Fatores de Risco para Câncer de Mama em Juiz de Fora (MG): um estudo caso-controle*

Risk factors for breast cancer in Juiz de Fora (MG): a case-control study

Carlos Eduardo Paiva,¹ Bianca Sakamoto Ribeiro,² Agildo Alvarenga Godinho,³ Ricardo de Souza Portes Meirelles,⁴ Eduardo Vignoli Guzella da Silva,¹ Guilherme D'Addazio Marques¹ e Olamir Rossini Júnior⁵

Resumo

O principal fator de risco (FR) para a ocorrência do câncer de mama (CM) é a idade avançada, porém fatores hormonais endógenos e exógenos, hereditariedade, fatores dietéticos e sócio-demográficos se interagem na etiologia do CM. Nosso objetivo foi analisar os fatores de risco para câncer de mama em mulheres de nossa região. Foram entrevistados 80 casos e 76 controles, pareados por idade, consecutivos, de setembro de 2000 a maio de 2001. Os dados obtidos foram analisados pelo teste do qui-quadrado e posteriormente pelo modelo de regressão logística. Morar em zona rural foi a variável de risco mais significativa (p=0,0016) e ter tido quatro ou mais filhos mostrou-se como um fator de proteção (p=0,0094). Concluímos que entre as mulheres de nossa região, o fato de morar em zona rural está associado a maior risco de desenvolvimento de CM. Ter tido quatro ou mais filhos, por outro lado, é um fator de proteção.

Palavras-chave: neoplasias mamárias; fatores de risco; estudos de casos e controles.

Abstract

The main risk factor (RF) for the occurrence of breast cancer (BC) is old age, although endogenous and exogenous hormones factors, heredity, diet and sociodemographic factors are interrelated in the aetiology of BC. Our aim was to analyse the risk factors for BC in women of our region. Eighty consecutive cases and 76 age-matched controls were interviewed, from September 2000 until May 2001. The collected data was analysed by chi-squared test and than by the logistic regression model. Living at the countryside was the most significant risk variable (p=0,0016) and having had four or more children seemed to be a protection factor (p=0,0094). We conclude that for women of our region, the fact to live in countryside is associated with a greater risk for developing BC. Having had four or more children, on the other side, is a protection factor.

Key words: breast neoplasms; risk factors; case-control studies.

Recebido em setembro 2001.

^{*}Este trabalho foi comunicado no 120 congresso brasileiro da SBOC.

¹Acadêmicos da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) e estagiários do Instituto Oncológico. *Enviar correspondência para C.E.P.* Rua Paulo Japiassu Coelho, 212 apto 304; 36033-310 Juiz de Fora, MG - Brasil. *E-mail:* caredupai@bol.com.br

²Enfermeira residente em Saúde do Adulto pelo Hospital Universitário da UFJF.

³Professor adjunto do departamento de cirurgia da Faculdade de Medicina da UFJF e médico do Instituto Oncológico.

⁴Acadêmico da Faculdade de Medicina da UFJF.

⁵Médico chefe do serviço de radioterapia do Instituto Oncológico.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama (CM) é a malignidade mais comum em mulheres no mundo, com um milhão de casos novos a cada ano.1 No Brasil, o CM é a primeira causa de morte por câncer entre as mulheres, exceto na região Norte, onde prevalece o câncer do colo de útero.^{2,3} Os estados mais desenvolvidos e industrializados, como São Paulo, Rio Grande do Sul e Rio de Janeiro, apresentam a maior incidência da doença.²

A etiologia do CM envolve uma interação de diversos fatores de risco (FR), o que dificulta um estudo mais adequado, pela dificuldade em se isolar um único fator e calcular sua verdadeira contribuição. 4,5 Além dos fatores endógenos da idade, história familiar e reprodutiva e doença benigna prévia, muitos fatores exógenos estão sendo caracterizados como de risco. Dentre estes estão incluídos fatores relacionados à dieta,6 exposição à radiação ionizante, 1,2,6 o possível o consumo moderado de álcool1,2 e exposição a inseticidas organoclorados.7-10 Mutações nos genes BRCA-1 e BRCA-2 são os fatores de risco genéticos mais pesquisados.2 O CM ocorre mais em caucasianas e em mulheres de classes sociais mais altas.¹¹ Alguns fatores são possivelmente de proteção contra o aparecimento de CM, como alta paridade¹²⁻¹⁴ e lactação.15,16

O estudo objetivou determinar quais fatores de risco contribuíram para a ocorrência de CM em mulheres de nossa região geográfica. Nos deteremos aos fatores relacionados à idade, menarca, menopausa, paridade, amamentação, história familiar de CM, idade da primeira gravidez completa, história de abortos e local de moradia (zona rural ou urbana).

MATERIAL E MÉTODOS

Foram avaliados 80 casos prevalentes de CM, internados no Instituto Oncológico de Juiz de Fora (MG) ou em controle ambulatorial na mesma instituição, no período de setembro de 2000 a maio de 2001, desde que fossem do sexo feminino, usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) e tivessem diagnóstico histopatológico de câncer de mama. De forma consecutiva, as pacientes internadas nas enfermarias do hospital e em controle no ambulatório frequentado pelos estagiários do hospital foram incluídas no estudo. Duas pacientes não responderam o questionário devido à gravidade de seus quadros clínicos e outra se recusou. Dois homens portadores de câncer de mama foram excluídos do trabalho. Algumas mulheres não conseguiram responder a todos os itens do questionário, por não se lembrarem de alguns dados retrospectivos. Todas as 80 pacientes analisadas eram usuárias do SUS e concordaram em participar da pesquisa após serem informadas da natureza do estudo. O questionário foi aplicado por quatro estagiários de medicina do hospital prétreinados para tal tarefa. O mesmo constava de perguntas sobre idade ao diagnóstico, menarca, menopausa, paridade, idade da primeira gravidez completa, amamentação, história familiar para CM, história de qualquer tipo de aborto e local de moradia (urbana ou rural).

O grupo controle constituiu-se de 76 mulheres, pareadas por idade em relação aos casos e tiveram como critérios de participação serem usuárias do SUS e não possuírem história de qualquer tumor em mama. As mulheres do grupo controle foram entrevistadas principalmente em um hospital geral, não relacionado à oncologia e que tem uma área de abrangência semelhante à da instituição onde foram entrevistadas as mulheres do grupo-caso.

Estabelecemos como critério para número de filhos amamentados o período mínimo de seis meses para cada filho. Não classificamos os abortos quanto a serem induzidos ou espontâneos. Assim como Brady-West e Graham, 6 consideramos menarca precoce quando ocorrida com onze anos ou menos e primeira gestação completa tardia quando com trinta anos ou mais. Menopausa tardia foi considerada quando ocorrida com quarenta e cinco anos ou mais, da mesma maneira como foi considerado por Gomes et al¹¹

A análise estatística das variáveis estudadas foi feita empregando-se o teste do quiquadrado. Algumas variáveis foram analisadas posteriormente pelo modelo de regressão

logística. Para os cálculos realizados empregamos o software *Statistical Package for Social Science* (SPSS for *Windows* 8.0). Consideramos um nível de significância estatística de 0.05.

RESULTADOS

A idade média ao diagnóstico foi de 54.5 anos, com um mínimo de 33 anos e máximo de 81 anos. A Tabela 1 resume os dados com relação à idade ao diagnóstico e nos mostra que a faixa etária dos 41 aos 60 anos foi a mais acometida por CM, representando 65% (50/80) do total de mulheres. A Tabela 2 mostra a análise univariada das características de 80 mulheres com CM e seus 76 respectivos controles. Com relação à raça, 45% (36/80) das mulheres do grupo-caso eram brancas e não houve qualquer tendência a ser este um fator de risco (p=0,898). O fato de morar em zona rural foi significativamente mais comum entre as mulheres do grupo-caso (p=0,013). Do total de casos de CM, 27,5% (22/80) deles se deram em mulheres em pré-menopausa. A idade média da menopausa natural foi de 44,7 anos. Sete mulheres menopausadas não souberam informar a data da última menstruação. A idade da menarca variou entre os casos dos 9 aos 20 anos. Não houve diferença estatística significativa com relação à menopausa com 45 anos ou mais e menarca com 11 anos ou menos (p=0,640 e p=0,480, respectivamente).

Com relação à paridade, as mulheres nulíparas estavam mais presentes no grupo de casos e o fato de terem tido quatro ou mais gestações completas tendeu a ser um fator de proteção, ambos sem diferença significativa (p=0,222 e p=0,083,respectivamente). A primeira gestação completa após os 30 anos não se mostrou como um FR estatisticamente significativo (p=0,629). Com relação à amamentação, história de abortos e história familiar para CM, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Apenas duas mulheres (2/80) relataram doença prévia benigna em mama. Analisamos através do modelo de regressão logística todas as variáveis com p<0,5 e o resultado é mostrado na tabela

3. Constatamos que o fato de morar em zona rural foi o FR mais significativo (p=0,0016) e ter tido quatro ou mais filhos foi um fator protetor também significativo (p=0,0094).

Tabela 1. Idade ao diagnóstico de 80 mulheres do grupo-caso

Idade ao diagnóstico	N	N Percentual	
31 até 40 anos	10/80	12,50%	
41 até 50 anos	21/80	26,25%	
51 até 60 anos	29/80	36,25%	
61 até 70 anos	9/80	11,25%	
71 até 80 anos	10/80	12,50%	
81 até 90 anos	1/80	1,25%	

DISCUSSÃO

Ainda não foi possível definir lesões verdadeiramente precursoras do CM, ao contrário do que ocorreu com o câncer do colo de útero, vulva e endométrio.² O estudo ideal dos fatores de risco para CM é difícil, pois estes estão inter-relacionados e o isolamento de um único fator para calcular sua real contribuição pode ser impossível.⁵ Para cada estudo mostrando um FR significativo, há outro com resultado diferente.5 Nenhum FR isolado é tão importante quanto a idade para o desenvolvimento do CM.1,5 Alguns autores referem uma curva de idade com dois picos de incidência (um por volta dos 55 anos e outro aos 75 anos). Nossos resultados (Tabela 1) nos levam a concorda com Azzena et al¹⁷ no que tange à tendência desta curva ser monofásica, com maior incidência por volta dos 50 anos.

Uma atividade cíclica ovariana longa, com uma menarca precoce e/ou menopausa tardia, estão associados a um alto risco de desenvolvimento de CM.17 Decarli et al13 estimaram um decréscimo de 4,7% no risco de desenvolvimento de CM para cada ano de menarca que se atrasa. Um período fértil de 30 anos ou mais foi relatado como um fator que aumenta em duas vezes a chance de CM.17 Gomes et al¹¹ evidenciaram que ciclos menstruais irregulares são fatores protetores para CM. Em nosso estudo não encontramos diferença significativa referente à menarca com 11 anos ou menos e também da menopausa com 45 anos ou mais, após comparação dos casos em relação aos

controles. Porém muitas mulheres tiveram dificuldade em se lembrar destas datas, fato sabidamente inerente a este tipo de delineamento estatístico para dados retrospectivos.

Tabela 2. Análise univariada de algumas características das pacientes dos grupos caso e controle

	Casos		Controles		
Características					р
	Ν	%	Ν	%	
Menarca < ou = 11 anos	17	22,4	12	16,4	0,480
Menopausa > ou = 45 anos	36	69,2	34	75,5	0,640
PARIDADE					
Nuliparidade	15	18,7	8	10,5	0,222
4 ou + gestações completas	29	36,2	39	51,3	0,083
IDADE EM QUE TEVE O 1º FILHO	IDADE EM QUE TEVE O 1 º FILHO				
20 anos ou menos	25	33,3	33	43,4	0,268
30 anos ou mais	8	10,0	5	6,6	0,629
História de abortos	16	20,0	09	11,4	0,191
LACTAÇÃO					
Nenhum filho	35	43,7	35	46,0	0,898
5 ou + filhos	13	16,2	16	21,0	0,572
HISTÓRIA FAMILIAR PARA CM					
Em parentes de 1º grau	10	12,5	10	13,1	0,907
Em parentes de 1° e 2° graus	21	26,2	17	22,3	0,705
Morar em zona rural	14	17,5	03	3,9	0,013*
Raça branca	36	45,0	34	44,7	0,898

^{*}Teste do qui-quadrado: p < 0,05

Tabela 3. Modelo final da análise por regressão logística das características relacionadas ao CM

Características	р	
Menarca com 11 anos ou menos	0,4440	
Nuliparidade	0,4731	
Primeiro filho com 20 anos ou menos	0,8329	
Paridade de 4 ou + filhos	0,0094*	
História de abortos	0,1978	
Morar em zona rural	0,0016*	
*Estatisticamente significante para p< 0,05		

O risco de desenvolvimento de CM em mulheres que tiveram seu primeiro filho após os 30 anos é aproximadamente o dobro do risco das mulheres que o fazem antes dos 20 anos.1 Segundo Lambe et al,14 cada aumento de cinco anos na idade da primeira gravidez sobe o risco de CM em 13%. Vários estudos concluíram ser a primeira gravidez tardia um fator de risco significativo para CM. 12,13,18-20 Kalache et al,21 em estudo conduzido nas cidades de Fortaleza e Recife, relatou um aumento significativo na ocorrência de CM em mulheres com última gravidez completa tardia, fato também evidenciado previamente por Kvale e Heuch.22 Nossos resultados mostraram não haver significância estatística com relação à idade da primeira gravidez tardia.

Com relação à paridade, um estudo já citado estimou uma diminuição de 10% no risco de desenvolvimento de CM para cada gestação completa adicional.¹⁴ Decarli et al¹³ analisaram 2588 casos e concluíram que três ou mais gestações completas é um fator protetor independente para o CM, fato não evidenciado por outro trabalho italiano, que analisou apenas mulheres dos 25 aos 54 anos. 12 Em nosso estudo, o fato de ter tido quatro ou mais filhos foi um fator protetor independente para o desenvolvimento de CM.

A história familiar para CM é um fator de risco bem reconhecido, porém apenas 10 % das mulheres diagnosticadas com CM têm uma história familiar positiva. Mutações dos genes BRCA-1 e BRCA-2 são responsáveis por grande número de casos de CM familiares.1 Gomes et al11 concluíram que história de CM em parentes de primeiro grau é um fator de risco independente para a ocorrência de CM. O risco de CM é duas vezes maior quando há história familiar para CM em mãe antes dos 40 anos ou irmã, e continua elevado mesmo em mulheres cujo câncer em mãe foi diagnosticado após os 70 anos de idade.23 Em nosso estudo, a história familiar para CM, em parentes de primeiro grau ou em parentes de primeiro e segundo graus, não obteve diferença estatisticamente significante entre os grupos caso e controle.

Uma meta-análise publicada recentemente concluiu que o fator amamentação é protetor para o desenvolvimento do CM, porém é de pequena magnitude quando comparado aos FR já estabelecidos. 16 O efeito protetor de um longo período de amamentação parece ser mais forte, ou restrito, às mulheres em prémenopausa.15 Hardy et al24 concluíram que mulheres que não amamentavam possuíam um risco maior para o desenvolvimento de CM. Nossos resultados, com relação à amamentação, não são condizentes com a literatura atual; porém o critério de amamentação utilizado restringiu-se às mulheres que amamentaram por mais de seis meses e isto provavelmente influenciou o

Com relação à história de abortos, Pike

et al²⁵ concluíram que o aborto espontâneo ou induzido no primeiro trimestre da gestação é um FR para CM. Gomes et al11 pesquisaram história de aborto, induzido ou espontâneo, e encontraram um fator protetor à análise univariada que desapareceu após regressão logística. Uma meta-análise conduzida por Brind et al²⁶ concluiu que o aborto induzido é um FR independente para o desenvolvimento de CM. Nossos resultados não mostraram significância estatística com relação à história de abortos.

A literatura atual nos mostra que o CM é mais comum nos países desenvolvidos e em famílias de classes sociais mais altas. 1,11,17 Vários estudos mostraram que a incidência de CM é maior em populações urbanas. 7,10,27 Um estudo norte-americano conduzido na Carolina do Norte concluiu que morar ou trabalhar na zona rural está associado a um menor risco de desenvolvimento de câncer de mama.⁷ Este mesmo estudo mostrou que dentre um subgrupo de mulheres que trabalhavam na zona rural, aquelas que relataram estar no campo durante ou logo após as aplicações de pesticidas e também aquelas que não utilizaram equipamentos de proteção tiveram um maior risco de desenvolvimento de câncer de mama.7 Os inseticidas organoclorados foram largamente utilizados no Brasil, principalmente na década de 70, na agricultura e também para controle de vetores de doenças.8 Atuam como estrogênios fracos e têm como característica principal um alto efeito residual, podendo inclusive permanecer no solo por dezenas de anos, como é o caso do DDT [1,1,1-tricloro-2,2-bis(pclorofenil)etano].28 Olaya-Contreras et al,9 estudando mulheres colombianas, constataram que níveis séricos elevados de DDE [1,1dicloro-2,2-bis(p-clorofenil)etano], principal metabólito do DDT, estão positivamente associados com risco de CM. Este mesmo autor, entretanto, afirma que a relação entre organoclorados e CM é ainda indefinida e enfatiza a necessidade de maiores pesquisas sobre o impacto dos organoclorados na saúde da mulher latino-americana. Um estudo casocontrole recente,8 conduzido na cidade do Rio de Janeiro, pesquisou níveis séricos de DDE história de exposição a pesticidas, não estabelecendo qualquer relação causal entre organoclorados e CM. Em nosso estudo o fato de morar em zona rural foi fortemente significativo para o desenvolvimento de CM e isto pode ser campo para novas pesquisas, inclusive com relação à exposição a inseticidas do grupo químico dos clorados e outros FR por nós não pesquisados. Entretanto, nossos resultados podem apenas estar mostrando que o Instituto Oncológico tem uma penetrância maior na zona rural da região em comparação à instituição em que foram entrevistadas as mulheres do grupo-controle, apesar de ambas as instituições serem consideradas de referência para tratamento de pacientes da região.

Apesar do nosso questionário ter sido aplicado diretamente às pacientes de ambos os grupos, há uma chance inerente em qualquer estudo de caso-controle, de erro por parte dos entrevistados, devido à dificuldade de se lembrarem de dados retrospectivos. Nosso estudo pode ter tido este erro, principalmente em relação à idade da menarca e menopausa. Achamos importante enfatizar nossa pequena casuística e a necessidade de estudos maiores e mais detalhados com relação à história de abortos e atividades rurais.

CONCLUSÃO

Concluímos que em mulheres da nossa população, a faixa etária mais acometida por CM está entre 41 e 60 anos e que o fato de morarem em zona rural aumenta de maneira independente o risco de desenvolver CM. Mulheres com quatro ou mais filhos possuem um fator protetor para CM. Partindo do principio de que os fatores de risco para CM são difíceis de serem quantificados e geograficamente variáveis, acreditamos que nossos resultados possam ajudar no entendimento e direcionamento de esforços para uma melhor prevenção do CM em nossa região, com atenção especial às mulheres de zona rural.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1. Mcpherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer: epidemiology, risk factors, and genetics. BMJ 2000;321:624-8.
- 2. Hegg R. Câncer de mama. RBM 2000;57(5):463-74.
- 3. Kligerman J. Estimativas sobre a incidência e mortalidade por câncer no Brasil, 2000. Rev Bras Cancerol 2000;46(2):135-6.
- 4. Maguire A, Kallache A. Risk factors for breast cancer in Brazil [letter]. Int J Epidemiol 1996;25(2):455-6.
- 5. Gomes ALRR, Guimarães MDC, Gomes CC, Camargos AF. Risk factors for breast cancer in Brazil [letter]. Int J Epidemiol 1996;25(2):456-7.
- 6. Brady-West DC, Graham SA. Prevalence of risk factors in breast cancer patients at the university hospital of the West Indies. West Indian Med J 2000;49(2):161-3.
- 7. Duell EJ, Millikan RC, Savitz DA, Newman B, Smith JC, Schell MJ, et al. A population-based case-control study of farming and breast cancer in North Carolina. Epidemiology 2000;11(5):523-31.
- 8. Mendonça GA, Eluf Neto J, Andrada-Serpa MJ, Carmo PA, Barreto HH, Inomata ON, et al. Organochlorines and breast cancer: a casecontrol study in Brazil. Int J Cancer 1999;83(5):596-600.
- 9. Olaya-Contreras P, Rodriguez-Villamil J, Posso-Valencia HJ, Cortez JE. Organochlorine exposure and breast cancer risk in Colombian women. Cad Saúde Pública 1998;14(3):125-32.
- 10. Wesseling C, Antich D, Hogstedt C, Rodriguez AC, Ahlbom A. Geographical differences of cancer incidence in Costa Rica in relation to environmental and occupational pesticide exposure. Int J Epidemiol 1999;28(3):365-74.
- 11. Gomes AL, Guimarães MD, Gomes CC, Chaves IG, Gobbi H, Camargos AF. A case control study of risk factors for breast cancer in Brazil, 1978-1987. Int J Epidemiol 1995;24(2):292-9.
- 12. Robertson C, Primic-Zakelj M, Boyle P, Hsieh CC. Effect of parity and age at delivery on breast cancer risk in Slovenian women aged 25-54 years. Int J Cancer 1997;73(1):1-9.
- 13. Decarli A, La Vecchia C, Negri E, Franceschi S. Age at any birth and breast cancer in Italy. Int J Cancer 1996;67(2):187-9.

- 14. Lambe M, Hsieh CC, Chan HW, Ekbom A, Trichopoulos D, Adami HO. Parity, age at first and last birth, and risk of breast cancer: a population-based study in Sweden. Breast Cancer Res Treat 1996;38(3):305-11.
- 15. Lipworth L, Bailey LR, Trichopoulos D. History of breast-feeding in relation to breast cancer risk: a review of the epidemiologic literature. J Natl Cancer Inst 2000;92(4):302-12.
- 16. Bernier MO, Plu-Bureau G, Bossard N, Ayzac L, Thalabard JC. Breastfeeding and risk of breast cancer: a metaanalysis of published studies. Hum Reprod Update 2000;6(4):374-86.
- 17. Azzena A, Zen T, Ferrara A, Brunetti V, Vasile C, Marchetti M. Risk factors for breast cancer case-control study results. Eur J Gynaecol Oncol 1994;15(5):386-92.
- 18. Sancho-Garnier H. Epidemiology of breast cancer. Bull Acad Natl Med 1998;182(8):1621-
- 19. Purwanto H, Sadjimin T, Dwiprahasto I. Lactation and the risk of breast cancer. Gan To Kagaku Ryoho 2000;27(2):474-81.
- 20. Ramon JM, Escriba JM, Casas I, Benet J, Iglesias C, Gavalda L, et al. Age at first full-term pregnancy, lactation and parity and risk of breast cancer: a case-control study in Spain. Eur J Epidemiol 1996;12(5):449-53.
- 21. Kalache A, Maguire A, Thompson SG. Age at last full-term pregnancy and risk of breast cancer. Lancet 1993;341(8836):33-6.
- 22. Kvale G, Heuch I. A prospective study of reproductive risk factors and breast cancer. II. Age at first and last birth. Am J Epidemiol 1987;126:842-50.
- 23. Colditz GA, Willet WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH, et al. Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study. JAMA 1993; 270(13):338-43.
- 24. Hardy EE, Pinotti JA, Osis MJ, Fagundes A. Reproductive variables and risk of breast cancer: a case control study carried out in Brazil. Bol Oficina Sanit Panam 1993;115(2):93-102.
- 25. Pike MC, Henderson BE, Casagrande JT, Rosario I, Ray GE. Oral contraceptive use and early abortion as risk factor for breast cancer in young women. Br J Cancer 1981;43:72-6.
- 26. Brind J, Chinchilli VM, Severs WB, Summy-Long J. Induced abortion as an independent risk factor for breast cancer: a comprehensive review and meta-analysis. J Epidemiol Com-

- munity Health 1996;50(5):481-96.
- 27. Vioque J, Ferrer PJ, Bolumar F. Income, percent of women living in rural areas, parity, and breast cancer mortality in Spain, 1975-1991.
- Med Clin (Barc) 1997;108(2):41-4.
- 28. Cavero ES, Guerra MS, Silveira CPD. Manual de inseticidas e acaricidas: aspectos toxicológicos. 1a ed. Pelotas: Aimara; 1976.