

## ARTIGO ORIGINAL

*Avaliação dos fatores hormonais em mulheres com diagnóstico de neoplasia de mama com idade superior a 40 anos*  
*Evaluation of hormonal factors in women diagnosed with breast neoplasia at age superior than 40 years.*

Estela Regina Eidt<sup>1</sup>, Luiza da Rosa Ramos<sup>2</sup>, Daiana Domingues Scopel<sup>2</sup>,  
Priscila Gabriella Cararo<sup>2</sup>, Maria Fernanda Victorino<sup>2</sup>

**Resumo**

**Introdução:** O câncer de mama apresenta elevada incidência e mortalidade em todo o mundo, representando um grave problema de saúde pública. Ele é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e o mais frequente entre as mulheres. **Objetivo:** Compreender como os fatores de risco hormonais podem influenciar no desenvolvimento de câncer de mama em mulheres com idade superior a 40 anos. **Materiais e métodos:** Estudo retrospectivo e transversal através da revisão de prontuários de pacientes com idade superior a 40 anos e portadoras de câncer de mama, atendidas no ambulatório de mastologia da Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI), em Itajaí (SC), de janeiro de 2003 até março de 2009; 484 pacientes foram incluídas no estudo. Foi analisada a relação de cada fator hormonal estudado em cada faixa etária. Os dados foram analisados através do teste de t e por regressão logística. Consideramos um nível de significância estatística de 0,05. **Resultados:** A menarca precoce confirmou-se como fator de risco para o aparecimento precoce do câncer de mama assim como o uso de contraceptivo oral hormonal, ambos com  $p < 0,05$ . Ausência de aleitamento, abortamento, idade da menopausa e uso de terapia hormonal não foram fatores com significância estatística para o desenvolvimento de câncer de mama. Observou-se que o número elevado de gestações confirma-se como fator protetor. **Conclusão:** Uma vez que não sabemos quais os exatos fatores de risco para o desenvolvimento de neoplasia mamária, sugerimos que o screening para câncer de mama seja modificado e individualizado no sentido de intervir de maneira mais eficiente.

**Descritores:**

1. Câncer,
2. mama,
3. fatores hormonais.

**Abstract**

**Background:** Breast cancer presents high incidence and mortality all over the world, representing an important problem for public health. It is the second most common type of cancer in the world and the commonest malignancy in women. **Objective:** Understand how hormonal risk factors influence the breast cancer development in women with age higher than 40 years. **Methods:** retrospective and transversal study through charts review of patients aged over 40 years, diagnosed with breast cancer, in mastology service of University of Vale do Itajaí (UNIVALI), Itajaí (SC) from January 2003 until March 2009. We found 484 patients. We analyzed the relationship of each hormonal factor with age stratified by decades. The data were analyzed through t test and logistic regression. We consider a statistical significance level of 0.05. **Results:** Early menarche and hormonal contraceptive were confirmed as risk factors for breast cancer ( $p < 0,05$ ). Lack of breastfeeding, abortion, menopause age and hormonal therapy were not significantly statistical for breast cancer diagnosis. The high number of pregnancies persists as a protective factor. **Conclusions:** Once we don't know exactly which risk factors act in the development of breast cancer, we suggest to modify and individualize the screening for breast cancer, so we can interact in a efficiently way.

**Key Words:**

1. Cancer,
2. breast disease,
3. hormonal factors.

1. Professora do Curso de Medicina da Universidade do Vale do Itajaí - Univali.

2. Curso de Medicina da Univali.

## Introdução

A neoplasia de mama apresenta elevada incidência e mortalidade em todo o mundo, representando um grave problema de saúde pública. Ele é o segundo tipo de câncer mais frequente no mundo e, de longe, o mais frequente entre as mulheres.

A incidência dessa neoplasia vem aumentando nas últimas décadas em todas as idades, principalmente em pacientes mais idosas, mesmo em áreas de tradicional baixa incidência, em grande parte devido às mudanças nos hábitos de vida e no perfil epidemiológico da população. Vários países desenvolvidos têm conseguido, apesar desse aumento na incidência, reduzir a sua mortalidade através de um diagnóstico mais precoce e de um tratamento mais eficaz.

O sul do País apresenta uma das mais altas taxas de incidência de câncer de mama, com uma estimativa de 56,16 novos casos a cada 100.000 mulheres<sup>(1)</sup>.

Após estas considerações, destaca-se a importância do estudo e correlação de fatores de risco já bem estabelecidos ou não com o desenvolvimento de neoplasia mamária nesse novo contexto no qual nos encontramos.

O presente estudo teve como objetivo avaliar a influência dos fatores hormonais no desenvolvimento da neoplasia de mama em mulheres com idade superior a 40 anos. Os fatores escolhidos para análise foram relacionados com o perfil hormonal como a idade da menarca, idade da menopausa, uso de contraceptivo oral hormonal (ACO), uso de terapia hormonal (TRH) na pós-menopausa, número de gestações, idade da primeira gestação, abortamento e lactação.

Com a análise dos possíveis fatores de risco hormonais relacionados com o aumento da incidência da neoplasia mamária em mulheres jovens, pretende-se questionar se os achados são compatíveis com os dados da literatura e se os fatores hormonais ditos “protetores” realmente estão protegendo o desenvolvimento de câncer de mama. E ainda, se seria justificável a inclusão de mulheres mais jovens (<40 anos) no screening de neoplasia de mama, assim como mulheres com idade superior a 70 anos. Procura-se, assim, detectar precocemente a doença, aumentando as chances de cura e reduzindo a letalidade, além de proporcionar menores impactos biopsicossociais e uma qualidade de vida melhor à mulher.

## Métodos

Foi realizado um estudo quantitativo e descritivo através da revisão dos dados de 735 pacientes com câncer de mama, atendidas na Unidade de Saúde da Família e Comunidade da Universidade do Vale do Itajaí (USFC),

em Itajaí (SC), registradas no Livro Ata de Câncer de Mama do Serviço de Mastologia, de janeiro de 2003 até março de 2009. Os dados foram tabulados em um banco de dados elaborado em Programa Excel.

Os critérios de inclusão envolveram pacientes do sexo feminino, com idade superior a 40 anos, com diagnóstico de câncer de mama, tendo sido registradas no Livro Ata de Câncer de Mama do Serviço de Mastologia da USFC. Descartamos os dados que não foram preenchidos corretamente e 2 pacientes que foram hysterectomizadas. Das 735 pacientes registradas no livro ata, 484 foram utilizadas para o estudo. As faixas etárias foram divididas por décadas (quadro 1).

Foi analisada a relação de cada fator hormonal estudado em cada faixa etária. Os dados foram analisados sob forma de distribuição das frequências, através do teste de t e alguns dados foram analisados posteriormente por regressão logística. Consideramos um nível de significância estatística de 0,05.

Comparamos então a relação entre a presença dos fatores de risco e o diagnóstico de câncer de mama com os dados disponíveis na literatura.

Os procedimentos do estudo seguiram as recomendações da Resolução 196/96 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa para pesquisas envolvendo seres humanos. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa em maio de 2010.

## Resultados

Foram analisadas 484 pacientes com diagnóstico de câncer de mama em idade superior a 40 anos. Foram considerados fatores de risco hormonais para o desenvolvimento de neoplasia mamária: menarca precoce (<12 anos), número de gestações, presença ou ausência de abortamento, ausência de aleitamento materno, menopausa tardia (>50 anos), uso de ACO e uso de TRH. A gravidez tardia foi definida como primeira gestação com 30 anos ou mais. No caso de abortamento, não especificamos se foi induzido ou espontâneo, nem o trimestre em que ocorreu. O uso de ACO foi definido como utilizado em algum momento da vida da paciente, assim como a TRH.

A média de idade das pacientes foi de 55,73 anos. A maior parte das pacientes (n=280) apresentou menarca acima dos 12 anos e 142 pacientes a tiveram precocemente. A idade média de diagnóstico de CM das pacientes com menarca precoce foi 53,06 anos e a das pacientes com menarca acima de 12 anos foi 55,93 anos. Idade de diagnóstico foi significativamente superior, pelo teste t ( $p < 0,05$ ), para pacientes com menarca com mais de 12 anos. (Gráfico 1). O dado número de filhos foi encontrado em 447 pacientes. A partir da equação de regressão

$y = 1,44x + 49,61$  temos que para cada gestação a idade de diagnóstico aumenta 1,44 anos (Gráfico 2). Na análise do fator abortamento, concluímos que a idade de diagnóstico não é significativamente superior, pelo teste t ( $p > 0,05$ ), para pacientes que sofreram aborto. A idade da primeira gestação foi analisada em 357 pacientes, pois 127 não possuíam esse dado anotado, ou o dado estava incorreto, sendo que 92% ( $n=328$ ) tiveram o primeiro filho antes dos 30 anos e apenas 8% das mulheres gestaram pela primeira vez com idade maior ou igual a 30 anos. Com relação à amamentação das 384 pacientes que possuíam o dado disponível, 305 (79,42%) amamentaram. A idade de diagnóstico não foi significativamente superior, pelo teste t ( $p > 0,05$ ), para pacientes que aleitaram comparadas com as que não aleitaram (Gráfico 3). A idade da menopausa foi inferior a 50 anos na maioria das pacientes. Somente 77 (28,1%) apresentaram menopausa tardia, sendo assim, idade de diagnóstico foi significativamente superior, pelo teste t ( $p < 0,05$ ), para pacientes com menopausa com mais de 50 anos. A maioria das pacientes estudadas (54,27%) fez uso de ACO. A idade de diagnóstico do CM é significativamente superior, ( $p < 0,05$ ), para pacientes que não fizeram uso de ACO, comparada com as que fizeram uso. Na análise do fator TH, a maioria das pacientes estudadas não utilizou essa terapia (78,93%). Idade de diagnóstico é significativamente superior pelo teste t ( $p < 0,05$ ) para pacientes que fizeram uso de hormônios na pós-menopausa (21,06%), comparada com as que não fizeram uso.

## Discussão

Em estudo sobre o câncer de mama (CM) em pacientes do sul do Brasil, Oliveira, et al., encontraram uma média de idade de  $57,7 \pm 13,7$  anos ao diagnóstico <sup>(1)</sup>. Em outro estudo brasileiro, a média de idade ao diagnóstico foi de 54,5 anos <sup>(2)</sup>. Ambos os estudos foram compatíveis com o nosso, no qual obtivemos a média de 55,7 anos.

A média da menarca no nosso estudo foi de 13,32 anos, dados semelhantes foram encontrados por outro estudo semelhante, onde a média da menarca foi de  $13,15 + 1,72$  anos <sup>(1)</sup>. Um estudo feito por Tryggvadóttir e colaboradores em 2002, encontraram significância estatística entre a menarca tardia e a idade de diagnóstico de CM mais avançada <sup>(3)</sup>, assim como no nosso estudo, no qual a idade de diagnóstico de CM é maior quanto mais tardia for a menarca.

Observamos que para cada gestação a idade de diagnóstico aumenta 1,44 anos, dado compatível com a literatura que cita o número elevado de gestações como fator protetor para neoplasia mamária. Paiva et al., (2002) cita o fato de que ter tido quatro ou mais filhos é um fator protetor independente para o desenvolvimento de

CM <sup>(2)</sup> e no estudo de Tryggvadóttir et al., (2002) cada nascimento adicional foi associado a 8% de redução do risco de desenvolver CM em mulheres diagnosticadas com idade superior a 55 anos <sup>(3)</sup>.

Pike et al., (1980) concluiu que o risco de CM aumenta em mulheres que tiveram um aborto de primeiro trimestre antes de uma gestação completa a termo <sup>(4)</sup>. Já no estudo de Paiva et al., (2002), o aborto não se mostrou um fator de risco <sup>(2)</sup> significativamente estatístico, assim como em nosso estudo.

Em um estudo sobre a amamentação e o risco de desenvolver CM, Tryggvadóttir et al., concluíram que a amamentação oferece alguma proteção no desenvolvimento de CM em pacientes com idade superior a 40 anos <sup>(5)</sup>. No nosso estudo, não houve diferença significativamente estatística na idade de diagnóstico entre o grupo que amamentou e o que não amamentou, diferindo do referido autor.

Paiva et al., (2002) não encontraram relação estatisticamente significativa entre a idade na menopausa e a idade no diagnóstico de CM <sup>(2)</sup>. Em nosso estudo, 77 das 177 pacientes nas quais foi analisada esta variável, apresentaram menopausa tardia, e esta foi significativamente estatística, sendo que este grupo apresentou idade média de diagnóstico de CM aos 63 anos.

Em estudo de Pike e colaboradores, o uso de contraceptivos orais hormonais (ACO) dobrou o risco de CM quando usado antes de uma gestação a termo e foi até 5 vezes maior quando usado antes de uma gestação a termo por no mínimo 8 anos <sup>(4)</sup>. Já no estudo de Tryggvadóttir et al., (2002), a duração do uso do ACO não teve relação com o desenvolvimento de CM <sup>(3)</sup>, assim como no estudo de Hankinson e colaboradores <sup>(6)</sup>. Em nosso estudo, a idade de diagnóstico foi significativamente superior em pacientes que não fizeram o uso de ACO comparado com as que fizeram e o tempo de uso, assim como em outros estudos que não apresentaram relação significativa com a idade do diagnóstico do CM <sup>(3,6)</sup>.

Em 1997, o Collaborative group on hormonal factors in breast cancer determinou que o risco de ter CM aumenta em mulheres que usam terapia de reposição hormonal (TRH) e aumenta também com a duração deste <sup>(7)</sup>. Os mesmos autores ainda afirmaram que o efeito diminuiu com a cessação do uso e quase desapareceu após 5 anos. No estudo de Colditz e colaboradores, o risco de CM aumentou significativamente entre mulheres que usaram o estrogênio isolado e entre as que usaram estrogênio associado à progesterona quando comparadas à mulheres na pós-menopausa que nunca fizeram uso de TRH <sup>(8)</sup>.

Porém, discordando da literatura, a maioria (78,9%) das pacientes estudadas para essa variável não fez uso de TRH; sendo que a média da idade de diagnóstico foi sig-

nificativamente superior nas pacientes que fizeram uso de hormônios na pós-menopausa, comparada com as que não fizeram uso.

### Conclusão

A partir dos dados coletados observamos que a menarca precoce confirmou-se como fator de risco para o aparecimento mais precoce do CM, assim como o uso de ACO. A ocorrência ou não de aborto não foi fatores com significância estatística no presente estudo para o desenvolvimento de CM. Observou-se que o número elevado de gestações confirma-se como fator protetor. Durante o estudo também foi observado que fatores tidos como protetores, por exemplo, o aleitamento materno e a primeira gestação anterior aos 30 anos, não estão protegendo as mulheres com relação ao aparecimento precoce do CM. Além disso, outros fatores considerados de risco como menopausa tardia e uso de TRH não se mostraram como tal.

Desta forma, já que não sabemos quais os exatos fatores de risco para o desenvolvimento de neoplasia mamária, sugerimos que o screening para CM seja modificado e individualizado, sendo realizado após os 70 anos e antes dos 40 anos, pois desta forma estaremos diagnosticando casos de CM mais precocemente e podendo intervir de maneira mais eficiente. Sugerimos também que mais estudos sejam feitos para elucidar a real interferência dos fatores hormonais no CM.

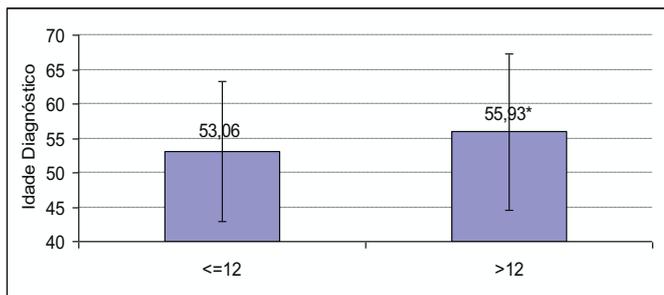
### Referências

1. Oliveira MMC, Torresan C, Oliveira SFV, et al. Epidemiologia do câncer de mama em pacientes do sul do Brasil. 2009.
2. Paiva CE, Ribeiro BS, Godinho AA, et al. Fatores de risco para câncer de mama em Juiz de Fora (MG): um estudo caso-controle. Rev. bras. Cancerol 2002; 2:231-7.
3. Tryggvadóttir L, Tulinius H, Eyfjord JE, et al. Breast cancer risk factors and age at diagnosis: an icelandic cohort study. In. J. Cancer 2002; 604-8.
4. Pike MC, Henderson JT, Casagrande I, et al. Oral contraceptive use and early abortion as risk factors for breast cancer in young women. Br. j. cancer 1980; 72-6.
5. Tryggvadóttir L, Tulinius H, Eyfjord JE, et al. Breastfeeding and reduced risk of breast cancer in na icelandic cohort study 2001.
6. Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE, et al. A prospective study of oral contraceptive use and risk of breast cancer (Nurses' Health Study, United States). Cancer causes and control 1997;1:65-72.
7. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52.705 women with breast cancer and 108.411 women without breast cancer. Lancet 1997;1047-59.
8. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter, DJ, et al. The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. New England Journal of Medicine 1995;24:1589-93.

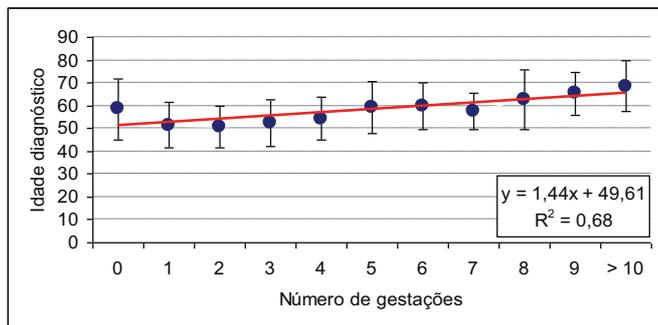
**Quadro 1:** Distribuição do número de pacientes registradas no livro ata de câncer de mama da Unidade da saúde da família e Comunidade da UNIVALI considerando como variável a idade.

Idade do diagnóstico	Número de pacientes
> 40 a <= 50	182
> 50 a <= 60	157
> 60 a <= 70	82
>70 a <=80	50
> 80 a <=90	11
> 90	2
Total	484

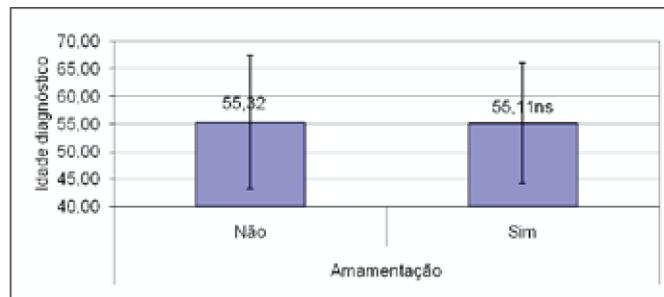
**Gráfico 1:** Relação da idade em que foi feito o diagnóstico de câncer de mama e a idade da menarca maior ou menor ou igual a 12 anos. \*Estatisticamente significativo para  $p < 0,05$ .



**Gráfico 2:** A partir da equação de regressão acima temos que para cada gestação a idade de diagnóstico aumenta 1,44 anos



**Gráfico 3:** Ilustração gráfica representando a relação da idade em que foi feito o diagnóstico de câncer de mama e história de amamentação



**Endereço para Correspondência:**

Dra. Priscila Gabriella Cararo

E-mail: pricararo@hotmail.com