



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

Myra Jurema da Rocha Leão

**Perfil epidemiológico e fatores de risco relacionados ao câncer de mama em
mulheres atendidas em dois centros de referência em Alagoas**

Maceió
2021

MYRA JUREMA DA ROCHA LEÃO

Perfil epidemiológico e fatores de risco relacionados ao câncer de mama em mulheres atendidas em dois centros de referência em Alagoas

Dissertação de Mestrado apresentado ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Alagoas-UFAL, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Ciências Médicas.

Área de Concentração: CIÊNCIAS MÉDICAS e linhas de pesquisa Genética Clínica e Experimental

Orientador: Prof(a). Dr(a). Carolinne de Sales Marques

Coorientador: Prof(a). Dr(a). Carlos Alberto de Carvalho Fraga

Maceió
2021

Catálogo na Fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

L437p Leão, Myra Jurema da Rocha.
Perfil epidemiológico e fatores de risco relacionados ao câncer de mama em mulheres atendidas em dois centros de referência em Alagoas / Myra Jurema da Rocha Leão. – 2021.
90 f. : il.

Orientadora: Carolinne de Sales Marques.
Coorientador: Carlos Alberto de Carvalho Chagas.
Dissertação (Mestrado em Ciências Médicas) – Universidade Federal de Alagoas. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas. Maceió, 2021.
Inclui produto educacional.

Bibliografia: f. 71-72.
Apêndices: f. 73-76.
Anexos: f. 77-90.

1. Neoplasias da mama - Alagoas. 2. Fatores de risco. 3. Perfil de saúde. I. Título.

CDU: 618.19-006(813.5)

Folha de Aprovação

Nome do aluno: Myra Jurema da Rocha Leão

Título da dissertação: Perfil epidemiológico e fatores de risco relacionados ao câncer de mama em mulheres atendidas em dois centros de referência em Alagoas

Dissertação submetida ao corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade Federal de Alagoas e aprovada em 30/09/2021.



Nome do(a) Orientador(a): Prof(a). Dr(a). Carolinne de Sales Marques

Instituição/ Unidade Acadêmica Orientador(a): UFAL Arapiraca



Nome do(a) coorientador(a): Prof(a). Dr(a). Carlos Alberto de Carvalho Fraga

Instituição/ Unidade Acadêmica Coorientador(a): UFAL Arapiraca

Banca Examinadora:



Nome do examinador 1: Prof. Dr. Frederico Theobaldo Ramos Rocha

Instituição/ Unidade Acadêmica: Santa Casa de Misericórdia de Maceió

Examinador externo



Nome do examinador 2: Prof. Dr. Carlos Augusto de Oliveira Cavalcanti
Instituição/ Unidade Acadêmica: Centro Universitário CESMAC
Examinador externo



Nome do examinador 3: Michelle Jacintha Cavalcante Oliveira
Instituição/ Unidade Acadêmica: Universidade Federal de Alagoas
Examinador interno

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho a Deus, que me sustenta e me guia. A minha família, a base da minha estrutura: meu esposo Geraldo Leão, apesar de desejar mais tempo apreciando nossa família, me incentivou e se alegrou com minhas vitórias, dedico também a meus filhos, Marina Leão, Guilherme Leão e Davi Leão, o amor incondicional de cada um deles me deixou mais confiante e levou-me a chegar a lugares mais altos.

AGRADECIMENTOS

Gostaria primeiramente de agradecer a Deus por esta oportunidade, o qual tem contemplado todo o meu esforço e tem me honrado com o êxito em cada atividade, com tantas atribuições, ainda restou tempo de desenvolver uma dissertação de mestrado! Ele mesmo colocou pessoas capacitadas, entusiasmadas e generosas no meu caminho para me auxiliar em cada novo passo dessa vida acadêmica.

Agradeço a Universidade Federal de Alagoas, em nome da pessoa do reitor Josealdo Tonholo, pela oportunidade de cursar uma pós-graduação qualificada e reconhecida, para obtenção do título de mestre em ciências médicas. Assim como ao serviço de oncologia da Santa Casa de Misericórdia de Maceió, na pessoa do provedor Humberto Gomes de Melo e o chefe do serviço de cirurgia oncológica Dr. Aldo Vieira Barros, ao CACON (Centro de Assistência de Alta Complexidade em Oncologia) do Hospital Universitário, em nome da Dra Luana Bomfim e Dr. Austray Lima.

A querida enfermeira Maria Elizabete Rodrigues Viana, uma pessoa carismática e impulsionadora que me ajudou no ponta pé inicial, quando não sabia nem como iniciar um projeto de pesquisa... Me ajudou, me incentivou e sempre esteve disponível a cada dúvida que surgia.

Gratidão a professora Carolinne de Sales, não lembro de ter conhecido alguém mais ética, compreensiva, atenciosa, comprometida como minha orientadora... Agradeço demais por cada ensinamento, paciência e êxito nessa jornada! Muito obrigada!! Meu co-orientador, professor Carlos Fraga, agradeço também a colega Maria Clara, responsável pelos cálculos estatísticos da pesquisa. Não posso deixar de agradecer meu querido professor, Dr. Frederico Theobaldo, preceptor da residência de cirurgia oncológica da Santa Casa de Maceió, grande incentivador para essa carreira acadêmica, que também me ensinou a operar o câncer de mama e me fez despertar por essa paixão de cuidar de pacientes oncológicos.

Agradeço a cada colega e professor de cada disciplina que tiveram contribuição nessa jornada, em ano difícil de pandemia e superações, tempos nunca vistos, vividos com incertezas... Enfim sobrevivemos, e fizemos acontecer a primeira turma de mestrado acadêmico 2019/2021.

“Não peça mais tempo a DEUS... Peça disposição! Porque quem tem disposição, arruma tempo!”.

Sarah Farias

RESUMO

Introdução: O carcinoma mamário é o tipo de câncer mais comum entre as mulheres no mundo e no Brasil. É considerado o principal problema de saúde pública no mundo, dada sua relevância epidemiológica, social e econômica. No Brasil, para o triênio 2020-2022, foram estimados cerca de 66.280 (29,7%) dos casos novos. O estudo do perfil epidemiológico e clínico das pacientes com câncer de mama atendidas em Alagoas possibilitará expandir conhecimentos sobre a doença e melhorar as políticas e programas de prevenção e diagnóstico precoce. **Objetivo:** Analisar o perfil epidemiológico das pacientes em tratamento para o câncer de mama no estado de Alagoas, e investigar o envolvimento de fatores de risco associados com a doença. **Metodologia:** Foi realizada uma coorte histórica de caso controle, e as informações coletadas a partir de prontuários e/ou de questionários obtidos das pacientes com câncer de mama da Santa Casa de Misericórdia de Maceió/AL e do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes/AI, em seguimento durante os últimos 5 anos (2015-2020). A variável primária foi a neoplasia mamária e as secundárias foram dados clínicos e epidemiológicos relacionados com o câncer de mama. Em uma segunda etapa foram recrutados, a partir de questionário online, dados provenientes de um grupo controle, formado por mulheres hígdas do estado de Alagoas. Os dados foram analisados através de estatística descritiva e analítica (teste de qui-quadrado) e a associação com o câncer de mama foi estimada através de regressão logística multivariada, utilizando um modelo hierárquico teórico (OR - Odds Ratio). As análises foram realizadas através do software Stata/SE (v12.1 for Windows, StataCorp LP, College Station, TX, USA). **Resultados:** Foram avaliadas 488 mulheres, sendo 141 pacientes com câncer de mama e 347 mulheres do grupo controle. As pacientes foram predominantemente maiores de 50 anos (64,5%), casadas (51%) e possuíam nível médio ou fundamental (79,3%). Também foram clinicamente caracterizadas pelo tipo histológico Carcinoma ductal infiltrante (80,1%), o subtipo luminal B (80,1%), sendo a mastectomia radical o tratamento mais instituído (60,3%). A idade superior a 35 anos (35 a 50 anos: OR= 9,95, p- valor = 0,003; > 50 anos: OR= 6,64, p- valor = 0,007) foi o principal fator de risco associado com o câncer de mama, enquanto a escolaridade (OR= 0,002, p- valor < 0,0001 para ensino superior) e o uso do anticoncepcional (OR= 0,20, p- valor < 0,0001) se destacaram como fatores de proteção. Quando analisado os subgrupos de pacientes com câncer de mama com menos ou com mais de 50 anos e a associação com as variáveis clínicas, percebeu-se que não houve significância estatística. **Conclusões:** As pacientes com câncer de mama em Alagoas são identificadas com maior frequência em mulheres com mais de 50 anos, com subtipo histológico mais favorável e submetidas ao tratamento multidisciplinar. A idade foi o fator de risco mais fortemente associado com a ocorrência do câncer de mama na amostra de mulheres alagoanas.

Descritores: Neoplasias da mama, fatores de risco, perfil epidemiológico

ABSTRACT

Introduction: Breast cancer is the most common type of cancer among women worldwide and in Brazil. It is considered the main public health problem in the world, given its epidemiological, social and economic production. In Brazil, for the triennium 2020-2022, approximately 66,280 (29.7%) of new cases were estimated. The study of the epidemiological and clinical profile of patients with breast cancer treated in Alagoas will make it possible to expand knowledge about the disease and improve policies and programs for prevention and early diagnosis. **Objective:** To analyze the epidemiological profile of patients being treated for breast cancer in the state of Alagoas, and to investigate the involvement of risk factors associated with the disease. **Methodology:** A historical cohort of control cases was carried out, and information was collected from medical records and/or questionnaires obtained from patients with breast cancer at Santa Casa de Misericórdia de Maceió / AL and at the University Hospital Professor Alberto Antunes / AL, in follow-up after 5 years (2015-2020). The primary variable for breast cancer and secondary were clinical and epidemiological data related to breast cancer. In a second selection, data from a control group, formed by healthy women from the state of Alagoas, were recruited from an online questionnaire. Data were analyzed using descriptive and analytical statistics (chi-square test) and the association with cancer was observed through multivariate logistic regression, using a theoretical hierarchical model (OR - Odds Ratio). Analyzes were performed using Stata/SE software (v12.1 for Windows, StataCorp LP, College Station, TX, USA). **Results:** 488 women were evaluated, 141 patients with breast cancer and 347 women in the control group. Patients were predominantly older than 50 years (64.5%), married (51%) and had high school or elementary school (79.3%). They were also clinically characterized by the histological type of infiltrating ductal carcinoma (80.1%), the luminal subtype B (80.1%), with a radical mastectomy being the most widely used treatment (60.3%). Age over 35 years (35 to 50 years: OR = 9.95, p-value = 0.003; > 50 years: OR = 6.64, p-value = 0.007) was the main risk factor associated with cancer breast cancer, while education (OR = 0.002, p-value <0.0001 for higher education) and contraceptive use (OR = 0.20, p-value <0.0001) stood out as protective factors. When compensating the subgroups of patients with breast cancer younger than or older than 50 years and the association with the variables, you are based on that there was no statistical significance. **Conclusions:** Patients with breast cancer in Alagoas are identified more frequently in women over 50 years of age, with a more favorable histological subtype and undergoing multidisciplinary treatment. Age was the risk factor most strongly associated with the occurrence of breast cancer in the sample of women from Alagoas.

Descriptors: Breast neoplasms, risk factors, epidemiological profile

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados 23
para 2020 por sexo, exceto pele não melanoma.....

Figura 2 - Representação espacial das taxas de câncer de mama ajustadas de incidência 25
por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2020, segundo unidade da federação
para o câncer de mama.....

Figura 3 - Representação dos tipos histológicos do câncer de mama..... 29

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estimativas para o ano de 2020 das taxas brutas e ajustadas de incidência 23 por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária.....

Tabela 2 - Sistema de estadiamento TNM para o câncer de mama (AJCC 2018) 31

Tabela 3 - Estágios conforme sistema de estadiamento TNM para o câncer de mama 32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AICR	American Institute for Cancer Research
AJCC.....	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
BRCA1.....	Breast cancer 1
BRCA2.....	Breast cancer 2
CAR.....	Colégio Americano de Radiologia
CACON.....	Centro de Ala Complexidade de Oncologia
DNA.....	Ácido Desoxirribonucleico
EGF.....	Epidermal Growth Factor
ETM.....	Epithelial Transition Mesenchymal
FIGO.....	Federação Internacional de Ginecologistas e Obstetras
HER 2.....	Human Epidermal growth factor Receptor-type 2
HUPAA.....	Hospital Universitário Professor Alberto Antunes
PET/CT.....	Tomografia computadorizada por emissão de pósitrons
RNM	Ressonância Magnética
SCMM.....	Santa Casa de Misericórdia de Maceió
TGF α	Transforming growth factor alpha
TNM.....	Classification of Malignant Tumours
TC.....	Tomografia computadorizada
UICC.....	União Internacional de Controle do Câncer
WCRF.....	World Cancer Research Fund

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 OBJETIVOS	19
2.1 Objetivo Geral	19
2.2 Objetivos Específicos	19
3 REVISÃO DE LITERATURA	
3.1 Epidemiologia do câncer de mama.....	20
3.2 Carcinogênese mamária.....	25
3.3 Formas de apresentação do câncer de mama.....	27
3.4 Fatores de risco para o câncer de mama.....	27
3.5 Tipos histológicos e estadiamento.....	29
3.6 Prevenção do câncer de mama	32
3.7 Diagnóstico e tratamento do câncer de mama	33
4 METODOLOGIA	
4.1 Tipos de Estudo.....	37
4.2 População de Estudo.....	37
4.3 Critério de Elegibilidade.....	37
4.3.1 Critério de Inclusão.....	37
4.3.2 Critério de Exclusão.....	37
4.4 Coleta de Dados e Variáveis do Estudo.....	37
4.5 Análise dos Dados.....	38
4.6 Aspectos Éticos.....	39
5 PRODUTO	
5.1 Perfil epidemiológico e fatores de risco relacionados ao câncer de mama em pacientes de Alagoas.....	40
5.1.2 Tabela 1. Dados sociodemográficos das mulheres incluídas nos grupos caso e controle para câncer de mama do estado de Alagoas (N = 488).	48
5.1.3 Tabela 2. Caracterização das variáveis modificáveis na população de estudo das mulheres incluídas nos grupos caso e controle para câncer de mama do estado de Alagoas (N= 543).....	49
5.1.4 Tabela 3. Valores de OR obtidos através de análise multivariada, combinando todas as variáveis que se mostraram diferentes entre casos e controles, e a análise de associação com o câncer de mama em mulheres de Alagoas.....	51
5.1.5 Tabela 4. Valores de OR obtidos através de análise multivariada a partir do melhor modelo hierárquico teórico, e a análise de associação com o câncer de mama em mulheres de Alagoas.	53

5.1.6 Tabela 5. Caracterização das variáveis clínicas nas pacientes com câncer de mama na população alagoana, de distribuição por faixa etária (n = 141). 54

5.1.5 Figura 1. Esquema da análise hierárquica de regressão logística multivariada, incluindo as variáveis no modelo de análise. As variáveis foram adicionadas uma de cada vez ao modelo de regressão, resultando em valores de OR ajustados.....
XX[31]

6 CONCLUSÕES.....	72
7 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS	73
8 REFERÊNCIAS	74
9 APÊNDICE	76
9.1 Apêndice A – Termo de consentimento livre e esclarecido.....	
10 ANEXOS	
10.1 Anexo A Produção científica	
10.1.1 Artigo 1: Comprovante de submissão na Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões [32]	80
10.1.2. Artigo 2: Internações e Óbitos Hospitalares por Câncer de Mama Feminino no Estado de Alagoas no Período de 2009 a 2019: Análise Temporal e Distribuição Espacial.....	81
10.1.3 Artigo 3: Lesões potencialmente malignas da região bucomaxilofacial	83
10.1.4 Artigo 4: Correlation between circadian rhythm related genes, type 2 diabetes, and cancer: insights from metanalysis of transcriptomics data.....	89
10.2 Anexo B Parecer do Comitê de ética e pesquisa.....	91
10.3 Anexo C Questionário para as pacientes com câncer de mama.....	
10.4 Anexo D Questionário para o grupo controle.....	

1. INTRODUÇÃO

O carcinoma mamário é o tipo de câncer mais comum entre as mulheres no mundo e no Brasil, sendo estimados cerca de 66.280 (29,7%) dos casos novos para cada ano do triênio 2020-2022. Esse valor corresponde a um risco de 61,61 casos a cada 100 mil mulheres. O câncer de mama possui alta letalidade, ocupando o primeiro lugar em número de óbitos por câncer, correspondendo a 16,4% de óbitos em mulheres oncológicas. (INCA, 2020).

Sem considerar os tumores de pele não melanoma, o câncer de mama feminina ocupa a primeira posição mais frequente em todas as regiões brasileiras, com um risco estimado de 81,06 por 100 mil na Região Sudeste; de 71,16 por 100 mil na Região Sul; de 45,24 por 100 mil na Região Centro-Oeste; de 44,29 por 100 mil na Região Nordeste; e de 21,34 por 100 mil na Região Norte. (INCA, 2020).

Para o estado de Alagoas foram estimados cerca de 620 casos novos em 2020, sendo duzentos e noventa só na capital Maceió. (INCA, 2020). Não existe somente um fator de risco para o câncer de mama, no entanto a idade acima dos 50 anos é considerada o mais importante. Outros fatores que contribuem para o aumento do risco de desenvolver a doença são fatores genéticos (mutações dos genes BRCA1 e BRCA2) e fatores hereditários (câncer de ovário na família (BRAY, 2028; FERLAY, 2018), além de menopausa tardia (fatores da história reprodutiva e hormonal), obesidade, sedentarismo e exposições frequentes a radiações ionizantes (fatores ambientais e comportamentais). (INCA, 2019).

Os últimos avanços no âmbito da biologia molecular facilitaram o entendimento do processo da carcinogênese e sua relação com fatores ambientais e genéticos. Aproximadamente 50% dos tumores de mama podem ser explicados por fatores de risco conhecidos, como menarca precoce, obesidade no período pós menopausa, menopausa tardia, idade avançada da primeira gestação e doenças proliferativas da mama. História familiar positiva corresponde aos 10% adicionais a esses casos (SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2017). Além dos já citados, o uso contínuo de contraceptivos orais pode ser considerado um fator de risco pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) e pela Organização Mundial da Saúde (BRASIL, 2018). A exposição à radiação ionizante (como radioterapia, raios X, mamografia e tomografia computadorizada) também faz parte do grupo dos fatores de risco para o câncer de mama. Aumentam as chances de manifestação

do câncer de mama em ambos os sexos o tabagismo e o etilismo, sendo o seu controle a maior forma de prevenção primária do câncer em geral. (GRAM et al., 2015).

Os fatores genéticos/hereditários estão relacionados principalmente às mutações transmitidas ao longo das famílias, especialmente os genes BRCA1 e BRCA2. Mulheres com histórico de casos de câncer de mama em familiares consanguíneos, sobretudo em idade jovem; de câncer de ovário ou de câncer de mama em homem, podem ter predisposição genética e são consideradas de risco elevado para a doença. (BRASIL, 2018).

A prevenção primária do câncer de mama consiste em modificar os fatores de risco ambientais conhecidos e o estilo de vida que promovem a doença, reduzindo assim a morbidade e mortalidade. Estima-se que cerca de 50% dos cânceres são evitáveis. Os dados epidemiológicos coletados nos últimos 50 anos nos mostram a estreita relação entre estilo de vida, fatores ambientais e o surgimento do câncer (TORRE et al, 2015). A dieta saudável, exercícios físicos regulares e a amamentação, por exemplo, estão relacionados com o menor risco para o câncer de mama, indicando atuarem como fatores de proteção. (PIZOT et al., 2016).

O aumento da incidência de câncer de mama observado em estudos epidemiológicos em mulheres economicamente ativas, ainda com participação na vida social e profissional, implica na necessidade de realizar estudos multidirecionais a fim de identificar os fatores de risco associados à ocorrência deste tipo de neoplasia. Estudos intensivos realizados ao longo dos últimos anos mostraram que de 20 a 30% dos casos de câncer de mama recém-diagnosticados podem estar associados com a ocorrência de vários fatores de risco que podem ativar ou modificar o processo de transformação neoplásica (KAMINS M et al.,2015).

Um estudo epidemiológico realizado na Universidade Federal do Ceará investigou o perfil clínico-epidemiológico de mulheres com câncer de mama e os fatores de risco relacionados. A pesquisa avaliou mulheres com câncer de mama, entre 20 e 49 anos, atendidas em hospital de referência em oncologia do Nordeste brasileiro. Como resultado, 68% das mulheres tinham entre 40 e 49 anos, 59% eram casadas, 79% foram mastectomizadas e 70% destas não realizaram a reconstrução mamária. Os principais fatores de risco foram a menarca precoce (76%), uso de anticoncepcionais orais (70%), gravidez tardia (33%) e parentesco de 1º grau (14%) (SOUZA et al., 2017).

A partir dos estudos da literatura percebe-se a necessidade de conhecer o perfil dos fatores de risco para o câncer de mama nas pacientes atendidas em Alagoas. Desta forma o estudo do perfil epidemiológico, clínico, anátomo patológico e imuno-histoquímico das pacientes com câncer de mama atendidas em Alagoas, representará uma abordagem na problemática de saúde pública no Brasil, para expandir conhecimentos sobre a doença e melhorar as políticas e programas de prevenção e diagnóstico precoce. É de grande relevância social apresentar evidências que possam direcionar intervenções e elaboração de estratégias focadas no tratamento personalizado dos pacientes com câncer de mama no estado de Alagoas. Desta forma, o estudo busca responder a seguinte pergunta: qual o perfil epidemiológico de pacientes diagnosticadas com câncer de mama no estado de Alagoas e seus principais fatores de risco relacionados?

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Analisar o perfil epidemiológico das pacientes em tratamento para o câncer de mama no estado de Alagoas, e investigar o envolvimento de fatores de risco associados com a doença.

2.2 Objetivos específicos

- Caracterizar o perfil sociodemográfico das pacientes e das mulheres do grupo controle com câncer de mama (idade, estado civil e grau de escolaridade);
- Analisar a distribuição das pacientes oncológicas e das mulheres do grupo controle por faixa etária (< de 35 anos, entre 35 e 50 anos e maior de 50 anos);
- Caracterizar as variáveis modificáveis e não modificáveis e analisar a distribuição nas populações de pacientes com câncer de mama e controle;
- Analisar a associação das variáveis modificáveis e não modificáveis com o câncer de mama;
- Caracterizar o perfil clínico (tipo e subtipo histológico, estadiamento inicial, formas de tratamento) das pacientes com câncer de mama e analisar a distribuição de acordo com a idade;
- Relacionar o tratamento instituído por subtipo histológico e por estadiamento clínico inicial para essas pacientes;
- Analisar a correlação entre as variáveis quantitativas (tipo, subtipo histológico, tipo de cirurgia e estadiamento inicial) e a idade das pacientes.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 Epidemiologia do câncer de mama

A neoplasia maligna, ou câncer, é considerado o principal problema de saúde pública no mundo, dada sua relevância epidemiológica, social e econômica. Já se encontra entre as quatro principais causas de morte prematura (antes dos 70 anos de idade) na maioria dos países. Espera-se que o câncer seja a principal causa de morte e a barreira mais importante para o aumento da expectativa de vida em todos os países do mundo no século 21. De acordo com estimativas da Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2015, o câncer é a primeira ou a segunda principal causa de morte antes dos 70 anos em 91 de 172 países, e ocupa a terceira ou quarta em mais 22 países (BRAY et al., 2018). As razões que explicam o aumento mundial da incidência e da mortalidade por câncer são complexas, mas refletem tanto o envelhecimento quanto o crescimento da população, bem como mudanças na prevalência e distribuição dos principais fatores de risco para o câncer, vários dos quais estão associados ao desenvolvimento socioeconômico. (BRAY et al., 2018)

Uma observação recorrente é o deslocamento contínuo de cânceres relacionados à infecção e à pobreza por aqueles cânceres que já são altamente frequentes nos países mais desenvolvidos (por exemplo, na Europa, América do Norte e países de alta renda na Ásia e Oceania). Esses cânceres são frequentemente derivados de uma chamada ocidentalização do estilo de vida, ainda assim, os diferentes perfis de câncer em países individuais e entre regiões significam que ainda existe uma marcada diversidade geográfica, com uma persistência de fatores de risco locais nas populações em fases bastante diferentes da transição social e econômica. (BRAY et al., 2018)

Nota-se diferenças proeminentes nas taxas de cânceres associados a infecções, incluindo colo do útero, estômago e fígado, observadas em países em extremos opostos do espectro de desenvolvimento humano, assim o tipo do câncer reflete o índice de desenvolvimento humano em cada país. Já nos países em desenvolvimento está acontecendo uma transição, com a mudança dos principais tipos de câncer observados, com um declínio dos tipos de câncer associados a infecções e o aumento daqueles associados à melhoria das condições socioeconômicas com a incorporação de hábitos e atitudes associados à urbanização. (BRAY et al., 2018; YOSHINARI, 2017; INUMARU, 2011; MAGALHÃES et al, 2017).

O perfil do câncer, globalmente e por região do mundo, é construído no GLOBOCAN usando as melhores fontes disponíveis de dados de incidência e mortalidade por câncer em

um determinado país. A GLOBOCAN, em 2018, a mais recente estimativa mundial, levantou os dados referentes a 185 países e 36 tipos de câncer por idade e sexo. Foram estimados 18,1 milhões de novos casos (17,0 milhões excluindo câncer de pele não melanoma) e 9,6 milhões de mortes por câncer (9,5 milhões excluindo câncer de pele não melanoma) em todo o mundo em 2018. (BRAY et al., 2018). Nos países com maior Índice de Desenvolvimento Humano (IDH), as taxas de incidência foram de duas a três vezes maiores que as dos países de médio ou baixo IDH. (GLOBOCAN, 2018).

Globalmente, a Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) estima que, 1 em cada 5 pessoas desenvolvem câncer durante a vida, e 1 em cada 8 homens e 1 em cada 11 mulheres morrem pela doença. Essas novas estimativas sugerem que mais de 50 milhões de pessoas que vivem dentro de cinco anos já tiveram um diagnóstico de câncer. O envelhecimento populacional global e os fatores de risco socioeconômico permanecem entre os principais fatores que impulsionam esse aumento.

O câncer de mama representa 1 em cada 4 cânceres diagnosticados entre mulheres em todo o mundo. Os cânceres colorretais, pulmonares, cervicais e tireóides também são comuns entre as mulheres. (GLOBOCAN, 2020). No geral, os 10 principais tipos de câncer são responsáveis por mais de 65% dos casos de mortes por câncer em todo o mundo (GLOBOCAN, 2018).

O câncer de próstata é o câncer mais frequente diagnosticado em 105 países, seguido pelo câncer de pulmão em 37 países e pelo câncer de fígado em 13 países (GLOBOCAN, 2018). A vigilância de câncer, no escopo das ações de controle das doenças não transmissíveis, apoiada nas informações de morbimortalidade obtidas pelos Registros de Câncer de Base Populacional (RCBP), Registros Hospitalares de Câncer (RHC) e pelo Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM) do Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde (DATASUS), fornece os subsídios para que os gestores monitorem e organizem as ações para o controle de câncer, bem como o direcionamento da pesquisa em câncer (BRAY et al., 2014). O Instituto Nacional do Câncer (INCA) publicou a estimativa de casos novos de câncer para o triênio 2020-2022, oferecendo uma análise global sobre a magnitude e a distribuição dos principais tipos de câncer por sexo, para o Brasil, regiões geográficas, estados, capitais e o Distrito Federal. Estas informações fornecem subsídios para monitorar e avaliar as ações de controle de câncer. Constitui-se em uma ferramenta a ser utilizada por gestores, profissionais da saúde e de áreas afins, bem como pela sociedade

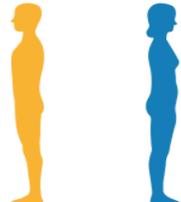
em geral, no apoio à implementação das ações de prevenção e controle de câncer. (INCA, 2020).

Para o Brasil, a estimativa para cada ano do triênio 2020-2022 aponta que ocorrerão 625 mil casos novos de câncer (450 mil, excluindo os casos de câncer de pele não melanoma). O câncer de pele não melanoma foi o mais incidente (177 mil), seguido pelos cânceres de mama e próstata (66 mil cada), cólon e reto (41 mil), pulmão (30 mil) e estômago (21 mil). Os tipos de câncer mais frequentes em homens, à exceção do câncer de pele não melanoma, serão próstata (29,2%), cólon e reto (9,1%), pulmão (7,9%), estômago (5,9%) e cavidade oral (5,0%). Nas mulheres, exceto o câncer de pele não melanoma, os cânceres de mama (29,7%), cólon e reto (9,2%), colo do útero (7,4%), pulmão (5,6%) e tireóide (5,4%) figurarão entre os principais. (INCA, 2020)

Ainda no Brasil, o câncer de pele não melanoma representará 27,1% de todos os casos de câncer em homens e 29,5% em mulheres. As taxas de incidência ajustadas por idade, à exceção do câncer de pele não melanoma, tanto em homens (215,86/100 mil) quanto para mulheres (145,00/100 mil) são consideradas intermediárias e compatíveis com as apresentadas para países em desenvolvimento. Os cânceres de próstata e mama feminina apresentaram as maiores taxas ajustadas para todas as Regiões geográficas do país e sua magnitude é cerca de duas a três vezes maior que a segunda mais frequente, exceto na Região Norte onde as taxas ajustadas para mama e colo do útero são muito próximas. A distribuição da incidência por Região geográfica mostra que a Região Sudeste concentra mais de 60% da incidência, seguida pelas Regiões Nordeste (27,8%) e Sul (23,4%). (INCA, 2020)

Existe, entretanto, grande variação na magnitude e nos tipos de câncer entre as diferentes Regiões do Brasil. Nas Regiões Sul e Sudeste, o padrão da incidência mostra que predominam os cânceres de próstata e mama feminina, bem como o de pulmão e de intestino. A Região Centro-Oeste, apesar de semelhante, incorpora em seu perfil o câncer do colo do útero e o de estômago entre os mais incidentes. Nas Regiões Norte e Nordeste, a incidência do câncer do colo do útero e do estômago tem impacto importante, apesar de também apresentarem os cânceres de próstata e mama feminina como principais nessa população. A Região Norte é a única do país onde as taxas de câncer de mama e colo do útero se equivalem entre as mulheres. (INCA, 2020). **A Figura 1** aponta a distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo, exceto pele não melanoma, no Brasil. O cenário do estado de Alagoas segue o padrão mundial, com alta prevalência de

câncer de mama correspondendo a 35,83 casos para cada 100 mil mulheres no ano de 2018 (INCA, 2018).

Localização Primária	Casos	%	Homens	Mulheres	Localização Primária	Casos	%
Próstata	65.840	29,2%			Mama feminina	66.280	29,7%
Cólon e reto	20.520	9,1%			Cólon e reto	20.470	9,2%
Traqueia, brônquio e pulmão	17.760	7,9%			Colo do útero	16.590	7,4%
Estômago	13.360	5,9%			Traqueia, brônquio e pulmão	12.440	5,6%
Cavidade oral	11.180	5,0%			Glândula tireoide	11.950	5,4%
Esôfago	8.690	3,9%			Estômago	7.870	3,5%
Bexiga	7.590	3,4%			Ovário	6.650	3,0%
Linfoma não Hodgkin	6.580	2,9%			Corpo do útero	6.540	2,9%
Laringe	6.470	2,9%			Linfoma não Hodgkin	5.450	2,4%
Leucemias	5.920	2,6%			Sistema nervoso central	5.220	2,3%

*Números arredondados para múltiplos de 10.

Figura 1. Distribuição proporcional dos dez tipos de câncer mais incidentes estimados para 2020 por sexo, exceto pele não melanoma. Fonte: estimativa-2020-incidência-de-câncer-no-brasil.pdf.

Em relação ao estado de Alagoas, a incidência do câncer de mama foi de 620 casos novos a cada 100.000 habitantes, sendo 52% dos casos em sua capital Maceió. A **Tabela 1** traz as estimativas para o ano de 2020 das taxas brutas e ajustadas de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária para o estado de Alagoas e capital Maceió.

Tabela 1. Estimativas para o ano de 2020 das taxas brutas e ajustadas de incidência por 100 mil habitantes e do número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária. Fonte: estimativa-2020-incidência-

Localização Primária Neoplasia Maligna	Estimativa dos Casos Novos											
	Homens						Mulheres					
	Estados			Capitais			Estados			Capitais		
	Casos	Taxa Bruta	Taxa Ajustada	Casos	Taxa Bruta	Taxa Ajustada	Casos	Taxa Bruta	Taxa Ajustada	Casos	Taxa Bruta	Taxa Ajustada
Próstata	890	53,86	71,64	300	62,06	83,06	-	-	-	-	-	-
Mama feminina	-	-	-	-	-	-	620	35,20	37,04	290	52,78	50,01
Colo do útero	-	-	-	-	-	-	300	16,80	16,92	120	22,40	10,13
Traqueia, brônquio e pulmão	120	7,22	9,14	40	9,05	12,38	130	7,20	8,11	60	10,96	10,74
Cólon e reto	90	5,49	6,85	40	8,02	10,81	140	7,90	8,02	80	13,94	13,32
Estômago	100	6,34	7,94	30	6,14	7,94	60	3,49	3,49	20	4,21	3,90
Cavidade oral	120	6,98	8,60	40	8,85	11,39	70	4,20	4,06	20	3,63	3,29
Laringe	70	4,51	5,68	30	5,95	8,14	**	0,87	0,92	**	0,74	0,76
Bexiga	40	2,61	3,34	20	3,65	5,37	30	1,48	1,43	**	1,64	1,48
Esôfago	60	3,41	4,28	**	3,31	4,40	20	1,15	1,16	**	0,99	1,00
Ovário	-	-	-	-	-	-	70	4,11	4,33	30	5,42	5,31
Linfoma de Hodgkin	**	0,49	0,49	**	0,75	0,67	20	1,04	0,98	**	1,35	1,19
Linfoma não Hodgkin	50	3,17	3,71	20	4,18	5,35	50	2,60	2,68	20	3,65	3,43
Glândula tireoide	20	1,46	1,83	**	0,37	0,37	100	5,42	5,74	40	7,49	11,16
Sistema nervoso central	50	3,21	3,72	20	4,61	5,27	50	2,90	3,13	20	4,39	4,30
Leucemias	60	3,68	4,16	20	4,16	5,26	60	3,60	3,72	20	4,44	0,64
Corpo do útero	-	-	-	-	-	-	90	5,07	5,27	20	3,85	3,98
Pele melanoma	**	0,91	1,14	**	1,61	1,93	20	1,27	1,27	**	2,60	2,60
Outras localizações	470	28,61	36,92	160	33,30	44,15	490	27,47	28,74	190	34,23	33,29
Todas as neoplasias, exceto pele não melanoma	2.160	130,60	155,80	760	158,88	197,03	2.330	131,95	148,74	980	180,20	169,55
Pele não melanoma	840	51,08	-	250	52,15	-	760	43,01	-	110	19,97	-
Todas as neoplasias	3.000	181,39	-	1.010	211,15	-	3.090	174,99	-	1.090	200,43	-

* População padrão mundial (1960). / *Números arredondados para múltiplos de 10. / **Número de casos menor que 20.

A única região do país em que o câncer de mama não é o mais comum entre as mulheres é a Norte, onde o de colo de útero ocupa a primeira posição. Com uma taxa de 13,68 óbitos/100 mil mulheres em 2015, a mortalidade por câncer de mama (ajustada pela população mundial) apresenta uma curva ascendente e representa a primeira causa de morte por câncer nas mulheres brasileiras. O mapa abaixo (**Figura 2**) traz a representação espacial das taxas de câncer de mama ajustadas de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2020, segundo unidade da federação para o câncer de mama (INCA, 2020).

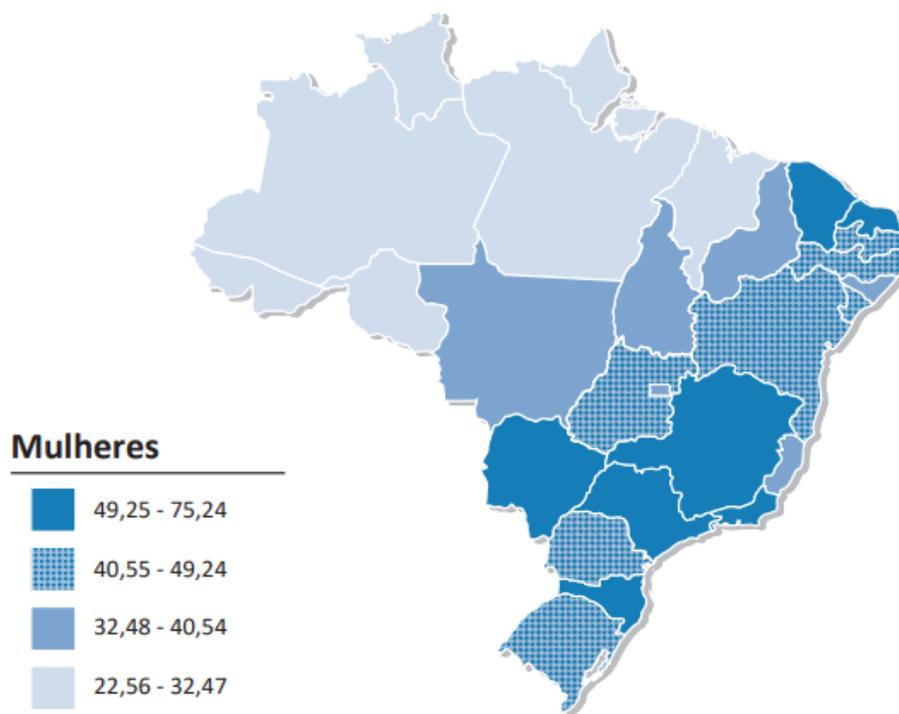


Figura 2. Representação espacial das taxas de câncer de mama ajustadas de incidência por 100 mil mulheres, estimadas para o ano de 2020, segundo unidade da federação para o câncer de mama. Fonte: estimativa-2020-incidência-de-câncer-no-brasil.pdf

3.2 Carcinogênese mamária

O câncer de mama é considerado um grupo heterogêneo de doenças, dadas suas diversas manifestações clínicas e suas diferentes respostas terapêuticas. De modo geral, consiste em uma enfermidade crônica, caracterizada pelo crescimento celular desordenado, o qual é resultante de alterações no código genético. Entre 5% a 10% das neoplasias são resultados diretos da herança de genes relacionados ao câncer, mas grande parte envolve danos ao material genético, de origem física, química ou biológica, que se acumulam ao longo da vida (INUMARU, 2011; INCA, 2020).

Os últimos avanços no estudo da biologia molecular facilitaram o entendimento do processo da carcinogênese e sua relação com fatores ambientais e genéticos. Aproximadamente 50% dos tumores de mama podem ser explicados por fatores de risco conhecidos, como menarca precoce, obesidade no período pós menopausa, menopausa tardia, idade avançada da primeira gestação e doenças proliferativas da mama. História familiar positiva corresponde aos 10% adicionais a esses casos (SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2017). Além dos já citados, o uso contínuo de contraceptivos orais pode ser

considerado um fator de risco pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) e pela Organização Mundial da Saúde (BRASIL, 2018). A exposição à radiação ionizante (como radioterapia, raios X, mamografia e tomografia computadorizada) também faz parte do grupo dos fatores de risco para o câncer de mama. Aumentam as chances de manifestação do câncer de mama em ambos os sexos o tabagismo e o etilismo, sendo o seu controle a maior forma de prevenção primária do câncer em geral (GRAM et al., 2015).

O processo de carcinogênese mamária é resultante de um processo sequencial progressivo. Esse processo apresenta, basicamente, três fases: iniciação, promoção e progressão. Estas acontecem de maneira lenta, de tal forma que quando o tumor se expressa clinicamente, a ativação inicial do processo já se deu há pelo menos algumas décadas. fase de iniciação sofre influência de fatores, chamados carcinogênicos, que irão atuar no material genético da célula, induzindo ao erro de replicação e ao dano celular. São considerados agentes carcinogênicos, ou seja, agentes que podem iniciar a carcinogênese: os erros de duplicação gênica, infecções por vírus, danos no DNA por agentes químicos ou radiações.

Após o DNA das células sofrerem danos desses fatores carcinogênicos iniciadores, estas células passam a se multiplicar, sendo influenciadas por fatores estimulantes ou inibidores. Para o desenvolvimento de um tumor clinicamente identificado estas células danificadas foram estimuladas por agentes promotores, de forma lenta e gradual. No momento do diagnóstico clínico de um tumor de 1 cm, é provável que já tenham decorrido pelo menos uma década (BARROS et al., 2006).

Entre os fatores promotores mais conhecidos estão os hormônios esteróides, que têm como função permitir o amadurecimento e a diferenciação dos ductos e lóbulos das mamas (BARROS et al., 2006). Existem dois períodos críticos para promoção do câncer de mama, chamados de janelas de risco. No momento do desenvolvimento mamário (existe um estímulo proliferativo desde a menarca até a primeira gestação a termo), ocorre a primeira janela. A segunda janela seria na involução mamária na perimenopausa, em que ocorre fisiologicamente a atrofia do tecido epitelial mamário. Acredita-se que um efeito hormonal não equilibrado possa comprometer o órgão estimulando atividade proliferativa e promovendo o crescimento tumoral. Além dos hormônios esteróides, são reconhecidos como fatores promotores os processos inflamatórios e os fatores de crescimento. Entre os fatores de crescimento estão o EGF (fator de crescimento epidérmico) e o TGF-alfa (fator de transformação do crescimento). Na fase da progressão ocorre a capacidade de invasão e de

metastatização. A invasão é a capacidade de um carcinoma in situ de se transformar em invasor, as células têm que atravessar a membrana basal e atingir os vasos linfáticos e sanguíneos (BARROS et al.,2006).

Para que os tumores possam progredir e metastatizar, eles devem adquirir certos fenótipos que os permitam migrar para locais distantes. Isso inclui, entre outras coisas, maior mobilidade e invasividade. Mas como as células cancerosas adquirem essas características? Evidências recentes sugerem a ativação de programas de transcrição embrionária dentro das células cancerosas, o que lhes permite adquirir propriedades das células mesenquimais. Esse processo, comumente conhecido como transição epitelial-mesenquimal (EMT), é um switch fenotípico no qual as células epiteliais perdem suas características e organizam sua estrutura citoesquelética para adquirir as propriedades e a motilidade das células mesenquimais. (POLYAK et al., 2009)

3.3 Formas de apresentação do câncer de mama

O câncer de mama pode se manifestar de forma esporádica ou hereditária. Pode ser resultante de uma sequência de fatores externos que podem causar danos ao material genético das células que compõem a glândula mamária (ductos ou/e lóbulos), através de alterações no DNA, produzirão clones modificados, as chamadas de mutações somáticas (forma esporádica). Ou pode resultar da promoção de um grupo de células que já sofreram mutação na fase embrionária, e a proliferação dessas células acontecem quando sujeitas a agentes promotores, a chamada mutações germinativas.

Os fatores genéticos/hereditários estão relacionados principalmente às mutações transmitidas ao longo das famílias, especialmente os genes BRCA1 e BRCA2. Mulheres com histórico de casos de câncer de mama em familiares consanguíneos, sobretudo em idade jovem; de câncer de ovário ou de câncer de mama em homem, podem ter predisposição genética e são consideradas de risco elevado para a doença (INCA, 2018).

3.4 Fatores de risco para o câncer de mama

Os fatores de risco bem conhecidos para câncer de mama incluem idade avançada, sexo feminino, raça branca, obesidade, alta exposição a hormônios (exógeno ou endógeno), história pessoal e familiar de câncer de mama, mutações genéticas herdadas, neoplasias benignas prévias (hiperplasia atípica e carcinoma lobular in situ), exposição anterior de radioterapia no tórax, bem como fatores de estilo de vida, como consumo de álcool e obesidade (PATTERSON et al.,2013).

Os fatores de risco relacionados aos hábitos de vida são considerados como fatores modificáveis para o risco de câncer de mama. Um grande desafio na compreensão da relação entre a obesidade e risco de câncer tem sido elucidar a base biológica subjacente à associação. Acredita-se que essa relação pode ter a ver com o papel da insulina e o eixo do fator de crescimento semelhante à insulina 1, hormônios reprodutivos endógenos e a inflamação crônica, embora essa hipótese ainda não esteja confirmada. (PATTERSON et al.,2013). A resistência à insulina, os hormônios sexuais e a inflamação são considerados como fatores de risco independentes, porém evidências consideráveis indicam que esses três sistemas formam um sistema inter-relacionado e interdependente.

A insulina tem uma variedade de ações relacionadas ao desenvolvimento do tumor, incluindo ativação do receptor de insulina, que estimula a divisão celular, que pode aumentar o risco de câncer de mama. As células neoplásicas usam glicose para proliferação e, portanto, maiores concentrações circulantes de glicose podem favorecer a seleção de clones de células malignas. A hiperinsulinemia também afeta os fatores de crescimento semelhantes à insulina. Esses peptídeos multifuncionais regulam a proliferação, diferenciação e apoptose celular - atividades celulares importantes na tumorigênese (PATTERSON et al., 2013).

Os hormônios sexuais estimulam a promoção do câncer na mama e têm sido alvo de intervenção terapêutica desde a descoberta de George Beatson sobre câncer de mama hormônio-dependente no final de 1800. Há evidências abundantes que os hormônios reprodutivos desempenham um papel principal na etiologia e progressão do câncer de mama. A obesidade influencia a síntese e a biodisponibilidade de estrogênio, androgênio e progestágenos. Existem pelo menos três mecanismos que implicam esses esteróides sexuais no desenvolvimento de câncer. Primeiro, o tecido adiposo promove a formação de estrogênios a partir de precursores androgênicos através da aromatase, em segundo lugar, o aumento das concentrações de insulina, que frequentemente ocorre na obesidade, resulta na redução da síntese hepática e as concentrações séricas de globulina de ligação aos hormônios

sexuais. Isso leva a um aumento na fração de estrogênio biodisponível. Finalmente, maiores concentrações de insulina aumentam a síntese de andrógenos nos ovários e nas glândulas supra-renais. (PATTERSON et al., 2013).

A inflamação como fator promotor do câncer foi descrita a primeira vez no século XIX, quando os tumores foram observados surgindo em locais de inflamação crônica e descobriu-se que células inflamatórias estavam presentes em amostras biopsiadas de tumores. Células inflamatórias e seus mediadores (por exemplo, quimiocinas, citocinas, adipocinas e prostaglandinas) estão presentes no microambiente da maioria.

De acordo com WCRF e AICR (2007) a ingestão de álcool representa um fator de risco para mulheres independente do status menopausal (ANDERS et al., 2008). O etanol pode agir com carcinogênico aumentando a permeabilidade da membrana celular a carcinógenos, inibindo a detoxificação do fígado, prejudicando o metabolismo de nutrientes e induzindo ao estresse oxidativo. E pode ainda atuar como mutagênico por meio do acetaldeído e pode aumentar os níveis séricos de estrogênio e atividade de transcrição do receptor do estrógeno, elevando a resposta da célula à ação deste hormônio (ANDERS et al., 2008; INUMARU et al., 2011; METCALFE et al., 2011).

Os indivíduos que carregam uma mutação BRCA1 ou BRCA2 estão em um risco significativamente maior de desenvolver câncer de mama. Em um estudo de caso-controle, de mais de 65.000 mulheres com câncer de mama, foram identificadas mutações genéticas associadas a um aumento para o risco de câncer de mama em 10,2% dos casos. (COUCH et al, 2017). As mutações genéticas mais comuns identificadas foram BRCA1, BRCA2, ATM, CHEK2, PALB2, BARD1 e RAD51D. Mulheres com uma forte história familiar de câncer devem ser consideradas para o aconselhamento genético e testes para estratificação de risco apropriada. (NYE et al., 2020).

3.5. Tipos histológicos e estadiamento

A neoplasia da mama surge mais comumente no epitélio ductal glandular da mama, e os seus subtipos histológicos estão ilustrados na **Figura 3**.

Figura. 3 Representação dos tipos histológicos do câncer de mama.

Carcinoma invasivo	Carcinoma in situ
Ductal (cerca de 75%) Lobular (cerca de 8%) Misto: ductal e lobular (cerca de 5%) Os subtipos raros (10%)	Carcinoma ductal in situ Doença de Paget da mama Carcinoma lobular in situ

Quanto ao status do receptor de crescimento e receptor hormonal, os tumores são classificados de acordo com os subtipos moleculares (sobreposição com hormônio e status do receptor de crescimento): luminal A, luminal B, superexpressão do HER 2, triplo negativo e tipo basalóide.

O estadiamento descreve aspectos do câncer, como localização e extensão, e que permite o profissional conhecer o estágio do tumor e definir o tipo de tratamento e o prognóstico da paciente. Os estágios do câncer de mama são definidos internacionalmente de acordo com as diretrizes da American Cancer Society. O primeiro estágio é o estágio 0 (carcinoma in situ) e, em seguida, variam de estágio I a IV. Sistema de estadiamento TNM da American Joint Committee on Cancer (AJCC) mais recente (janeiro/ 2018) usa sistemas de estadiamento clínico e patológico para o câncer de mama. O estágio patológico, também denominado estágio cirúrgico, é determinado pela análise da amostra do tecido removido durante a cirurgia. Se a cirurgia não for possível, o tumor recebe o estadiamento clínico, que está baseado nos resultados do exame físico, biópsia e exames de imagem. O estágio clínico é usado no planejamento do tratamento. No entanto, quando a doença está disseminada o estágio clínico não tem a mesma precisão que o estágio patológico para prever o prognóstico da paciente.

Nos dois sistemas de estadiamento, 7 critérios principais são utilizados. São eles: T: que indica o tamanho do tumor primário e se disseminou para outras áreas, o N: que descreve se existe disseminação da doença para os linfonodos regionais, o M: que indica se existe presença de metástase em outros órgãos, como pulmões ou fígado, o ER: quando o tumor apresenta receptor de estrogênio, PR: quando o tumor apresenta receptor de progesterona, e

HER2: quando o tumor hiper expressa a proteína HER, e por fim o G: que define o grau de diferenciação da célula maligna.

Além disso, os resultados do Oncotype Dx® (um teste genético que avalia 21 genes relacionados com o crescimento e com a disseminação do câncer de mama) também podem ser considerados no estadiamento em determinadas circunstâncias. Após a determinação de todos esses fatores, essas informações são combinadas em um processo denominado estadiamento geral.

A **Tabela 2** apresenta os detalhes do sistema de estadiamento TNM para o câncer de mama (2018).

Tabela 2. Detalhes do sistema de estadiamento TNM para o câncer de mama (AJCC 2018).

<i>Tumor primário (T)</i>	<i>Definição</i>
<i>Tx</i>	O tumor primário não pode ser avaliado
<i>T0</i>	Sem evidências de tumor primário
<i>Tis</i>	Carcinoma in situ.
<i>T1</i>	O tumor tem até 2 cm de diâmetro
<i>T2</i>	O tumor tem entre 2 cm e 5 cm de diâmetro
<i>T3</i>	O tumor tem mais de 5 cm de diâmetro
<i>T4</i>	O tumor tem qualquer tamanho e invadiu o tórax ou a pele. Isso inclui câncer de mama inflamatório.
<i>Linfonodos regionais (N)</i>	<i>Definição</i>
<i>NX</i>	Os linfonodos regionais não podem ser avaliados
<i>N0</i>	Os linfonodos próximos estão livres
<i>N1</i>	O tumor se disseminou para 1 ou 3 linfonodos axilares e/ou linfonodos mamários internos
<i>N2</i>	O tumor se disseminou para 4 ou 9 linfonodos axilares ou para os linfonodos mamários internos.
<i>N3</i>	Qualquer um dos seguintes:

<i>N3a</i>	O tumor se disseminou para 10 ou mais linfonodos axilares, com pelo menos uma área de câncer disseminada maior que 2mm; ou, o tumor se disseminou para os linfonodos infraclaviculares com pelo menos uma área de câncer maior que 2mm.
<i>N3b</i>	O tumor é encontrado em pelo menos um linfonodo axilar com pelo menos uma área de disseminação de câncer maior que 2 mm e aumentou os linfonodos mamários internos; ou, o tumor se disseminou para 4 ou mais linfonodos axilares com pelo menos uma área de disseminação maior que 2 mm e pequenas quantidades de são encontradas nos linfonodos mamários internos na biópsia do linfonodo sentinela
<i>N3c</i>	O tumor se disseminou para os linfonodos claviculares, com pelo menos uma área maior do que 2 mm
<i>Metástase à distância (M)</i>	Definição
<i>Mx</i>	A disseminação não pode ser avaliada
<i>M0</i>	Ausência de metástases à distância
<i>M1</i>	Metástases à distância.

Os estágios do câncer de mama, por sua vez, são classificados de 0 a IV conforme descrito na **Tabela 3**.

Tabela 3. Estágios conforme sistema de estadiamento TNM para o câncer de mama (AJCC 2018).

<i>Estágio</i>	<i>Estadiamento</i>
<i>Estágio 0</i>	TisN0M0
<i>Estágio IA</i>	T1N0M0
<i>Estágio IB</i>	T0N1M0 ou T1N1M0
<i>Estágio IIA</i>	T0N1M0, T1N1M0 ou T2N0M0
<i>Estágio IIB</i>	T2N1M0 ou T3N0M0
<i>Estágio IIIA</i>	T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0 ou T3N2M0
<i>Estágio IIIB</i>	T4N0M0, T4N1M0 ou T4N2M0
<i>Estágio IIIC</i>	qualquer T, N3, M0
<i>Estágio IV</i>	qualquer T, qualquer N, M

3.6 Prevenção do câncer de Mama

A prevenção primária do câncer de mama consiste em modificar os fatores de risco ambientais conhecidos e o estilo de vida que promovem a doença, que estão relacionados com as condições socioeconômicas e a urbanização, reduzindo assim a morbidade e mortalidade. Estima-se que cerca de 50% dos cânceres são evitáveis. Os dados epidemiológicos coletados nos últimos 50 anos nos mostram a estreita relação entre estilo de vida, fatores ambientais e o surgimento do câncer (TORRE et al, 2015).

A dieta saudável, exercícios físicos regulares, restrição para o uso do álcool, a amamentação e o controle do peso corporal estão relacionados com o menor risco para o câncer de mama, indicando atuarem como fatores de proteção. Além disso, o cumprimento das recomendações de rastreamento do câncer de mama oferece oportunidade para detecção precoce e diminuição da mortalidade. Mulheres com risco médio de câncer de mama devem começar a mamografia de rastreamento entre 40 e 50 anos. (PIZOT et al., 2016).

As recomendações atualizadas da Força-Tarefa Preventiva dos Estados Unidos (USPSTF) em 2016 recomendam mamografia de rastreamento bienal para mulheres de 50 a 74 anos, e a decisão de começar a mamografia de rastreamento antes dos 50 anos deve ser individualizada. As diretrizes para a triagem do câncer de mama da American Cancer Society (ACS) 2015 para mulheres em risco médio incluem uma forte recomendação para começar a fazer mamografia aos 45 anos e avaliação clínica por um profissional qualificado aos 40 anos. (KAMINS M et al.,2015).

As recomendações mais atualizadas da Rede Nacional de Câncer (NCCN) e Colégio Americano de Radiologia (ACR) são para a mamografia de rastreamento anual, começando na idade de 40 anos. O padrão para o rastreamento de imagens da mama é a mamografia digital; no entanto, nos últimos anos, a tomossíntese digital da mama tem ganhado espaço para os diagnósticos diferenciais. (KAMINS M et al.,2015).

Mulheres com risco aumentado de câncer de mama, que apresentam mutação para BRCA1 e BRCA2, ou histórico familiar (parentes de 1º grau com neoplasia de mama antes dos 50 anos, neoplasia de ovário ou câncer de mama em homem) ou histórico pessoal (neoplasias benignas da mama) devem ser consideradas para triagem adicional (ressonância magnética, ultrassonografia, rastreio com mamografia mais precoce), painel genético e medidas de prevenção (quimioprevenção ou cirurgia redutora de risco), pois além de apresentar alto risco para câncer de mama, também aumenta a chance de segundo tumor na

mama contralateral de pacientes com neoplasia mamária. . (KAMINS M et al., 2015). São estimados de 13% a 40% de risco em 10 anos para as mulheres com mutação do BRCA em desenvolver câncer de mama contralateral, deve ser discutida a possibilidade de mastectomia profilática. As mulheres que já possuem a prole definida podem realizar a salpingooforectomia a partir de 35 anos (METCALFE et al., 2011).

3.7 Diagnóstico e tratamento do câncer de Mama

A avaliação inicial de uma paciente com suspeita de neoplasia na mama consiste em história detalhada (incluindo avaliação de risco de câncer de mama), exame físico e imagem, seguido por biópsia. (NYE et al., 2020). Em mulheres com 40 anos ou mais, a mamografia diagnóstica ou tomossíntese digital da mama é a modalidade de imagem inicial de escolha para avaliar massas mamárias palpáveis detectadas clinicamente. Em mulheres com menos de 30 anos, a ultrassonografia é a modalidade de imagem inicial de escolha para avaliar uma massa mamária palpável detectada clinicamente. Para mulheres de 30 a 39 anos, a ultrassonografia ou mamografia diagnóstica /tomossíntese digital da mama podem ser usadas para avaliação inicial. A ultrassonografia também é usada quando a mamografia é inconclusiva; frequentemente, tanto a mamografia quanto a ultrassonografia são solicitadas simultaneamente (NYE et al., 2020).

Para anormalidades não palpáveis, a biópsia guiada por mamografia, ultrassonografia ou ressonância magnética é o padrão. Se o câncer de mama for confirmado na biópsia, as investigações adicionais podem incluir o seguinte: avaliação dos nódulos axilares com ultrassonografia e biópsia. A ressonância magnética da mama pode ser considerada para caracterizar doença nodal ou identificar tumores ocultos nas mamografias (NYE et al., 2020).

A imunohistoquímica irá determinar o subtipo histológico, verificando a expressão dos receptores de estrogênio, progesterona e status de HER2 (receptor de crescimento epidérmico) e Ki67 (marcador de mal prognóstico) (NYE et al., 2020). Os testes de biomarcadores moleculares genéticos, por sua vez, têm um papel importante em fornecer informações prognósticas e orientar nas decisões de tratamento, e podem ajudar a determinar a necessidade de terapia adjuvante em pacientes com câncer de mama com receptor hormonal positivo. Assim, podem identificar um subconjunto de pacientes com bom prognóstico, nos quais a quimioterapia tem benefício potencialmente limitado. Os testes

validados disponíveis comercialmente incluem Oncotype DX, MammaPrint, PAM50, Endo Predict and Breast Cancer Index. (NYE et al., 2020)

Para o estadiamento clínico, em pacientes sintomáticos, é necessário fazer exames de imagem como tomografia computadorizada (TC) ou ressonância magnética (RNM) de abdome e pelve. (SIU et al.,2016). O Colégio Americano de Radiologia (CAR) recomenda que não se deve fazer exames de imagem para detectar ou descartar metástases em mulheres assintomáticas com câncer de mama em estágio I recém-diagnosticado. A TC de tórax só deve ser solicitada se houver sintomas pulmonares. (SIU et al.,2016)

A tomografia computadorizada por emissão de pósitrons (PET/CT) pode ser considerada se as investigações de estadiamento padrão forem duvidosas ou suspeitas; geralmente não indicado na doença em estágio inicial. (NYE et al., 2020). Para a doença metastática (estágio IV) deve ser realizada uma avaliação de imagem mais ampla de locais comuns para metástases, incluindo pulmão, fígado e osso, com TC e RM do cérebro se os sintomas forem sugestivos de cintilografia óssea. Deve ser considerado o teste de linha germinativa BRCA1 / 2 se tumores HER2-negativos estiverem sendo considerados para quimioterapia (SIU et al.,2016).

Por se tratar de uma doença complexa, o câncer de mama requer uma abordagem multidisciplinar, bem como um plano de terapia sob medida, dependendo do estágio, subtipo histológico e status do marcador tumoral. As modalidades atuais para o tratamento do câncer de mama incluem terapia local como cirurgia e radioterapia, bem como terapia sistêmica incluindo quimioterapia, terapia endócrina e biológica. (NYE et al., 2020)

O câncer de mama em estágio inicial é tratado com cirurgia (mastectomia ou quadrantectomia) com ou sem radioterapia. Mulheres submetidas a cirurgia conservadora e radioterapia têm resultados equivalentes aos que recebem mastectomia. Os linfonodos axilares são avaliados por biópsia de linfonodo sentinela ou dissecação axilar de linfonodos dependendo dos achados clínicos iniciais e envolvimento de linfonodos com metástases na revisão patológica.

Para casos selecionados, o tratamento pré-operatório (neoadjuvante) com quimioterapia ou terapia endócrina são usados. A quimioterapia neoadjuvante é indicada para mama inoperável ou localmente avançada câncer, como câncer de mama inflamatório, tumor primário extenso que se estende até a parede torácica ou pele, linfonodos axilares volumosos ou emaranhados e envolvimento de linfonodos extra - axilares. (NYE et al., 2020). Dentro do cenário de câncer de mama operável, o tratamento sistêmico neoadjuvante

pode ser recomendado para otimizar os resultados cirúrgicos na configuração de um grande tumor ou para permitir a cirurgia de conservação da mama. Após o manejo cirúrgico definitivo, a quimioterapia adjuvante pode ser oferecida para reduzir o risco de recorrência local e a distância.

A quimioterapia é considerada para quem está em alto risco de recorrência, caracterizado pelo tamanho do tumor, positividade dos linfonodos axilares, histologia de alto grau ou um câncer de mama triplo negativo (receptor de hormônio negativo, HER2 negativo). Para receptor de hormônio positivo, HER2 negativo, câncer de mama axilar não negativo, o escore de recorrência de 21 genes é amplamente usado para avaliar o benefício potencial da quimioterapia adjuvante. (NYE et al., 2020)

O câncer de mama HER2-positivo é tratado com agentes biológicos, chamada terapia alvo, juntamente com quimioterapia seguida por terapia de manutenção com agentes anti-HER2, como trastuzumabe (Herceptin) e pertuzumabe (Perjeta). A radioterapia, se indicada, é normalmente oferecida após quimioterapia. Após o tratamento local de câncer de mama receptor hormonal positivo com ou sem quimioterapia, terapia endócrina adjuvante é recomendado por um mínimo de 5 anos com um modulador do receptor de estrogênio (tamoxifeno) ou um inibidor da aromatase (anastrozol) ou ainda um degradador seletivo do receptor de estrogênio (fulvestrant). (NYE et al., 2020)

Dentro do geral, a escolha dos agentes de terapia endócrina é baseada no status menopausal e perfis de efeitos colaterais. A terapia adjuvante hormonal está associada a uma redução de aproximadamente 50% na recorrência da doença. (NYE et al., 2020). A doença recorrente sem metástase à distância pode ser gerenciada com uma intenção curativa, porém a doença metastática (estágio IV) não é curável e é gerenciada com cuidados paliativos, mantendo a qualidade de vida e requer terapia sistêmica. (NYE et al., 2020)

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de Estudo

Foi realizado um desenho de estudo populacional do tipo coorte histórica de caso controle. Foram coletados dados e informações secundárias obtidos através de prontuários e entrevista direta com os grupos participantes do estudo. Foram preenchidos questionários sobre dados epidemiológicos (estado civil, grau de escolaridade, procedência), perfil clínico (tipo e subtipo histológico, estadiamento clínico inicial e fatores de risco para o câncer de mama) e formas de tratamento instituídas.

4.2 População de Estudo

A população do estudo foi composta por dois grupos: i) o grupo de pacientes, formado por mulheres portadoras de neoplasia maligna da mama, em tratamento pela instituição, atendidas no ambulatório de cirurgia oncológica do hospital de Santa Casa de Misericórdia de Maceió (SCMM) e no Centro de Alta Complexidade de Oncologia (CACON) do Hospital Universitário Professor Alberto Antunes de Alagoas (HUPAA/Al); ii) o grupo de controles, formado por mulheres hígdas, recrutadas de maneira probabilística por conveniência, convidadas a participar do estudo através de e-mail.

4.3 Critério de Elegibilidade

4.3.1 Critérios de Inclusão

Foram incluídas neste estudo pacientes registradas no atendimento ambulatorial dos últimos 5 anos, com diagnóstico confirmado de neoplasia maligna da mama.

4.3.2 Critérios de Exclusão

Foram excluídas pacientes cujos prontuários não continham as informações necessárias para o estudo, e mulheres do grupo controle com histórico familiar de neoplasia ou histórico pessoal de câncer.

4.4 Coleta de Dados e Variáveis do Estudo

Para a coleta de dados foi realizado o estudo dos prontuários de pacientes com câncer de mama em tratamento no hospital Santa Casa de Misericórdia de Maceió e no Hospital

Universitário Professor Alberto Antunes. Os prontuários foram recrutados a partir do número registrador do “atendimento” de identificação ocorridos no hospital, a partir do qual foi preenchido um questionário (**Anexo 1**) através de uma abordagem direta, entrevista pessoal no ambulatório ou via telefônica. A variável primária utilizada foi a neoplasia mamária, enquanto as variáveis secundárias a serem analisadas foram as seguintes: i) variáveis socioeconômicas: (idade, estado civil e escolaridade, ii) variáveis modificáveis: tabagismo, uso de anticoncepcional, nuliparidade e amamentação, iii) variáveis clínicas: estadiamento clínico, tipo histológico, subtipo histológico e tipo de cirurgia.

Todas as pacientes tratadas tiveram o diagnóstico confirmado por estudo histopatológico de peça cirúrgica, com hematoxilina-eosina e/ou através de exame imuno-histoquímico, onde foram determinados a positividade ou não para receptores de estrógeno e progesterona, Ki 67, p53 e Her – 2. Com base nestes resultados são classificados em luminal A, luminal B, Her 2, triplo negativo.

No grupo controle do estudo foram coletadas as seguintes variáveis: i) variáveis sociodemográficas: (idade, estado civil e escolaridade e ii) variáveis modificáveis: tabagismo, uso de anticoncepcional, nuliparidade e amamentação. O gênero não foi incluído entre as variáveis sociodemográficas, tendo em vista que durante a coleta de dados não houve atendimento ambulatorial de pacientes do sexo masculino.

4.5 Análise dos Dados

Os dados referentes aos questionários das pacientes e do grupo controle foram tabulados em planilha Microsoft Office Excel 2020. Os dados descritivos foram operacionalizados através de tabelas, com as informações de frequências, médias e desvio padrão. Foi utilizada a estatística inferencial com testes de qui-quadrado de independência para a análise das variáveis qualitativas nominais e qualitativas ordinais, e a correlação de Spearman foi utilizada para a análise das variáveis quantitativas. As análises de regressão logística seguiram um modelo hierárquico de análise múltipla, com inserção de uma variável por vez como co-variável da regressão, permitindo a correção das análises para as co-variáveis que se apresentarem interferentes no modelo (Adaptado de LIRA NETO et al). Para avaliar a associação das variáveis com o câncer de mama a distribuição das variáveis foi comparada entre pacientes e controles através de regressão logística para obtenção de valores de OR ajustados (OR-Odds Ratio). O intervalo de confiança utilizado foi de 95% e os valores foram considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$. O banco de

dados foi incorporado ao software Stata/SE 12.1 for Windows (StataCorp LP, College Station, TX, USA), por meio do qual todas as análises foram realizadas.

4.6 Aspectos Éticos

Essa pesquisa está em observância com a legislação que regulamenta a realização das pesquisas científicas envolvendo seres humanos, de acordo com normas da Resolução nº 510 de 07 de abril de 2016. Desta forma foi solicitado a Santa Casa, no setor de divisão de ensino a anuência do gestor para a autorização da aplicação da pesquisa, assim como no Hospital Universitário Professor Alberto Antunes. O projeto seguindo as devidas normas foi encaminhado para apreciação ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas através da Plataforma Brasil, o qual foi aceito sob número de parecer 3.775.018. Os indivíduos foram convidados a participar voluntariamente do estudo, mediante a leitura, preenchimento e assinatura em duas vias do TCLE (Apêndice I).

5 PRODUTO

Artigo original submetido à REVISTA DO COLÉGIO BRASILEIRO DE CIRURGIÕES (ISSN 18094546).

Título: Perfil clínico-epidemiológico e fatores de risco relacionados ao câncer de mama em pacientes de Alagoas: Um estudo transversal.

Autores: Myra Jurema da Rocha Leão^{1, 2}; Vitória Ingrid dos Santos Cardoso³; Ayara Jhulia Palmeira Dantas Lima³; Samilla Cristinny Santos³; Clarissa Maria Tito Beltrão⁴; Alana Oliveira Francelino⁴; Alberto Antônio Tenório Fidelis⁴; Brunna Izabelle Alves de Oliveira Pereira Fagundes⁴; Hérico Henrique Araújo de Almeida⁴; Jemima Albuquerque Gomes da Silva⁴; Abel Barbosa Lira Neto³; Carlos Alberto de Carvalho Fraga^{1, 3}, Carolinne de Sales Marques^{1,3}.

¹ Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, Universidade Federal de Alagoas, Campus A/C Simões, Av. Lourival Melo Mota, S/N - Tabuleiro do Martins CEP:57072-900, Maceió, Alagoas.

² Santa Casa de Misericórdia de Maceió, Departamento de Cirurgia Oncológica, R. Comendador Calaça, 1244 - Poço CEP: 57025-640. myra.jurema.rocha.leao@gmail.com, <https://orcid.org/0000-0003-1782-523>

³ Centro de Ciências Médicas e Enfermagem, Universidade Federal de Alagoas, Campus Arapiraca, Av. Manoel Severino Barbosa, S/N - Bom Sucesso, CEP: 57309-005, Arapiraca, Alagoas

⁴ Centro Universitário CESMAC. Rua Cônego Machado, 917, Farol CEP: 57051-160, Maceió, Alagoas.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram que não têm interesses financeiros ou relações pessoais concorrentes conhecidos que possam parecer ter influenciado o trabalho relatado neste artigo.

Autor Correspondente:

Carolinne de Sales Marques

Universidade Federal de Alagoas, Campus Arapiraca, Complexo de Ciências Médicas e de Enfermagem

Av. Manoel Severino Barbosa, s/nº

Bom Sucesso — Arapiraca (AL) — Brasil

CEP 57309-005

Tel. (+55 82) 3482-1801

E-mail: carolinne.marques@arapiraca.ufal.br

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2902-0657>

RESUMO

Objetivo: Analisar o perfil clínico-epidemiológico das pacientes oncológicas em tratamento para o câncer de mama no estado de Alagoas e investigar os possíveis fatores de risco relacionados à doença. **Métodos:** Uma coorte histórica de caso-controle, com a utilização de dados secundários de mulheres com câncer de mama do estado de Alagoas. Os dados foram provenientes de registro de prontuários, preenchimento de questionários virtuais aplicados às pacientes em seguimento ambulatorial. Os questionários também foram aplicados a um grupo controle de mulheres hígdas, os quais coletaram dados socioeconômicos, dados clínicos, e dados a serem investigados quanto ao risco para a doença. Estes foram analisados através de estatística descritiva e analítica, por meio do cálculo de razão de chances (OR - Odds Ratio) para investigar os fatores de risco ao câncer de mama, o banco de dados foi incorporado ao software Stata/SE 12.1 for Windows (StataCorp LP, College Station, TX, USA), por meio do qual todas as análises foram realizadas. **Resultados:** Foram avaliadas 488 mulheres, sendo 141 pacientes e 347 mulheres do grupo controle. As pacientes eram predominantemente maiores de 50 anos (64%), casadas (51%) e possuíam nível médio ou fundamental (79%). Clinicamente caracterizada pelo tipo histológico Carcinoma ductal infiltrante (80,1%), o subtipo luminal B (80,1%), sendo a mastectomia radical o tratamento mais instituído (60,3%). A idade superior a 35 anos (OR= 9,95, p- valor 0,003 para faixa entre 35 e 50 anos e OR= 6,64, p- valor 0,007 para faixa maior que 50 anos) foi o principal fator de risco associado com o câncer de mama, enquanto a escolaridade (OR= 0,002, p-valor 0.000 para quem tinha ensino superior) e o uso do anticoncepcional oral (OR= 0,20 p-valor 0.000) se destacaram como fatores de proteção. Quando analisado os subgrupos de pacientes com câncer de mama com menos ou com mais de 50 anos, percebeu-se que não houve significância estatística entre as faixas etárias nas variáveis estadiamento clínico inicial ao diagnóstico (p = 0,48), tipo histológico (p = 0,90), classificação imuno-histoquímica (p = 0,77) e tipo de cirurgia (p = 0,06). **Conclusões:** As pacientes com câncer de mama em Alagoas são identificadas com maior frequência em mulheres com mais de 50 anos, com subtipo histológico mais favorável e submetidas ao tratamento multidisciplinar. A idade foi o fator de risco associado mais fortemente com amostra de mulheres de Alagoas com câncer de mama.

Descritores: Neoplasias da mama, fatores de risco, perfil epidemiológico

ABSTRACT

Objective: To analyze the clinical-epidemiological profile of cancer patients undergoing treatment for breast cancer in the state of Alagoas and investigate possible risk factors related to the disease. **Methods:** A historical case-control cohort, using secondary data from women with breast cancer in the state of Alagoas. Data came from medical records, filling in virtual questionnaires applied to patients in outpatient follow-up. Questionnaires were also applied to a control group of healthy women, who collected socioeconomic data, clinical data, and data to be investigated for risk for the disease. These were analyzed using descriptive and analytical statistics, by calculating the odds ratio (OR - Odds Ratio) to investigate risk factors for breast cancer, the database was incorporated into the Stata/SE 12.1 for Windows software (StataCorp LP, College Station, TX, USA), through which all analyzes were performed. **Results:** 488 women were evaluated, 141 patients and 347 women in the control group. Patients were predominantly older than 50 years (64%), married (51%) and had high school or elementary education (79%). Clinically characterized by the histological type of infiltrating ductal carcinoma (80.1%), the luminal subtype B (80.1%), with radical mastectomy being the most widely used treatment (60.3%). Age over 35 years (OR=9.95, p-value 0.003 for the range between 35 and 50 years and OR= 6.64, p-value 0.007 for the range over 50 years) was the main risk factor associated with breast cancer, while education (OR= 0.002, p-value 0.000 for those with higher education) and use of oral contraceptives (OR= 0.20 p-value 0.000) stood out as protective factors. When analyzing the subgroups of patients with breast cancer younger than or older than 50 years, it was noticed that there was no statistical significance between the age groups in the variables initial clinical staging at diagnosis ($p = 0.48$), histological type ($p = 0.90$), immunohistochemical classification ($p = 0.77$) and type of surgery ($p = 0.06$). **Conclusions:** Patients with breast cancer in Alagoas are identified more frequently in women over 50 years of age, with a more favorable histological subtype and undergoing multidisciplinary treatment. Age was the risk factor most strongly associated with a sample of women from Alagoas with breast cancer.

Descriptors: Breast neoplasms, risk factors, epidemiological profile

Introdução

O carcinoma mamário é o tipo de câncer mais comum entre as mulheres no mundo. Ocorrem mais de 2 milhões de novos casos de câncer de mama a cada ano, o que corresponde a cerca de 11,7% de todos os casos novos de câncer na população mundial, já no Brasil, a taxa é 88.492 (14.9%) casos novos de câncer de mama a cada ano. Ele possui também alta letalidade, dados recentes registram 684.996 óbitos (6.9% dos óbitos por câncer) por ano no mundo, e 20.725 óbitos (8% dos óbitos por câncer) no Brasil (GLOBOCAN, 2020).

O cenário do nordeste brasileiro e do estado de Alagoas também seguem o padrão mundial com alta incidência de câncer de mama, sendo 27,3% de todos os novos casos de câncer do nordeste são casos de carcinoma mamário e em Alagoas foram 620 casos novos (35,2 casos novos para cada 100 mil mulheres) no ano de 2020 (INCA, 2020).

O câncer de mama é uma doença biologicamente e clinicamente heterogênea, com vários tipos histológicos e subtipos moleculares reconhecidos, que têm diferentes etiologias, perfis de fatores de risco, respostas terapêuticas e prognósticos. O risco de desenvolver câncer de mama varia entre as mulheres, estando vários fatores relacionados com maior susceptibilidade a ocorrência deste desfecho, tais como suscetibilidade genética, fatores que afetam os níveis de hormônios endógenos (idade precoce na menarca, idade avançada na menopausa, nuliparidade, gestação tardia, e durações mais curtas de amamentação), ingestão de hormônio exógeno (anticoncepcional hormonal uso e terapia de reposição hormonal), padrões de estilo de vida (alto consumo de álcool, tabagismo e sedentarismo), características antropométricas (sobrepeso e obesidade) e doenças benignas da mama ((hiperplasia atípica e carcinoma lobular in situ).

Aproximadamente 50% dos tumores de mama podem ser explicados por fatores de risco conhecidos, como menarca precoce, obesidade no período pós menopausa, menopausa tardia, idade avançada da primeira gestação e doenças proliferativas da mama. Enquanto a história familiar positiva corresponde aos 10% adicionais a esses casos (SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2017). Além dos já citados, o uso contínuo de contraceptivos orais pode ser considerado um fator de risco pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer (IARC) e pela Organização Mundial da Saúde (BRASIL, 2018), ademais, o tabagismo e o etilismo aumentam as chances de manifestação do carcinoma mamário em ambos os sexos, sendo o seu controle a maior forma de prevenção primária do câncer em geral (GRAM et al., 2015).

A prevenção consiste em modificar os fatores de risco ambientais conhecidos e o estilo de vida que promovem a doença, reduzindo assim a morbidade e mortalidade, pois estima-se que cerca de 50% dos cânceres são evitáveis, como demonstramos dados epidemiológicos coletados nos últimos 50 anos, ao destacar a estreita relação entre estilo de vida, fatores ambientais e o seu surgimento (TORRE et al, 2015). A dieta saudável, os exercícios físicos regulares e a amamentação, por exemplo, estão relacionadas com o menor risco para o câncer de mama, indicando atuarem como fatores de proteção (PIZOT et al., 2016).

A partir dos estudos da literatura destaca-se a necessidade de conhecer o perfil dos fatores de risco para o câncer de mama nas pacientes atendidas em Alagoas, o que se mostra útil para direcionar estratégias de políticas públicas para a prevenção da doença e promoção à saúde (rastreamento com mamografia em larga escala e incentivo a mudança de estilo de vida). Desta forma, esse estudo investigou o perfil epidemiológico de pacientes diagnosticadas com câncer de mama no estado de Alagoas e seus principais fatores de riscos relacionados.

Métodos

Desenho do estudo e população

Foi realizado um desenho de estudo do tipo caso-controle não pareado, com a utilização de dados secundários coletados retrospectivamente de mulheres com câncer de mama do estado de Alagoas. Os dados foram provenientes de registros de prontuários e a partir do preenchimento de questionários virtuais aplicados às pacientes em seguimento ambulatorial. Para o grupo controle foram incluídas mulheres de Alagoas, previamente hígdas, e que se dispuseram a preencher um questionário digital após abordagem virtual pelos pesquisadores.

A amostra populacional de pacientes utilizada no estudo foi composta por mulheres com diagnóstico de câncer de mama atendidas e tratadas nos centros de oncologia dos dois principais hospitais de referência para oncologia em Alagoas (Santa Casa de Misericórdia de Maceió e Hospital Universitário de Alagoas Professor Alberto Antunes).

Coleta de dados e variáveis

Foram coletadas informações a partir dos prontuários dos centros de oncologia dos dois principais hospitais de referência para oncologia em Alagoas (Santa Casa de Misericórdia de Maceió e Hospital Universitário Professor Alberto Antunes/Alagoas, referentes às pacientes com câncer de mama atendidas entre 2015 e 2020. Nos prontuários, foram coletados dados socioeconômicos (idade, procedência, escolaridade e estado civil), dados clínicos (tipo histológico, estadiamento clínico, classificação imuno-histoquímica e tratamento), e fatores a serem investigados quanto a associação com a doença (obesidade,

antecedentes pessoais e familiares para o câncer ou doenças benignas da mama, tabagismo, etilismo, sedentarismo, nuliparidade, amamentação, uso de terapia hormonal e/ou anticoncepcional). Para os casos, os critérios de inclusão foram mulheres portadoras de câncer de mama e tratadas em Alagoas nos últimos 5 anos (2015-2020) e o critério de exclusão foram pacientes com prontuários incompletos que impossibilitaram a coleta das variáveis. Já para os controles, os critérios de inclusão foram mulheres hígdas e sem histórico pessoal de câncer em qualquer sítio, sendo a presença de passado de doença maligna na mama ou qualquer outro sítio como critérios de exclusão.

Análises estatísticas:

Os dados referentes aos questionários das pacientes e do grupo controle foram tabulados em planilha Microsoft Office Excel 2020. Os dados descritivos foram operacionalizados através de tabelas, com as informações de frequências, médias e desvio padrão. Foi utilizada a estatística inferencial com testes de qui-quadrado de independência para a análise das variáveis qualitativas nominais e qualitativas ordinais, e a correlação de Spearman foi utilizada para a análise das variáveis qualitativas ordinais. As análises de regressão logística seguiram a adaptação de um modelo hierárquico de análise múltipla, com inserção de uma variável por vez, permitindo a correção das análises para as covariáveis que se apresentarem interferentes no modelo (LIRA NETO et al). Em resumo, variáveis com distribuição diferente entre casos e controles, de acordo com teste qui-quadrado ($p < 0,20$ como ponto de corte^[33]), foram incluídas no modelo de regressão logística. Após a análise combinando todas as variáveis no modelo hierárquico (etapa 1), foram mantidas apenas as variáveis com valores de OR estatisticamente significativos no modelo multivariado (etapa 2), resultando no melhor modelo teórico de ajuste. O intervalo de confiança utilizado foi de 95% e os valores foram considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$. O

banco de dados foi incorporado ao software Stata/SE 12.1 for Windows (StataCorp LP, College Station, TX, USA), por meio do qual todas as análises foram realizadas.

Aspectos éticos:

A pesquisa possui aprovação pelo Comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal de Alagoas através do parecer nº 3.775.018. Todas as participantes da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Resultados

Foram avaliadas 141 pacientes com diagnóstico de câncer de mama (grupo caso) e 347 participantes do sexo feminino sem diagnóstico de câncer de mama (grupo controle) totalizando 488 indivíduos. O teste de poder estatístico mostrou que, considerando valores de OR maiores do que 2,0, seria necessário um tamanho amostral de 282 amostras, o que foi atingido pelo nosso estudo.

Após as análises das variáveis secundárias avaliadas nos grupos de caso e controle, obtivemos algumas com mais de trinta por cento de dados não informativos, as quais desta forma não foram incluídas nas análises estatísticas. Assim foram excluídas as seguintes variáveis: socioeconômicas (procedência), modificáveis (obesidade, etilismo, terapia de reposição hormonal, sedentarismo) e clínicas (doença maligna prévia, doença benigna prévia, antecedentes familiares de 1º grau para neoplasia de mama e ovário).

As mulheres incluídas no presente estudo foram caracterizadas quanto às variáveis sociodemográficas, e a análise descritiva encontra-se na **Tabela 1**. A média de idade das pacientes alagoanas com câncer de mama foi de 58,7 anos, sendo que dentre elas 64% (N= 91) apresentavam idade superior a 50 anos. Ainda, 51% (N= 68) das pacientes eram casadas e 54% (N= 47) possuíam até o ensino fundamental.

Tabela 1. Dados sociodemográficos das mulheres incluídas nos grupos caso e controle para câncer de mama do estado de Alagoas (N = 488).

Variáveis*	Casos (N= 141)	Controles (N= 347)	p**
Idade			
Média (DP)	58,7 ± 12,7	41,3 ± 17,1	< 0,001
Faixa etária			
< 35 anos	4 (3%)	78 (23%)	
Entre 35 e 50 anos	46 (33%)	140 (40%)	< 0,001
> 50 anos	91 (64%)	128 (37%)	
TOTAL	141	346	
Estado civil			
Solteira	39 (30%)	91 (26%)	
Casada	68 (51%)	183 (53%)	0,027
Divorciada	12 (9%)	56 (16%)	
Viúva	14 (10%)	16 (5%)	
TOTAL	133	346	
Escolaridade			
Ensino fundamental	47 (54%)	5 (1%)	
Ensino médio	34 (39%)	47 (14%)	< 0,001
Ensino superior	6 (6%)	294 (85%)	
TOTAL	87	346	

*Valores expressos como N (%) em cada variável. Os Valores de N podem variar em cada variável devido aos dados não informativos. **p-valor para teste de qui-quadrado. DP= Desvio Padrão

As participantes do grupo controle, por sua vez, apresentaram idade média de 41,3 anos, sendo a maioria na faixa etária entre 35-50 anos (40%). Neste, também, 53% das mulheres eram casadas e 85% possuíam nível superior de escolaridade. A comparação entre os grupos de pacientes e controles (teste do qui-quadrado) mostrou existirem diferenças significativas entre os grupos em todas as variáveis sociodemográficas analisadas (**Tabela 1**). Assim, essas variáveis foram incluídas na análise hierárquica para obtenção dos valores de OR ajustados para investigar a associação com o câncer de mama.

Em relação às variáveis modificáveis, após análise dos dados coletados, e excluídas as variáveis nas quais houve mais do que 30% de dados omitidos ou incompletos nos prontuários, foram caracterizadas e analisadas as variáveis modificáveis tabagismo, uso do anticoncepcional, nuliparidade e amamentação (**Tabela 2**). Dentre as variáveis analisadas, três mostraram diferenças quanto à distribuição entre casos e controles, de acordo com o teste qui-quadrado. O tabagismo foi presente em maior proporção nas pacientes com câncer de mama (36%, N= 36) comparado ao grupo controle (13%, N= 46) sendo essa diferença significativa ($p < 0,001$, **Tabela 2**).

Tabela 2. Caracterização das variáveis modificáveis na população de estudo das mulheres incluídas nos grupos caso e controle para câncer de mama do estado de Alagoas (N= 543).

Variáveis*	Casos (N= 141)	Controles (N= 347)	p**
Tabagismo			
Sim	36 (36,4%)	46 (13%)	< 0,0001
Não	63 (63,6%)	301 (87%)	
TOTAL	99	402	
Anticoncepcional			
Sim	51 (43%)	287 (72%)	< 0,0001
Não	69 (57%)	114 (28%)	
TOTAL	120	401	
Nuliparidade			
Sim	12 (10%)	98 (28%)	< 0,0001
Não	115 (90%)	249 (72%)	
TOTAL	127	402	
Amamentação			
Sim	89 (74%)	248 (65%)	0,092
Não	32 (26%)	138 (35%)	
TOTAL	121	386	

*Valores expressos como N (%) em cada variável. Os Valores de N podem variar em cada variável devido aos dados não informativos. **p-valor para teste de qui-quadrado. DP= Desvio Padrão

O uso do anticoncepcional, por sua vez, foi significativamente mais presente nas mulheres do grupo controle (72%, N= 248) do que nas pacientes (43%, N= 51). A nuliparidade, também com significância estatística, estava presente em 28% (N= 98) do grupo controle comparado a 10% (N= 12) ao grupo dos casos. A distribuição da variável amamentação não apresentou diferença significativa entre os grupos de casos e controles (74%, N= 89 versus 65%, N= 217, respectivamente, $p= 0,092$). Assim, todas as variáveis analisadas atingiram o ponto de corte ($p > 0,20$) para serem incluídas no modelo de regressão logística multivariada, de acordo com o esquematizado na **Figura 1**.

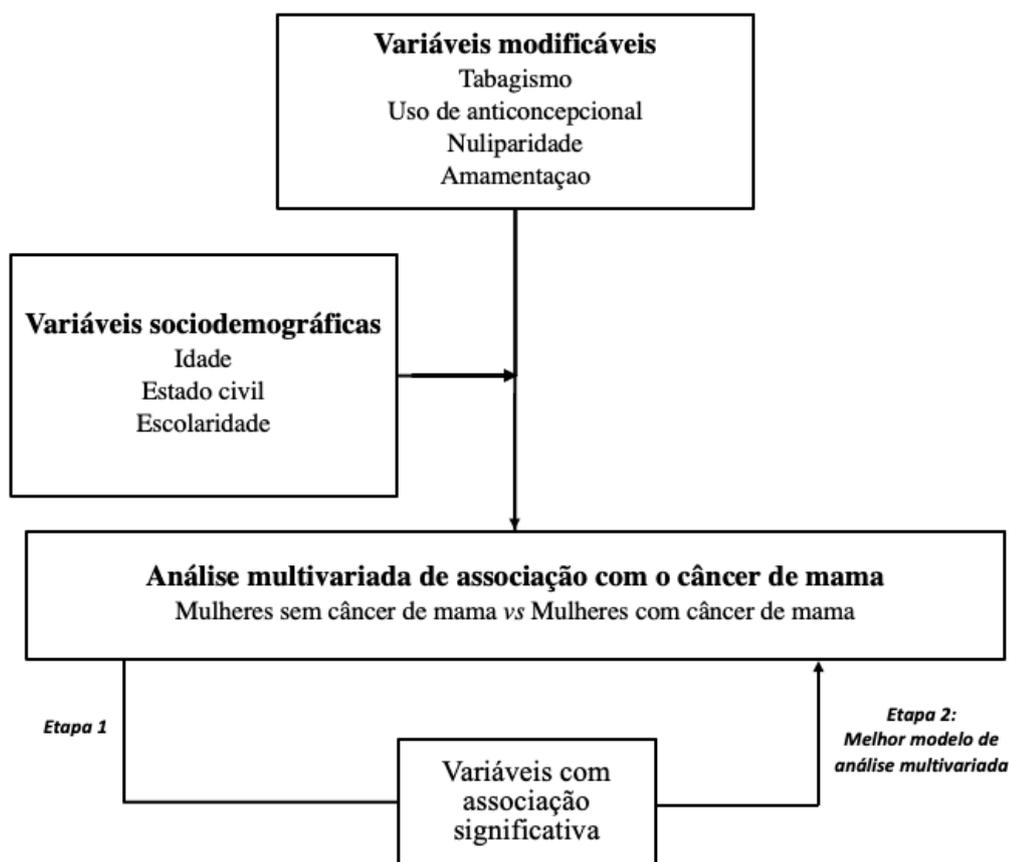


Figura 1. Fluxograma da análise de associação com o câncer de mama. Foi realizada uma análise hierárquica teórica de regressão logística multivariada, incluindo as possíveis covariáveis no modelo de análise. As variáveis foram adicionadas uma de cada vez ao modelo de regressão, resultando em valores de OR ajustados (Etapa 1). As variáveis com associação significativa com o câncer de mama foram mantidas para o melhor modelo teórico de ajuste na análise multivariada (Etapa 2).

A primeira etapa da análise gerou valores de OR para cada uma das variáveis, em uma análise multivariada, resultando em associação estatisticamente significativa para o câncer de mama com as variáveis socioeconômicas idade (faixa etária) e escolaridade, e com as variáveis modificáveis tabagismo e uso de anticoncepcional [34](Tabela 3).

Tabela 3. Valores de OR obtidos através de análise multivariada, combinando todas as variáveis que se mostraram diferentes entre casos e controles, e a análise de associação com o câncer de mama em mulheres de Alagoas.

Variável	OR ^[35] análise multivariada prévia	p ^{**}
Idade (Faixa etária)		
< 35 anos	Referência*	-
Entre 35 e 50 anos	7,72 (1,02 – 44,19)	0,047
> 50 anos	4,86 (1,8 – 54,0)	0,060
Escolaridade		
Ensino fundamental	Referência	-
Ensino médio	0,13 (0,0 – 0,4)	0,151
Ensino superior	0,002 (0,0 – 0,0)	p < 0,0001
Estado civil		
Solteira	Referência	-
Casada	0,51 (0,5 – 6,1)	0,234
Divorciada	0,15 (0,1 – 7,5)	0,030
Viúva	0,15 (0,0 – 2,6)	0,065
Tabagismo		
Não	Referência	-
Sim	2,81 (1, – 3,1)	0,037
Anticoncepcional		
Não	Referência	-
Sim	0,20 (0,1 – 0,9)	P < 0,0001
Nuliparidade		
Não	Referência	-
Sim	0,37 (0,0 – 0,2)	P= 0,240
Amamentação		
Não	Referência	-
Sim	2,81 (0,83 – 9,51)	P= 0,096

* Referência= Categorias utilizadas como referência para as comparações no modelo de regressão logística multivariado. ** P-valor obtido através do modelo prévio hierárquico de regressão logística multivariada (Etapa 1 de análise).

Na etapa seguinte de análise as variáveis que perderam significância foram retiradas uma a uma do modelo. Ao longo das análises a variável tabagismo também perdeu a significância estatística (OR= 2,08, p= 0,119, dados não mostrados), sendo considerada uma variável de confusão, e assim retirada da análise multivariada. Como resultado, obtivemos como melhor modelo multivariado hierárquico de associação com o câncer de mama a inclusão das variáveis idade (faixa etária), escolaridade e uso de anticoncepcional (**Tabela 4**). A idade foi associada com maior risco para o câncer de mama com OR= 9,95 para a categoria de 35 a 50 anos (p= 0,003) e OR= 6,64 para a categoria acima de 50 anos (p= 0,007), como mostrado na **Tabela 4**. Já a escolaridade e o uso do anticoncepcional foram associados como fatores protetores para o câncer de mama, sendo a escolaridade com OR= 0,002, p= 0,000 (ensino superior) em relação ao ensino fundamental, e o uso do anticoncepcional com OR= 0,20 (p< 0,0001) em relação às mulheres que não usaram, conforme demonstrado **Tabela 4**.

Tabela 4. Valores de OR obtidos através de análise multivariada, a partir do melhor modelo hierárquico teórico, e a análise de associação com o câncer de mama em mulheres de Alagoas.

OR análise multivariada – melhor modelo		
Variável	OR (IC 95%)	P**
Faixa etária		
< 35 anos	Referência*	-
Entre 35 e 50 anos	9,95 (1,51 – 49,71) _[36]	0,003
> 50 anos	6,64 (1,31 – 42,47)	0,007
Escolaridade		
Ensino fundamental	Referência	-
Ensino médio	0,11 (0,00 – 0,38)	0,066
Ensino superior	0,002 (0,0 – 0,01)	p < 0,001
Anticoncepcional		
Não	Referência	-
Sim	0,20 (0,12 – 0,85)	p < 0,001

*Referência= Categorias utilizadas como referência para as comparações no modelo de regressão logística multivariado. ** P-valor obtido através do melhor modelo teórico hierárquico de regressão logística multivariada (Etapa 2 de análise).

Analisando o grupo de mulheres que tiveram câncer de mama, demonstrados na tabela 2, as variáveis relacionadas a esta neoplasia estavam presentes na seguinte proporção: o uso de anticoncepcional hormonal (33,33%) e o sedentarismo (28,37%), seguidos pelo etilismo (31,2%) e o tabagismo (40,43%). Aproximadamente, trinta por cento dessas mulheres se encontravam acima do peso ou estavam obesas. Do total de pacientes avaliadas, a não amamentação foi identificada em 56,03% (n=79), além disso, somente 8,4% das pacientes avaliadas eram nulíparas. Quanto às variáveis clínicas, descritas na tabela 5, o carcinoma ductal infiltrante foi o tipo histológico mais comum, correspondendo a 113 (80,1%) dos casos analisados, quanto a lateralidade 50% (n=72) a neoplasia maligna se localizava na mama direita e quanto ao tratamento sistêmico das pacientes, a quimioterapia neoadjuvante foi aplicada em 38,7% (n= 55) dos casos.

A **Tabela 5** mostra a distribuição das variáveis clínicas nas pacientes com câncer de mama envolvidas no presente estudo de acordo com 02 grupos de faixa etária (< 50 anos e \geq 50 anos).

Tabela 5. [37] Caracterização das variáveis clínicas nas pacientes com câncer de mama na população alagoana, e distribuição por faixa etária (n = 141).

Variável	TOTAL*	< 50 anos	≥ 50 anos	Chi²	P**
Estadiamento					
I e II	68 (50,7%)	24 (44,4%)	44 (55,0%)	1,43	0,48
III e IV	66 (49,3%)	30 (55,6%)	36 (45,0%)		
TOTAL	134	54	80		
Tipo histológico					
Não CDI	20 (14,9%)	7 (13,2%)	13 (16,0%)	0,20	0,90
CDI	114 (85,1%)	46 (86,8%)	68 (84,0%)		
TOTAL	134	53	81		
Classificação IHQ					
Luminal A	11 (8,3%)	5 (9,0%)	6 (7,8%)	4,82	0,77
Luminal B	113 (85,6%)	44 (80,0%)	69 (89,6%)		
Her 2	1 (0,8%)	0	1 (1,3%)		
Triplo negativo	4 (3,0%)	3 (5,5%)	1 (1,3%)		
Basalóide	3 (2,3%)	3 (5,5%)	0		
TOTAL	132	55	77		
Tipo de cirurgia					
Conservadora	50 (36,8%)	18 (34,0%)	32 (38,6%)	0,288	0,06
Radical	86 (63,2%)	35 (66,0%)	51 (61,4%)		
TOTAL	136	53	83		

Legenda: *Valores expressos como N (%) em cada variável. **p-valor para teste de qui-quadrado. IHQ = Imunohistoquímica.

De acordo com os subgrupos de idade percebemos que 48,22% (N= 68) das pacientes eram estádios I e II, sendo 51,16% (N= 44) com mais de 50 anos. Para os estádios II e IV observamos que constituíram 46,80% do total de pacientes, sendo 41,86% com mais de 50 anos. Assim não houve diferença estatística entre os grupos de idade para essa variável (p= 0,48) (Tabela 5).

Quanto ao tipo histológico, o carcinoma ductal infiltrante foi o mais comum, correspondendo a 114 (80,85%) dos casos analisados, sendo 46 (83,63%) com menos de 50 anos e 68 (79,07%) com mais de 50 anos ($p= 0,90$). Já o subtipo histológico, o subtipo luminal B foi o mais frequente em ambas as faixas etárias, com 113 (80,14%) do total de casos, 44 (80,00%) mulheres com menos de 50 anos e 69 (80,23%) com mais de 50 anos, sem diferença estatística entre os grupos de idade para essa variável ($p= 0,77$) (**Tabela 5**).

O tipo de cirurgia predominante foi a cirurgia radical, mastectomia radical com 86 (63,23%) dos casos, sendo 35 (63,63%) mulheres com menos de 50 anos e 51 (59,30%) com mais de 50 anos, diferenças essas que não foram estatisticamente significativas ($p = 0,06$, **Tabela 5**).

Ao considerar as variáveis estadiamento e tipo histológico como variáveis contínuas, o tipo histológico apresentou uma correlação negativa com a idade das pacientes (coeficiente de correlação de Spearman= $-0,223$, $p= 0,009$), ou seja, quanto menor a idade maior a gravidade do tipo histológico do tumor. O estadiamento, por sua vez, não apresentou correlação com a idade (coeficiente de correlação de Spearman= $-0,090$, $p= 0,295$).

Discussão

O presente estudo revela a associação entre a idade maior que 35 anos e o desenvolvimento do câncer de mama nas mulheres alagoanas, tendo a população feminina maior que 50 anos como grupo de maior risco para a ocorrência do câncer de mama. A idade também mostrou correlação negativa com o tipo histológico do tumor, indicando que quanto menor a idade para a ocorrência do câncer de mama, mais grave a manifestação histológica da doença. A escolaridade e o uso do anticoncepcional hormonal foram apontados como

fatores de proteção para essa neoplasia. Esses achados caracterizam, pela primeira vez, o perfil epidemiológico incluindo fatores de risco e proteção relacionados às pacientes com câncer de mama atendidas no estado de Alagoas.

Segundo a literatura disponível, o cenário do estado de Alagoas segue o padrão mundial, com alta prevalência de câncer de mama correspondendo a 35,83 casos para cada 100 mil mulheres no ano de 2018 (INCA, 2018). O câncer de mama é incomum antes dos 35 anos de idade, porém, acima dessa idade sua incidência cresce rápida e progressivamente. Mais de 85% dos casos ocorrem após os 40 anos, alcançando seu pico dos 65 aos 70 anos (SOUZA et al, 2017). Tais achados se relacionam diretamente aos resultados obtidos, tendo em vista que a média de idade das pacientes foi de 58,7 anos e noventa e uma pacientes (64,5%) apresentaram idade superior a 50 anos.

Os fatores de risco bem conhecidos para câncer de mama incluem idade avançada, sexo feminino, raça branca, obesidade, alta exposição a hormônios (exógeno ou endógeno), história pessoal e familiar de câncer de mama, mutações genéticas herdadas, neoplasias benignas prévias (hiperplasia atípica e carcinoma lobular *in situ*), exposição anterior de radioterapia no tórax, bem como fatores de estilo de vida, como consumo de álcool e obesidade. (NYE et al., 2020).

Um estudo epidemiológico realizado na Universidade Federal do Ceará investigou o perfil clínico-epidemiológico de mulheres com câncer de mama abaixo dos 50 anos e os fatores de risco relacionados. Como resultado, 79% foram mastectomizadas e os principais fatores de risco foram menarca precoce (76%), uso de anticoncepcionais orais (70%), gravidez tardia (33%) e parentesco de 1º grau (14%) (SOUZA et al., 2017). Comparando com o presente estudo, quando aplicado o filtro que seleciona apenas as pacientes com

menos de 50 anos, teve-se como resultado 50 mulheres, destas, 54,5% se encontravam em estado avançado (III ou IV) e 63,3% deste subgrupo foram submetidas a cirurgia radical.

Ao observar os dados obtidos, fica claro que, assim como o estudo cearense acima descrito, a tendência do câncer de mama em mulheres jovens é de apresentar um perfil mais agressivo ao diagnóstico e de pior prognóstico, sendo necessário um tratamento radical, na maioria das vezes. Através da técnica do coeficiente de correlação de Spearman, foi encontrada no presente estudo uma correlação negativa entre a faixa etária e o subtipo histológico, ou seja, quanto menor a idade maior foi a agressividade do tumor, sendo o coeficiente de correlação de -0.223 ($p= 0.009$).

O presente estudo com as mulheres alagoanas identificou que a maioria das mulheres tinham algum grau de instrução, apenas 14% (12 mulheres) não tinham nenhum grau de instrução e eram consideradas analfabetas. Comparado com o grupo controle, após análise de associação, o valor de OR indicativo de proteção, $OR= 0,002$ (ensino superior) em relação ao ensino fundamental, revelou a associação do grau de escolaridade e proteção ao câncer de mama. O estudo epidemiológico realizado no Ceará, já citado anteriormente, também avaliou o nível de escolaridade das pacientes com câncer de mama, o qual mostrou uma prevalência do Ensino Médio (68%), seguido do Ensino Superior completo (13%) e do Ensino Superior incompleto (8%). Ele demonstra que o grau de escolaridade pode influenciar na sobrevida após o diagnóstico: um baixo grau de instrução dificulta a aquisição de informações sobre prevenção e detecção precoce de doenças, além de dificultar o acesso aos serviços de saúde.

Contudo, uma meta-análise feita por pesquisadores norte-americanos, relacionou o alto grau de escolaridade ao aumento do risco nas mulheres de desenvolverem neoplasia mamária. Eles acreditavam, inicialmente, que essa associação era possível pois essas

mulheres costumam ter filhos mais tardiamente e em menor quantidade que as com menor grau, o que, isoladamente, mostrou-se sem força. Apesar dos motivos específicos para este fator de risco ainda continuarem incertos, uma hipótese levantada, tendo em vista os índices encontrados, foi a da possível interferência do álcool, da alta idade na menopausa e do uso de terapia hormonal. E todos eles chamam a atenção por serem consequências do estilo de vida de mulheres que tendem a evoluir na vida acadêmica. Ficou claro, contudo, que esses números variavam de acordo com as características específicas de cada população (DONG *et al.* 2019). Essa variação justifica a heterogeneidade nos resultados do estudo do Ceará, do norte-americano e em Alagoas.

Quanto a investigação do mais potente agente carcinogênico, o cigarro, um estudo de coorte feito no Reino Unido envolvendo 102.940 mulheres observou que 64,1% das participantes relataram nunca terem consumido tabaco, porém, das que eram tabagistas, notou-se um risco aumentado em desenvolver câncer de mama progressivamente maior quanto menor a idade de início, particularmente antes da menarca ou telarca (JONES *et al.* 2017). Em consonância com esses dados, um outro estudo com 73.388 mulheres identificou um risco aumentado de câncer de mama em tabagistas ativas, principalmente se o hábito foi iniciado antes do primeiro filho. (GAUDET *et al.* 2013). Segundo DUGNO *et al.* 2013, em uma pesquisa feita em Caxias do Sul, dos 273 pacientes com câncer de mama avaliados, 175 ou 78% afirmaram nunca ter sido tabagistas, enquanto 26 (14%) eram tabagistas ativos e 15 (8,1%) eram ex tabagistas. Correlacionado a isso, um estudo epidemiológico em Natal- RN, identificou que dentro dos 1.170 pacientes avaliados, 117 (10%) eram tabagistas ativos, 198 (17%) eram ex tabagistas e 505 (43%) não eram tabagistas (Barboza *et al.* 2017). Ao passo que em Alagoas, o tabagismo estava presente em 13% (N= 46) do grupo controle e em 26,3% (N= 36) dos casos, com $p < 0,0001$, o qual acompanha os achados dos trabalhos epidemiológicos prévios no Brasil. Contudo, quando ajustamos com as outras variáveis, no

modelo de ajuste hierárquico na regressão logística multivariado o tabagismo perdeu a significância estatística e foi considerada uma variável de confundimento.

Segundo o INCA, a nuliparidade é um fator de risco bem estabelecido para o desenvolvimento de neoplasia mamária, visto que a primeira gestação ajuda na maturação das células mamárias para que atinjam capacidade funcional completa, o que serve de proteção contra estímulos carcinogênicos (INCA, 2019). Um estudo feito com mulheres de três cidades da Noruega, que avaliava a relação entre nuliparidade e câncer de mama, sugeriu que um em cada cinco casos de câncer de mama está relacionado a um sinergismo entre nuliparidade e obesidade (OPDAHL et al, 2011). Outro estudo feito em Mato Grosso, visando definir o perfil epidemiológico das pacientes com câncer de mama, avaliou 271 mulheres e observou que 11,4% eram nulíparas, 12,9% tiveram um parto, 30,6% tiveram dois partos e 42,4% tiveram três ou mais partos (FARINA et al, 2017). Já no presente estudo, a nuliparidade estava presente em 28,2% (N= 98) do grupo controle e 9,4% (N= 12) dos casos, encontrando significância estatística no teste de qui-quadrado, com $p < 0,0001$, porém após o ajuste hierárquico na regressão logística, perdeu significância estatística, e sendo assim não foi encontrada associação com o câncer de mama na população feminina alagoana.

A WCRF e AICR definem a lactação como fator protetor convincente para a neoplasia maligna de mama, tanto em mulheres na pré-menopausa quanto na pós-menopausa. O efeito protetor da amamentação pode estar associado a alguns fatores, dentre eles a diferenciação completa das células mamárias e ao menor tempo de exposição à ação de hormônios sexuais, já que estes encontram-se diminuídos durante o período de amenorréia induzida pela lactação. (INUMARU et al., 2011). Ainda não existe um consenso científico sobre o tempo exato de amamentação necessário para que esta proteção seja

exercida, porém, observou-se que a amamentação foi mais protetora quanto mais prolongada. Sendo assim, o risco relativo de ter câncer decresceu 4,3% a cada 12 meses de duração da amamentação, independentemente da origem das mulheres, idade, etnia, presença ou não de menopausa e número de filhos (REA, M.F. 2004). O estudo em Alagoas, revelou que a amamentação foi presente em 65,1% do grupo controle e em 73,5% dos casos, sendo essa diferença não estatisticamente significativa ($p = 0,092$).

Apesar de numerosos estudos avaliando o risco de câncer de mama entre usuárias de contraceptivos orais, o efeito dos anticoncepcionais orais no desenvolvimento de câncer de mama permanece inconclusivo, uma revisão sistemática da literatura com metanálise de artigos publicados até 2010, para estimar quantitativamente essa associação, mostrou que o uso dos anticoncepcionais orais não parece aumentar o risco de câncer de mama entre as usuárias.

No entanto, o uso de anticoncepcionais antes da primeira gravidez a termo ou por mais de 5 anos pode modificar o desenvolvimento do câncer de mama. A Odds Ratio bruta agrupada de câncer de mama em usuárias de anticoncepcionais orais foi de 1,01 (intervalo de confiança de 95% = 0,95-1,07), em comparação com as mulheres que nunca fizeram uso. (KANADYS et al., 2021).

A população alagoana estudada mostrou uma predominância do uso do anticoncepcional hormonal nas mulheres do grupo controle (72%), tendo em vista ser formada por mulheres esclarecidas das quais 85% possuíam nível superior de escolaridade e 28,2 % eram nulíparas, com tendência a planejar uma gestação mais tardia em comparação com as mulheres pertencentes ao grupo do casos (43%), mulheres do serviço público, com menor poder aquisitivo e de instrução, o que pode justificar o achado do uso do anticoncepcional hormonal como fator protetor e não de risco para o câncer de mama nessa população.

No que diz respeito ao estadiamento, houve equiparação entre os estadiamentos I/II ou III/IV e 48,2% e 46,8%, respectivamente, e entre os tipos histológicos o carcinoma ductal infiltrante foi o mais comum, correspondendo a 80,1% dos casos analisados. Assim, o tratamento do câncer de mama irá variar de acordo com o estadiamento da doença, características biológicas e condições clínicas do paciente. Os tipos de abordagem terapêutica, por sua vez, abrangem o tratamento local, que contempla a cirurgia e a radioterapia, e o tratamento sistêmico, fazendo parte deste a quimioterapia, a hormonioterapia e a terapia biológica (INCA,2020). Nesse contexto, os tumores de estágio I e II possuem como conduta habitual a cirurgia, conservadora ou mastectomia radical, mas, em alguns casos, a radioterapia após a mastectomia pode ser indicada. Quando se trata dos tumores de estágio III, o tratamento sistêmico é a modalidade terapêutica inicial, contudo, somente após resposta adequada pode-se seguir para abordagem local. Já os de estágio IV tem a terapêutica sistêmica como a sua principal modalidade de tratamento (INCA,2020).

De acordo com as informações obtidas a partir do Registro Hospitalar de Câncer (RHC), relativas ao período de 2013 a 2015, evidencia-se que, para os grupos de estágio I, II e III, o tratamento combinado, local e sistêmico, foi o mais utilizado, e chegou a contemplar cerca de 70% dos casos de estágio II nos casos registrados no Brasil. O tratamento sistêmico isolado foi utilizado em 47,2% dos casos de estágio IV, seguido do tratamento combinado (INCA,2019).

Para execução desse trabalho foram coletados dados secundários a partir de prontuários e entrevistas, sendo um fator limitante nesse contexto a presença de prontuários com dados incompletos, que prejudicaram a análise de informações relevantes para o estudo. Além disso, a coleta de dados foi realizada durante a pandemia da COVID-19, quando houve a suspensão dos atendimentos ambulatoriais, o que dificultou a abordagem das pacientes e o

preenchimento dos questionários, a base para o nosso levantamento de dados clínico-epidemiológicos. Essas limitações foram contornadas através da adaptação das entrevistas presenciais para entrevistas e preenchimento de formulários online.

Como perspectiva, acredita-se que para garantir o atendimento integral dos casos de câncer de mama e reduzir sua mortalidade, deve-se implementar uma política pública de controle capaz de ampliar e qualificar o rastreamento, com enfoque nas mulheres de idade avançada, tornando o diagnóstico precoce cada vez mais comum e o tratamento curativo cada vez mais possível. Assim como, incentivar a mudança de hábitos das mulheres, de maneira geral, com o intuito de minimizar os fatores de risco modificáveis.

Referências

1. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Estimativa 2020: Incidência de Câncer no Brasil [Internet]. Brasil, Ministério da Saúde; 2019 [cited 2021 Jul 14]. Available from: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/estimativa-2020-incidencia-de-cancer-no-brasil>
2. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. A Situação do Câncer de Mama no Brasil: Síntese de dados dos sistemas de informação [Internet]. Brasil, Ministério da Saúde; 2019 [cited 2021 Jul 14]. Available from: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/livros/situacao-do-cancer-de-mama-no-brasil-sintese-de-dados-dos-sistemas-de-informacao>
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians [Internet]. 2018 Sep 12

[cited 2020 Sep 29];68(6):394–424. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30207593/> doi: 10.3322/caac.21492

4. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International Journal of Cancer* [Internet]. 2018 Dec 6 [cited 2021 Jan 28];144(8):1941–53. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30350310/> doi: 10.1002/ijc.31937

5. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* [Internet]. 2017 Jan [cited 2020 Sep 30];67(1):7–30. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28055103/> doi: 10.3322/caac.21387

6. (BRASIL, 2018) BRASIL. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Estimativas para o ano de 2018 das taxas brutas e ajustadas de incidência por 100 mil habitantes e de número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária (Nordeste). ESTIMATIVA I 2018 Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, p. 73, 2018. 30/09/2020.

7. Gram IT, Park S-Y, Kolonel LN, Maskarinec G, Wilkens LR, Henderson BE, et al. Smoking and Risk of Breast Cancer in a Racially/Ethnically Diverse Population of Mainly Women Who Do Not Drink Alcohol. *American Journal of Epidemiology* [Internet]. 2015 Oct 22 [cited 2020 Sep 30];182(11):917–25. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26493265/> doi: 10.1093/aje/kwv092

8. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* [Internet]. 2015 Feb 4 [cited 2020

Sep 30];65(2):87–108. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25651787/>
doi: 10.3322/caac.21262

9. Pizot C, Boniol M, Mullie P, Koechlin A, Boniol M, Boyle P, et al. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *European Journal of Cancer* [Internet]. 2016 Jan [cited 2020 Sep 30];52:138–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26687833/> doi: 10.1016/j.ejca.2015.10.063

10. Kamińska M, Ciszewski T, Łopacka-Szatan K, Miotła P, Starosławska E. Breast cancer risk factors. *Prz Menopauzalny* [Internet]. 2015 [cited 2020 Sep 30];14(3):196–202. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26528110/> doi: 10.5114/pm.2015.54346.

11. Souza NHA, Falcão LMN, Nour GFA, Brito JO, Castro MM, Oliveira MS. Câncer de mama em mulheres jovens: estudo epidemiológico no nordeste brasileiro. *Sobral: Sanare* [Internet]. 2017 Jul/Dec [cited 2020 Sep 30];16(2):60-67. Available from: <https://sanare.emnuvens.com.br/sanare/article/view/1179> doi: <https://doi.org/10.36925/sanare.v16i2.1179>

12. Yoshinari STV, Yoshinari Júnior GH, Masson MV, Mello LF de. Vivência de mulheres frente ao câncer de mama: revisão da literatura brasileira / The experience of women facing breast cancer: a review of Brazilian scientific literature. *Revista Ciências em Saúde* [Internet]. 2017 Nov 23 [cited 2020 Sep 21];7(4):20–5. Available from: http://186.225.220.186:7474/ojs/index.php/rcsfmit_zero/article/view/707 doi: <https://doi.org/10.21876/rcsfmit.v7i4.707>

13. Inumaru LE, Silveira ÉA da, Naves MMV. Fatores de risco e de proteção para câncer de mama: uma revisão sistemática. *Cadernos de Saúde Pública* [Internet]. 2011 Jul [cited 2020 Sep 21];27(7):1259–70. Available from: <https://www.scielo.br/j/csp/a/ZbRRyNH4HRLXSbFNMms6RgM/?lang=pt> doi: <https://doi.org/10.1590/S0102-311X2011000700002>
14. Magalhães G, Brandão-Souza C, Fustinoni SM, Matos JC de, Schirmer J. Perfil clínico, sociodemográfico e epidemiológico da mulher com câncer de mama. *Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental Online* [Internet]. 2017 Apr 11 [cited 2020 Sep 21];9(2):473–9. Available from: <http://www.seer.unirio.br/cuidadofundamental/article/view/5445> doi: <https://doi.org/10.9789/2175-5361.2017.v9i2.473-479>
15. Global Cancer Data: GLOBOCAN 2018 | UICC [Internet]. Uicc.org. 2018 [cited 2021 Jul 14]. Available from: <https://www.uicc.org/news/global-cancer-data-globocan-2018>
16. GLOBOCAN 2020: New Global Cancer Data | UICC [Internet]. Uicc.org. 2020 [cited 2021 Jul 14]. Available from: <https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-global-cancer-data>
17. Bray F, International Agency For Research On Cancer, International Association Of Cancer Registries, World Health Organization. Planning and developing population-based cancer registration in low- and middle-income settings [document on Internet]. Lyon: Iarc (International Agency For Research On Cancer); 2014 [cited 2021 Jul 14];43. Available from: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Technical->

[Publications/Planning-And-Developing-Population-Based-Cancer-Registration-In-Low--And-Middle-Income-Settings-2014](#)

18. INCA, 2018 INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Estimativa 2018: Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2018.
19. BARROS et al., 2006 - BARROS, A. C. Genética, biologia molecular e carcinogênese mamária. Revista Brasileira de Mastologia, v. 16, n. 2, p. 81-88, 2006. Acesso em 30/09/2020.

Barros CA. Genética, biologia molecular e carcinogênese mamária. Rev bras mastologia. 2006 [cited 2020 Sep 30];16(2):81–8.
20. Polyak K, Weinberg RA. Transitions between epithelial and mesenchymal states: acquisition of malignant and stem cell traits. Nature Reviews Cancer [Internet]. 2009 Mar 5 [cited 2020 Sep 30];9(4):265–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19262571/> doi: 10.1038/nrc2620
21. Patterson RE, Rock CL, Kerr J, Natarajan L, Marshall SJ, Pakiz B, et al. Metabolism and Breast Cancer Risk: Frontiers in Research and Practice. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics [Internet]. 2013 Feb [cited 2020 Sep 30];113(2):288–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23127511/> doi: 10.1016/j.jand.2012.08.015
22. Anders CK, Hsu DS, Broadwater G, Acharya CR, Foekens JA, Zhang Y, et al. Young Age at Diagnosis Correlates With Worse Prognosis and Defines a Subset of Breast Cancers With Shared Patterns of Gene Expression. Journal of Clinical Oncology

[Internet]. 2008 Jul 10 [cited 2021 Jul 14];26(20):3324–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18612148/> doi: doi: 10.1200/JCO.2007.14.2471

23. Metcalfe K, Gershman S, Lynch HT, Ghadirian P, Tung N, Kim-Sing C, et al. Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. British Journal of Cancer [Internet]. 2011 Apr [cited 2021 Jul 14];104(9):1384–92. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3101934/> doi: 10.1038/bjc.2011.120

24. Couch FJ, Shimelis H, Hu C, Hart SN, Polley EC, Na J, et al. Associations Between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and Breast Cancer. JAMA Oncology [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2021 Jul 14];3(9):1190. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28418444/> doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0424

25. NYE et al., 2020 - NYE, L.; BREWER, Breast Cancer. T.[Conn's Current Therapy](#). [Copyright © 2020 by Elsevier](#) p.1142-1146, 2020. Acesso em 30/09/2020.

26. Final Recommendation Statement: Breast Cancer: Screening | United States Preventive Services Taskforce [Internet]. Annals of Internal Medicine 2016 [cited 2020 Sep 30]. Available from: <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/document/RecommendationStatementFinal/breast-cancer-screening>

27. Cancer today [Internet]. Iarc.fr. 2020 [cited 2021 Jul 22]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/76-brazil-fact-sheets.pdf>

28. Alagoas e Maceió - estimativa dos casos novos [Internet]. INCA - Instituto Nacional de Câncer. 2019 [cited 2021 Jul 22]. Available from: <https://www.inca.gov.br/estimativa/estado-capital/alagoas-maceio>
29. Pashayan N, Antoniou AC, Ivanus U, Esserman LJ, Easton DF, French D, et al. Personalized early detection and prevention of breast cancer: ENVISION consensus statement. *Nature Reviews Clinical Oncology* [Internet]. 2020 Jun 18 [cited 2021 Jul 22];17(11):687–705. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7567644/> doi: [10.1038/s41571-020-0388-9](https://doi.org/10.1038/s41571-020-0388-9)
30. Dong J, Qin L. Education level and breast cancer incidence: a meta-analysis of cohort studies. *Menopause*. 2020 Jan [cited 2021 Aug 22];27(1):113-118. Available from: https://journals.lww.com/menopausejournal/Abstract/2020/01000/Education_level_and_breast_cancer_incidence_a.18.aspx doi: 10.1097/GME.0000000000001425
31. Neto ABL, Farias MC, Vasconcelos NB, Xavier JA, Assunção ML, Ferreira HS. Prevalence of endothelial nitric oxide synthase (ENOS) gene G894T polymorphism and its association with hypertension: A population based study with Brazilian women. *Arch Med Sci Atherosclerotic Dis*. 2019;4:e63–73
32. Lira Neto AB, Farias MCO, Vasconcelos NBR, Xavier Jr AF, Assunção ML, Ferreira HS. Prevalence of endothelial nitric oxide synthase (ENOS) gene G894T polymorphism and its association with hypertension: a population-based study with Brazilian women. *Archives of Medical Science - Atherosclerotic Diseases* [Internet]. 2019 [cited 2021 Aug 22];4(1):63–73. Available

from:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6549039/doi:10.5114/amsad.2019.84539>

33. Kanadys W, Barańska A, Malm M, Błaszczuk A, Polz-Dacewicz M, Janiszewska M, Jędrych M. Use of Oral Contraceptives as a Potential Risk Factor for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies Up to 2010. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 [cited 2021 Oct 19]; 18(9):4638. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33925599/> doi: 10.3390/ijerph18094638.

6 CONCLUSÕES

- O perfil epidemiológico das pacientes oncológicas em tratamento para o câncer de mama de Alagoas revelou maior prevalência de pacientes com maior idade, maiores de 50 anos, casadas e com ensino fundamental.
- Quanto ao grupo controle, o perfil sociodemográfico das mulheres alagoanas foi de mulheres com prevalência na faixa etária entre 35 e 50 anos, casadas e com ensino superior.
- Quanto as variáveis modificáveis, o tabagismo foi mais frequente nos casos, enquanto o uso do anticoncepcional e a nuliparidade foram mais frequentes no grupo controle com diferença estatisticamente significativa.
- O tabagismo, o estado civil e a amamentação não foram associados ao câncer de mama na nossa população.
- A idade foi associada como principal fator de risco para o câncer de mama, enquanto a escolaridade e o uso de anticoncepcional foram achados como fatores de proteção.
- Quanto aos dados clínicos, percebemos que houve uma leve predominância dos estádios mais tardios nas mulheres abaixo de 50 anos. Houve predomínio do tipo histológico CDI em ambas as faixas etárias, assim como o subtipo histológico Luminal B. A cirurgia radical foi mais frequente na faixa etária < 50 anos.
- Houve uma correlação negativa entre subtipo histológico e a idade das pacientes, ou seja, quanto menor a idade pior o subtipo histológico.

7 LIMITAÇÕES E PERSPECTIVAS

Para execução do presente trabalho encontramos alguns fatores limitantes que dificultam o levantamento de dados de forma integral. Um deles foi o preenchimento de prontuários com dados incompletos, dificultando a análise de informações relevantes para o estudo. Outra barreira encontrada durante o período da coleta de dados, logo após a aprovação do comitê de ética, foi a suspensão dos atendimentos ambulatoriais devido a Pandemia da COVID-19, o que dificultou a abordagem das pacientes e o preenchimento dos questionários, a base para o nosso levantamento de dados clínico-epidemiológicos.

Como perspectiva, acreditamos que para garantir o atendimento integral dos casos de câncer de mama e reduzir sua mortalidade no estado de Alagoas, deve-se implementar uma política pública de controle capaz de ampliar e qualificar o rastreamento, tornando o diagnóstico precoce e o tratamento curativo possíveis em larga escala. Assim como, incentivar a mudança de hábitos das mulheres, de maneira geral, com o intuito de excluir os fatores de risco modificáveis.

Além disso, o ideal seria oferecer aconselhamento genético para as pacientes jovens (< 40 anos), com a disponibilidade de realização do painel genético destas pacientes, identificando a necessidade da profilaxia de recidiva local e contralateral (seja com cirurgia ou com medicação e rastreio mais curto), permitindo assim a programação ideal do seu tratamento.

8 REFERÊNCIAS

1. INCA 2020 – INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2020.
2. BRAY, 2018_ BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians, Hoboken, 68 (6): 394-424, Nov. 2018. Acesso em 29/09/2020
3. INCA 2019 – INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA. A situação do câncer de mama no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2019.
4. SIEGEL; MILLER; JEMAL, 2017 - SIEGEL, R. L.; MILLER, K. D.; JEMAL, A. Cancer Statistics, 2017. CA Cancer J Clin 2017; p. 67:7. 2017. Acesso em 30/09/2020.
5. BRASIL. INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER. Estimativas para o ano de 2018 das taxas brutas e ajustadas de incidência por 100 mil habitantes e de número de casos novos de câncer, segundo sexo e localização primária (Nordeste). ESTIMATIVA I 2018 Incidência de Câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, p. 73, 2018. 30/09/2020.
6. GRAM, I. T. et al. Smoking and Risk of Breast Cancer in a Racially/Ethnically Diverse Population of Mainly Women Who Do Not Drink Alcohol: The MEC Study. Am J Epidemiol, v. 182, p. 917, 2015. Acesso em 30/09/2020.
7. TORRE, L. A. et al. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin, p. 65:87, 2015. Acesso em 30/09/2020.
8. PIZOT, C. et al. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. Eur J Cancer; v. 52, p. 138. 2016. Acesso em 30/09/2020.FERLAY, 2018 Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.31937>. Acesso em 28/01/2021.
9. KAMINS M et al.,2015 - KAMINS M. et al. Breast Cancer Risk Factors. Review Paper. Prz Menopauzalny; 14(3): 196-202. 2015. Acesso em: 16/05/19. Acesso em 30/09/2020.American Cancer Society.2019.<https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/understanding-a-breast-cancer-diagnosis/stages-of-breast-cancer.html>. Acesso em 30/09/2020.
10. SOUZA, N. H.A. et al. Câncer de mama em mulheres jovens: estudo epidemiológico no nordeste brasileiro. sanare, Sobral, v.16 n.02,p.60-67, Jul./Dez. 2017. Acesso em 30/09/2020
11. BRAY, F. et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: a cancer journal for clinicians, Hoboken, 68 (6): 394-424, Nov. 2018. Acesso em 29/09/2020.
12. YOSHINARI, 2017 YOSHINARI, S.T.V et al. Vivência de mulheres frente ao câncer de mama: revisão da literatura brasileira. Revista Ciências em Saúde v7, n4, 2017. Acesso em 21/09/2020.
13. INUMARU, 2011 INUMARU, L.E. et al. Fatores de risco e de proteção para câncer de mama: uma revisão sistemática. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 27(7):1259-1270, jul, 2011. Acesso em 21/09/2020.
14. MAGALHÃES et al, 2017 MAGALHÃES, G. et al. Clinical, sociodemographic and epidemiological profile of woman with breast cancer. J. res.: fundam. care. online 2017. abr./jun. 9(2): 473-479. Acesso em 21/09/2020.

15. GLOBOCAN, 2018 <https://www.uicc.org/news/global-cancer-data-globocan-2018>
16. BRAY, F. et al. Planning and developing populations-based cancer registration in low-and middle-income settings. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2014.(IARC technical publication, n. 3)
17. BARROS et al., 2006 - BARROS, A. C. Genética, biologia molecular e carcinogênese mamária. Revista Brasileira de Mastologia, v. 16, n. 2, p. 81-88, 2006. Acesso em 30/09/2020.
18. POLYAK et al., 2009 - POLYAK, K.; WEINBERG RA: Transitions between epithelial and mesenchymal states: acquisition of malignant. Nature Reviews Cancer v.9, p.265–273, 2009. Acesso em 30/09/2020
19. PATTERSON et al.,2013 - PATTERSON, R.E. et al. Cheryl Metabolism and Breast Cancer Risk: Frontiers in Research and Practice.Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics, 2013-02-01, V. 113, Issue 2, p. 288-296, Copyright © 2013 Academy of Nutrition and Dietetics, 2013. Acesso em 30/09/2020
20. ANDERS et al., 2008 ANDERS C. K. et al. Young age at diagnosis correlates with worse prognosis and defines a subset of breast cancers with shared patterns of gene expression. Journal of Clinical Oncology, v. 26, n. 20, p. 3324-30, 2008.
21. METCALFE et al., 2011 - METCALFE, K. et al. Predictors of contralateral breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. British Journal of Cancer, v. 104, n. 9, p. 1384–1392, 2011
22. COUCH et al, 2017. COUCH F. J. et al. Associations Between Cancer Predisposition Testing Panel Genes and Breast Cancer. JAMA Oncol. 2017;3(9):1190-1196;
23. NYE et al., 2020 - NYE, L.; BREWER, Breast Cancer. T.Conn's Current Therapy, Copyright © 2020 by Elsevier p.1142-1146, 2020. Acesso em 30/09/2020
24. TORRE et al, 2015 - TORRE, L. A. et al. Global cancerstatistics, 2012. CA Cancer J Clin, p. 65:87, 2015. Acesso em 30/09/2020.
25. PIZOT et al., 2016 - PIZOT, C. et al. Physical activity, hormone replacement therapy and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. Eur J Cancer; v. 52, p. 138. 2016. Acesso em 30/09/2020.
26. SIU et al.,2016 - SIU, A.L. et al., Screening for Breast Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Annals of Internal Medicine. V. 164 (4), USPSTF website. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/breast-cancer-screening>. 2016. Acesso em 30/09/2020.

APÊNDICE

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



Você está sendo convidado (a) a participar do projeto de pesquisa: **Perfil epidemiológico, fatores de risco e prognósticos relacionados ao câncer de mama em pacientes de Alagoas**, das pesquisadoras **Prof. Dra Carolinne de Sales Marques e Myra Jurema da Rocha Leão**. A seguir, estão as informações com relação a sua participação neste projeto. Leia com atenção e converse com a equipe da pesquisa sobre quaisquer dúvidas.

1. OBJETIVO DA PESQUISA: Analisar o perfil epidemiológico de pacientes com câncer de mama, do estado de Alagoas, e investigar o envolvimento de fatores de risco e prognósticos associados com a doença.

2. IMPORTÂNCIA DA PESQUISA: A execução desse projeto de pesquisa servirá para uma melhor compreensão dos fatores que afetam a saúde das pessoas e ajudarão a elaborar políticas do governo dirigidas a melhorar o funcionamento da assistência e as condições de saúde da população brasileira.

3. RESULTADOS ESPERADOS: Espera-se encontrar fatores de risco modificáveis associados a maior ocorrência de neoplasia maligna da mama, assim como uma menor taxa ocorrência do câncer de mama como herança genética das gerações anteriores.

4. PERÍODO PARA COLETA DE DADOS: Os dados serão coletados pela equipe pesquisadora por um período de 12 meses, partir de Novembro de 2019 até Outubro de 2020.

5. METODOLOGIA E LOCAL DA PESQUISA: Será desenvolvido no estado de Alagoas, na Universidade Federal de Alagoas, envolvendo coleta de dados contidas nos prontuários e de amostras de sangue de pacientes atendidas com câncer de mama de seguimento ambulatorial atendidos nos últimos 5 anos no Hospital Universitário Professor Alberto Antunes e no hospital de Santa Casa de Misericórdia de Maceió. Dados adicionais em relação a hábitos de vida, do sono, e a aspectos psicossociais serão obtidos para os dois grupos, através da aplicação e preenchimento de questionários. Para as etapas experimentais será realizada a coleta do material biológico dos indivíduos (sangue periférico), como rotina já realizada durante o atendimento nos referidos hospitais. As amostras serão utilizadas para a investigação de biomarcadores sorológicos e genéticos, e essas etapas experimentais serão realizadas no Laboratório de Biologia Celular do ICBS, e no Laboratório de Biologia Molecular e Genética da UFAL-Arapiraca.

6. A SUA PARTICIPAÇÃO NA PESQUISA: O estudo incluirá tanto pacientes com diagnóstico de câncer de mama atendidos nesta instituição quanto indivíduos sem câncer de mama. Você poderá estar contribuindo com a nossa pesquisa através da sua disponibilização para coleta de informações (respondendo às perguntas do questionário e autorizando acesso ao seu prontuário). A entrevista irá

durar, aproximadamente, 5 minutos. A equipe fará algumas perguntas relacionadas sobre o seu estado de saúde atual, estado emocional, seus hábitos e problemas de saúde familiares. Na segunda parte da pesquisa, será solicitada a coleta de sangue, já dentro de uma programação normal de exames de rotina ambulatorial, para fazer um exame de sangue completo. Os materiais não utilizados serão descartados conforme a Legislação Sanitária.

7. INCÔMODOS E POSSÍVEIS RISCOS À SUA SAÚDE FÍSICA E/OU MENTAL: Com relação aos incômodos e riscos da pesquisa, conforme a Resolução 466/12, poderá haver a inibição/constrangimento do participante diante de um dos membros da equipe pesquisadora. Poderá haver quebra de sigilo da pesquisa (extravio de informações pessoais e confidenciais contidas em prontuários), o participante pode ficar em uma situação de não saber o que responder, acreditar ser perda de tempo contribuir com nossa pesquisa. Além dos riscos na coleta de sangue, que serão os habituais (dor local e/ou pequeno hematoma). Para evitar esses riscos faremos a codificação dos questionários, abordaremos as pacientes com bastante discrição, deixando-os bastante à vontade para responder as questões e, caso não aceitem, serão tratados com a mesma ética, respeitando sua autonomia e decisão própria. Ajudaremos também com sugestões de respostas caso fiquem na dúvida e desejem maiores informações sobre os questionamentos. A coleta de sangue será realizada por técnico de laboratório experiente para evitar maiores riscos. Caso ocorra qualquer prejuízo comprovado, físico, moral e/ou psíquico-emocional, o participante será indenizado pelo pesquisador responsável conforme decisão judicial.

8. BENEFÍCIOS ESPERADOS COM A PESQUISA PARA O PARTICIPANTE E SOCIEDADE: Todos os resultados serão analisados com o intuito de gerar e ampliar o conhecimento sobre o câncer de mama. Pretende-se investigar na população estudada uma possível associação entre os fatores de risco modificáveis para o câncer de mama e a identificação de biomarcadores como fatores prognósticos no sangue. Com seus resultados, as pacientes poderão receber orientações que visam melhorar a qualidade de vida durante o tratamento para a doença e despertar para investigação familiar pelo possível alto risco de outros casos na família. Os benefícios para a população, principalmente feminina, incluindo gerações seguintes da paciente, envolve o direcionamento de políticas públicas através da ampliação de possibilidades para os investimentos de ações governamentais e não governamentais embasados nestes dados para programas efetivos de prevenção do câncer de mama, e não apenas pelos exames de rastreamento.

9. ASSISTÊNCIA: em caso de necessidade, você poderá contar com a assistência médica específica, sendo responsável por ela a Dra Myra Jurema da Rocha Leão.

10. DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS: você será informado (a) do resultado final do projeto e sempre que desejar, serão fornecidos esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo.

11. BASES DA PARTICIPAÇÃO: A sua participação é voluntária e a recusa em autorizar a sua participação não acarretará quaisquer penalidades ou perda de benefícios aos quais tem direito, ou mudança no seu tratamento e acompanhamento médico nesta instituição. Você poderá retirar seu consentimento a qualquer momento sem qualquer prejuízo.

12. CONFIDENCIALIDADE: A sua participação será mantida em completo sigilo, todas as informações obtidas através dessa pesquisa serão confidenciais e serão usadas somente com fins

estatísticos, coletados e analisados em computador. Mesmo que estes dados sejam utilizados para propósitos de divulgação e/ou publicação científica, sua identidade permanecerá em sigilo.

13. CUSTOS: Não haverá quaisquer custos ou despesas pela sua participação nessa pesquisa. Também não receberá nenhum valor por sua participação.

14. POSSÍVEIS DANOS: Você será indenizado (a) por qualquer dano que venha a sofrer com a sua participação na pesquisa (nexo causal), conforme decisão judicial ou extra-judicial (Resolução CNS 466/12, item IV).

15. GARANTIA DE ESCLARECIMENTOS: A equipe pesquisadora explicou claramente o conteúdo destas informações e se colocou à disposição para sanar as dúvidas. Você receberá uma via do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado por todos.

Eu, tendo compreendido perfeitamente tudo o que me foi informado sobre a minha participação no mencionado estudo e estando consciente dos meus direitos, das minhas responsabilidades, dos riscos e dos benefícios que a minha participação implicam, concordo em dele participar e para isso eu DOU O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADO OU OBRIGADO.

Responsáveis pela pesquisa:

Pesquisadora/Coordenadora: Carolinne de Sales Marques

Pesquisadora: Myra Jurema da Rocha Leão

Universidade Federal de Alagoas – UFAL.

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas - FAMED

Campus A.C. Simões

Av. Lourival Melo Mota, s/n

Tabuleiro do Martins

CEP:57072-900

Maceió – AL

Tel: (82) 3214-1858, Cel: (82) 99382-3899 – Carolinne; (82) 9105-6619 – Myra.

E-mail: carolinne.marques@arapiraca.ufal.br

Contato de urgência: Prof. Dra Carolinne de Sales Marques

Universidade Federal de Alagoas – UFAL.

Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas - FAMED

Campus A.C. Simões

Av. Lourival Melo Mota, s/n

Tabuleiro do Martins

CEP:57072-900

Maceió – AL

Tel: (82) 3214-1858, Cel: (82) 99382-3899

ATENÇÃO: O Comitê de Ética da UFAL analisou e aprovou este projeto de pesquisa. Para obter mais informações a respeito deste projeto de pesquisa, informar ocorrências irregulares ou danosas durante a sua participação no estudo, dirija-se ao: Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Alagoas. Prédio do Centro de Interesse Comunitário (CIC), Térreo Campus A. C. Simões, Cidade Universitária. Telefone: 3214-1041 – Horário de Atendimento: das 8:00 as 12:00hs. E-mail: comitedeeticaufal@gmail.com

Assinatura ou impressão datiloscópica d(o,a) voluntári(o,a) ou responsável legal e rubricar as demais folhas	Nome e Assinatura do Pesquisador pelo estudo (Rubricar as demais páginas)

ANEXO A – Produção Científica

Artigo 1: Perfil clínico-epidemiológico e fatores de risco relacionados ao câncer de mama em pacientes de Alagoas: Um estudo transversal (submetido)

Número do manuscrito

Artigo original

Perfil clínico-epidemiológico e fatores de risco relacionados ao câncer de mama em pacientes de Alagoas, Nordeste do Brasil: Um estudo transversal

Clinical-epidemiological profile and risk factors related to breast cancer in patients from Alagoas, Northeastern Brazil: A cross-sectional study

Myra Jurema Rocha Leão

E-mail: myra.jurema.rocha.leao@gmail.com

Contribuição do autor: Análise estatística, Coleta de Dados, Conceitualização, Investigação, Metodologia, Redação - Preparação do original, Redação - Revisão e Edição, Validação, Visualização

Afiliação(ões): [1] - Universidade Federal de Alagoas, Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas - Maceió - Alagoas - Brasil

[2] - Santa Casa de Misericórdia de Maceió, Departamento de Cirurgia Oncológica - Maceió - Alagoas - Brasil

Artigo 2: Internações e Óbitos Hospitalares por Câncer de Mama Feminino no Estado de Alagoas no Período de 2009 a 2019: Análise Temporal e Distribuição Espacial

Descrição: Esse artigo faz parte de um projeto maior intitulado “Perfil epidemiológico, fatores de risco e prognósticos relacionados ao câncer de mama em pacientes de Alagoas” em que se enquadra também a presente dissertação. O artigo foi submetido à revista São Paulo Medical Journal, já se encontra aceito para publicação, e está em fase de revisão do inglês pela revista.

SPMJ-2021-0385.R1

<https://doi.org/10.1590/1516-3180.2021.0385.R1.23072021>

ORIGINAL ARTICLE

Temporal trend analysis of hospitalizations and in-hospital deaths due to female breast cancer in the state of Alagoas from 2009 to 2019: a cross-sectional study

Myra Jurema da Rocha Leão^I, Vitória Ingrid dos Santos Cardoso^{II}, Ayara Jhulia Palmeira Dantas Lima^{III}, Samilla Cristinny Santos^{IV}, Emmylly Maria Correia Ferro de Araújo^V, Karen da Costa Paixão^{VI}, Carlos Alberto de Carvalho Fraga^{VII}, Carlos Dornels Freire de Souza^{VIII}, Caroline de Sales Marques^{IX}

Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Arapiraca (AL), Brazil

Authors' indexing: Leão MJR, Cardoso VIS, Lima AJPD, Santos SC, Araújo EMCF, Paixão KC, Fraga CAC, Souza CDF, Sales-Marques C

^IMD, Physician and Master's Student, Department of Oncologic Surgery, Santa Casa de Misericórdia de Maceió, Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Arapiraca (AL), Brazil.

 <https://orcid.org/0000-0003-1782-5239>

Artigo 3: Lesões potencialmente malignas da região bucomaxilofacial

Research, Society and Development, v. 10, n. 4, eXX, 2021
(CC BY 4.0) | ISSN 2525-3409 | DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i4.XXXXX>

Lesões potencialmente malignas da região bucomaxilofacial

Potentially malignant lesions of the maxillofacial region

Lesiones potencialmente malignas de la región maxilofacial

Recebido: 00/01/2021 | Revisado: 00/03/2021 | Aceito: 00/04/2021 | Publicado: 10/04/2021

Resumo:

O carcinoma epidermóide oral (CEO) é o tipo mais comum de neoplasia maligna entre os tumores de cabeça e pescoço, correspondendo mais de 90% dos casos e, apesar dos avanços nas medidas terapêuticas, a maioria dos tumores são diagnosticada em estágio tardio da doença, resultando em um prognóstico ruim e baixas taxas de sobrevida. As desordens com potencial de Malignização (DPM) são anormalidades clínicas e histopatológicas, a nível celular, que podem assumir o caráter de tumor maligno, a qualquer tempo, porém podem permanecer estáveis por um considerável tempo. A literatura aponta que cerca de 80% de dos cânceres de boca são evoluções de DPM. Conhecer as lesões com potencial de malignização se torna importante, para diagnosticar precocemente o câncer de boca, melhorando no prognóstico e nas taxas de sobrevida. Diante do exposto, este estudo possui como objetivo revisar a literatura acerca das lesões com potencial de malignização, abordando suas principais características que possibilitam identifica-las. Para a construção deste artigo foi feito um levantamento bibliográfico nas bases de dados SciVerse Scopus, Scientific Eletronic Library Online (Scielo), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e U.S. National Library of Medicine (PUBMED). Foram selecionados artigos contemplados entre os anos de 2010 a 2021. Os resultados desta pesquisa despontam que existem quatro principais lesões com grande potencial em se tornar câncer de boca, sendo elas leucoplasia, eritroplasia, quelilite actínica e líquen plano oral.

Palavras-chave: Líquen Plano Bucal; Leucoplasia Bucal; Câncer Oral; Eritroplasia.

Artigo 4: Correlation between circadian rhythm related genes, type 2 diabetes, and cancer: insights from metanalysis of transcriptomics data

Outline

[Abstract](#)

[Keywords](#)

1. Introduction

2. Methods

3. Results

4. Discussion

[Ethics approval and consent to participate](#)

[CRediT authorship contribution statement](#)

[Declaration of competing interest](#)

[Appendix A. Supplementary data](#)

[References](#)

[Show full outline](#) 

Figures (13)



Molecular and Cellular Endocrinology

Volume 526, 15 April 2021, 111214



Correlation between circadian rhythm related genes, type 2 diabetes, and cancer: Insights from metanalysis of transcriptomics data

Thaysa Kelly Barbosa Vieira ^{a,1}, Myra Jurema da Rocha Leão ^{a,1}, Luciana Xavier Pereira ^a, Laryssa Cristina Alves da Silva ^a, Bruno Batista Pereira da Paz ^a, Ricardo Jansen Santos Ferreira ^a, Christiane Cavalcante Feitoza ^a, Ana Kelly Fernandes Duarte ^a, Amanda Karine Barros Ferreira Rodrigues ^a, Aline Cavalcanti de Queiroz ^a, Karol Fireman de Farias ^a, Bruna Del Vecchio Koike ^{b,2}, Carolinne de Sales Marques ^{a,2}, Carlos Alberto de Carvalho Fraga ^{a,2} 

[Show more](#) 

[+ Add to Mendeley](#)  [Share](#)  [Cite](#)

<https://doi.org/10.1016/j.mce.2021.111214>

[Get rights and content](#)

ANEXO B Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: PERFIL EPIDEMIOLÓGICO, FATORES DE RISCO E PROGNÓSTICOS RELACIONADOS AO CÂNCER DE MAMA EM PACIENTES DE ALAGOAS

Pesquisador: Caroline de Sales Marques

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 21871019.0.0000.5013

Instituição Proponente: Universidade Federal de Alagoas (campus Arapiraca)

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.775.018

Apresentação do Projeto:

O presente projeto propõe conhecer o perfil clínico-epidemiológico e os principais fatores de risco e prognósticos envolvendo pacientes de alagoas com câncer de mama, as quais serão recrutadas a partir de seguimento ambulatorial (pacientes já em acompanhamento e diagnóstico) para o câncer de mama nos dois maiores centros de tratamento para o câncer no estado de Alagoas (Santa Casa de Misericórdia de Maceió e Hospital Universitário Professor Alberto Antunes), diagnosticadas nos últimos cinco anos. As informações epidemiológicas serão obtidas através dos prontuários, enquanto informações adicionais a respeito dos hábitos comportamentais e fatores ambientais serão obtidas através da aplicação de formulário (mediante a leitura e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido). Serão investigados marcadores moleculares para o carcinoma mamário, através da obtenção de amostras biológicas das pacientes e pesquisa de genes ou proteínas que estejam relacionados com o desfecho (expressão gênica e quantificação por ELISA). Assim, pretende-se caracterizar o perfil epidemiológico do câncer de mama no estado de Alagoas, contribuindo para estratégias de intervenção em saúde direcionadas à prevenção da mesma. Espera-se identificar os principais fatores de risco modificáveis relacionados ao câncer de mama, influenciando para que a doença seja clinicamente evitável, ou menos mórbida quando abordada sob outra perspectiva. O estudo poderá contribuir

Endereço: Av. Lourival Melo Neto, s/n - Campus A. C. Simões,
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 57.072-900
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 **E-mail:** comitedeeticaufal@gmail.com

Continuação do Parecer: 3.775.018

para expandir os conhecimentos epidemiológicos e moleculares sobre o câncer de mama e melhorar as políticas e programas de prevenção e diagnóstico precoce do câncer de mama em Alagoas, beneficiando toda a sociedade.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Geral

Analisar o perfil epidemiológico das pacientes oncológicas em tratamento para o câncer de mama no estado de Alagoas, e investigar o envolvimento de fatores de risco e prognósticos associados com a doença.

Objetivos específicos:

1. Avaliar o perfil sócio demográfico das pacientes oncológicas em tratamento para o câncer de mama de Alagoas;
2. Identificar os fatores de risco modificáveis relacionados com a neoplasia maligna de mama presentes nessa população;
3. Investigar marcadores moleculares relacionados com a doença;
4. Avaliar a influência de fatores genéticos associados com a manifestação da doença;
5. Avaliar a influência do status emocional e do ciclo circadiano dos pacientes no desfecho da doença;
6. Investigar a influência da cirurgia radical (mastectomia total) no perfil psicossocial e na qualidade de vida dos pacientes.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Benefícios da pesquisa: Os benefícios da pesquisa resultantes da análise dos dados obtidos, permitirá gerar e ampliar o conhecimento sobre o perfil epidemiológico do câncer de mama em Alagoas, como a identificação de fatores de risco modificáveis para o câncer de mama, possibilitando à população ações e intervenções de prevenção à doença. A identificação de biomarcadores sorológicos e genéticos beneficiará os pacientes através da sua possível utilização como marcador prognóstico para o agravamento da doença. Pacientes poderão receber orientações que visam melhorar a qualidade de vida durante o tratamento para a doença, reduzir as chances de recidiva da doença e despertar para investigação familiar pelo alto risco de outros

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n - Campus A - C. Simões,
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 57.072-900
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 **E-mail:** comitedeeticaufal@gmail.com

Continuação do Parecer: 3.775.018

casos na família. A população e suas gerações seguintes, principalmente feminina, será beneficiada com os achados desta pesquisa pois serão indicadas possibilidades para os investimentos de ações governamentais e não governamentais para programas efetivos de prevenção do câncer de mama (como ofertar o teste genético nos casos selecionados, assim como a cirurgia profilática e /ou o uso de bloqueadores hormonais), e não através apenas dos exames de rastreamento. Para a comunidade científica os benefícios mostram-se interessantes, visto que ainda não foi realizado nenhum estudo semelhante na população alagoana.

Riscos associados a pesquisa: Os riscos à saúde física e mental são mínimos, considerando que as perguntas estarão relacionadas a questões socioeconômica e demográfica, alimentar e avaliação de saúde no acompanhamento das intervenções, respeitando a Resolução 466/12. Todas as atividades relacionadas a amostras biológicas e intervenções serão realizadas utilizando as boas práticas. O acesso ao prontuário do paciente contém informações pessoais e

sigilosas, e a exposição dessas informações poderá ser constrangedora para os participantes da pesquisa, assim, a confidencialidade dos participantes será mantida, de forma que, em nenhum momento haverá a possibilidade de correlação entre os dados e os respectivos participantes da pesquisa. Os riscos da coleta de sangue podem incluir desmaio, dor e/ou hematoma (mancha roxa na pele). Raramente pode haver um pequeno coágulo sanguíneo ou infecção no local da picada da agulha. Os riscos serão minimizados pela equipe médica que dará todo o suporte para a execução do projeto. Os médicos e enfermeiros participantes do projeto possuem treinamento de alto padrão para minimização dos prováveis riscos e efeitos adversos. Todo e qualquer risco será custeado pelo pesquisador responsável pelo projeto de pesquisa. Por conseguinte, de acordo com a resolução CNS 466/12, o presente estudo pode acarretar incômodo mínimo, como inibição e/ou constrangimento diante da equipe pesquisadora, mas sem representar nenhum tipo de risco à saúde dos envolvidos ou à sociedade.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto seguiu as orientações realizando alterações, tanto no corpo do projeto quanto nos termos de apresentação obrigatória (TCLE e Termo de Publicização) tornando-o em condições de realização, claramente definido em termos metodológicos e logísticos, caracterizando exequibilidade na proposta. Projeto de grande relevância

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos apresentam-se adequados, contemplando as exigências das resoluções 196/96 e

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n - Campus A - C. Simões,
Bairro: Cidade Universitária CEP: 57.073-900
UF: AL Município: MACEIO
Telefone: (82)3214-1241 E-mail: comitedeeticaufal@gmail.com

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS



Continuação do Parecer: 3.775.018

466/12.

Recomendações:

Recomenda-se informar no TCLE que a pesquisa somente será iniciada após aprovação deste CEP (No projeto já se encontra contemplado)

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Pesquisa sem óbices éticos.

Considerações Finais a critério do CEP:

Protocolo Aprovado

Prezado (a) Pesquisador (a), lembre-se que, segundo a Res. CNS 466/12 e sua complementar 510/2016:

O participante da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado e deve receber cópia do TCLE, na íntegra, assinado e rubricado pelo (a) pesquisador (a) e pelo (a) participante, a não ser em estudo com autorização de declínio;

V.Sª. deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade por este CEP, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata;

O CEP deve ser imediatamente informado de todos os fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo. É responsabilidade do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas a evento adverso ocorrido e enviar notificação a este CEP e, em casos pertinentes, à ANVISA;

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial;

Seus relatórios parciais e final devem ser apresentados a este CEP, inicialmente após o prazo determinado no seu cronograma e ao término do estudo. A falta de envio de, pelo menos, o relatório final da pesquisa implicará em não recebimento de um próximo protocolo de pesquisa de vossa autoria.

O cronograma previsto para a pesquisa será executado caso o projeto seja APROVADO pelo Sistema CEP/CONEP, conforme Carta Circular nº. 061/2012/CONEP/CNS/GB/MS (Brasília-DF, 04

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n - Campus A - C. Síndea,

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 57.072-900

UF: AL

Município: MACEIO

Telefone: (32)3214-1041

E-mail: comitedeticasufal@gmail.com

Continuação do Parecer: 3.775.018

de maio de 2012).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1401900.pdf	19/11/2019 15:15:23		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_CEP_191119.pdf	19/11/2019 15:12:58	Carolinne de Sales Marques	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_Publicizacao_Destinacao_1 91119.pdf	19/11/2019 15:12:45	Carolinne de Sales Marques	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_CA_Mama_191119.pdf	19/11/2019 15:11:29	Carolinne de Sales Marques	Aceito
Outros	Carta_Resposta_Parecer_CEP_191119. pdf	19/11/2019 15:11:10	Carolinne de Sales Marques	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_Anuencia_HUPPA.pdf	24/09/2019 16:18:16	Carolinne de Sales Marques	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_Anuencia_SCMM.pdf	24/09/2019 16:17:27	Carolinne de Sales Marques	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	DECLARACAO_INFRAESTRUTURA_IC BS.pdf	24/09/2019 16:16:05	Carolinne de Sales Marques	Aceito
Orcamento	Orcamento_CA_Mama_250719.pdf	25/07/2019 15:20:24	Carolinne de Sales Marques	Aceito
Cronograma	Cronograma_Projeto_CA_Mama_25071 9.pdf	25/07/2019 15:18:18	Carolinne de Sales Marques	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_Rosto_Projeto_CA_Mama.pdf	25/07/2019 14:52:27	Carolinne de Sales Marques	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n - Campus A - C. Simões,

Bairro: Cidade Universitária

CEP: 57.072-900

UF: AL

Município: MACEIO

Telefone: (82)3214-1041

E-mail: comitedeticacufal@gmail.com

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS



Continuação do Parecer: 3.775.018

MACEIO, 16 de Dezembro de 2019

Assinado por:

CAMILA MARIA BEDER RIBEIRO GIRISH PANJWANI
(Coordenador(a))

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n - Campus A - C. Simões,
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 57.072-900
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (52)3214-1041 **E-mail:** comitedeeticaufal@gmail.com

Página 06 de 08

ANEXO C – Questionário físico para o grupo de casos

*PERFIL EPIDEMIOLÓGICO E FATORES DE RISCO RELACIONADOS AO CÂNCER DE MAMA
EM ALAGOANAS*

Nome: _____

DN: ____/____/____

Idade: _____ anos

Estado Civil: () Solteiro ()

Casado

Escolaridade () Analfabeto () 1º grau (ensino fundamental)

() 2º grau (ensino médio)

() 3º grau (ensino superior)

Procedência (Bairro/cidade) : _____

Antecedentes Pessoais

Tabagismo : () S () N

Etilismo : () S () N

TRH : () S () N

ACHO : () S () N
() N

Nuliparidade : () S () N

Amamentação : () S

Sedentarismo : () S () N

Cronotipo: Matutino () Vespertino ()

Distúrbio de ansiedade/depressão/uso de antipsicótico: () S () N

Doença maligna prévia : () S () N
() N

Doença maligna da mama prévia : () S () N

Doença benigna da mama prévia : () S () N

Antecedentes familiares para parentes de 1º grau

() Desconhece

() 2 ou mais parentes com câncer de mama

() 1 homem com câncer de mama

() 1 parente câncer de ovário

() outros _____

Dados clínicos

Peso: _____ Kg//Altura: _____ m// IMC: _____ Kg/m2

Lateralidade: () D () E

Tipo Histológico () CDI () outro _____

Estadimento Clínico: () I () II a () IIb () IIIa () IIIb () IV

Neoadjuvância: () S () N Resposta: () Completa () Parcial () Não

Cirurgia Radical () Cirurgia Conservadora () PLS ()

LHP: _____

Imunohistoquímica:

Não tem () RE() RP() Her2 () Ki 67() p 53()

Classificação Luminal A () Luminal B() Basalóide () Triplo negativo () Her 2 ()

Adjuvância : () S () N RXT : () S () N

ANEXO D – Questionário Digital para o grupo controle

**GRUPO CONTROLE DE MULHERES QUE NÃO TIVERAM HISTÓRIA PESSOAL DE CÂNCER DE
MAMA**

Nome:

DN:_____/_____/____ Idade:_____anos

Estado Civil: () Solteiro () Casado () Divorciado () Viúvo

Escolaridade : () Analfabeto () 1° grau (ensino fundamental)
() 2° grau (ensino médio) () 3° grau (ensino superior)

Procedência (Bairro/cidade):_____

Aceita participar voluntariamente da pesquisa:

- a. Sim
- b. Não

1. Tem história pessoal de câncer?

- a. Sim
- b. Não

2. Tem história de câncer na família?

- a. Sim
- b. Não

3. Qual seu peso e altura?

- a. _____Kg
- b. _____m

4. Fuma ou já fumou?

- a. Sim
- b. Não

5. Bebe ou já bebeu?

- a. Sim
- b. Não

6. Faz ou já fez uso de anticoncepcional hormonal?

- a. Sim
- b. Não

7. Já fez reposição hormonal?

- a. Sim
- b. Não

8. Tem filhos?
 - a. Sim
 - b. Não
9. Amamentou?
 - a. Sim
 - b. Não
10. Sofre ou já sofreu de depressão?
 - a. Sim
 - b. Não
11. Sofre ou já sofreu de ansiedade?
 - a. Sim
 - b. Não
12. Pratica alguma atividade física, mínimo 150 min/sem?
 - a. Sim
 - b. Não