

FATORES DE RISCO E DE PROTEÇÃO PARA CÂNCER DE MAMA NA MULHER

Viviane Batistas Szeremeta Bellini¹, Cristiane dos Santos¹, Gleidson Brandão Oselame^{1,2}

RESUMO

O câncer de mama é uma doença crônica e degenerativa que se caracteriza por um longo período de latência sem apresentar sintomas e sua etiologia pode estar associada a diversos fatores de risco e de proteção. O objetivo do presente estudo é apresentar os fatores de risco e de proteção para o câncer de mama feminino que mais se destacam na literatura científica. Trata-se de um estudo de revisão, desenvolvido inicialmente na base de dados *SciELO* pelo descritor "câncer de mama", em todos os índices, durante os dias 11 e 12 de março de 2012. Foram encontrados 509 artigos, dos quais, lidos os resumos, foram selecionados inicialmente 40 artigos que junto com suas referências, compuseram o *corpus* da revisão. Observou-se que os fatores (terapia de reposição hormonal, idade, menarca precoce, aleitamento materno, fator genético e menopausa tardia), figuraram em mais de 25% dos trabalhos analisados. Conclui-se que diversos fatores podem ser considerados como protetores ou de risco, de acordo com o estilo de vida adotado pelas mulheres.

Palavras-chave: Neoplasias da Mama; Fatores de Risco; Prevenção Primária.

ABSTRACT

Breast cancer is a chronic degenerative disease that is characterized by a long latency period without symptoms, and its etiology may be associated with several risk and protective factors. The aim of this study was to analyze risk and protection factors for female breast cancer that stand out most in the scientific literature. This is a review study, initially developed in the SciELO database descriptor for "breast cancer" at all levels during the March 11th and 12th 2012. We found 509 articles, of which, read the abstracts, and were initially selected 40 articles that, together with their references, composed the corpus of the review. It was observed that the factors Hormone replacement therapy, age, early menarche, breastfeeding, late menopause and Genetic Factor featured in more than 25% of the studies analyzed. It is concluded that several factors may be considered as protective or risk, according to the lifestyle adopted by women.

Keywords: Breast Neoplasms; Risk Factors; Primary Prevention.

1. Centro Universitário Campos de Andrade, Curitiba-PR.

2. Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR). E-mail: gospelame@ics.curitiba.pr.gov.br

INTRODUÇÃO

A população mundial está vivenciando uma importante mudança demográfica com o seu envelhecimento¹, conseqüentemente, as doenças que mais acometem esta faixa etária são cada vez mais prevalentes. Entre essas está o câncer, uma doença que possui como um dos principais fatores de risco a própria idade².

A incidência do câncer de mama aumenta com a idade², sendo esta o segundo principal fator de risco para o desenvolvimento da doença, perdendo somente para o sexo feminino, principal fator³.

Outros fatores de risco podem induzir o desenvolvimento desta patologia como: terapia de reposição hormonal (TRH), densidade mamográfica, fatores genéticos, doença benigna de mama, menarca precoce, nuliparidade, gestação retardada, o não aleitamento materno, menopausa tardia, atividade física, estatura, distribuição de gordura corporal, fatores alimentares, ingestão de álcool, tabagismo, fator étnico e socioeconômico³.

O câncer de mama é uma doença crônica e degenerativa que se caracteriza por um longo período de latência sem apresentar sintomas, e sua etiologia pode estar associada a fatores de riscos ambientais⁴. Segundo o Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), o câncer de mama é a terceira maior doença que acomete mulheres, com estimativas de aproximadamente 52.680 novos casos para o ano de 2012 e 2013⁵. Comumente acomete mulheres na faixa etária de 45 a 65 anos, sendo que sua curva de incidência apresenta-se em dois picos, aos 50 e aos 70 anos⁶. Quando se apresenta em mulheres de faixa etária mais baixa, o grau de agressividade é maior, e as taxas de metástases e recorrência local são elevadíssimas⁷.

É neste contexto que o câncer mamário apresenta um elevado coeficiente de mortalidade na população acometida⁸ com aproximadamente 12.852 óbitos, sendo 147 homens e 12.705 mulheres (2010)⁹; fato este que torna esta comorbidade de suma importância não somente para a saúde pública do Brasil, mas a nível mundial¹⁰.

Destarte é de suma importância que os serviços de saúde e profissionais desta área atualizem-se a respeito dos fatores de risco e de proteção, para que estes possam ser disseminados na população por eles assistida⁴.

Desta forma, a prevenção deve ser compreendida como toda e qualquer ação

que impeça o surgimento de uma condição mórbida, seja ela em uma pessoa ou população e caso ocorra, seja de forma mais branda. Neste sentido a prevenção pode ser classificada em primária, quando atua sobre os fatores de risco potencialmente modificáveis, e secundária, quando atua de maneira precoce em termos de diagnóstico e tratamento, ou seja, a prevenção deve ser considerada como melhor forma de combate para o câncer de mama⁴.

Neste sentido, o presente estudo teve por objetivo apresentar os fatores de risco e de proteção para o câncer de mama feminino que mais se destacaram nas literaturas científicas.

MATERIAL E MÉTODOS

Tratou-se de um estudo de revisão literária, desenvolvido inicialmente na base de dados *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) com buscas utilizando-se o descritor “câncer de mama”, em todos os índices, durante os dias 11 e 12 de março de 2012.

Após o resultado da busca, foram lidos todos os resumos para selecionar os artigos que apresentavam informações relevantes a presente revisão. Feita a seleção do material, procedeu-se a leitura integrativa e criteriosa de todos os trabalhos, o que permitiu uma primeira estruturação do texto. Entretanto, percebeu-se a necessidade de aprofundar o conhecimento sobre determinados fatores, e por isso, recorreu-se também a diversas referências utilizadas pelos trabalhos que inicialmente haviam sido selecionados e às informações disponibilizadas pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA).

RESULTADOS

Foram encontrados 509 artigos, dos quais, lidos os resumos, foram selecionados inicialmente 31 artigos, dos quais foram lidos na íntegra para a identificação dos principais fatores de risco e de proteção para o câncer de mama feminino. A Tabela 1 apresenta a frequência de citações de cada fator de risco.

Tabela 1. Freqüência de citações dos fatores de risco e de proteção ao câncer de mama feminino em 31 artigos da base de dados SciELO (março de 2012).

Fator de risco ou proteção	Número de citações
Terapia de reposição hormonal	20 vezes
Idade	13 vezes
Menarca precoce	12 vezes
Aleitamento materno	11 vezes
Fator Genético	11 vezes
Menopausa tardia	10 vezes
Hábitos alimentares	09 vezes
Distribuição de gordura corporal	08 vezes
Primiparidade tardia	08 vezes
Nuliparidade	07 vezes
Álcool	06 vezes
Fator socioeconômico	05 vezes
Fumo	05 vezes
Densidade mamográfica	04 vezes
Fator emocional	03 vezes
Fator étnico	02 vezes
Doenças benignas de mama	02 vezes
Atividade física	02 vezes
Estatura	01 vez

Observou-se que os fatores terapia de reposição hormonal, idade, menarca precoce, aleitamento materno, fator genético e menopausa tardia figuraram em mais de 25% dos trabalhos analisados.

DISCUSSÃO

O texto a seguir apresenta a discussão dos fatores apresentados na Tabela 1 na sequência decrescente do número de citações. Exceto a idade, que está citada associada aos outros fatores de risco ao longo de nossa revisão.

Terapia de reposição hormonal (TRH)

A TRH vem sendo utilizada a mais de seis décadas¹¹, a fim de substituir a deficiência hormonal que ocasiona perda óssea e os seguintes sintomas vasomotores da menopausa: fogachos, pele seca, secura vaginal, diminuição da libido, alteração do sono¹², sintomas estes que em grau moderado e grave, atingem cerca de 12,5% da população feminina na menopausa¹³.

Em nível mundial estes sintomas são evidentes em 72 milhões de pessoas. No Brasil, acomete dois milhões de brasileiras¹³. Este tema (TRH), ganhou realce em 2002, quando a *Women's Health Initiative Study Group* (WHI) em estudo randomizado, duplo-cego, com delineamento de 8,5 anos em mulheres na pós-menopausa, com uso contínuo do estrogênio equino conjugado em associação ao medroxiprogesterona. No entanto, devido aos resultados, houve a necessidade da interrupção da pesquisa em apenas 5,2 anos devido ao aumento da incidência de câncer de mama, atribuindo ao uso de TRH a oito casos para cada 10.000 mulheres ano¹².

Em 2003, Nahas et al.¹² analisou os dados da pesquisa da WHI em relação as características tumorais e mamográficas. Constatou-se que as 8.506 mulheres em uso dos fármacos contínuos apresentaram 49 casos a mais de carcinomas invasivos que as tratadas com placebo, e que estes carcinomas histologicamente eram similares ao tipo e grau. Ainda sugeriram que a terapia de reposição hormonal (estrogênio e progesterona), além de induzir o crescimento de células tumorais na mama, dificulta a sensibilidade mamográfica¹².

No mesmo ano, a Agência Norte-americana de Regulamentação recomendou o não uso da associação estrógenos/progesterona na prevenção de doenças cardíacas, e que em doses pequenas e após pesar riscos e benefícios, poderia ser utilizada para aliviar os sintomas da menopausa. Em 2004, a WHI encerrou outro

braço do estudo por constatar que a terapia com estrogênio isolado não prevenia patologias cardíacas, mas que sim elevava o risco de derrame cerebral. Num passado recente (década de 1990), o uso contínuo do estrogênio terapia prejudicou mulheres saudáveis no mundo inteiro¹³.

Entretanto, estudos recentes indicam que as usuárias de terapia hormonal desenvolvem tumores menores, histologicamente favoráveis e com menores taxas de linfonodos positivos, e que a frequência de receptores para estrogênio indicam melhor prognóstico¹².

Os progestagênicos usados tanto em TRH quanto em contraceptivos orais podem desequilibrar a relação estrogênio/androgênio, resultando em estrogênios não antagonizados, e que este tipo de hormônio circulante induziria maior proliferação mamária, conseqüentemente aumentava o risco para o desenvolvimento da neoplasia. Estudos clínicos com o uso do fármaco flutamida, as mulheres apresentaram inativação dos receptores androgênicos, e como resposta tiveram maior proliferação do epitélio mamário, gigantomastia e risco elevado da neoplasia¹⁴.

De fato estudos experimentais relataram que os androgênios ocupam tanto os receptores de estrogênio/androgênio e desta forma os estrogênios não conseguem atuar no parênquima mamário, e que estes androgênios promoveriam em células cancerígenas a redução da expressão proto-oncogenese do bcl-2, que se relaciona com a destruição celular programada¹⁴.

Dados clínicos demonstram que as condições endócrinas moduladas pela função ovariana associada à menarca precoce, menopausa tardia e utilização de TRH causam aumento de produção de esteróides sexuais e assim aumentam o risco para o desenvolvimento de câncer¹⁵. Em um grupo de mulheres de 50 a 69 anos, devido à redução da terapia hormonal, subitamente ocorreu diminuição da incidência de casos de neoplasia mamaria entre os anos de 2002 e 2003¹⁵. Assim, o fator idade destaca-se como segundo principal fator de risco para ocorrência do câncer de mama^{2,3}.

E neste contexto estudos evidenciaram que a estrogênio terapia não induz o desenvolvimento de câncer de mama, porém, atua como promotor no crescimento de tumores pré-existentes, relacionando-se assim ao aumento da incidência em usuárias¹⁶.

Desta forma, mesmo que a TRH ocasione alívio dos sintomas vasomotores

em curto prazo, e que a longo prazo previna fraturas decorrentes de perda óssea e câncer de colo retal, o risco de doenças cardiovasculares e câncer de mama devem ser considerados¹⁷. Fato este que sugere que estas usuárias devam ser mais assistidas, selecionadas e rastreadas com maior frequência, pois devido ao uso da reposição hormonal, estas pacientes apresentam aumento da densidade mamária, o que reduz a sensibilidade e especificidade mamográfica e retarda o diagnóstico¹².

Menarca precoce e menopausa tardia

Os eventos pautados pela ampliação da estimulação hormonal que acontecem com a menarca precoce e a menopausa tardia acarretam em estimulação estrogênica contínua induzindo proliferação de células da mama¹⁸.

Atualmente nos países ocidentais a menarca tem seu início antes dos 13 anos, e esta precocidade da primeira menstruação, o risco para câncer de mama é de 10 a 30% maior em comparação com meninas que tiveram a menarca em períodos mais tardios¹⁹.

Em um estudo de revisão, mulheres que apresentaram menopausa tardia, 55 anos ou mais, apresentaram risco de 50% a mais de vulnerabilidade ao carcinoma mamário comparadas aos 30% de chances a menos de risco das que cessaram seu período menstrual aos 45 anos¹⁹. Cerca de 80% dos casos desta patologia ocorrem em mulheres com mais de 50 anos e apenas 2 a 5% dos casos incidem em mulheres muito jovens (idade ≤ 35 anos)⁷.

A menarca precoce e a menopausa tardia são consideradas como risco para a neoplasia mamária por aumentarem a vida reprodutiva da mulher com estimulação ovariana hormonal contínua, aumentando as chances de deformação celular, o que as tornam mais suscetíveis a ação de substâncias carcinogênicas¹⁸.

Aleitamento materno

A amamentação apresenta relação positiva tanto para o não desenvolvimento de câncer de mama, quanto para câncer de ovário, osteoporose, fraturas ósseas e retorno precoce do peso gestacional²⁰.

Muitas controvérsias literais existem a respeito da proteção da amamentação

no câncer de mama, ou seja, se esta proteção acontece por toda vida reprodutiva ou se só na menopausa²⁰. Porém, em um estudo realizado pelo *World Cancer Research Fund* (WCRF) e *American Institute for Cancer Research* (AICR) esta prática é protetora na pré e pós-menopausa, sendo que estes achados foram confirmados por outros estudos²¹.

Segundo Inumaru et al.²¹, em um estudo de caso controle realizado na Índia, o ato de amamentar oferece efeito protetor somente na pré- menopausa e em mulheres que amamentaram por dois anos. Em outro estudo realizado em torno do aleitamento o efeito protetor foi elucidado como eficaz somente para neoplasias de mama ductais²¹.

Na Islândia, em pacientes de faixa etária menor que 40 anos, os meses de amamentação foram associados a menores chances de desenvolver câncer de mama, porém, em controvérsia um estudo realizado na China esta relação foi associada à pós-menopausa. Já para Rea²⁰ esse fator atua como protetor para o câncer de mama na pré e na pós-menopausa.

Em uma extensa revisão realizada em 50 mil mulheres com câncer em 30 países, demonstrou que este fator protetor foi responsável pela redução de 2/3 dos casos da neoplasia²⁰. A cada ano de aleitamento o risco de desenvolver câncer se reduz em 4,5%²². Em outro estudo a redução do risco foi de 4,3% a cada ano, e que um curto período ou até mesmo a não amamentação o risco aumenta para 84%²³.

E embora o aleitamento materno seja citado como fator de proteção em vários artigos²⁴, outro estudo relata que esta proteção pode estar associada à diferenciação celular, curta exposição a hormônios sexuais causada pelo período de amenorréia, desta forma, células que tenham sofrido algum dano no seu DNA sofrem apoptose epitelial, devido à intensa esfoliação do tecido mamário no período de amamentação²¹.

Fatores genéticos

São raros os casos de cânceres que se devem exclusivamente a fatores hereditários, familiares e étnicos, apesar de o fator genético exercer um importante papel na oncogênese²⁵. Muitos fatores de risco estão relacionados à neoplasia de mama, cita-se a menarca precoce, menopausa tardia, primeira gestação após os

trinta anos, nuliparidade, doenças mamárias e história familiar de câncer de mama. Outros fatores como a presença dos genes BRCA1 e BRCA2 também aumentam o risco para a ocorrência da neoplasia maligna de mama²².

Todos os cânceres mamários têm origem gênica. Acredita-se que 90% a 95% deles sejam esporádicos, ou seja, não familiares, e decorram de mutações somáticas durante a vida, e que 5% a 10% sejam hereditários²⁶. Embora ainda não conhecido totalmente o mecanismo causal do câncer de mama, a interação entre os fatores genéticos e ambientais exerce papel fundamental na etiologia e na evolução dos casos²⁷. Ao mesmo tempo, é conhecida a influência dos fatores genéticos, filhas de mães portadoras de câncer de mama apresentam um risco aumentado de desenvolver a doença se comparadas a mulheres sem relato de história familiar²⁷.

Atualmente, três genes têm sido apontados como principais no desenvolvimento do câncer hereditário de mama – o BRCA1, BRCA2 e o TP53. Esses genes são responsáveis por aproximadamente 5% de todos os casos²⁷. O gene BRCA1 participa da regulação do ciclo celular das células epiteliais da glândula mamária. Mutações no BRCA1 estão presentes em cerca de 80% dos casos de câncer de mama hereditário e a grande maioria dos carcinomas mamários é de ocorrência esporádica, ou seja, não-hereditário. Pacientes com mutação no BRCA1 apresentam menor tempo de sobrevida livre de doença e maior taxa de mortalidade, assim como maior tendência a bilateralidade²⁸.

Por outro lado, mulheres com mutação do gene BRCA2 têm um risco 85% de desenvolver câncer de mama antes dos 70 anos e um risco 27% de desenvolver câncer de ovário²⁹. Mutações no gene BRCA2 estão presentes em cerca de 10% das famílias com neoplasia de pâncreas e nas neoplasias de cólon, próstata, estômago, cabeça e pescoço, linfoma e melanoma²⁹.

O gene TP53, conhecido como gene supressor de tumor se liga especificamente ao DNA e age como fator de transcrição. Mutações neste gene, localizado no cromossomo 17, estão presentes em cerca de 50% dos cânceres humanos, sugerindo este gene é o alvo mais comum de alterações genéticas no processo neoplásico²⁷.

Hábitos alimentares

Os nutrientes encontrados nos alimentos podem promover proteção ou risco para a ocorrência de câncer de mama e outras doenças³⁰. Atualmente o alto consumo de gordura é considerado como fator de risco para a neoplasia de mama e a baixa ingestão de ômega 3, fibras alimentares e carboidratos complexos que são citados como fatores protetores ocorrem devidos a industrialização da sociedade²³.

Estudos recentes evidenciam que as dietas ricas em gordura animal, gordura trans e ácidos linolêicos, atuam como fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama¹⁹. No que se refere ao consumo de gordura animal, o excesso desse item na infância, em especial na adolescência, poderiam desencadear um possível estágio de carcinogênese endócrina, pois é na adolescência que se inicia o processo de divisão de células mamárias¹⁸.

Ácidos graxos trans encontrados em muitos alimentos como: margarinas, biscoitos e demais alimentos, prejudicam a função celular, tornando-se assim um fator de risco. Nos países ocidentais o excessivo consumo de ácido linolêico (Omega 6) tem sido considerado como base de indução e de metástases¹⁹.

Outros três estudos associam o consumo de ômega 3 (ácido linolênico) como fator protetor para esta malignidade. No primeiro estudo os metabólitos eicasonóides resultantes da degradação do ácido linolênico tiveram como resultado menor ação pró-inflamatória. No segundo foram elucidados inibidores potentes dos efeitos do ômega 6 e no último estudo este consumo estimulou a atividade das proteínas e enzimas que estão envolvidas no processo de sinalização intracelular e proliferação celular¹⁹. Embora um estudo realizado em 41.836 mulheres na faixa etária de 55 a 69 anos não associar proteção ao consumo de Omega 3¹⁹.

Ao que se refere o fator alimentar (gordura), vários estudiosos relatam que a gordura pode influenciar nos mais variados estágios (iniciação, promoção, latência, crescimento e metástases)¹⁹. Outro fator alimentar apontado como risco para câncer de mama foi à carne vermelha, que cozida em altas temperaturas, liberam aminas heterocíclicas, ou seja, mulheres que ingerem grandes quantidades desse alimento estão mais expostas a agentes mutagênicos e carcinogênicos¹⁹.

Em um estudo de caso-controle realizado em 734 mulheres, 352 casos e 382 controles, os efeitos ocasionados pela ingestão de carne vermelha, ou seja,

exposição às aminas heterocíclicas foi correlacionada como possível grande fator de risco para a neoplasia de mama¹⁹.

Ainda segundo sugere Cibeira e Guaragna¹⁹ o menor consumo de carne vermelha poderia reduzir o risco de câncer de mama e que o vegetarianismo poderia atuar como fator protetor para esta neoplasia. Em alguns estudos o elevado consumo de cereais, frutas, vegetais e gordura insaturada e reduzida ingestão de gordura saturada foram associados aos baixos valores de estrogênio na corrente sanguínea.

Embora em diversos estudos controversos, a ingestão destes alimentos não serem associados a fator de proteção para este tipo de câncer, há evidências de que o estilo de vida vegetariano atue como fator positivo contra o câncer de mama¹⁹.

Diante de todos estes fatores alimentares que foram citados como passíveis de proteção ou de risco para o câncer de mama, a Sociedade Americana de Câncer preconiza, para sua prevenção, limitar o consumo de carne vermelha, em especial as processadas e ricas em gordura. Sugere-se ainda dar preferência pelos grãos integrais ao invés dos grãos refinados e açúcares, e manter a manutenção do peso corporal¹⁹.

Distribuição de gordura corporal

De acordo com pesquisas realizadas pela WCRF e AICR, a distribuição de gordura em mulheres na pré-menopausa e pós-menopausa foi analisada em três formas distintas: gordura corporal, gordura abdominal e ganho de peso em idade adulta. A gordura corporal foi elucidada como fator de risco convincente para o câncer de mama, já a gordura abdominal e ganho de peso como prováveis fatores de risco para mulheres na pós-menopausa²¹.

Em outros estudos a obesidade geral foi medida pelo método de cálculo do índice de Massa Corpórea (IMC) e os resultados apresentaram aumento de risco para câncer de mama. Em um estudo de coorte realizado em mulheres na pós-menopausa, as variáveis antropométricas especialmente o IMC foram associadas a cânceres menos agressivos²¹.

O ganho de peso adquirido na pós-menopausa com o aumento da espessura da hipoderme promove o aumento dos níveis de estrogênio livres, aumento de

insulina e aumento do fator de crescimento. Estes componentes, anteriormente citados em associação aos fatores pró-inflamatórios estimulam a progressão do ciclo celular e inibem a apoptose²³.

Segundo Inumaru²¹ em um estudo de coorte que envolveu quase cem mil mulheres na pós-menopausa, o ganho de peso na vida adulta igual ou superior a 20Kg foi relatado como fator de risco para a neoplasia de mama. Resultado semelhante foi encontrado em outro grande estudo, com amostra de 1.277 casos e 1.160 controle em mulheres na pós-menopausa²¹.

Em recente estudo com duração de 16 anos, analisou-se a associação entre obesidade, sobrepeso e mortalidade. Seus resultados relataram um risco relativo de 2,12% em obesas comparadas a mulheres sem excesso de peso²³.

Segundo Feldem e Figueiredo²³ em estudo de coorte, evidenciou que para cada aumento de 10 cm na região da cintura relaciona-se diretamente com as taxas de mortalidade, e que a distribuição de gordura corporal é um fator de risco para câncer de mama e para tantas outras doenças.

Em outro estudo de coorte com uma amostra de 99.039 mulheres na pós-menopausa, a circunferência igual ou superior a 97 cm aumentou o risco para o desenvolvimento da neoplasia maligna de mama. Em mulheres com circunferência maior que 103 cm apresentaram 55% mais chances de desenvolver câncer mamário²¹.

Este risco foi evidenciado em mulheres com o mesmo estatus menopausal, porém, com circunferência de cintura (CC) superior a 85 cm²¹. Resultados semelhantes foram encontrados em um estudo de coorte realizado em 9.685 mulheres na pós menopausa²¹.

Segundo estimativas do Ministério da Saúde, cerca de 7% a 41% dos casos de cânceres possivelmente são atribuídas à obesidade e ao sobrepeso³¹. No entanto, outro estudo evidencia que sujeitos com obesidade abdominal estão mais propícios a desenvolver câncer de mama do que os com obesidade geral²³.

No que se referem à gordura corporal, alguns estudos clínicos randomizados elucidam que a redução de peso está ligada a diminuição de casos novos de câncer de mama em mulheres na menopausa³¹.

Primiparidade tardia e nuliparidade

Mulheres que nunca tiveram filhos (nulíparas) ou mulheres que tiveram sua primiparidade retardada, também apresentam risco para câncer de mama¹⁸. E dentro deste contexto, outros achados confirmam que mulheres com primiparidade tardia têm risco de 1,3 a 1,9 vezes maiores de desenvolver câncer de mama comparado a mulheres que tiveram filhos antes dos 20 anos e nulíparas²⁴.

No período de amenorreia lactacional o hormônio prolactina é secretado em grandes quantidades, desta forma o hipotálamo não secreta hormônio gonadotrófico, não ocorre estimulação de hormônio luteinizante para produção de folículos, nem produção de estrógeno e conseqüentemente a ovulação é inibida²⁰. Em mulheres com gestação precoce as células da mama tornam-se maduras e assim mais protegidas contra agentes cancerígenos¹⁸, ou seja, estas características reprodutivas se relacionam a exposição endógena acumulativa de estrógenos têm sido vastamente investigadas em diversos países desenvolvidos²⁴. No entanto, estas informações são escassas no Brasil, e em outros países em desenvolvimento²⁴.

Outros fatores

A ingestão de bebidas alcoólicas apresenta-se como grande fator de risco convincente na indução da neoplasia por ser uma substância cocarcinogênica, quando relacionadas a mulheres que pouco fizeram a ingestão de etanol³².

Em um estudo realizado em 2007 a ingestão de álcool foi associada como fator de risco positivo para o câncer de mama em mulheres indiferente do seu estado menopausal²¹. Em contrapartida, uma pequena dose de vinho todos os dias pode agir como fator de prevenção à neoplasia, entretanto, em controvérsia outro estudo relatou que o consumo de etanol independente do tipo de bebida, estimula o aumento do risco para a neoplasia²¹.

Na Itália, um estudo de caso controle mulheres que fizeram consumo e que nunca ingeriram esta substancia foram analisadas, e em seus resultados constatou-se que a ingestão de álcool igual ou superior 13,8g por dia aumentou o risco para câncer de mama, isto em comparação a mulheres que nunca fizeram uso de bebida. Entretanto, outros pesquisadores analisaram a mesma pesquisa e o efeito da bebida

nos receptores de estrogênio positivo e negativos, e o risco foi positivo somente para os receptores estrogênio positivo²¹. Em concordância com estes achados, estudos recentes (2007 e 2008) em análise de células humanas por meio de cultura *in vitro*, o etanol ocasionou atividade física somente em receptores de estrogênio positivo²¹.

Nos Estados Unidos, em um estudo de coorte com uma amostra de 38.454 mulheres o aumento do etanol para 10g/dia, consumido em um tipo de bebida específica (cerveja), ocasionou risco para o desenvolvimento de três tipos de cânceres distintos²¹. Em 2009, em um estudo coorte com amostra de 88.530 mulheres na pós-menopausa, segundo o tipo de bebida consumida e época da ingestão, foi verificado que um baixo consumo de bebida (5,6g/dia) apresenta risco para o câncer de mama²¹. Embora seguindo a mesma tendência de pesquisa, outros autores relatam que o risco da bebida não se acumula ao longo da vida, mais que o etanol indiferentemente do tipo de bebida em que se vincula ocasiona aumento para o risco de câncer de mama²¹.

Mulheres com menor poder aquisitivo possuem dificuldade de acesso gratuito a exames preventivos de mama e assim, torna-se um fator de risco socioeconômico³². Outros estudos internacionais e nacionais confirmam este achado em mulheres de menor nível socioeconômico³³.

Os fatores étnicos, segundo pesquisas, sugerem que mulheres negras também apresentam pouco acesso a exames de prevenção. Contudo, a não realização dos exames de mama são atribuídos em maior número a mulheres idosas³². Estudos recentes constataram que a urbanização e condições socioeconômicas atuam como fatores de risco para o câncer de mama¹⁵.

Em 2002 um estudo de revisão com base em 53 estudos de coorte e caso-controle, o tabaco e risco de câncer de mama foram considerados como fatores de risco se associado ao consumo de álcool. Em análises de 22.225 casos e 40.832 controles de mulheres não etilistas, fumantes e não fumantes apresentavam risco relativo de 1,03²².

Até 2011 vários autores subscreviam que não havia provas significativas de que o tabagismo ativo atuasse na causalidade do câncer de mama. No entanto, um estudo de coorte prospectivo realizado em 79.990 mulheres com idade média entre 50 e 69 anos, com associação aos fatores (idade de início do tabagismo, intensidade de uso e duração do hábito), descreveu em seus achados um aumento de 20% a

50% no risco. Autores canadenses relatam ao analisar o mesmo estudo, que o fumo está associado como risco positivo para o desenvolvimento desta neoplasia na pré-menopausa e na pós-menopausa²².

Segundo Moura- Gallo²⁷, mulheres acometidas pela patologia o hábito de fumar está ligado a mutação no gene TP53, mutação esta que esta associada a menor sobrevida. Como já citado anteriormente em nossa revisão, este gene é sugerido como alvo mais comum de alterações genéticas no processo neoplásico e que está presente em cerca de 50% dos cânceres humanos.

Freqüentemente as mamas são idênticas em simetria e arquitetura, embora, apresentem grandes variações na distribuição do parênquima mamário. Entretanto, variações simetria podem estar relacionadas a procedimentos pós-cirúrgicos, uso de TRH e contraceptivos orais³⁴.

A densidade mamária se dá devido ao número de filhos, peso e idade, e que não depende dos níveis hormonais circulantes na pós- menopausa³⁵, ou seja, o aumento da densidade é mais comum em mulheres jovens e que no período da Peri menopausa ocorre grande declínio dos tecidos mamários e a densidade diminui³⁵.

O aumento da densidade está fortemente associado ao aumento de tecido glandular e estromal e quando o tecido gorduroso encontra-se em menores quantidades a um aumento de risco para o câncer de mama³⁵, achados estes confirmados em outros estudos, ou seja, que mamas extremamente densa apresenta risco relativo quatro vezes maiores em relação às lipossubstituídas³⁵.

A TRH considera-se também um fator de suma importância, pois segundo evidências a estrogênio terapia é capaz de aumentar em um período de dois anos a densidade mamaria³⁵. Macchetti e Marana³⁵ em um estudo de caráter prospectivo observacional, evidenciaram que a terapia diminui ou impossibilita o declínio que ocorre com o envelhecimento e desta forma não ocorre diminuição da densidade .

Existem divergências de que a depressão possa ou não estar associada ao desenvolvimento de câncer de mama em mulheres³⁶. Há hipóteses de que doença benigna de mama (DBM) incrementaria o risco para o câncer de mama e que ambas poderiam ter semelhança etiológica, em revisões literárias de estudos caso- controle, foi constatado que a nuliparidade, primiparidade tardia e a menopausa tardia eram frequentes em portadoras de DBM³⁷.

O fator estatura em uma recente revisão sistemática foi citado por vários

autores, em diversos tipos de pesquisa de diferentes países, como fator de risco convincente para o câncer de mama na pós- menopausa e como possível fator de risco na pré- menopausa²¹. Mulheres que atingiram sua estatura máxima aos 12 ou 14 anos comparada as que atingiram sua altura aos 17 anos apresentam risco de 1,5 vezes maiores de padecer desta patologia.

O rápido ganho de estatura até a idade adulta e mulheres mais altas possivelmente são relacionadas à maior risco desta comorbidade. Em decorrência do primeiro caso (ganho rápido de altura) outros autores sugerem que possivelmente a exposição precoce do tecido mamário aos hormônios do crescimento e ao fator do crescimento semelhante à insulina, se encontrar presentes no rápido crescimento, podem contribuir para o desenvolvimento de doença. No segundo estatus da pesquisa, acredita-se que mulheres mais altas tenham sido expostas a mais divisões celulares e desta forma maiores chances de erro na replicação do DNA²¹.

Nos Estados Unidos um estudo de caso-controle em análise de dois tipos distintos de câncer, com uma amostra total de 15.700 mulheres, sendo 1.689 casos *in situ*, 6.391 casos invasivos e 7.630 controles. Avaliou-se a atividade física no lazer, no trabalho e atividade física total, sendo o efeito protetor evidenciado apenas após 6 horas de duração por semana na atividade física no lazer para o câncer de mama invasivo²¹.

Segundo Inumaru et al.²¹ um estudo de coorte realizado na Europa com uma amostra de 218.169 mulheres foram avaliadas a atividade física no lazer, no trabalho na atividade física total e segundo estatus menopausal, e em seus achados o exercício físico indiferente do tipo apresentou efeito protetor para as mulheres independente do estatus menopausal.

Em 2008 um estudo de caso-controle realizado na Alemanha com uma amostra de 8.983 mulheres na pós-menopausa, sendo 3.414 casos e 5.569 controles, segundo o estatus dos receptores hormonais, características do tumor e o período em que a pratica de exercício. Observou-se o efeito protetor somente em mulheres na pós-menopausa com prática de atividade física no lazer, para receptores de estrogênio e progesterona positivos e câncer do tipo invasivo²¹.

Em um estudo realizado na Polônia com a participação de 2.176 casos e 2.326 controles, os dois tipos de atividade física (lazer e ambiente doméstico) foram consideradas como fator protetor, em especial na pós- menopausa. Outro estudo de

coorte com 182.862 mulheres na pós-menopausa em avaliação da atividade física total, estado nutricional e histórico familiar de câncer de mama, a prática de exercícios mostrou-se protetora quando realizada três vezes ou mais por semana²¹.

Segundo Tiezzi¹⁵ mulheres na pós-menopausa que perderam 5% ou mais de peso apresentam redução de risco para câncer de mama respectivamente na ordem de 40% a 25%. E com resultados semelhantes outros estudos demonstraram que em mulheres na pós-menopausa com uma redução mínima de 10 kg, houve redução significativa de 56% do risco em desenvolver a neoplasia de mama.

CONCLUSÃO

Observou-se que alguns fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de mama são modificáveis de acordo com o estilo de vida, podendo ser considerados como fatores protetores ou fatores de risco. Embora outros fatores como (idade, sexo feminino, menarca precoce, menopausa tardia e fatores genéticos), não possam ser modificáveis. Destarte, devido ao evidente envelhecimento populacional, em especial as mulheres, estima-se que ocorra um significativo aumento da incidência e do coeficiente de mortalidade deste tipo de neoplasia. Neste sentido tanto o setor de saúde pública e privada devem adotar como medida de urgência, estratégias preventivas para que a população possa ter mais conhecimentos a respeito destes fatores de risco e proteção.

REFERÊNCIAS

1. Veras R. Envelhecimento populacional e as informações de saúde do PNAD: demandas e desafios contemporâneos. Cad. Saúde Pública. 2007; 23(10): 2463-2466.
2. Instituto Nacional de Câncer (BR). Estimativa 2010: Incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro (RJ): INCA; 2009.
3. Carvalho MVB, Merighi MAB. O cuidar no processo de morrer na percepção de mulheres com câncer: uma atitude fenomenológica. Rev. Latino-am. Enfermagem. 2005; 13(6): 951-959.
4. Carvalho CMRG, Brito CMS, Nery IS, Figueiredo MLF. Prevenção de câncer de

- mama em mulheres idosas: uma revisão. *Rev. bras. enferm.* 2009; 62(4): 579-582.
5. Instituto Nacional de Câncer (BR). Câncer: INCA lança estimativas de câncer 2012 prevendo cerca de 520 mil novos casos da doença para 2012, com sete novas localizações de tumores. Disponível em: <http://www.news.med.br/p/saude/249140/cancer-inca-lanca-estimativas-de-cancer-2012-prevendo-cerca-de-520-mil-novos-casos-da-doenca-para-2012-com-sete-novas-localizacoes-de-tumores.htm>. Acesso em: 16 out. 2012.
- 6-Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer. Rio de Janeiro: INCA; 2009.
7. Dutra MC, Rezende MA, Andrade VP, Soares FA, Ribeiro MV, Cândido PE et al . Imunofenótipo e evolução de câncer de mama: comparação entre mulheres muito jovens e mulheres na pós-menopausa. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2009; 31(2): 54-60.
8. Instituto Nacional do Câncer (BR). Ações de enfermagem para o controle do câncer: uma proposta de integração ensino-serviço. 3ª ed. Rio de Janeiro (RJ): INCA; 2008.
- 9-Instituto Nacional do Câncer. <http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama>, acessado em 25-09-2012 as 24h31minh.
10. Cangussu RO, Soares TBC, Barra AA, Nicolato R. Sintomas depressivos no câncer de mama: Inventário de Depressão de Beck - Short Form. *J. Bras. Psiquiatr.* 2010; 59(2): 106-110.
11. Pardini D. Terapia hormonal da menopausa. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2007; 51(6): 938-942.
12. Nahas EAP, Lindsey SC, Uemura G, Nahas-Neto J, Dalben I, Véspoli HL et al . Influência da terapêutica hormonal prévia sobre os indicadores de prognóstico do câncer de mama em mulheres na pós-menopausa. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2012; 27(3): 112-117.
13. Rozenfeld S. Terapia hormonal para a menopausa (TH): múltiplos interesses a considerar. *Ciênc. saúde coletiva.* 2007; 12(2): 437-442.
14. Oliveira VM, Aldrighi JM. Androgênios e câncer de mama. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2003; 49(1): 4-5.
15. Tiezzi, DG. Epidemiologia do câncer de mama. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2009; 31(5): 213-215.
16. Silva EP, Pelloso SM, Carvalho MDB, Toledo MJO. Exploração de fatores de risco para câncer de mama em mulheres de etnia Kaingáng, Terra Indígena Faxinal, Paraná, Brasil, 2008. *Cad. Saúde Pública.* 2009; 25(7): 1493-1500.
17. Campiolo DJ, Medeiros SF. Tromboembolismo venoso e terapia de reposição hormonal da menopausa: uma análise clínico-epidemiológica. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2003; 47(5): 534-542.
18. Lima MG, Koifman S, Scapulatempo IL, Peixoto M, Naomi S, Amaral MC. Fatores de risco para câncer de mama em mulheres indígenas Teréna de área rural,

- Estado do Mato Grosso do Sul, Brasil. *Cad. Saúde Pública*. 2001; 17(6): 1537-1544.
19. Cibeira GH, Guaragna RM. Lipídio: fator de risco e prevenção do câncer de mama. *Rev. Nutr.* 2006; 19(1): 65-75.
20. Rea MF. Os benefícios da amamentação para a saúde da mulher. *J Pediatr (Rio J)*. 2004; 80 (5 Supl): 142-S146.
21. Inumaru LE, Silveira EA, Naves MMV. Fatores de risco e de proteção para câncer de mama: uma revisão sistemática. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro. 2011; 27(7): 1259-1270.
22. Batiston AP, Tamaki EM, Souza LA, Santos MLM. Conhecimento e prática sobre os fatores de risco para o câncer de mama entre mulheres de 40 a 69 anos. *Rev. Bras. Saúde Mater. Infant.* 2011; 11(2): 163-171.
23. Felden JBB, Figueiredo ACL. Distribuição da gordura corporal e câncer de mama: um estudo de caso-controle no Sul do Brasil. *Ciênc. saúde coletiva*. 2011; 16(5): 2425-2433.
24. Olaya-Contreras P, Pierre B, Lazcano-Ponce E, Villamil-Rodriguez J, Posso-Valencia HJ. Factores de riesgo reproductivo asociados al cáncer mamario en mujeres colombianas. *Rev. Saúde Pública*. 1999; 33(3): 237-245.
25. Ministério da Saúde (BR). *Saúde Brasil 2005: uma análise da situação de saúde*. Brasília: Ministério da Saúde; 2005.
26. Oliveira VM, Adrighi JM, Rinaldi JF. Quimioprevenção do câncer de mama. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2006; 52(6): 453-459.
27. Moura-Gallo CV. Mutações no gene TP53 em tumores malignos de mama: associação com fatores de risco e características clínico-patológicas, inclusive risco de óbito, em pacientes residentes no Rio de Janeiro. *Rev. bras. epidemiol.* 2004; 7(2): 167-175.
28. Ribeiro-Silva A, Garcia SB, Chaud F, Zucoloto S. Impacto prognóstico da expressão imuno-histoquímica do BRCA1 nos carcinomas mamários esporádicos. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* 2005; 41(3): 197-203.
29. Dufloth RM, Carvalho S, Heinrich JK, Shinzato JY, Santos CC, Zeferino LC et al. Análise de mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 em pacientes brasileiros com carcinoma de mama e história familiar positiva. *São Paulo Med. J.* 2005; 123(4): 192-197.
30. Lima FEL, Fisberg RM, Slater B. Desenvolvimento de um Questionário Quantitativo de Freqüência Alimentar (QQFA) para um estudo caso-controle de dieta e câncer de mama em João Pessoa - PB. *Rev. bras. epidemiol.* 2003; 6(4): 373-379.
31. Tiezzi DG. Câncer de mama: um futuro desafio para o sistema de saúde nos países em desenvolvimento. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2010; 32(6): 257-259.
32. Amorim VMSL, Barros MBA, Chester LGS, Carandina L, Goldbaum M. Fatores associados a não realização da mamografia e do exame clínico das mamas: um estudo de base populacional em Campinas, São Paulo, Brasil. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro. 2008; 24(11): 2623-2632.
33. Lima Costa MF, Matos DL. Prevalência e fatores associados à realização da mamografia na faixa etária de 50-69 anos: um estudo baseado na Pesquisa

Nacional por Amostra de Domicílios (2003). *Cad. Saúde Pública* 2007; 23(7): 1665-1673.

34. Louveira MH, Kemp C, Ramos MM, Freitas A, Castro IM, Szejnfeld J. Densidade mamográfica assimétrica: como investigar? *Radiol Bras*, São Paulo. 2004; 37(3): 199-205.

35. Macchetti AH, Marana HRC. Densidade mamográfica como fator de risco para o câncer de mama. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet.* 2007; 29(10): 493-496.

36. Cangussu RO, Soares TBC, Barra AA, Nicolato R. Sintomas depressivos no câncer de mama: Inventário de Depressão de Beck - Short Form. *J. bras. psiquiatr.* 2010; 59(2): 106-110.

37. Hardy EE, Pinotti JA, Osis MJD, Faúndes A. Variáveis reprodutivas e risco para doenças benignas de mama: estudo caso-controle. *Rev. Saúde Pública.* 1990; 24(5): 387-393.

