadastrada neste projeto entre o ano de 2003 e 2006. Todas as mulheres com estas características serão convidadas a participar deste projeto.

O que irá acontecer comigo se eu decidir participar?

Com a sua permissão uma lista contendo o seu nome com a data em que você precisa retornar será entregue anualmente ao agente de saúde de sua unidade básica de saúde, assim como o resultado da sua mamografia será encaminhado para o seu médico assistente na sua unidade de saúde.

O seu posto de saúde agendará com a senhora a data que você deverá comparecer ao NMPOA, nesta data que a senhora comparecer no NMPOA a senhora irá responder um questionário mais detalhado sobre os fatores associados ao câncer de mama (neste questionário serão questionados os seus dados de identificação e contato, características socioeconômicas, história ginecológica e reprodutiva, hábitos alimentares e de atividade física, história de fumo, uso de álcool e história familiar), realizará um exame físico (peso, altura, medida da cintura e palpação das mamas) e realizará uma mamografia. A mamografia é a radiografia das mamas que permite a detecção precoce do câncer, por ser capaz de mostrar lesões em fase inicial, muito pequenas (de milímetros). Existem 15% de cânceres de mama que a mamografia não identifica. Esta visita ao NMPOA deverá ocorrer uma vez ao ano e será agendada pelo seu posto de saúde. Os resultados dos seus exames serão enviados ao seu médico assistente do seu posto de saúde e o exame ficará arquivado no NMPOA.

Durante o seu acompanhamento no NMPOA, se necessário, poderão ser realizadas coletas de material biológico como sangue e amostras de tecido (biópsia) e coleta de exames de imagens que serão armazenados para análises futuras dentro dos objetivos do projeto.

Quais são os possíveis riscos da minha participação?

O risco que a senhora poderá apresentar está relacionado com o exame de mamografia em que a senhora poderá sentir certo desconforto, pois há a necessidade de se comprimir a mama. O desconforto provocado é discreto e suportável, embora, em alguns casos, possa haver uma maior sensibilidade. A dose de radiação na mamografia é muito pequena e não traz nenhum prejuízo à sua saúde quando realizada corretamente. Se exames ou procedimentos adicionais como cirurgia e biópsia precisarem ser realizados, um consentimento específico para os mesmos serão apresentados, tendo em vista que estes procedimentos apresentam riscos adicionais.

Quais são os possíveis benefícios da minha participação?

Você terá uma avaliação clínica e mamográfica anual garantida. Se for identificada qualquer alteração no seu exame da mama, você consultará com um médico especialista no NMPOA a fim de seguir a investigação e o tratamento, quando necessário. O médico especialista poderá indicar outros exames, tais como: ecografia das mamas, biópsia mamária (retirada de uma amostra de tecido mamário), punção aspirativa (no caso de líquido na mama) ou mesmo cirurgia mamária (quando a biópsia pela ecografia não for possível).

Se você precisar de cirurgia (tanto para doenças benignas na mama quanto para câncer de mama), você terá acesso a todo o tratamento cirúrgico no NMPOA.

Se for necessário outro tipo de tratamento após um câncer de mama (radioterapia e/ou quimioterapia), você será encaminhada para algum serviço conveniado do NMPOA. No entanto, você continuará sendo acompanhada no NMPOA.

Eu preciso participar?

A sua participação é inteiramente voluntária. Cabe a você decidir se quer ou não participar. Se você decidir participar você terá que assinar este termo de consentimento livre e esclarecido e receberá uma cópia do mesmo. Você pode decidir interromper sua participação em qualquer momento, sem penalidade ou perda de benefícios, sem que isso afete, de maneira alguma, o seu tratamento ou cuidado médico. Mesmo se você concordar em participar você poderá desistir de participar do projeto a qualquer momento.

Confidencialidade

Todos os seus dados, questionários e exames serão mantidos em sigilo e usados somente com o objetivo do projeto no NMPOA e apenas pelos pesquisadores responsáveis pelo estudo e pelas autoridades regulatórias. As mulheres participantes deste projeto não serão identificadas em nenhum momento, mesmo quando os resultados deste projeto forem divulgados em qualquer formato de comunicação.

Compensação

Você não receberá nenhum pagamento e não terá nenhum custo ao participar deste projeto, a não ser os custos com o transporte até o local do atendimento.

Perguntas

Se você qualquer dúvida sobre o projeto entre em contato com a **equipe do Núcleo Mama Porto Alegre – Hospital Parque Belém pelo telefone (51) 3315-8136 ou (51) 3315-8641.**

Se você tiver qualquer dúvida sobre os seus direitos como participante deste projeto, entre em contato com o **Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Associação Hospitalar Moinhos de Vento pelo telefone (51) 3314-3537.**

Consentimento

Antes de assinar este documento de consentimento, eu tenho a certeza que eu discuti a minha participação neste projeto com a equipe do Núcleo Mama Porto Alegre e que todas as minhas dúvidas foram esclarecidas. Fui informada de que o Comitê de Ética analisou o projeto e emitiu um parecer favorável.

Todos os documentos que pertencem ao meu prontuário são protegidos pelo sigilo profissional e permanecerão estritamente confidenciais.

Eu li, discuti e compreendi as informações presente neste documento e aceito participar voluntariamente deste projeto.

Nome da participante: _____

Assinatura da participante: _____ Data: ____/____/____

Nome da testemunha imparcial (se aplicável): _____

Assinatura da testemunha: _____ Data: ____/____/____

Declaração de responsabilidade do investigador

Declaro que expliquei para a participante os objetivos, procedimentos, riscos e benefícios deste projeto. Esclareci todas as dúvidas apresentadas pela participante deste projeto. A mesma compreendeu minha explicação e aceitou, de forma totalmente voluntária, assinar este consentimento, o qual ficará arquivado na pasta da participante e uma cópia será fornecida para a mesma. Comprometo-me a utilizar os dados para a publicação de relatórios e artigos científicos referentes a este projeto de pesquisa.

Nome do pesquisador responsável: _____

Assinatura do pesquisador responsável: _____ Data: ____/____/____

Telefone do pesquisador responsável: (51) 3315-8136