



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL
CAMPUS PASSO FUNDO
CURSO DE MEDICINA**

MICHELLI KAROLINE SANGER

**FATORES DE RISCO DE CÂNCER DE MAMA
EVOLUÇÃO TEMPORAL EM INTERVALOS DE 10 E 20 ANOS**

**PASSO FUNDO - RS
2018**

MICHELLI KAROLINE SANGER

FATORES DE RISCO DE CÂNCER DE MAMA
EVOLUÇÃO TEMPORAL EM INTERVALOS DE 10 E 20 ANOS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul, como requisito para obtenção do título de Bacharel em Medicina.

Orientador: Prof. Dr. Diógenes Luiz Basegio

PASSO FUNDO - RS

2018

Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS

Sanger, Michelli Karoline
FATORES DE RISCO DE CÂNCER DE MAMA : EVOLUÇÃO
TEMPORAL EM INTERVALOS DE 10 E 20 ANOS / Michelli
Karoline Sanger. -- 2018.
69 f.

Orientador: Doutor Diógenes Luiz Basegio.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de , Passo
Fundo, RS , 2018.

1. Câncer de mama. 2. Fatores de risco. 3. Evolução
temporal. 4. Mudanças comportamento reprodutivo. I.
Basegio, Diógenes Luiz, orient. II. Universidade Federal
da Fronteira Sul. III. Título.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Dr. Diógenes Luiz Basegio, pelos ensinamentos, incentivo, disponibilidade de tempo e por acreditar em mim e neste trabalho.

Aos professores Dra. Ivana Loraine Lindemann e Dr. Gustavo Olszanski Acrani, por terem me ensinado a fazer pesquisa, pela paciência e pelas sugestões e críticas construtivas.

Aos meus pais, Noeli e Neri, pelo apoio, por acreditarem em mim desde o início desta caminhada - que começou muito antes da faculdade-, por entenderem minhas ausências e pelo amor incondicional. Vocês me fizeram chegar até aqui e todas as minhas conquistas são suas também.

Ao meu irmão Diego, pelo incentivo constante nas pequenas coisas, pelas palavras certas nos momentos necessários, pelo cuidado, pelo amor que não sou capaz de explicar e por me inspirar a ser melhor.

À Nara Brandão, por ter dividido comigo os momentos difíceis, pela entrega, pela ajuda nos dias sombrios e por enxergar o melhor de mim. Meu amor e minha gratidão não podem ser verbalizados.

RESUMO INDICATIVO

O presente Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) foi estruturado de acordo com as normas do Manual de Trabalhos Acadêmicos da Universidade Federal da Fronteira Sul e está em conformidade com o Regulamento de TCC do Curso de Graduação em Medicina do Campus Passo Fundo. Este volume é composto por quatro partes: introdução, desenvolvimento contendo projeto e relatório de pesquisa, artigo científico e considerações finais. O trabalho foi elaborado pela graduanda Michelli Karoline Sanger, nos componentes curriculares de Pesquisa em Saúde, TCC I e TCC II, nos semestres de 2017/2, 2018/1 e 2018/02, respectivamente, sob orientação do professor Dr. Diógenes Luís Basegio.

Palavras-chave: Neoplasias da Mama. Fatores de Risco. Estilo de Vida. Saúde da Mulher.

ABSTRACT

This term paper was structured according to the rules of the *Manual de Trabalhos Acadêmicos* of the *Universidade Federal da Fronteira Sul* conforms to Regulation of the Undergraduate of Medicine Course Passo Fundo Campus. This volume consists of four parts: introduction, development containing project and research report, scientific article and final considerations. The paper was elaborated by the graduate Michelli Karoline Sanger, in the curricular components of *Pesquisa em Saúde*, *TCC I* and *TCC II*, in the semesters of 2017/2, 2018/1 and 2018/02, respectively, under the guidance of the teacher Dr Diógenes Luís Basegio.

Keywords: Breast Neoplasms. Risk Factors. Life Style. Women's Health.

LISTA DE QUADROS

| | |
|---|----|
| Quadro 1 – Recursos Financeiros da Equipe | 19 |
| Quadro 2 – Cronograma | 19 |

LISTA DE SIGLAS

| | |
|-------|---|
| AEM | Autoexame das mamas |
| ECM | Exame Clínico das Mamas |
| AICR | <i>American Institute For Cancer Research</i> |
| BRCA1 | <i>Breast Cancer 1 gene</i> |
| BRCA2 | <i>Breast Cancer 2 gene</i> |
| ECM | Exame Clínico das Mamas |
| HER-2 | <i>Human Epidermal growth factor Receptor-type 2</i> |
| IGF-1 | <i>Insulin-Like Growth Factor 1 Receptor (Fator de crescimento semelhante à insulina 1)</i> |
| INCA | Instituto Nacional do Câncer |
| P53- | <i>Protein 53</i> |
| WCRF | <i>World Cancer Research Fund</i> |

SUMÁRIO

| | |
|--|----|
| 1 INTRODUÇÃO | 8 |
| 2 DESENVOLVIMENTO | 10 |
| 2.1 PROJETO DE PESQUISA | 10 |
| 2.1.1 Resumo | 10 |
| 2.1.2 Tema | 10 |
| 2.1.3 Problema | 10 |
| 2.1.4 Hipóteses | 10 |
| 2.1.5 Objetivos | 11 |
| 2.1.6 Justificativa | 11 |
| 2.1.7 Referencial teórico | 11 |
| 2.1.7.1 Fisiopatologia | 11 |
| 2.1.7.2 Idade | 13 |
| 2.1.7.3 Exposição a fatores hormonais | 13 |
| 2.1.7.4 Obesidade e prática de atividade física | 14 |
| 2.1.7.5 Ingestão de bebida alcoólica | 15 |
| 2.1.7.6 História familiar | 16 |
| 2.1.7.7 Sinais e sintomas | 17 |
| 2.1.7.8 Rastreamento | 18 |
| 2.1.8 Metodologia | 20 |
| 2.1.8.1 Tipo de estudo | 20 |
| 2.1.8.2 Local e período de realização | 20 |
| 2.1.8.3 População e amostragem | 20 |
| 2.1.8.4 Variáveis e instrumentos de coleta de dados | 21 |
| 2.1.8.5 Logística | 22 |
| 2.1.8.6 Processamento, controle de qualidade e análise estatística | 22 |
| dos dados | |
| 2.1.8.7 Aspectos éticos | 22 |
| 2.1.9 Recursos | 24 |
| 2.1.10 Cronograma | 25 |
| 2.2. RELATÓRIO DE PESQUISA | 26 |
| 2.2.1. Apresentação | 26 |
| 2.2.2. Desenvolvimento | 26 |

| | |
|---|----|
| 2.2.2.1 Seleção e treinamento dos entrevistadores | 26 |
| 2.2.2.2 Logística da coleta de dados | 26 |
| 2.2.2.3 Período da coleta de dados | 27 |
| 2.2.2.4 Perdas e recusas | 27 |
| 2.2.2.5 Controle de qualidade dos dados | 28 |
| 2.2.2.6. Considerações finais | 28 |
| 3. ARTIGO CIENTÍFICO | 29 |
| 4. CONSIDERAÇÕES FINAIS | 44 |
| 5. REFERÊNCIAS | 45 |
| 6. APÊNDICES | 49 |
| Apêndice A | 49 |
| Apêndice B | 52 |
| Apêndice C | 55 |
| Apêndice D | 57 |
| Apêndice E | 58 |
| 7. ANEXOS | 59 |
| Anexo A | 59 |
| Anexo B | 64 |

1 INTRODUÇÃO

Em 2011, o câncer causou quase 8 milhões de mortes no mundo, superando em número de mortes todas as outras doenças específicas. Dos 184 países presentes na base de dados GLOBOCAN, o câncer de mama é o mais comum em mulheres em 140 países (76%) e a causa mais frequente de mortalidade por câncer em 101 países (55%) (JEMAL et al., 2014). As taxas de incidência continuam aumentando e variam entre as regiões do mundo, sendo a causa mais frequente de mortes por câncer em mulheres nas regiões menos desenvolvidas e a segunda causa de morte em países mais desenvolvidos. Observou-se uma diminuição da mortalidade em muitos países de alta renda devido à sobrevida resultante do acesso à detecção precoce e ao tratamento, enquanto uma proporção maior de mulheres morre devido à doença em regiões menos desenvolvidas (JEMAL et al., 2014)

No Brasil, o câncer de mama é o segundo tipo de neoplasia maligna mais comum em mulheres, atrás somente do câncer de pele não melanoma, sendo responsável por 25% das neoplasias malignas que acometem o sexo feminino. Em 2013, foram registrados 14.388 óbitos pela doença, sendo 181 homens e 14.206 mulheres (14 óbitos a cada 100 mil mulheres), e a estimativa de novos casos para 2016 era de 57.960. Apesar do aumento no número de casos, é importante ressaltar que a sobrevida em cinco anos aumentou entre 1995 a 1999 e 2005 a 2009, passando de 78% para 87% (BRASIL, 2015a).

De etiologia multicausal e com mecanismos ainda não elucidados completamente, 90% dos casos não têm associação com fatores hereditários (TIEZZI, 2009). O INCA (2014) classifica os fatores de risco em ambientais: obesidade após a menopausa, sedentarismo, ingestão de álcool e exposição à radiação ionizante; hormonais: menarca precoce e menopausa tardia, nuliparidade ou primeira gestação após os 30 anos, ausência de aleitamento e realização de tratamento de reposição hormonal na pós menopausa por mais de 5 anos; e genéticos: histórico familiar de primeiro grau de câncer de mama e ovário e alterações genéticas (genes BRCA1 e BRCA2).

Além dos fatores de risco descritos, o aumento da incidência dessa neoplasia nos últimos anos está sendo associada também a fatores sociais e demográficos, como, por exemplo, a urbanização e a melhora das condições socioeconômicas dos países (FAN et al., 2009), que modificam o estilo de vida da população, aumentando os índices de obesidade e sedentarismo, por exemplo. Da mesma forma, a gradual

conquista de direitos femininos das últimas décadas, como a criação e a popularização dos anticoncepcionais orais e, com isso, o maior controle sobre seu corpo, por exemplo, causou uma grande mudança no comportamento sexual e reprodutivo das mulheres, o que pode ter aumentado sua exposição a fatores de risco para o câncer de mama relacionados a questões hormonais (nuliparidade, ausência de aleitamento e primeira gestação após os 30 anos).

O presente trabalho será um estudo transversal através de dados obtidos de prontuários de uma clínica de mastologia de Passo Fundo - RS, em que serão avaliadas as mudanças dos fatores de risco das pacientes diagnosticadas com câncer de mama nos anos de 1997, 2007 e 2017.

2 DESENVOLVIMENTO

2.1 PROJETO DE PESQUISA

2.1.1 Resumo

Este projeto de pesquisa visa avaliar a prevalência dos fatores de risco do câncer de mama ao longo do tempo. É um estudo quantitativo, transversal, descritivo e analítico da variação dos fatores de risco do câncer de mama em intervalos de 10 e 20 anos. Será realizado a partir de dados coletados em prontuários da clínica de mastologia Basegio, Passo Fundo – RS.

O tempo de realização do estudo será de janeiro de 2018 até dezembro de 2018. A população do estudo é composta pelas mulheres diagnosticadas com câncer de mama nos anos de 1997, 2007 e 2017 na referida clínica de mastologia, conforme critérios de inclusão e exclusão. A amostragem não probabilística foi escolhida por conveniência e é composta por todas as pacientes da população. Estima-se que sejam incluídas 150 pacientes no estudo. A lista de pacientes será obtida a partir da revisão das agendas de consultas da clínica dos anos de 1997, 2007 e 2017. Todos os dados serão coletados a partir dos prontuários médicos.

O resultado esperado é a mudança gradual dos fatores de risco para o câncer de mama frente às mudanças socioculturais, de estilo de vida e comportamentais que ocorreram nos últimos 20 anos.

2.1.2 Tema

Mudanças na prevalência dos fatores de risco do câncer de mama nas últimas duas décadas.

2.1.3 Problema

Quais as variações dos fatores de risco de câncer de mama em mulheres nas últimas duas décadas?

2.1.4 Hipótese

O perfil epidemiológico das pacientes com câncer de mama teve modificações nas diferentes décadas estudadas.

A proporção dos fatores de risco relacionados à mudança do comportamento sexual e reprodutivo das mulheres aumentou.

A mudança no estilo de vida e no comportamento reprodutivo das mulheres nas últimas décadas pode ter contribuído para o aumento da incidência de câncer de mama.

2.1.5 Objetivos

2.1.5.1 Objetivo Geral

Avaliar a prevalência dos fatores de risco do câncer de mama ao longo do tempo.

2.1.5.2 Objetivos Específicos

Definir a diferença entre os perfis epidemiológicos das pacientes que tiveram diagnóstico de câncer de mama nos anos de 1997, 2007 e 2017.

2.1.6 Justificativa

A partir dos dados coletados, poderá ser avaliado o impacto das mudanças de estilo de vida e comportamentais frente ao risco de câncer de mama. Compreender a mudança do perfil epidemiológico de pacientes com câncer de mama mostra quais os fatores de risco mais relevantes e prevalentes e, a partir disso, gerar propostas para prevenção e acompanhamento mais próximo das mulheres mais expostas, promovendo um atendimento individualizado e mais efetivo.

2.1.7 Referencial teórico

2.1.7.1 Fisiopatologia

O câncer é um conjunto de doenças caracterizadas pelo crescimento descontrolado de células além dos limites normais, capazes de invadir partes adjacentes do corpo e se espalhar para outros órgãos, gerando metástases (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2017). O crescimento celular desordenado é resultante de alterações no código genético causadas por dano de origem física, química ou biológica (WORLD CANCER RESEARCH FUND/AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH, 2007).

A carcinogênese é o processo de formação do câncer, que ocorre de forma lenta, sendo necessário que as células passem por vários estágios antes de chegar ao tumor maligno. O primeiro estágio se chama iniciação, quando as células sofrem o efeito de agentes carcinógenos (agentes químicos, físicos ou biológicos) capazes de provocar modificações em alguns genes de seu DNA. O segundo estágio é o de promoção, no qual as células “iniciadas” sofrem o efeito de agentes cancerígenos classificados como oncopromotores, originando novas células com as modificações genéticas. Nesse estágio, a suspensão do contato com os oncopromotores pode interromper o processo de carcinogênese. E o terceiro estágio, chamado de progressão, é caracterizado pela multiplicação descontrolada e irreversível de células alteradas, quando a doença passa a trazer manifestações clínicas (BRASIL, 2006).

As alterações genéticas citadas acima, responsáveis por promoverem o desenvolvimento do câncer, ocorrem em duas classes de genes que regulam o ciclo celular, os proto-oncogenes, que promovem a proliferação celular em resposta a estímulos fisiológicos, e os genes supressores de tumor, que inibem a proliferação celular, promovendo a apoptose. Alterações nos proto-oncogenes e nos genes supressores de tumor podem provocar o crescimento descontrolado das células. Na carcinogênese do tecido mamário, os principais genes supressores de tumor são BRCA-1, BRCA-2 e p53, e os proto-oncogenes são o HER-2, c-myc, int-2 e o ras (BARROS; BARROS, 2006; MACLEOD, 2000).

Além da mutação devido à exposição a agentes carcinógenos, as células também sofrem processos de mutação espontânea. Nesse caso, existem mecanismos imunológicos que fazem a correção ou exclusão dessas células mutantes. A suscetibilidade de cada indivíduo para desenvolver a doença é definida pela carga genética juntamente às exposições ambientais capazes de potencializar as alterações desse genes (SIMOPOULOS, 2010).

As neoplasias são causadas com maior frequência por fatores ambientais do que pela biologia inata do indivíduo. Um estudo realizado com três grupos, sendo o primeiro grupo composto por japoneses que vivem no Havaí, o segundo grupo de havaianos que residem no mesmo país e, por último, o terceiro grupo era composto por japoneses que vivem no Japão. O estudo mostrou que as taxas de incidência de câncer nos japoneses que vivem no Havaí são mais semelhantes às taxas dos havaianos nativos do que as dos japoneses que vivem no Japão (JEMAL et al., 2014).

Outros estudos também demonstraram que populações que migram para regiões com maior número de casos de câncer apresentam aumento na incidência, demonstrando a influência das condições ambientais (GRAHAM, 2005) devido aos distintos padrões culturais e de estilo de vida que aumentam ou atenuam as exposições.

O câncer de mama tem vários fatores de risco reconhecidos, que podem agir induzindo ou facilitando a carcinogênese, como biológico-endócrinos, vida reprodutiva, comportamento e estilo de vida. História familiar, idade, fatores relacionados à vida reprodutiva, excesso de peso, sedentarismo e consumo de álcool são os mais bem reconhecidos fatores de risco (BRASIL, 2015a) e serão abordados individualmente a seguir.

2.1.7.2 Idade

Segundo o INCA (2015a), a idade é um dos fatores de risco mais importantes para o câncer de mama. As taxas de incidência aumentam até os 50 anos, e após essa idade, o aumento ocorre de maneira mais lenta. Apenas 6,5% dos casos ocorrem em mulheres com menos de 40 anos e 0,6%, em mulheres com menos de 30 anos (ARRIAGADA et al., 2002).

Observou-se que o câncer de mama em mulheres jovens apresenta características diferentes, sendo geralmente mais agressivo e com alta taxa de mutação dos genes *BRCA1* e *BRCA2*, além de superexpressarem o gene do fator de crescimento epidérmico humano receptor 2 (*HER2*) (BRASIL, 2015a). As taxas de mortalidade são mais altas em pacientes jovens (menos de 40 anos) quando comparadas a pacientes mais velhas (entre 40 e 50 anos) (CLAGNAN et al., 2008). Pode-se concluir, portanto, que a prevalência do câncer de mama é maior em paciente mais velhas, porém de prognóstico mais reservado em pacientes mais jovens.

2.1.7.3 Exposição a fatores hormonais

Os fatores reprodutivos e hormonais mudaram ao longo do último século, resultando em alteração dos padrões de risco para os cânceres associados. Os níveis de estrógenos no organismo estão associados aos fatores de risco reprodutivos para o câncer de mama. A menarca precoce (antes dos 12 anos) e a menopausa tardia (após os 50 anos) aumenta o número de anos em que o tecido mamário fica exposto ao hormônio, causando um risco aumentado para desenvolver a neoplasia. Da mesma forma, a terapia de reposição hormonal na menopausa aumenta o risco de câncer de mama (JEMAL et al., 2014).

As mulheres que têm sua primeira gestação quando mais jovens (antes dos 30 anos) apresentam menor risco de desenvolver câncer de mama no futuro, sendo a provável causa a diferenciação das células epiteliais mamárias que ocorre na gestação. O risco também diminui com o número de partos e com a amamentação por pelo menos seis meses (JEMAL et al., 2014). Além da diferenciação completa das células, o menor tempo de exposição aos hormônios sexuais, que diminuem durante a amenorreia causada pela lactação, também é considerado um fator de proteção, assim como a apoptose maciça das células mamárias, que pode reduzir o risco de devido à eliminação de células que tenham sofrido algum dano no DNA (WORLD CANCER RESEARCH FUND/AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH, 2007).

2.1.7.4 Obesidade e prática de atividade física

Estar com excesso de peso ou obesidade entre as idades de 18 e 30 anos diminui o risco de câncer de mama na pré-menopausa, enquanto após a menopausa, estar com excesso de peso ou obesidade aumentam o risco (WORLD CANCER RESEARCH FUND/AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH, 2017).

O tecido adiposo é o principal local de síntese de estrógeno em mulheres na pós-menopausa e promove o aumento da insulina e do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1) circulantes, além de produzir substâncias pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral (TNF) e a proteína C reativa, que induzem à progressão do ciclo celular e à inibição da apoptose, aumentando, assim, o risco de desenvolvimento do câncer.

O excesso de peso como fator de proteção em mulheres jovens ainda não teve seu mecanismo bem elucidado, mas supõem-se essa característica possa levar a ciclos anovulatórios mais frequentes e, assim, reduzir a exposição aos hormônios sexuais (WORLD CANCER RESEARCH FUND/AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH, 2007).

Segundo o INCA (2015a), a prática de atividade física e a alimentação saudável com a manutenção do peso corporal estão associadas a uma diminuição de aproximadamente 30% do risco de desenvolver câncer de mama. Vários mecanismos hipotéticos são usados para explicar esse dado. Segundo Foss et al. (1998), a prática de exercício físico na adolescência pode retardar a menarca, reduzindo a exposição hormonal, assim como a atividade física intensa após a menarca pode produzir ciclos anovulatórios, uma fase lútea mais curta e/ou amenorreia. Outra hipótese é de que a atividade física pode ativar o sistema imunológico de maneira semelhante ao que ocorre em uma infecção leve, aumentando as chances de reparação de possíveis mutações (ORTEGA et al., 1998).

O World Cancer Research Fund (2017) diz que há evidências fortes de que atividade física vigorosa diminui o risco de câncer de mama pré-menopausa e que ser fisicamente ativo (incluindo atividade física vigorosa) diminui o risco de câncer de mama pós-menopausa.

2.1.7.5 Ingestão de bebida alcoólica

A Organização Mundial da Saúde considera como consumo abusivo de álcool beber 60 gramas ou mais de etanol por semana (um copo de cerveja de 285 ml, uma taça de vinho de 120 ml ou uma dose de bebida destilada de 30 ml equivalem a 10 g de álcool) (BOYLE et al., 2009). Consumir bebida alcoólica é um fator de risco para o câncer de mama tanto na pré quanto na pós-menopausa (WORLD CANCER RESEARCH FUND/AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH, 2017).

O álcool pode aumentar a permeabilidade da membrana plasmática celular a substâncias cancerígenas, inibindo a detoxificação destas pelo fígado e induzindo estresse oxidativo, além de aumentar os níveis séricos de estrógeno e a resposta celular a esse hormônio (DEANDREA et al., 2008; ZHANG et al., 2007). Outro mecanismo possível é a ação indireta por meio de seu metabólito ativo acetaldeído, que tem capacidades mutagênicas. O etanol também pode suprimir o sistema imune

e reduzir o nível de alguns nutrientes que auxiliam no combate à carcinogênese (DUMITRESCU et al., 2005).

O câncer de mama é o principal câncer atribuível ao álcool entre as mulheres (BOFFETTA et al., 2006). O risco aumenta de forma direta em relação ao aumento do consumo de álcool, cerca de 10% para cada 10 g por dia (SECRETAN et al., 2009).

2.1.7.6 História familiar

Cerca de 10% dos casos de câncer de mama estão relacionados a fatores hereditários (BRASIL, 2015a). Os genes relacionados ao câncer de mama são principalmente os proto-oncogenes e os genes supressores de tumor. Os proto-oncogenes, entre eles o c-erbB-2 (HER2), são genes que regulam positivamente a proliferação celular em resposta a estímulos fisiológicos. Mutações nesses genes podem resultar em uma proteína ativada de forma permanente, fazendo com que a proliferação celular seja contínua e independente de fatores estimuladores externos (AMENDOLA; VIEIRA, 2005).

Os genes supressores de tumor BRCA1, BRCA2 e TP53 estão relacionados ao câncer de mama. Esses genes atuam regulando negativamente a proliferação celular, causando a morte celular programada ou suprimindo indiretamente o crescimento tumoral codificando proteínas que preservam a integridade do genoma (HOEIJMAKERS, 2001; SIMAO et al., 2002). As células que tem os genes BRCA1 e BRCA2 funcionando entram em apoptose após os pontos de checagem caso haja alguma alteração celular. Porém quando há mutação nesses genes, as células não interrompem o ciclo celular e não estimulam o reparo genético e a apoptose, favorecendo o crescimento neoplásico (BERNARDO et al., 2012)

Os tumores que apresentam essas alterações genéticas são mais comumente observados em mulheres jovens e apresentam características clínicas mais agressivas (BRASIL, 2015a). A análise do histórico familiar dessas pacientes costuma apresentar outros casos da doença com características peculiares como: dois ou mais parentes de primeiro grau; parentes afetados em duas gerações sucessivas; o aparecimento mais precoce da doença a cada geração; parente de primeiro grau diagnosticado na pré-menopausa; caso de câncer de mama bilateral; casos de câncer de mama em homem; história familiar de câncer de ovário; um ou mais parente com diagnóstico de mutação no BRCA 1 ou 2 (SILVA, 2013).

2.1.7.7 Sinais e sintomas

Diversos estudos descrevem os principais sinais e sintomas mamários relacionados ao diagnóstico de câncer de mama, como presença de nódulo palpável na mama, descarga papilar sanguinolenta (DOLAN et al., 2010; HUNG et al., 2006), espessamento da pele da mama, presença de linfadenopatia, nódulos mamários aderidos à pele ou à parede torácica (MCCOWAN et al., 2011).

A University Of Leicester (2005) elaborou diretrizes clínicas baseadas em uma revisão sistemática para referência de casos suspeitos de câncer na atenção primária. Os sinais e sintomas considerados de urgência para encaminhamento foram: nódulos mamários bem definidos de consistência endurecida e fixos ou que aumentam de tamanho em mulheres de qualquer idade; nódulos persistentes em mais de um ciclo menstrual em mulheres com mais de 30 anos; qualquer nódulo mamário em mulheres na pós-menopausa ou com história prévia de câncer de mama; distorção recente do mamilo; descarga papilar sanguinolenta unilateral; lesão da pele da mama eczematosa não responsiva a tratamentos tópicos; homens com mais de 50 anos e com massa subareolar unilateral.

O estudo de Barton et al. (1999) mostrou que o valor preditivo positivo para câncer de mama foi maior para nódulos palpáveis quando comparado a queixas de alterações suspeitas da pele, do mamilo e descarga papilar. O mesmo estudo mostrou que as queixas de mastalgia e de granulose tátil nas mamas não foram associadas significativamente ao diagnóstico de câncer. Eberl et al. (2008) concluiu que o nódulo mamário foi o que mais aumentou a razão de verossimilhança do diagnóstico de câncer de mama.

O Ministério da Saúde recomenda que os seguintes sinais e sintomas sejam considerados como urgentes para a referência a serviços de diagnóstico mamário: qualquer nódulo mamário em mulheres com mais de 50 anos; nódulo mamário que persiste por mais de um ciclo menstrual em mulheres com mais de 30 anos; nódulo mamário de consistência endurecida e fixo ou que apresenta progressivo aumento de tamanho, em mulheres adultas de qualquer idade; descarga papilar sanguinolenta unilateral; lesão de pele eczematosa que não responde a tratamentos tópicos; homens com mais de 50 anos com tumor palpável unilateral; presença de linfadenopatia axilar; aumento progressivo do tamanho da mama com a presença de sinais de edema, como

pele com aspecto de casca de laranja; retração na pele da mama; mudança no formato do mamilo (BRASIL, 2015b).

2.1.7.8 Rastreamento

No século XX, nos EUA e em outros países desenvolvidos, o exame clínico das mamas realizado pelos profissionais da saúde e o autoexame das mamas realizado pelas mulheres eram utilizados para detectar tumores pequenos e de melhor prognóstico. Nesse contexto, a mamografia mostrou-se útil para detectar tumores assintomáticos e impalpáveis e, aos poucos, seu uso para rastreamento foi ampliando na prática clínica, passando a ser considerada intervenção fundamental na detecção precoce do câncer de mama (BRASIL, 2015b).

Nos últimos anos, entretanto, tem crescido o debate sobre a validade dos resultados de eficácia e da comparação entre danos (sobrediagnóstico, sobretratamento, exames falso-positivos e falso-negativos e exposição à radiação ionizante) e os possíveis benefícios (redução da mortalidade) associados ao rastreamento mamográfico (ELMORE; KRAMER, 2014)

Apesar de vários estudos terem resultados contraditórios, principalmente quanto à redução da mortalidade com o rastreamento do câncer de mama por mamografia, existe evidência de moderada qualidade sobre a sua eficácia na redução da mortalidade (BRASIL, 2015b).

O Ministério da Saúde recomenda contra o rastreamento do câncer de mama com mamografia em mulheres com menos de 50 anos (recomendação contrária forte), em mulheres entre 70 e 74 anos (recomendação contrária fraca) e em mulheres com 75 anos ou mais (recomendação contrária forte). O Ministério da Saúde recomenda o rastreamento com mamografia em mulheres com idades entre 50 e 69 anos (recomendação favorável fraca), com uma periodicidade bienal (recomendação favorável fraca) (BRASIL, 2015b).

Outra forma de rastreamento de câncer de mama utilizado em muitos países, incluindo o Brasil, foi o Autoexame das Mamas (AEM), que é um método em que a mulher observa e palpa as próprias mamas e as estruturas anatômicas acessórias, procurando detectar mudanças ou anormalidades que possam indicar a presença de um câncer (FARLEX MEDICAL DICTIONARY, 2009). Porém, muitos estudos não re-

comendaram o rastreamento com AEM, devido à ausência de evidências sobre a redução da mortalidade por câncer de mama e pela existência de evidências sobre excesso de intervenções desnecessárias para investigação diagnóstica em função de resultados falso-positivos (ELMORE et al., 2005; GREEN; TAPLIN, 2003). O Ministério da Saúde recomenda contra o ensino do AEM como método de rastreamento do câncer de mama (BRASIL, 2015b).

O Exame Clínico das Mamas (ECM) é usado como método de rastreamento e diagnóstico. Como diagnóstico, é utilizado para diferenciar lesões de mama benignas ou malignas de acordo com suas características, e como rastreamento, é entendido como um exame de rotina feito por profissional de saúde treinado (enfermeiro ou médico) realizado em mulheres sem sinais e sintomas suspeitos de câncer de mama. O ECM é visto como uma boa opção para o rastreamento ao ser comparado à mamografia, devido ao seu possível efeito de detectar precocemente lesões palpáveis e, conseqüentemente, reduzir o estágio da doença no momento do diagnóstico (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2007). Porém, os riscos associados ao rastreamento com ECM incluem danos relacionados a resultados falso-positivos (resultam em exames de investigação diagnóstica adicional e possíveis danos desse processo), falso-negativos (podem levar a uma falsa segurança e ao retardo no diagnóstico do câncer de mama), sobrediagnóstico e sobretratamento. Há ausência de recomendação sobre o ECM isolado para rastreamento (BRASIL, 2015b).

A ultrassonografia é um importante método de imagem complementar à mamografia na investigação diagnóstica de alterações mamárias suspeitas, que tem como vantagem a ausência de radiação e a não dependência da densidade mamária para a acuidade diagnóstica (HOUSSAMI; LORD; CIATTO, 2009). É utilizada para diferenciar cistos e tumores sólidos da mama e para avaliar de nódulos palpáveis em mulheres jovens que têm a mama mais densa (ELMORE et al., 2005). Porém, a única evidência existente para respaldar seu uso como método de rastreamento do câncer de mama são estudos observacionais, propensos a vários tipos de vieses e sem resultados válidos sobre a eficácia desse método de rastreamento (BRODERSEN; JORGENSEN; GOTZSCHE, 2010). O Ministério da Saúde recomenda contra o rastreamento do câncer de mama com ultrassonografia das mamas, seja isoladamente, seja em conjunto com a mamografia (recomendação contrária forte) (BRASIL, 2015b).

A Ressonância Magnética das Mamas é o método de imagem com maior sensibilidade para detecção de lesões mamárias e tem capacidade de detectar uma possível angiogênese (CANALE; BALLEYGUIER; DROMAIN, 2013). Não há, entretanto, dados primários para avaliar os benefícios e danos associados ao seu uso para rastreamento em mulheres com risco padrão de desenvolvimento de câncer de mama e nenhum ensaio clínico sobre rastreamento com RNM em mulheres de risco padrão foi identificado. O Ministério da Saúde recomenda contra o rastreamento do câncer de mama com RNM em mulheres com risco padrão de desenvolvimento desse câncer, seja isoladamente, seja como complemento à mamografia (recomendação contrária forte) (BRASIL, 2015b).

2.1.8 Metodologia

2.1.8.1 Tipo de estudo

Estudo quantitativo, transversal, analítico e descritivo da variação dos fatores de risco do câncer de mama em intervalos de 10 e 20 anos.

2.1.8.2 Local e período de realização

O estudo será realizado a partir de dados coletados em prontuários da clínica de mastologia Basegio, Passo Fundo - RS, em funcionamento há 30 anos e com aproximadamente 3 mil casos de câncer de mama durante esse período. O tempo de realização do estudo será de janeiro de 2018 até dezembro de 2018. Todos os prontuários são físicos e a coleta de dados será realizada em uma sala privativa da clínica de mastologia Basegio.

2.1.8.3 População e amostragem

A população do estudo é composta pelas mulheres diagnosticadas com câncer de mama nos anos de 1997, 2007 e 2017 na referida clínica de mastologia, conforme critérios de inclusão e exclusão. A amostragem não probabilística foi escolhida por conveniência e é composta por todas as pacientes da população. Estima-se que foram

atendidas, em média, 50 pacientes diagnosticadas com câncer de mama a cada ano estudado, portanto espera-se que sejam incluídas 150 pacientes no estudo.

Foram estabelecidos como critérios de inclusão para a participação do estudo ser do sexo feminino, ter idade mínima de 20 anos e máxima de 80 anos e ter recebido o diagnóstico de câncer de mama durante os anos de 1997, 2007 e 2017. Como critérios de exclusão, pacientes com diagnóstico de outra neoplasia concomitante e/ou anterior ao diagnóstico de câncer de mama (exceto metástases do câncer de mama primário), tumor de mama recidivante e/ou câncer de mama contralateral, e história de exposição à radiação ionizante, uma vez que, apesar de ser considerado fator de risco, seria difícil mensurar a dose da exposição em um estudo transversal de análise documental.

2.1.8.4 Variáveis e instrumentos de coleta de dados

A lista de pacientes será obtida a partir da revisão das agendas de consultas da clínica de mastologia dos anos de 1997, 2007 e 2017, realizadas pelo pesquisador responsável. Todos os dados serão coletados a partir dos prontuários médicos, e as variáveis analisadas serão: como foi feito o diagnóstico (através de exame de rastreamento; nódulo palpável na mama; dor, calor, edema, rubor ou descamação na mama; alteração na forma ou tamanho da mama; alteração na auréola ou no mamilo; saída de secreção pelo mamilo; espessamento ou endurecimento da pele da mama), idade (20-35 anos; 35-50 anos; 50-80 anos), comportamento relacionado à saúde, como prática de atividade física antes do diagnóstico (sedentária, pratica atividade física), IMC no momento do diagnóstico (peso normal, obesidade antes e/ou após a menopausa), consumo de bebida alcoólica (não consome, consome), comportamento reprodutivo e fatores hormonais, como menarca precoce (antes dos 12 anos) e menopausa tardia (após os 50 anos), primeira gestação após os 30 anos, paridade (nuliparidade, uma gestação ou mais de uma gestação) e amamentação (amamentação presente ou ausente, se presente, por menos ou mais de 6 meses), terapia de reposição hormonal (realizou por mais de 5 anos ou não) e genéticas (história familiar de câncer de mama em parentes de primeiro grau, mutação conhecida nos genes BRCA1, BRCA2 ou P53).

Os instrumentos utilizados para a pesquisa serão formulários para transcrição de dados secundários (Apêndice A), e as informações serão coletadas a partir de todas as anamneses registradas nos prontuários das pacientes que participarem do estudo. A coleta dos dados será feita pelos pesquisadores em um intervalo de tempo de 4 meses a partir da aprovação da pesquisa pelo CEP/CONEP.

2.1.8.5 Logística

A ordem da coleta de dados será cronológica, ou seja, serão consultados os prontuários de todas as pacientes com diagnóstico de câncer de mama primeiramente em 1997, depois em 2007 e, por último, os prontuários das pacientes com diagnóstico em 2017. Os formulários serão preenchidos primeiramente em papel e, após, serão digitados em planilha eletrônica. Após a digitação das planilhas de cada ano estudado, os pesquisadores farão uma conferência dos dados, revisando os formulários preenchidos. Os pesquisadores ficarão com os dados armazenados por um período de 5 anos e após a expiração desse prazo, os dados serão excluídos.

2.1.8.6 Processamento, controle de qualidade e análise dos dados

Os dados serão armazenados em planilha eletrônica (EpiData) e analisados comparativamente. A análise estatística descritiva será realizada através do Software PSPP. Para controle de qualidade, haverá conferência da digitação. Será calculada a frequência absoluta e relativa das variáveis categóricas e medidas de dispersão e de tendência central para as variáveis numéricas, analisando comparativamente a prevalência dos fatores de risco do câncer de mama nas pacientes acometidas pela doença nos anos de 1997, 2007 e 2017.

2.1.8.7 Aspectos éticos

De acordo com a resolução 466-2012, do Conselho Nacional de Saúde, todas as participantes do ano de 2017 serão informadas sobre os procedimentos do estudo e assinarão um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice B). A assinatura do TCLE será realizada quando as pacientes retornarem para as consultas de acompanhamento durante o período de transcrição dos dados e, caso

as pacientes não façam o segmento na clínica, o TCLE será enviado por email. O projeto de pesquisa será enviado ao CEP e só será realizado se obtiver sua aprovação.

Não há benefícios diretos para as pacientes, mas os benefícios indiretos da participação na pesquisa estão centrados na possibilidade de a paciente contribuir para um melhor entendimento científico das mudanças na prevalência dos fatores de risco para o câncer de mama frente às alterações comportamentais e de estilo de vida das mulheres, e, dessa forma, auxiliar na conscientização e possível prevenção da doença.

O risco da pesquisa é a possível identificação das pacientes. Para que isso não aconteça, os nomes serão substituídos por uma sequência de números que manterá o anonimato dos dados e o responsável pela pesquisa assinará um termo comprometendo-se a preservar as informações dos prontuários, garantindo o sigilo e a privacidade dos pacientes. Caso ocorra a identificação, a pesquisa será interrompida. Caso ocorra riscos não previstos em níveis acima do aceitável, a atividade que gerou o risco será interrompida.

Como seria inviável a assinatura do termo pelas pacientes dos anos de 1997 e 2007, será requisitado pelo pesquisador responsável a Solicitação De Dispensa do Termo De Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice C), tendo em vista que o projeto utilizará somente dados secundários obtidos a partir da revisão de prontuários com as informações referentes às pacientes, pelas seguintes justificativas: em muitos dos casos, as pacientes já vieram a óbito; difícil localização das pacientes, visto que muitas não residem na cidade e não frequentam regularmente a clínica de Mastologia Basegio; as pacientes foram atendidas há muito tempo e o endereço e telefone já não são os mesmos. Não há benefícios diretos para as pacientes, mas o benefício indireto da participação das pacientes no estudo está na possibilidade de a paciente contribuir para a ampliação do conhecimento sobre a mudança dos fatores de risco para o câncer de mama frente às mudanças comportamentais e de estilo de vida das mulheres, para, dessa forma, auxiliar na conscientização e possível prevenção da doença.

O risco da pesquisa é a possível identificação das pacientes. Para que isso não aconteça, os nomes serão substituídos por uma sequência de números que manterá o anonimato dos dados e o responsável pela pesquisa assinará um termo comprometendo-se a preservar as informações dos prontuários, garantindo o sigilo e a privacidade dos pacientes. Caso ocorra a identificação, a pesquisa será interrompida. Caso

ocorra riscos não previstos em níveis acima do aceitável, a atividade que gerou o risco será interrompida.

Assim que a pesquisa for encerrada, os resultados obtidos serão enviados para a instituição onde os dados serão coletados, ficando disponível o acesso para todas as participantes do estudo, as quais poderão receber a devolutiva sobre os resultados da pesquisa ao realizarem consultas de segmento ou, caso isso não ocorra, os resultados serão encaminhados para o e-mail das pacientes participantes. A devolutiva dos resultados da pesquisa será feita também através da dissertação de um artigo científico a ser publicado em periódico.

Será assinado pelo responsável da instituição onde será feita a coleta de dados o Termo de Ciência e Concordância das Instituições (Apêndice D), declarando estar ciente e de acordo com seu desenvolvimento da pesquisa nos termos propostos, e o Termo de Compromisso do Uso de Dados de Arquivo (Apêndice E) pelo pesquisador responsável, comprometendo-se a: preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados; assegurar que as informações serão utilizadas única e exclusivamente para a execução do projeto em questão; assegurar que as informações somente serão divulgadas de forma anônima, não sendo usadas iniciais ou quaisquer outras indicações que possam identificar o sujeito da pesquisa.

2.1.9 Recursos

Os recursos financeiros utilizados serão destinados ao custeio de folhas, tinta de impressora, canetas e lápis para a elaboração e preenchimento dos formulários. As despesas serão de responsabilidade do grupo de pesquisa.

QUADRO 1 – Recursos Financeiros da Equipe

| Materiais | Quantidade | Valor unidade | Valor Total |
|-----------------------|------------|---------------|-------------|
| Folhas | 600 | R\$0,08 | R\$48,00 |
| Tinta para impressora | 1 | R\$35,00 | R\$35,00 |
| Impressora | 1 | R\$350 | R\$350 |
| Notebook | 1 | R\$2000 | R\$2000 |
| Lápis | 3 | R\$1,00 | R\$3,00 |
| Canetas | 3 | R\$1,50 | R\$4,50 |

| | | | |
|-------|--|--|------------|
| Total | | | R\$2440,50 |
|-------|--|--|------------|

Fonte: elaboração dos pesquisadores, 2017.

2.1.10 Cronograma

QUADRO 2 – Cronograma 2018

| Atividade | Jan | Fev | Mar | Abr | Mai | Jun | Jul | Ago | Set | Out | Nov | Dez |
|---|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Revisão de literatura | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| Submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa | X | X | X | X | X | X | | | | | | |
| Leitura de prontuários e transcrição de dados em formulários | | | | | | X | X | | | | | |
| Transcrição de dados de formulários em papel para formulário eletrônico | | | | | | | X | | | | | |
| Análise de dados | | | | | | | | X | X | | | |
| Escrita do Artigo Científico | | | | | | | | | X | X | X | |
| Entrega do Volume Final e Submissão do Artigo Científico | | | | | | | | | | | | X |

Fonte: elaboração dos pesquisadores, 2017.

2.2. RELATÓRIO DE PESQUISA

2.2.1. Apresentação

O projeto de pesquisa começou a ser escrito em agosto de 2017. Após a escolha do orientador, foi realizada definição do tema, problema, hipóteses, objetivos, justificativa e a revisão da literatura. No mês de setembro, foi iniciada a escrita da metodologia da pesquisa, sendo definidos o tipo de estudo, o local e período de realização, a população e amostragem, as variáveis e instrumentos de coleta, a logística, o processamento, controle de qualidade e análise dos dados e os aspectos éticos. Em novembro, foi estabelecido o cronograma e os recursos necessários para a realização da pesquisa. No mês de dezembro foi concluída a escrita do projeto de pesquisa e entregue para avaliação no componente curricular de Pesquisa em Saúde.

Após ciência e concordância da Instituição onde o estudo foi realizado, no dia 16 de dezembro, o projeto de pesquisa foi inserido na Plataforma Brasil e submetido ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) da Universidade Federal da Fronteira Sul para análise ética. O parecer do Comitê de Ética e Pesquisa foi enviado no dia 15 de março de 2018, no qual constava uma lista de pendências a serem ajustadas e enviadas novamente. No dia 07/04, foi submetida ao CEP a nova versão do projeto de pesquisa com o ajuste das pendências. No dia 16 de maio o projeto foi aprovado pelo CEP.

2.2.2. Desenvolvimento

2.2.2.1. Seleção e treinamento dos pesquisadores

Os dois pesquisadores (orientador e orientanda) realizaram a coleta de dados, preenchendo os formulários de acordo com as informações dos prontuários dos anos estudados. As informações das pacientes de 2017 serão coletadas nas consultas de revisão pelo pesquisador responsável e médico das pacientes participantes. As perguntas foram feitas exatamente como estava no formulário.

2.2.2.2. Logística da coleta de dados

No projeto de pesquisa, foi estimado que haveria 50 pacientes em cada ano estudado, baseado no número de atendimentos na clínica de mastologia em que a coleta de dados foi realizada, totalizando 150 pacientes. Porém, do total de pacientes atendidas com queixas mamárias, um número reduzido teve a comprovação histopatológica de câncer de mama, o que diminuiu o número de pacientes nos anos estudados.

Para que o número de pacientes participantes da pesquisa não ficasse reduzido, comprometendo o estudo, foi solicitado ao CEP autorização para coletar os dados das pacientes diagnosticadas com câncer de mama nos anos de 1996, 1998, 2006, 2008 e 2016, além dos anos já selecionados no projeto de pesquisa. Após a autorização da ampliação dos anos estudados, a logística de coleta e transcrição de dados dos prontuários para o formulário de pesquisa permaneceu a mesma.

A coleta dos dados dos prontuários dos anos de 1996, 1997, 1998, 2006, 2007 e 2008 foi realizada por ambos os pesquisadores, e a coleta dos dados das pacientes de 2016 e 2017, pelo pesquisador responsável e médico das pacientes participantes durante as consultas de acompanhamento.

Como o presente trabalho é retrospectivo, alguns dados que faziam parte da pesquisa não foram encontrados nos prontuários médicos das pacientes e, portanto, não poderão ser analisados, como prática de atividade física, consumo de bebida alcoólica e história de sobrepeso/obesidade antes e após o diagnóstico de câncer de mama.

2.2.2.3. Período da coleta de dados

O início da coleta dos dados das pacientes que tiveram diagnóstico de câncer de mama em 2017, realizada pelo pesquisador responsável, foi iniciada no dia 18 de junho e ocorreu de acordo com as consultas de revisão das pacientes. A separação dos prontuários das pacientes diagnosticadas em 1996, 1997, 1998, 2006, 2007 e 2008 que se encaixavam nos critérios de inclusão foi realizada no dia 19 de junho pelos pesquisadores, e a coleta dos dados dos prontuários e sua transcrição para o formulário de pesquisa foi iniciada dia 22 de junho e concluída dia 15 de julho. A transcrição dos dados para o programa EpiData e a dupla digitação foram concluídos até o mês de agosto de 2018.

2.2.2.4. Perdas e recusas

Não houve recusa das pacientes convidadas a participar do estudo.

2.2.2.5. Controle de qualidade dos dados

Após a coleta de dados ter sido realizada no formulário de pesquisa, todos os dados foram duplamente digitados no programa EpiData por duas pessoas com posterior comparação de dados e redução de erros de digitação.

2.2.2.6. Considerações finais

A finalização da coleta de dados e dupla digitação foi concluída no mês de agosto de 2018. Após a conclusão da coleta, foi realizada a análise estatística dos dados coletados e, a partir dos resultados, foi redigido um artigo científico. O artigo foi escrito conforme as normas de adequação da revista Mastology, da Sociedade Brasileira de Mastologia.

3. ARTIGO CIENTÍFICO

Fatores de Risco de Câncer de Mama: Evolução Temporal em Intervalos de 10 e 20 Anos

Risk Factors of Breast Cancer: temporal evolution at intervals of 10 and 20 years

Michelli Karoline Sãnger¹

Diógenes Luiz Basegio²

¹ Acadêmica de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul – Campus Passo Fundo.

² Graduado em Medicina pela Universidade de Passo Fundo (UPF); Doutorado em Medicina (Radiologia) pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Professor titular no curso de Medicina da Universidade de Passo Fundo (UPF) e na Universidade Federal da Fronteira Sul – Campus Passo Fundo (UFFS).

Trabalho realizado na da Universidade Federal da Fronteira Sul – Campus Passo Fundo, RS.

Endereço para correspondência: Rua Capitão Araújo, 20, Centro, CEP: 99010200, Passo Fundo - RS. E-mail: basegioldl@gmail.com

Conflito de interesse: declaro que não há conflitos de interesses entre os autores do artigo.

Resumo

Objetivo: o estudo visa avaliar a prevalência dos fatores de risco do câncer de mama frente às modificações de idade, comportamento reprodutivo e fatores hormonais das mulheres ao longo do tempo, assim como as modificações apresentadas no método diagnóstico.

Metodologia: estudo transversal, descritivo e analítico da variação dos fatores de risco do câncer de mama em intervalos de 10 e 20 anos, realizado a partir de dados coletados em prontuários da Clínica de Mastologia Basegio, Passo Fundo – RS.

Resultados: o estudo demonstra modificações relacionadas à vida reprodutiva e ao comportamento em relação à saúde e estilo de vida das mulheres ao longo do tempo, como a maternidade tardia, a baixa paridade e os curtos períodos de aleitamento materno.

Conclusões: foi detectada uma evolução variável dos fatores de risco do câncer de mama com o passar do tempo, com uma tendência à elevação dos mesmos. Além disso, houve um aumento do diagnóstico de câncer de mama através da mamografia de rastreamento.

Palavras-chave: Neoplasias da Mama. Fatores de Risco. Estilo de Vida. Saúde da Mulher. Hormônios.

Abstract

Purpose: the aim study is to evaluate the prevalence of breast cancer risk factors in relation to changes in age, reproductive behavior and hormonal factors of women over time, as well as modifications presented in the diagno-method.

Methods: cross-sectional, descriptive and analytical study of the variation of the risk factors of breast cancer at intervals of 10 and 20 years, performed from data collected in medical records of the Clínica de Mastologia Basegio, Passo Fundo – RS.

Results: the study demonstrates changes related to reproductive life and behavior in relation to women's health and lifestyle over time, such as late motherhood, low parity and short periods of breastfeeding

Conclusions: variable evolution of breast cancer risk factors was detected with the passage of time, with a tendency to increase them. Besides that, there was an increased diagnosis of breast cancer through screening mammography.

Keywords: Breast Neoplasms. Risk Factors. Life Style. Women's Health. Hormones.

Introdução

O câncer de mama é a neoplasia maligna diagnosticada com maior frequência e a principal causa de morte por câncer em mulheres no mundo. As taxas de incidência continuam aumentando e variam entre as regiões do mundo, sendo a principal causa de mortes por câncer em mulheres nas regiões menos desenvolvidas e a segunda causa de morte em países desenvolvidos, atrás do câncer de pulmão.⁽¹⁾ Observou-se uma diminuição da mortalidade em muitos países de alta renda devido à sobrevida resultante do acesso à detecção precoce e ao tratamento, enquanto uma proporção maior de mulheres morre devido à doença em regiões menos desenvolvidas.⁽²⁾

No Brasil, o câncer de mama é o segundo tipo de neoplasia maligna mais comum em mulheres, atrás somente do câncer de pele não melanoma, sendo responsável por aproximadamente 25% das neoplasias malignas.⁽³⁾ Em 2015, ocorreram 15.403 óbitos por câncer de mama, e a estimativa de novos casos para cada ano do biênio 2018-2019 é de 59.700, com um risco estimado de 56,3 casos a cada 100 mil mulheres.⁽³⁾

A carcinogênese ocorre quando os processos normais que controlam o comportamento celular falham e uma célula que sofreu mutação genética adquire a capacidade de proliferar de modo anormal (crescimento clonal), resultando em aglomerado de células que compartilham de suas características anômalas, com capacidade de invadir os tecidos circundantes. Esse processo geralmente resulta do acúmulo de danos genéticos nas células ao longo do tempo.⁽⁴⁾ A suscetibilidade de cada indivíduo para desenvolver a doença é definida pela carga genética juntamente às exposições ambientais capazes de potencializar as alterações dos genes responsáveis pela carcinogênese.⁽⁵⁾

O câncer de mama tem vários fatores de risco conhecidos, que podem agir induzindo ou facilitando a carcinogênese, como biológico-endócrinos, relacionados à vida reprodutiva e ao comportamento e estilo de vida.^(1,3,6) Os principais fatores de risco são idade, menarca precoce, menopausa tardia, nuliparidade, primeira gestação após os 30 anos, uso de terapia de reposição hormonal (TRH) na menopausa (especialmente se por tempo prolongado), exposição à radiação ionizante, consumo de be-

bidas alcoólicas, sedentarismo e predisposição genética (pelas mutações principalmente em dois genes de alto risco, BRCA1 e BRCA2, transmitidos na herança genética familiar).^(3,6)

A idade é um dos fatores de risco mais importantes para o câncer de mama. As taxas de incidência aumentam até os 50 anos e, após essa idade, o aumento ocorre de maneira mais lenta.⁽³⁾ Apenas 6,5% dos casos ocorrem em mulheres com menos de 40 anos e 0,6%, em mulheres com menos de 30 anos,⁽⁷⁾ porém as taxas de mortalidade são mais altas em pacientes jovens (menos de 40 anos) quando comparadas a pacientes mais velhas (entre 40 e 50 anos).⁽⁸⁾

Em relação aos fatores hormonais, sabe-se que os altos níveis de estrógenos no organismo estão associados ao aumento do risco para o câncer de mama. A menarca precoce e a menopausa tardia aumentam o tempo em que o tecido mamário fica exposto a esse hormônio, causando um maior risco para desenvolvimento da neoplasia. O mesmo ocorre com a terapia de reposição hormonal na menopausa.^(1,3)

As mulheres que têm sua primeira gestação antes dos 30 anos apresentam menor risco de desenvolver câncer de mama, sendo a provável causa a diferenciação das células epiteliais mamárias que ocorre na gestação.⁽¹⁾ O risco também diminui com o número de partos e com a amamentação por pelo menos 6 meses. O risco é cerca de 7% menor por filho, e ter o primeiro parto depois dos 30 anos dobra o risco em comparação a ter o primeiro parto antes dos 20 anos.⁽¹⁾ Além da diferenciação completa do tecido mamário, o menor tempo de exposição aos hormônios sexuais, que diminuem durante a amenorreia causada pela lactação, também é considerado um fator de proteção, assim como a apoptose maciça das células mamárias, que pode reduzir o risco devido à eliminação de células que tenham sofrido algum dano no DNA.⁽⁹⁾

Quanto à história familiar e às mutações genéticas, o Instituto Nacional do Câncer (INCA) revela que cerca de 10% dos casos de câncer de mama estão relacionados a fatores hereditários.⁽⁶⁾ Os genes relacionados ao câncer de mama são principalmente os proto-oncogenes (HER2)⁽¹⁰⁾ e os genes supressores de tumor (o BRCA1, BRCA2 e TP53).^(11,12)

Os tumores que apresentam essas alterações genéticas são observados em mulheres jovens e apresentam características clínicas mais agressivas.⁽¹⁾ A análise do histórico familiar dessas pacientes costuma apresentar outros casos da doença com características peculiares como: dois ou mais parentes de primeiro grau; parentes

afetados em duas gerações sucessivas; o aparecimento mais precoce da doença a cada geração; caso de câncer de mama bilateral; casos de câncer de mama em homem; história familiar de câncer de ovário; um ou mais parente com diagnóstico de mutação no BRCA 1 ou 2.⁽¹³⁾

O presente estudo tem como objetivo analisar a mudança na prevalência dos fatores de risco para o câncer de mama frente às modificações comportamentais e de estilo de vida das mulheres em intervalos de 10 e 20 anos.

Metodologia

Realizou-se um estudo transversal com base em dados secundários a prontuários médicos sobre a prevalência dos fatores de risco do câncer de mama em intervalos de 10 e 20 anos. A população do estudo é composta por todas as mulheres diagnosticadas com câncer de mama na Clínica de Mastologia Basegio, Passo Fundo - RS, nos anos de 1996, 1997, 1998, 2006, 2007, 2008, 2016 e 2017, sendo dividida em 3 grupos. O grupo 1 é composto pelas pacientes dos anos de 1996, 1997 e 1998; o grupo 2, pelas pacientes diagnosticadas nos anos de 2006, 2007 e 2008; e o grupo 3, pelas pacientes dos anos de 2016 e 2017.

Foram estabelecidos como critérios de inclusão ser do sexo feminino, ter idade mínima de 20 anos e máxima de 80 anos e ter recebido o diagnóstico de câncer de mama durante os anos descritos acima. Como critérios de exclusão, pacientes com diagnóstico de outra neoplasia concomitante e/ou anterior ao diagnóstico de câncer de mama (exceto metástases do câncer de mama primário), tumor de mama recidivante e/ou câncer de mama contralateral diagnosticado em outro período.

Todos os dados foram coletados a partir dos prontuários médicos, e as pacientes dos anos de 2016 e 2017 foram informadas sobre os procedimentos do estudo e assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Assim, permaneceram para análise dados relativos a 75 mulheres, sendo 13 no grupo 1, 47 no grupo 2 e 15 no grupo 3.

As variáveis analisadas foram: método diagnóstico (através de exame de rastreamento ou por sinal/sintoma mamário), idade, comportamento reprodutivo e fatores hormonais, como menarca precoce e menopausa tardia, primeira gestação após os 30 anos, paridade (dividida em: nuliparidade, uma gestação ou mais de uma gestação) e amamentação (presente ou ausente, se presente, com duração maior ou menor de

6 meses), terapia de reposição hormonal (realizada por mais de 5 anos) e genéticas (história familiar de câncer de mama em parentes de primeiro grau, mutação conhecida nos genes BRCA1, BRCA2 ou P53).

Os dados coletados foram armazenados em planilha eletrônica (EpiData) e analisados comparativamente. A análise estatística foi realizada através do Software SPSS. Para controle de qualidade, foi realizada dupla digitação. Foi calculada a frequência absoluta e relativa das variáveis categóricas e medidas de dispersão e de tendência central para as variáveis numéricas, analisando comparativamente a prevalência dos fatores de risco do câncer de mama nas pacientes do estudo. A análise da variância foi calculada pelos testes qui-quadrado e ANOVA.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/CONEP) da Universidade Federal da Fronteira Sul.

Resultados

Em termos gerais, a idade das mulheres no momento do diagnóstico variou entre 29 e 80 anos, com média de 52,7 (desvio padrão de 12,02). Apenas 4% das mulheres tinham idade entre 20 e 36 anos, 41,3% entre 36 e 50 anos, e 54,7% entre 51 e 80 anos ($p=0,050$). A idade média das pacientes do grupo 1 foi de 49 anos (desvio padrão de 11,61), do grupo 2 foi de 52,1 anos (desvio padrão de 11,71), e do grupo 3 foi de 57,7 anos (desvio padrão de 12,54) ($p=0,143$).

Como método diagnóstico, 16% das pacientes descobriram a doença por meio de mamografia de rastreamento e 84% procuraram atendimento médico devido a uma ou mais alterações na mama, como nódulo palpável (81,3%), sinais inflamatórios (8%), alteração na forma ou tamanho da mama (4%), alteração na auréola ou no mamilo (6,7%), descarga papilar (2,7%) e espessamento ou endurecimento da pele da mama (6,7%). A Tabela 1 mostra o método diagnóstico nos três grupos ($p=0,112$).

Tabela 1. Método Diagnóstico de câncer de mama em pacientes diagnosticadas com a doença na Clínica de Mastologia Basegio – Passo Fundo, 2018. (n=75).

| Método Diagnóstico | Grupo 1 | Grupo 2 | Grupo 3 |
|----------------------------|---------|---------|---------|
| Mamografia de Rastreamento | 7,7% | 12,8% | 33,3% |

| Sinais/Sintomas Mamários | | | |
|---|-------|-------|-------|
| Nódulo palpável | 92,3% | 83,0% | 66,7% |
| Sinais inflamatórios | 0% | 12,8% | 0% |
| Alteração na forma e/ou tamanho da mama | 7,7% | 4,3% | 0% |
| Alteração na Areola e/ou mamilo | 15,4% | 4,3% | 6,7% |
| Descarga Papilar | 0% | 4,3% | 0% |
| Espessamento da pele | 0% | 8,5% | 6,7% |

Em relação à idade da menarca, a média foi de 12,7 anos (desvio padrão de 1,26) ($p=0,395$). Ao avaliar a idade da menopausa, 38 pacientes ainda apresentavam ciclos menstruais e 4 pacientes foram submetidas a cirurgia de histerectomia, portanto não há a informação da idade da menopausa. O número de pacientes com supressão dos ciclos menstruais devido à cessação de secreção hormonal ovariana foi de 33, sendo a média de idade de 49,0 anos (desvio padrão de 4,82). A Tabela 2 mostra as variáveis descritivas separadas por grupos estudados ($p=0,147$).

Tabela 2. Idade da Menarca e da Menopausa em pacientes diagnosticadas com câncer de mama na Clínica de Mastologia Basegio – Passo Fundo, 2018. (Menarca, $n=75$) (Menopausa, $n=33$).

| | Média de Idade da Menarca | Desvio Padrão | Média de Idade da Menopausa | Desvio padrão |
|---------|---------------------------|---------------|-----------------------------|---------------|
| Grupo 1 | 13 | 1,08 | 49,25 | 1,500 |
| Grupo 2 | 12,55 | 1,265 | 47,95 | 5,229 |
| Grupo 3 | 12,93 | 1,387 | 51,88 | 3,796 |

Na avaliação da paridade, 21,3% das mulheres são nulíparas, 22,7% tiveram apenas uma gestação e 56% tiveram duas ou mais gestações. Em relação à idade da primeira gestação, 68,6% gestaram antes dos 30 anos e 31,4% após os 30 anos. A Tabela 3 mostra a Paridade ($p=0,583$) e a Idade na Primeira Gestação ($p=0,027$) comparando os diferentes grupos estudados.

Tabela 3. Paridade e idade na primeira gestação em pacientes diagnosticadas com câncer de mama na Clínica de Mastologia Basegio – Passo Fundo, 2018. ($n=75$)

| | Grupo 1 | Grupo 2 | Grupo 3 |
|--|---------|---------|---------|
|--|---------|---------|---------|

| | | | |
|-------------------------------------|-------|-------|-------|
| Nuliparidade | 15,4% | 23,4% | 20,0% |
| Uma gestação | 15,4% | 27,7% | 13,3% |
| Duas ou mais gestações | 69,2% | 48,9% | 66,7% |
| Primeira gestação antes dos 30 anos | 100% | 64,3% | 50% |
| Primeira gestação após os 30 anos | 0% | 35,7% | 50% |

Quanto à amamentação, 94,4% das pacientes que tiveram filhos amamentaram e apenas em 5,6% dos casos não houve amamentação. Em relação ao tempo de duração da amamentação, 37,3% amamentaram durante um período inferior a 6 meses e 62,7% durante um período superior a 6 meses. Na tabela 4, está demonstrada a variação entre os grupos da presença de amamentação ($p=0,647$) e duração da amamentação ($p=0,742$).

Tabela 4. Presença de Amamentação e Tempo de Amamentação em pacientes diagnosticadas com câncer de mama na Clínica de Mastologia Basegio – Passo Fundo, 2018. (Presença de amamentação $n=75$); (Duração da Amamentação $n=59$)

| Amamentação | Grupo 1 | Grupo 2 | Grupo 3 |
|----------------------|---------|---------|---------|
| Presente | 100% | 93,5% | 91,7% |
| Ausente | 0% | 6,5% | 8,3% |
| Tempo de amamentação | | | |
| Menos de 6 meses | 27,3% | 40% | 40% |
| Mais de 6 meses | 72,7% | 60% | 60% |

Em relação ao uso da Terapia de Reposição Hormonal por um período superior a 5 anos, 8% das pacientes fizeram uso e 92% não o fizeram. No grupo 1, nenhuma paciente foi submetida à terapia, no grupo 2 e 3, 10,6%, e 6,7% realizaram a hormioterapia, respectivamente.

Quanto à história familiar de primeiro grau de câncer de mama, 12% da amostra era positiva e 88% negativa. No grupo 1, 7,7% é positiva, no grupo 2, 8,5% e no grupo 3, 26,7% ($p=0,148$). A análise genética para reconhecimento de mutação nos genes BRCA1 e BRCA2 foi realizada por apenas uma paciente, pertencente ao grupo 3, totalizando 1,35% da amostra, com resultado negativo, e 98,65% das pacientes não realizaram mapeamento genético ($p=0,132$).

Discussão

A análise comparativa dos dados de 75 prontuários das pacientes incluídas no estudo revelou modificações relacionadas à vida reprodutiva e ao comportamento em relação à saúde e estilo de vida das mulheres ao longo do tempo, com consequente alteração em sua exposição aos fatores de risco do câncer de mama.

O estudo revelou um aumento do diagnóstico do câncer de mama através da mamografia de rastreamento com o passar dos anos. Apesar de o estudo não apresentar o desfecho das pacientes, é possível supor que o diagnóstico tenha sido feito mais precocemente quando realizado por exame de rastreio quando comparado às pacientes que procuraram atendimento devido a sinal ou sintoma mamário.

Um dos primeiros estudos que demonstrou redução da mortalidade do câncer de mama com a mamografia de rastreamento foi o Health Insurance Plan (HIP) Study⁽¹⁴⁾, realizado na década de 1960, que indicou que, entre as mulheres com idade entre 40 e 64 anos, o rastreamento resultou em uma redução de cerca de 30% na mortalidade por câncer de mama durante os primeiros 10 anos de acompanhamento e de 25% de redução no final de 18 anos de acompanhamento. Além disso, o estudo mostrou um efeito favorável da triagem entre as mulheres com idade entre 40-49 do que entre as mulheres acima desta idade.

Por outro lado, um estudo realizado no Reino Unido sobre a mamografia de rastreamento anual em mulheres entre 39 e 41 anos de idade por 7 anos resultou em uma vantagem não significativa,⁽¹⁵⁾ demonstrando resultados contraditórios em relação à redução da mortalidade do câncer de mama pela mamografia de rastreamento. Segundo o INCA⁽¹⁶⁾ existe evidência de moderada qualidade sobre a sua eficácia na redução da mortalidade, no entanto, esse efeito é pequeno, com redução do risco absoluto em torno de 0,05%.

Em relação à idade, observou-se um aumento da idade média com o passar dos anos, sendo de 49 anos para o grupo 1, 52 anos para o grupo 2, e 57,7 anos para o grupo 3. Apenas 4% das mulheres tinham 35 anos ou menos, sendo que 66,7% pertencia ao grupo 2 e 33,3% ao grupo 3. A baixa incidência de câncer de mama em mulheres jovens corrobora com estudos que mostram que a incidência é de cerca de 6,5% em mulheres com menos de 40 anos.⁽⁸⁾

Quanto aos fatores hormonais, a idade média da menarca foi superior a 12 anos nos três grupos e apresentou uma leve queda dos grupos 2 e 3 em relação ao grupo 1. No grupo 1, 7,7% tiveram a menarca precoce, 17% no grupo 2 e 13,3% no

grupo 3. Estudos mostram que a idade da menarca diminuiu tanto nos países desenvolvidos quanto nos países em desenvolvimento,⁽¹⁷⁾ sendo a diminuição mais expressiva entre o final do século XIX e a sétima década do século XX⁽¹⁸⁾.

No Brasil, um estudo transversal em São Paulo, em 1984, com 1.379 meninas entre oito e 16 anos, mostrou que a média de idade da menarca foi 13,0 anos.⁽¹⁹⁾ Em 1999, um estudo longitudinal com 1.070 escolares da rede pública da cidade de Florianópolis, Santa Catarina, mostrou que a média de idade da menarca foi 12,6 anos⁽²⁰⁾ e em 2004, um estudo com 118 meninas entre nove e 16 anos de Nilópolis, Rio de Janeiro, mostrou uma média de idade da menarca de 12,2 anos,⁽²¹⁾ o que mostra que a idade da menarca também teve uma redução ao longo das últimas décadas.

A idade média da menopausa ficou dentro dos limites normais de idade (entre 40 e 55 anos) para todos os grupos, revelando leve aumento no grupo 3, que foi de 51,9 anos, superior à média etária de entrada na menopausa no Brasil em 2017, que foi de 48,7 anos,⁽²²⁾ sugerindo um maior tempo de exposição a estrógenos nas pacientes do estudo.

Quanto ao comportamento reprodutivo, houve um aumento da nuliparidade nos grupos 2 e 3 em relação ao grupo 1, fator associado à elevação do risco de desenvolvimento do câncer de mama. Ao analisarmos dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), observa-se uma importante queda da taxa de fecundidade ao longo dos anos, sendo, em 1940, de 6,16 filhos por mulher, em 2000, uma taxa de 2,4 e, para 2015, uma estimativa de 1,7 filhos por mulher, corroborando com os resultados encontrados.⁽²³⁾

Em relação à idade na primeira gestação, percebe-se uma significativa redução na porcentagem de mulheres que gestaram antes dos 30 anos com o passar do tempo. Segundo dados do Ministério da Saúde,⁽²⁴⁾ a proporção de nascimentos em mulheres com 30 anos ou mais de idade era de 22,5% no ano de 2000, 27% em 2010 e de 31% em 2013, demonstrando que houve um aumento da idade da primeira gestação nas mulheres brasileiras nos últimos anos.

A presença de amamentação, considerada como fator protetor quando praticada no mínimo por seis meses,⁽¹⁾ teve uma queda com o passar do tempo, passando de 100% no grupo 1, para 93,5% e 91,7% nos grupos 2 e 3, respectivamente. Além disso, a porcentagem de mulheres que amamentou por mais de 6 meses diminuiu ao longo do tempo, de 72,7% no grupo 1 para 60% nos grupos 2 e 3. Segundo dados da literatura, no entanto, a duração média da amamentação aumentou um mês e meio

de 1999 para 2008, passando de uma média 295,9 dias em 1999 para uma média de 341,6 dias em 2008.⁽²⁵⁾ Um dos fatores que pode ter contribuído para a discordância dos resultados deste estudo para com os dados encontrados na literatura, é o fato de o incentivo ao aleitamento materno ter se intensificado na década de 2000, e, sendo a média de idade das paciente 52,7 anos e considerando que a idade da primeira gestação foi, na maior parte dos casos, menor que 30 anos, as pacientes do estudo gestaram na década de 1990.

Na literatura, a maternidade tardia, a baixa paridade e os curtos períodos de aleitamento materno representam fatores de risco reprodutivo bem estabelecidos para câncer de mama.^(1,3,6)

A terapia de reposição hormonal na menopausa por um período superior a 5 anos, que aumenta o risco para desenvolvimento da neoplasia maligna de mama,⁽¹⁾ foi tendo um acréscimo do Grupo 1 (0%) para o grupo 2 (10,6%) e uma queda no grupo 3 (6,7%). Dados do estudo NHANES (2009-2010), entretanto, demonstram uma queda no uso de hormonioterapia na menopausa com o passar dos anos, sugerindo o uso em 4,7% de mulheres acima de 40 anos e de 6,7% nas mulheres entre 50 e 59 anos de idade, comparado com 38,3% de usuárias entre 1999 e 2000.⁽²⁶⁾

A história familiar de câncer de mama em parentes de primeiro grau também teve um aumento ao longo do tempo, passando de 7,7% no grupo 1, para 8,5% no grupo 2 e 26,7% no grupo 3. Outros estudos demonstram que 10% têm associação com fatores hereditários,⁽²⁷⁾ resultado próximo à média encontrada nos 3 grupos, que foi de 12%. O aumento dos casos familiares no grupo 3 demonstra que os antecedentes familiares, de fácil investigação na anamnese, pode ser um indicador de crescente importância para o desenvolvimento de um rastreamento diferenciado nas mulheres que o apresentam. Porém, como é um fator de risco de baixa prevalência, poucos casos serão detectados precocemente se este for o único critério utilizado.⁽²⁷⁾

Os resultados mostraram uma elevação da exposição aos fatores de risco do câncer de mama, o que vai ao encontro de estudos que mostram que os hábitos reprodutivos e a situação hormonal das mulheres mudaram no último século. A idade da menarca e o número médio de partos diminuíram, principalmente nos países de alta renda.⁽¹⁾ O envelhecimento combinado com a diminuição das taxas de fertilidade causaram uma mudança demográfica também nos países da América Latina.^(28,29) Na literatura, a maternidade tardia, a baixa paridade e os curtos períodos de aleitamento

materno representam fatores de risco reprodutivo bem estabelecidos para o câncer de mama.^(1,3,6)

Conclusão

Foi detectada uma evolução variável dos fatores de risco do câncer de mama com o passar do tempo, com uma tendência à elevação dos mesmos. Observou-se um aumento do número de mulheres que não tem filhos, aumento da idade da primeira gestação, redução da idade da menarca e elevação da idade da menopausa com o passar dos anos.

O envelhecimento combinado com a diminuição das taxas de fertilidade causou uma mudança demográfica e um aumento da exposição das mulheres aos fatores de risco do câncer de mama.

Referências Bibliográficas

1. Jemal A, Vineis P, Bray F, Torre L, Forman D (Eds). The Cancer Atlas. Second Ed. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2014. Disponível em: www.cancer.org/cancer-atlas.
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014 Sep-Oct;64(5):364.
3. Ministério da Saúde (BR). Instituto Nacional de Câncer. Estimativas 2018: Incidência de câncer no Brasil. 2017. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2018/estimativa-2018.pdf>.
4. World Cancer Research Fund/American Institute For Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. 2017. Disponível em: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-process>
5. Simopoulos AP. Nutrigenetics/Nutrigenomics. *Annu Rev Public Health*. 2010; 31:53-68.
6. Ministério da Saúde (BR). Instituto Nacional de Câncer. Estimativas 2016: Incidência de câncer no Brasil. 2015.
7. Arriagada R, Lê MG, Contesso G, Guinebretière JM, Rochard F, Spielmann M. Predictive factors for local recurrence in 2006 patients with surgically resected small breast cancer. *Ann Oncol*. 2002;13(9):1404–13.
8. Clagnan WS, Andrade JM, Carrara HHA, Tiezzi DG, Reis FJC, Marana HRC et al . Idade como fator independente de prognóstico no câncer de mama. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*. 2008. V 30, n. 2, p. 67-74, 2008.
9. World Health Organization. Cancer Control: Knowledge into Action: WHO Guide for Effective Programmes: Module 3: Early Detection. Geneva, 2007. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24716262>
10. Amendola LCB, Vieira R. A contribuição dos genes BRCA na predisposição hereditária ao câncer de mama. *Rev Bras Cancerol*. 2005;51(4):325-30.
11. Simão TA, Ribeiro FS, Amorim LMF, Albano RM, Andrada-Serpa MJ, Cardoso LEB, et al. TP53 mutations in breast cancer tumors of patients from Rio de Janeiro, Brazil: association with risk factors and tumor characteristics. *Int J Cancer* 2002; 101:69-73

12. Hoeijmakers JH. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature*. 2001;411:366-374
13. Silva LN. Síndrome do câncer de mama e ovário hereditário: reflexões e desafios. *Revista Medico Residente*. 2013.15(3):193-97
14. Shapiro S, Venet W, Strax P, et al. *Periodic Screening for Breast Cancer: The Health Insurance Plan Project and Its Sequelae, 1963-1986*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1988.
- 15 Moss SM, Wale C, Smith R, Evans A, Cuckle H, Duffy SW. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK Age trial at 17 years' follow-up: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16(09):1123-1132
16. Ministério da Saúde (BR). Instituto Nacional de Câncer. *Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil*. 2015.
17. Ellis BJ. Timing of pubertal maturation in girls: an integrated life history approach. *Psychol Bull*. 2004;130:920-58.
18. Gluckman PD, Hanson MA. Evolution, development and timing of puberty. *Trends Endocrinol Metab*. 2006;17:7-12.
19. Scaf G. et al. Determinação da idade da menarca em meninas brancas, Brasileiras, da Região de Bauru. *Pediatria*. São Paulo. 1984;6:63-8.
20. Petroski E. et al. Idade de menarca e satisfação com o peso corporal. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum*. 1999;1:30-6.
21. Moreira D. et al. Níveis maturacional e socioeconômico de jovens sambistas do Rio de Janeiro. *Rev Bras Med Esporte*. 2004;10:16-23.
22. Fonseca AM, Bagnoli VR, Massabki JOP, Arie WMY, Azevedo RS, Soares JJM et al. Brazilian Women's Health after 65 Years of Age. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*. 2017 39(11):608-613.
23. IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. *Projeção da População do Brasil*. 2013.
24. Ministério da Saúde (BR). *Saúde Brasil: Uma análise da situação de saúde e das causas externas*. Brasília – DF. 2015
25. Ministério da Saúde (BR). *II Pesquisa de Prevalência de Aleitamento Materno nas Capitais Brasileiras e Distrito Federal*. Brasília – DF. 2009

26. Sprague BL, Trentham-Dietz A, Cronin KA. A sustained decline in postmenopausal hormone use: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2010. *Obstet Gynecol.* 2012;120:595-603.
27. Pinho VFS, Coutinho ESF. Variáveis associadas ao câncer de mama em usuárias de unidades básicas de saúde. *Cad Saúde Pública.* 2007;23(5):1061-9.
28. Jerônimo AFA, Freitas AGQ, Weller M. Risk factors of breast cancer and knowledge about the disease: an integrative revision of Latin American studies. *Ciênc. saúde coletiva.* 2017. 22(1): 135-149.
29. Pan-American Health Organization (PAHO). *Epidemiology of Breast Cancer in the Americas, 2014.* Disponível em: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2014/PAHO-Breast-Cancer-Factsheet-2014.pdf>
30. Martins E, Freitas-Junior R, Curado MP, Freitas NMA, Oliveira JC, Bandeira e Silva CM. Evolução temporal dos estádios do câncer de mama 8. ao diagnóstico em um registro de base populacional no Brasil Central. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2009;31(5):219-23.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Houve variações na prevalência dos fatores de risco do câncer de mama em mulheres nas últimas duas décadas, mudando gradativamente o perfil epidemiológico das pacientes, principalmente em relação às modificações hormonais e reprodutivas, o que pode corroborar para o aumento da incidência da doença.

A mamografia de rastreamento demonstrou ter crescido como método diagnóstico com o passar do tempo, o que pode ser uma das possíveis causas da redução da mortalidade pela neoplasia maligna de mama, uma vez que o diagnóstico é feito em estágios iniciais da doença, quando as pacientes ainda não apresentam sintomas.

5. REFERÊNCIAS

AMADOU, A. et al. Breast cancer in Latin America: global burden, patterns, and risk factors. **Salud pública México**, v. 56, n. 5, p. 547-554, 2014.

AMENDOLA, L. C. B.; VIEIRA, R. A contribuição dos genes BRCA na predisposição hereditária ao câncer de mama. **Revista Brasileira de Cancerologia**, v. 51, n.4, p. 325-330, 2005.

ARRIAGADA, R. et al. Predictive factors for local recurrence in 2006 patients with surgically resected small breast cancer. **Annals of Oncology**, v. 13, n. 9, 1 2002, p. 1404–1413, September 2002.

BARROS, A. C. S. D.; BARROS, M. A. C. **HER e câncer de mama: inter-relações biológicas, prognósticas e terapêuticas**. São Paulo: Roche, 2006. 11p.

BARTON, M. B.; ELMORE, J. G.; FLETCHER, S. W. Breast symptoms among women enrolled in a health maintenance organization: frequency, evaluation, and outcome. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 130, n. 8, p. 651-657, apr 1999.

BERNARDO, W et al. **Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar**. Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar. 2012. 341p.

BOFFETTA, P.; HASHIBE, M. Alcohol and Cancer. **Lancet Oncology**, v. 7, n. 2, p. 149–156, February 2006.

BOYLE, P.; BOFFETTA, P. Alcohol Consumption and Breast Cancer Risk. **Breast Cancer Research**, v. 11, p. 1-4, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Câncer de mama: é preciso falar sobre isso**. 1ª ed. Rio de Janeiro, 2014. 18p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância. **Situação do câncer no Brasil**. 1 ed. Rio de Janeiro, 2006. 120p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer. **Estimativas 2016: Incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro, 2015a. 120p.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Diretrizes para a Detecção Precoce do Câncer de Mama no Brasil. Rio de Janeiro, 2015b. 171p.

BRODERSEN, J.; JORGENSEN, K. J.; GOTZSCHE, P. C. The benefits and harms of screening for cancer with a focus on breast screening. **Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej**, Warszawa, v. 120, n. 3, p. 89-94, mar. 2010.

CANALE, S.; BALLEYGUIER, C.; DROMAIN, C. Breast cancer imaging. **La Revue du praticien**, Paris, v. 63, n. 10, p. 1378-1383, dec. 2013.

CLAGNAN et al. Idade como fator independente de prognóstico no câncer de mama. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v. 30, n. 2, p. 67-74, 2008.

DEANDREA, S et al. Alcohol and breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status: a case-control study. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 17, n.8, p. 2025-2028, 2008.

DOLAN, R. T. et al. Nipple discharge and the efficacy of duct cytology in evaluating breast cancer risk. **The Surgeon**, Edinburgh, v. 8, n. 5, p. 252-258, oct. 2010.

DUMITRESCU, R. G; COTARLA, I. Understanding breast cancer **risk** – where do we stand in 2005. **Jornal of Cellular and Molecular Medicina**, v. 9, n. 1, p. 208-221, 2005.

EBERL, M. M. et al. Characterizing breast symptoms in family practice. **Annals of Family Medicine**, Leawood, v. 6, n. 6, p. 528-533, nov./dec. 2008.

ELMORE, J. G.; KRAMER, B. S. Breast cancer screening: toward informed decisions. **JAMA**, Chicago, v. 311, n. 13, p. 1298-1298, mar. 2014.

ELMORE, J. G. *et al.* Screening for breast cancer. **JAMA**, Chicago, v. 293, n. 10, p. 1245-1256, mar. 2005.

FAN, L. et al. Breast cancer in a transitional society over 18 years: trends and present status in Shanghai, China. **Breast Cancer Res Treat**, v. 117, n. 2, p. 409-416, 2009.

FARLEX MEDICAL DICTIONARY. **Breast self-examination**. [S.l.], 2009. Disponível em: <<http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Breast+Self-Examination>>. Acesso em: 08/12/2017

FOSS, M .L.; KETEYIAN, S. **Bases Fisiológicas do Exercício e do Esporte**. 6ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2000. 578p.

GRAHAM, A. C. Epidemiology and prevention of breast cancer. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 14, n. 4, p. 768-72, Apr 2005.

GREEN, B. B.; TAPLIN, S. H. Breast cancer screening controversies. **The Journal of the American Board of Family Practice**, Waltham, v. 16, n. 3, p. 233-241, may/jun. 2003.

HOEIJMAKERS, J. H. Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. **Nature**, v. 411, p. 366–374, May 2001.

HOUSSAMI, N.; LORD, S. J.; CIATTO, S. Breast cancer screening: Emerging role of new imaging techniques as adjuncts to mammography. **Medical Journal of Australia**, Sydney, v. 190, n. 9, p. 493-498, may 2009.

HUNG, W. K. et al. Triaging referral to a specialist breast clinic. **ANZ Journal of Surgery**, Carlton, v. 76, n. 5, p. 310-312, may 2006.

INUMARU, L. E; SILVEIRA, E. A. D; NAVES, M. A. V. Fatores de risco e de proteção para câncer de mama: uma revisão sistemática. **Cad. Saúde Pública**. Rio de Janeiro, v. 27, n. 7, p. 1259-1270, 2011.

JEMAL, A et al. **The Cancer Atlas**. 2.ed. American Cancer Society. Atlanta, 2014. 136p.

MACLEOD, K. Tumor suppressor genes. **Current Opinion in Genetics & Development**. Elsevier, v. 10, n. 1, p. 81-93, Feb 2000.

MANNELL, A. An overview of risk factors for recurrent breast cancer. **South African Journal of Surgery**, v. 55, n. 1, p. 29-34, 2017.

MCCOWAN, C. et al. Identifying suspected breast cancer: development and validation of a clinical prediction rule. **The British Journal of General Practice**, London, v. 61, n. 586, p. 205-214, 2011.

MOTA, J. C. M. G. **Câncer de mama e associação com composição corporal, prática de atividade física, resistência à insulina e perfil lipídico: estudo caso-controle**. 2016. 143 f. Dissertação (Pós-graduação em Nutrição e Saúde) – Universidade Federal de Goiás, Curso de pós-graduação em Nutrição, Goiás, 2004.

ORTEGA, E. et al. A atividade física reduz o risco de câncer? **Revista Brasileira de Medicina do Esporte**, v. 4, n. 3, p. 81-86, 1998.

SECRETAN, B. et al. On behalf of the WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group: A review of human carcinogens. **Lancet Oncology**, v. 10, n. 4, p. 321-322, April 2009.

SILVA, L. N. Síndrome do câncer de mama e ovário hereditário: reflexões e desafios. **Revista do Médico Residente**, Curitiba, v. 15, n. 3, p. 193-197, jul./set. 2013.

SIMAO, T. A. et al. TP53 mutations in breast cancer tumors of patients from Rio de Janeiro, Brazil: association with risk factors and tumor characteristics. **International Journal of Cancer**, v.101, p.69–73, 2002.

SIMOPOULOS, A. P. Nutrigenetics/Nutrigenomics. **Annual Review of Public Health**. Palo Alto, v.31, p. 53-68, 2010.

TIEZZI, D, G. Epidemiologia do câncer de mama. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v.31, n.5, p.213-215, 2009.

UNIVERSITY OF LEICESTER. Clinical Governance Research and Development Unit. Department of Health Sciences. **Referral Guidelines for Suspected Cancer in Adults and Children**. London: Royal College of General Practitioners, 2005

WORLD CANCER RESEARCH FUND/AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH. **Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective**. American Institute for Cancer Research. Washington DC, 2007. 517 p.

WORLD CANCER RESEARCH FUND/AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH. **Diet, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective.** American Institute for Cancer Research. Washington DC, 2017. 119p.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cancer.** Disponível em: <www.who.int/cancer/en> Acesso em: 28 ago 2017.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Cancer Control: Knowledge into Action: WHO Guide for Effective Programmes: Module 3: Early Detection.** Geneva, 2007.

ZHANG, S. M. et al. Alcohol consumption and breast cancer risk in the Women's Health Study. **American Journal of Epidemiology**, v. 165, n. 6, p. 667–676, March 2007

6. APÊNDICES

APÊNDICE A – Formulário de Pesquisa

| |
|---|
| 1) Número do Prontuário: |
| 2) Número da Paciente: |
| 3) Data da coleta: |
| 4) Data do diagnóstico: |
| 5) Como foi feito o diagnóstico |
| a. Através de exame de rastreamento |
| Mamografia |
| Ultrassom |
| b. Nódulo palpável na mama |
| c. Dor, calor, edema, rubor ou descamação na mama |
| d. Alteração na forma ou tamanho da mama |
| e. Alteração na auréola ou no mamilo |
| f. Saída de secreção pelo mamilo |
| g. Espessamento ou endurecimento da pele da mama |
| 6) Idade no momento do diagnóstico: |
| Entre 20-35 |
| Entre 35-50 |
| Entre 50-80 |
| 7) História Ginecológica: |
| a. Idade da menarca: |
| Menarca precoce |
| Menarca usual |
| b. Idade da menopausa |
| Menopausa tardia |
| Menopausa usual |
| c. Paridade |
| Nuliparidade |
| Uma gestação |
| Mais de uma gestação |

| |
|---|
| d. Idade da primeira gestação |
| Antes dos 30 anos |
| Após os 30 anos |
| e. Amamentação |
| Presente |
| Ausente |
| f. Duração da amamentação |
| Menos de 6 meses |
| Mais de 6 meses |
| g. Realização de terapia de reposição hormonal por mais de 5 anos |
| Sim |
| Não |
| 8) Consumo de bebida alcoólica: |
| Não consome |
| Consume |
| 9) Atividade física |
| Sedentária |
| Pratica atividade física |
| 10)IMC |
| Peso normal |
| Obesidade/Sobrepeso pré-menopausa |
| Obesidade/Sobrepeso pós-menopausa |
| 11) História familiar de câncer de mama ou endométrio em parente de primeiro grau |
| Positiva |
| Negativa |
| 12) Mutação conhecida nos genes BRCA1, BRCA2 ou P53 |
| Sim |
| Não |

Não realizou mapeamento genético

APÊNDICE B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Fatores de Risco de Câncer de Mama: Evolução Temporal em Intervalos de 10 e 20 Anos

Prezada participante,

Você está sendo convidada a participar da pesquisa “Fatores de Risco de Câncer de Mama: Evolução Temporal em Intervalos de 10 e 20 Anos”, desenvolvida por Michelli Karoline Sanger, discente de Graduação em Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Campus Passo Fundo, sob orientação do Professor Dr. Diógenes Basegio.

O objetivo central do estudo é: avaliar a prevalência dos fatores de risco do câncer de mama ao longo do tempo frente às modificações comportamentais e de estilo de vida das mulheres. A pesquisa mostrará a diferença entre os perfis epidemiológicos das pacientes que receberam diagnóstico de câncer de mama nos anos de 1997, 2007 e 2017. A partir dos dados coletados, poderá ser avaliado o impacto das mudanças socioculturais, de estilo de vida e comportamentais frente ao risco de câncer de mama. Compreender a mudança do perfil epidemiológico de pacientes com câncer de mama mostra quais os fatores de risco mais relevantes e prevalentes e, a partir disso, gerar propostas para prevenção e acompanhamento mais próximo das mulheres mais expostas, promovendo um atendimento individualizado e mais efetivo.

O convite a sua participação se deve ao preenchimento dos critérios de inclusão do estudo: ser do sexo feminino, ter idade mínima de 20 anos e máxima de 80 anos e ter recebido o diagnóstico de câncer de mama durante o ano de 2017.

Sua participação não é obrigatória e você tem plena autonomia para decidir se quer ou não participar, bem como desistir da colaboração neste estudo no momento em que desejar, sem necessidade de qualquer explicação e sem nenhuma forma de penalização. Você não será penalizado de nenhuma maneira caso decida não consentir sua participação ou desista da mesma. Contudo, ela é muito importante para a execução da pesquisa. Você não receberá remuneração e nenhum tipo de recompensa nesta pesquisa, sendo sua participação voluntária.

Serão garantidas a confidencialidade e a privacidade das informações por você prestadas. Qualquer dado que possa identificá-lo será omitido na divulgação dos

resultados da pesquisa e o material armazenado em local seguro.

A qualquer momento, durante a pesquisa, ou posteriormente, você poderá solicitar do pesquisador informações sobre sua participação e/ou sobre a pesquisa, o que poderá ser feito através dos meios de contato explicitados neste Termo. Assim que a pesquisa for encerrada, os resultados obtidos serão enviados para a instituição onde os dados serão coletados, ficando disponível o acesso para todas as participantes do estudo, as quais poderão receber a devolutiva sobre os resultados da pesquisa ao realizarem consultas de segmento ou, caso isso não ocorra, os resultados serão encaminhados para o e-mail das pacientes participantes. Caso o participante de pesquisa deseja que seu nome conste do trabalho final, assim o será feito.

A sua participação consistirá em permitir que os dados do seu prontuário médico da Clínica de Mastologia Basegio sejam acessados para o preenchimento de formulário. Os dados coletados serão: como foi feito o diagnóstico, idade no momento do diagnóstico de câncer de mama, prática de atividade física antes do diagnóstico, IMC (Índice de Massa Corporal) pré e pós-menopausa, consumo de bebida alcoólica, idade da menarca (primeira menstruação) e idade da menopausa (interrupção dos ciclos menstruais), paridade (número de partos), idade da primeira gestação, amamentação, terapia de reposição hormonal, história familiar de câncer de mama em parentes de primeiro grau e mutação conhecida nos genes BRCA1, BRCA2 ou P53. Serão analisados os prontuários de todas as pacientes que receberam o diagnóstico de câncer de mama nos anos 1997, 2007 e 2017 incluídas no estudo e que aceitaram participar da pesquisa.

Os formulários serão transcritos e armazenados em arquivos digitais, mas somente os pesquisadores terão acesso aos mesmos. Ao final da pesquisa, todo material será mantido em arquivo digital por um período de cinco anos, e após a expiração desse prazo, os dados serão excluídos.

Essa pesquisa não trará benefício direto para as pacientes, mas os benefícios indiretos da participação na pesquisa estão centrados na possibilidade de contribuir para um melhor entendimento científico das mudanças na prevalência dos fatores de risco para o câncer de mama frente às alterações comportamentais e de estilo de vida das mulheres, e, dessa forma, ajudar na conscientização e possível prevenção da doença.

O risco da pesquisa é a possível identificação das pacientes. Para que isso não aconteça, os nomes serão substituídos por uma sequência de números que manterá

o anonimato dos dados e o responsável pela pesquisa assinará um termo comprometendo-se a preservar as informações dos prontuários, garantindo o sigilo e a privacidade dos pacientes. Caso ocorra a identificação, a pesquisa será interrompida. Caso ocorra riscos não previstos em níveis acima do aceitável, a atividade que gerou o risco será interrompida.

Os resultados serão divulgados em eventos e/ou publicações científicas mantendo sigilo de identificação.

Caso concorde em participar, uma via deste termo ficará em seu poder e a outra será entregue ao pesquisador. Não receberá cópia deste termo, mas apenas uma via. Desde já agradecemos sua participação!

Passo Fundo, 27/11/2018

Assinatura do Pesquisador Responsável

Contato com o pesquisador responsável:

Tel: (54) 99667-4339

E-mail: basegiodl@gmail.com

Endereço para correspondência: Rodovia RS 153 - Km 03, Seminário Nossa Senhora Aparecida, Bairro Jardim América, CEP 99034-600, Passo Fundo – RS – Brasil.

Em caso de dúvida quanto à condução ética do estudo, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFFS:

Tel e Fax - (0XX) 49- 2049-3745

E-mail: cep.uffs@uffs.edu.br

http://www.uffs.edu.br/index.php?option=com_content&view=article&id=2710&Itemid=1101&site=proppg

Endereço para correspondência: Universidade Federal da Fronteira Sul/UFFS - Comitê de Ética em Pesquisa da UFFS, Rodovia SC 484 Km 02, Fronteira Sul, CEP 89815-899 Chapecó - Santa Catarina – Brasil)

Declaro que entendi os objetivos e condições de minha participação na pesquisa e concordo em participar.

Nome completo do (a) participante:

Assinatura:

Apêndice C - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE) SOLICITAÇÃO DE DISPENSA

Fatores de Risco de Câncer de Mama: Evolução Temporal em Intervalos de 10 e 20 Anos

Esta pesquisa será desenvolvida por Michelli Karoline Sanger, discente de Graduação em Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Campus Passo Fundo, sob orientação do Professor Dr. Diógenes Basegio.

O objetivo central do estudo é: avaliar a prevalência dos fatores de risco do câncer de mama ao longo do tempo frente às modificações comportamentais e de estilo de vida das mulheres. A pesquisa mostrará a diferença entre os perfis epidemiológicos das pacientes que tiveram diagnóstico de câncer de mama nos anos de 1997, 2007 e 2017. A partir dos dados coletados, poderá ser avaliado o impacto das mudanças socioculturais, de estilo de vida e comportamentais frente ao risco de câncer de mama. Compreender a mudança do perfil epidemiológico de pacientes com câncer de mama mostra quais os fatores de risco mais relevantes e prevalentes e, a partir disso, gerar propostas para prevenção e acompanhamento mais próximo das mulheres mais expostas, promovendo um atendimento individualizado e mais efetivo.

A importância das informações se deve ao preenchimento dos critérios de inclusão do estudo: ser do sexo feminino, ter idade mínima de 20 anos e máxima de 80 anos e ter recebido o diagnóstico de câncer de mama durante os anos de 1997 e 2007.

Serão garantidas a confidencialidade e a privacidade das informações obtidas.

As informações obtidas a partir dos dados do prontuário médico da clínica de Mastologia Basegio das pacientes incluídas no estudo serão utilizadas para o preenchimento do formulário da pesquisa. Os dados coletados serão: como foi feito o diagnóstico de câncer de mama, idade no momento do diagnóstico de câncer de mama, prática de atividade física antes do diagnóstico, IMC pré e pós-menopausa, consumo de bebida alcoólica, idade da menarca (primeira menstruação) e idade da menopausa, paridade, idade da primeira gestação, amamentação, terapia de reposição hormonal, história familiar de câncer de mama em parentes de primeiro grau e mutação conhecida nos genes BRCA1, BRCA2 ou P53. Os pesquisadores ficarão com os dados armazenados em arquivo digital por um período de 5 anos e após a

expiração desse prazo, os dados serão excluídos.

As pacientes não terão benefícios diretos com a participação na pesquisa, mas os benefícios indiretos da participação estão centrados na possibilidade de contribuir para um melhor entendimento científico das mudanças na prevalência dos fatores de risco para o câncer de mama frente às alterações comportamentais e de estilo de vida das mulheres, e, dessa forma, ajudar na conscientização e possível prevenção da doença.

O risco da pesquisa é a possível identificação das pacientes. Para que isso não aconteça, os nomes serão substituídos por uma sequência de números que manterá o anonimato dos dados e o responsável pela pesquisa assinará um termo comprometendo-se a preservar as informações dos prontuários, garantindo o sigilo e a privacidade dos pacientes. Caso ocorra a identificação, a pesquisa será interrompida. Caso ocorra riscos não previstos em níveis acima do aceitável, a atividade que gerou o risco será interrompida.

Os resultados serão divulgados em eventos e/ou publicações científicas mantendo sigilo de identificação. A devolutiva dos resultados da pesquisa será feita através da dissertação de um artigo científico a ser publicado em periódico, além de ser enviada à instituição onde os dados foram coletados.

Devido à importância da pesquisa e com base na Resolução CNS Nº 466 de 2012 - IV.8 , solicito a dispensa da obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para as a coleta de dados das pacientes incluídas no estudo que receberam o diagnóstico de câncer de mama nos anos de 1997 e 2007 pelas justificativas : 1) Trata-se de pesquisa com uso de prontuários 2) Em muitos dos casos, os pacientes já vieram a óbito; 3) Difícil localização das pacientes, visto que muitas não residem na cidade e não frequentam regularmente a clínica de Mastologia Basegio; 4) As pacientes foram atendidos há muito tempo e o endereço e telefone já não são os mesmos.

Passo Fundo, 27/11/2018

Assinatura do Pesquisador Responsável

Apêndice D - DECLARAÇÃO DE CIÊNCIA E CONCORDÂNCIA DAS INSTITUIÇÕES ENVOLVIDAS

Com o objetivo de atender às exigências para obtenção de parecer do Comitê de Ética em Pesquisa envolvendo Seres Humanos, dr. Diógenes Luiz Basegio, o representante legal da instituição Clínica de Mastologia Basegio, envolvida no projeto de pesquisa intitulado “Fatores de Risco de Câncer de Mama: Evolução Temporal em Intervalos de 10 e 20 Anos” declara estar ciente e de acordo com seu desenvolvimento nos termos propostos, salientando que os pesquisadores deverão cumprir os termos da resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e as demais legislações vigentes.

Passo Fundo, 27/11/2018

Assinatura do Pesquisador Responsável

Assinatura e Carimbo do responsável da Instituição

APÊNDICE E – Termo de Compromisso Para Uso de Dados em Arquivo

Os pesquisadores do projeto assumem o compromisso de:

- I. Preservar a privacidade dos pacientes cujos dados serão coletados;
- II. Assegurar que as informações serão utilizadas única e exclusivamente para a execução do projeto em questão;
- III. Assegurar que as informações somente serão divulgadas de forma anônima, não sendo usadas iniciais ou quaisquer outras indicações que possam identificar o sujeito da pesquisa;

Passo Fundo, 27/11/2018

Assinatura do Pesquisador Responsável

Assinatura e Carimbo do responsável da Instituição

7. ANEXOS

Anexo A – Normas para Submissão do Artigo à Revista Científica

Regras para Submissão: Mastology – Official Journal of the Brazilian Society of Mastology

Instruções aos Autores

Artigos Originais: Descreve pesquisas experimentais ou pesquisas clínicas - prospectivas ou retrospectivas, randomizadas ou duplamente cegas. Devem ter de 3.000 a 5.000 palavras, excluindo ilustrações (tabelas, figuras [máximo de 5]) e referências [máximo de 30]. Manuscritos contendo resultados originais de pesquisa clínica ou experimental serão priorizados para publicação. Todos os manuscritos devem apresentar: Título em Inglês, Resumo Estruturado, Palavras-chave, Resumo, Palavras-chave, Introdução, Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões e Referências.

Preparação do Manuscrito

A) Folha de rosto

- Título do artigo, em português e inglês, contendo entre 10 e 12 palavras, sem artigos e preposições. O título deve ser motivador e deve dar uma idéia dos objetivos e conteúdo do trabalho;
- Nome completo de cada autor, sem abreviaturas;
- Indicação do grau acadêmico e afiliação institucional de cada autor, separadamente. Se houver mais de uma afiliação institucional, indique apenas as mais relevantes;
- Indicação da instituição onde o trabalho foi realizado;
- Nome, endereço, fax e e-mail do autor correspondente;
- Fontes de assistência à pesquisa, se houver;
- Declaração de inexistência de conflitos de interesse.

B) Resumo e Descritores da Segunda Folha

Resumo, em português e inglês, com no máximo 250 palavras. Para os artigos originais, devem ser estruturados (Objetivo, Métodos, Resultados, Conclusões), destacando os dados mais significativos do trabalho. Abaixo do resumo, especifique pelo

menos cinco e no máximo dez descritores (Keywords) que definem o assunto do trabalho. Os descritores devem ser baseados no DECS - Descritores em Ciências da Saúde - disponível em <http://www.decs.bvs.br>

C) Texto

Em todas as categorias de manuscrito, a citação dos autores no texto deve ser numérica e sequencial, usando algarismos arábicos entre parênteses. Os padrões a serem seguidos foram baseados no formato proposto pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas e publicados no artigo Requisitos uniformes para manuscritos submetidos a revistas Médicas, também disponíveis para consulta em <http://www.icmje.org/>.

Apresentação do texto

De preferência, use o processador de texto do Microsoft Word®. Não enfatize trechos do texto: não sublinhe e não use negrito. Não use letras maiúsculas em nomes próprios (exceto a primeira letra) no texto ou em Referências Bibliográficas. Ao usar siglas ou abreviaturas, descreva-as na íntegra na primeira vez em que forem mencionadas no texto.

Resumo

O resumo deve conter as informações relevantes, permitindo que o leitor tenha uma ideia geral do trabalho. Todos os artigos submetidos devem ter um resumo em português ou espanhol e em inglês, entre 150 e 250 palavras. Para Artigos Originais, os resumos devem ser estruturados incluindo objetivos, métodos, resultados e conclusões. Para as outras categorias, o formato dos resumos pode ser a narrativa, mas de preferência com a mesma informação. Eles não devem conter citações e abreviaturas.

Introdução

Nesta seção, mostramos o estado atual do conhecimento sobre o tema em estudo, divergências e lacunas que possivelmente possam justificar o desenvolvimento do trabalho, mas sem ampla revisão da literatura. Indique claramente os objetivos do trabalho.

Métodos

Inicie esta seção indicando o planejamento do trabalho: prospectivo ou retrospectivo; Ensaio clínico ou experimental; Se a distribuição de casos foi aleatória ou não, e assim por diante. Descreva os critérios para seleção de pacientes ou grupo experimental, incluindo controles. Identifique o equipamento e os reagentes utilizados. Se a metodologia aplicada já tiver sido usada, forneça as referências além da breve descrição do método. Descreva também os métodos estatísticos empregados e as comparações para as quais cada teste foi usado.

Resultados

Deve limitar-se a descrever os resultados encontrados sem incluir interpretações e comparações. Apresentar os resultados em sequência lógica, com texto, tabelas e figuras.

Discussão

Deve-se explorar de forma adequada e objetiva os resultados, discutidos à luz de outras observações já registradas na literatura, destacando as informações novas e originais obtidas na pesquisa. Enfatize a adequação dos métodos de pesquisa utilizados. Compare e relacione as observações com as de outros autores, comentando e explicando as diferenças que ocorrem. Explique as implicações das descobertas, suas limitações e faça recomendações. A discussão deve culminar com as conclusões, indicando caminhos para novas pesquisas ou implicações para a prática profissional.

Agradecimentos

Devem ser incluídas colaborações de indivíduos, instituições ou agradecimentos por apoio financeiro, ajudas técnicas, merecedoras de reconhecimento, mas que não justifiquem a inclusão como autor.

Referências

As referências devem ser listadas no final do artigo, numeradas consecutivamente, seguindo a ordem em que foram mencionadas pela primeira vez no texto, com base no estilo Vancouver. Todos os autores e trabalhos citados no texto devem ser incluídos nesta seção e vice-versa. Artigos aceitos para publicação podem ser citados

acompanhados da expressão: aceitos e aguardando publicação, ou “in press” indicando o periódico, volume e ano.

Para todas as referências, cite todos os autores até seis. Quando em maior número, cite os seis primeiros autores, seguidos da expressão et al. Exemplos:

Tabelas e Figuras

A apresentação deste material deve ser em preto e branco, em folhas separadas, com legendas e respectivos números impressos ao lado de cada ilustração. O nome do manuscrito e os autores devem ser anotados no verso de cada figura e tabela. Todas as tabelas e figuras também devem ser enviadas em arquivos digitais, preferencialmente em arquivos Microsoft Word® e o restante em arquivos Microsoft Excel®, Tiff ou JPG. As quantidades, unidades e símbolos utilizados nas tabelas devem respeitar a nomenclatura nacional. Fotografias de cirurgia e biópsia, onde colorações e técnicas especiais foram usadas, serão consideradas para impressão colorida e os autores serão responsáveis pelo custo adicional.

Legendas: Imprima as legendas usando o espaço duplo, acompanhando as respectivas figuras (gráficos, fotografias e ilustrações) e tabelas. Cada legenda deve ser numerada em algarismos arábicos, correspondendo às suas citações no texto.

Abreviações e Acrônimos

Eles devem ser precedidos pelo nome completo quando mencionado pela primeira vez no texto. Nas tabelas, os números devem conter o significado abaixo da tabela.

Se as ilustrações já tiverem sido publicadas, elas devem ser acompanhadas de autorização escrita do autor ou editor, com a fonte de referência onde foi publicada. O texto inserido no programa “Word for Windows, com espaço duplo, com letras de tamanho que facilita a leitura (recomendamos as do nº 14). Deve ser submetido eletronicamente através do endereço: revistabrasileirademastologia@gmail.com

A Revista Brasileira de Mastologia se reserva o direito de não aceitar para avaliação os artigos que não preenchem os critérios acima formulados.

Submissão do manuscrito

O manuscrito deve ser acompanhado de uma carta assinada por todos os autores, autorizando sua publicação, declarando que é inédito e que não foi, ou está sendo submetido para publicação em outro periódico.

Todas as pessoas designadas como autores devem responder pela autoria do manuscrito e ter participado suficientemente do trabalho para assumir a responsabilidade pública pelo seu conteúdo. O crédito de autoria deve basear-se apenas em contribuições substanciais durante: (1) conceber, planejar, executar, analisar e interpretar os resultados, (2) redigir ou rever o manuscrito de uma forma intelectualmente importante e (3) Ser publicado. Editores podem solicitar justificativa para inclusão de autores durante o processo de revisão, especialmente se o número total de autores exceder seis.

Devem ser enviados

- Declaração de Conflito de Interesses, conforme pertinente, A Declaração de Conflito de Interesses, de acordo com a Resolução do Conselho Federal de Medicina de 1595/2000, proíbe que em um artigo científico seja feita promoção ou propaganda de quaisquer produtos ou equipamentos comerciais.
- Certificado de Aprovação do Trabalho pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição em que foi realizado.
- Informações sobre possíveis fontes de financiamento para pesquisa.
- O artigo que trata de pesquisa clínica com seres humanos deve incluir uma declaração de que os participantes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Os trabalhos devem ser submetidos através do endereço eletrônico: <http://www.rbmastologia.com.br/>

Anexo B - Parecer de aprovação do protocolo pelo Comitê de Ética em Pesquisa

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: FATORES DE RISCO DE CÂNCER DE MAMA EVOLUÇÃO TEMPORAL EM INTERVALOS DE 10 E 20 ANOS

Pesquisador: DIOGENES LUIZ BASEGIO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 81831717.0.0000.5564

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL - UFFS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.658.053

Apresentação do Projeto:

Já apresentado em parecer anterior.

Objetivo da Pesquisa:

Já apresentado em parecer anterior.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Já apresentado em parecer anterior.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O pesquisador atendeu todas as pendências indicadas pelo CEP, apresentando-as na carta de pendências e acrescentando-as no documento 'informações básicas do projeto' na Plataforma Brasil.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: O pesquisador atendeu todas as pendências indicadas pelo CEP para o TCLE, apresentando-as na carta de pendências e anexando novo documento à Plataforma Brasil.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Não impedimentos éticos ao desenvolvimento da pesquisa

Considerações Finais a critério do CEP:

Prezado (a) Pesquisador(a)

A partir desse momento o CEP passa a ser corresponsável, em termos éticos, do seu projeto de pesquisa – vide artigo X.3.9. da Resolução 466 de 12/12/2012.

Fique atento(a) para as suas obrigações junto a este CEP ao longo da realização da sua pesquisa. Tenha em mente a Resolução CNS 466 de 12/12/2012, a Norma Operacional CNS 001/2013 e o Capítulo III da Resolução CNS 251/1997. A página do CEP/UFFS apresenta alguns pontos no documento “Deveres do Pesquisador”.

Lembre-se que:

1. No prazo máximo de 6 meses, a contar da emissão deste parecer consubstanciado, deverá ser enviado relatório parcial a este CEP (via NOTIFICAÇÃO, na Plataforma Brasil) referindo em que fase do projeto a pesquisa se encontra. Veja modelo na página do CEP/UFFS. Um novo relatório parcial deverá ser enviado a cada 6 meses, até que seja enviado o relatório final.
2. Qualquer alteração que ocorra no decorrer da execução do seu projeto e que não tenha sido prevista deve ser imediatamente comunicada ao CEP por meio de EMENDA, na Plataforma Brasil. O não cumprimento desta determinação acarretará na suspensão ética do seu projeto.
3. Ao final da pesquisa deverá ser encaminhado o relatório final por meio de NOTIFICAÇÃO, na Plataforma Brasil. Deverá ser anexado comprovação de publicização dos resultados. Veja modelo na página do CEP/UFFS.

Em caso de dúvida:

Contate o CEP/UFFS: (49) 2049-3745 (8:00 às 12:00 e 14:00 às 17:00) ou cep.uffs@uffs.edu.br;

Contate a Plataforma Brasil pelo telefone 136, opção 8 e opção 9, solicitando ao atendente suporte Plataforma Brasil das 08h às 20h, de segunda a sexta;

Contate a “central de suporte” da Plataforma Brasil, clicando no ícone no canto superior direito da página eletrônica da Plataforma Brasil. O atendimento é online.

Boa pesquisa!

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

| Tipo Documento | Arquivo | Postagem | Autor | Situação |
|--------------------------------|---|------------------------|-------|----------|
| Informações Básicas do Projeto | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1051922.pdf | 13/04/2018 10:31:52 | | Aceito |

Continuação do Parecer: 2.658.053

| | | | | |
|--|-------------------------------------|------------------------|--------------------------|--------|
| Parecer Anterior | Respostapendencias.pdf | 16/03/2018 15:21:55 | DIOGENES LUIZ BASEGIO | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | projetomodificado.pdf | 16/03/2018 15:21:30 | DIOGENES LUIZ BASEGIO | Aceito |
| Outros | dispensatclemodificado.pdf | 16/03/2018 15:10:54 | DIOGENES LUIZ BASEGIO | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLEmodificado.pdf | 16/03/2018 14:30:05 | DIOGENES LUIZ BASEGIO | Aceito |
| Folha de Rosto | FolhaRosto.pdf | 12/12/2017 17:00:37 | DIOGENES LUIZ BASEGIO | Aceito |
| Outros | FormularioTranscricaoDa- dos.pdf | 11/12/2017 18:56:08 | DIOGENES LUIZ BASEGIO | Aceito |
| Outros | CienciaeConcor.pdf | 11/12/2017 18:38:23 | DIOGENES LUIZ BASEGIO | Aceito |
| Outros | TermComproDados.pdf | 11/12/2017 18:36:42 | DIOGENES LUIZ BASEGIO | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CHAPECO, 16 de Maio de 2018

Assinado por:
Valéria Silvana Faganello Madureira
(Coordenador)