

Fatores associados ao câncer de mama gestacional: estudo caso-controlado

Factors associated with gestational breast cancer: case-control study

Denise Leite Maia Monteiro (<https://orcid.org/0000-0003-4679-1859>)¹
 Camila Lattanzi Nunes (<https://orcid.org/0000-0003-3552-2573>)¹
 Nádia Cristina Pinheiro Rodrigues (<https://orcid.org/0000-0002-2613-5283>)²
 Clara Alves Antunes (<https://orcid.org/0000-0002-9139-832X>)¹
 Erica Motroni Almeida (<https://orcid.org/0000-0001-5176-5810>)¹
 Danielle Bittencourt Sodré Barmpas (<https://orcid.org/0000-0001-5757-9138>)¹
 Alessandra Lourenço Caputo Magalhães (<https://orcid.org/0000-0002-8150-3915>)¹
 Alexandre José Baptista Trajano (<https://orcid.org/0000-0002-0758-1800>)¹

Abstract *The prevalence of gestational breast cancer (GBC) is 1:3,000-10,000 pregnancies. This study aims to identify the risk factors associated with GBC. This case-control study was conducted in the period between January 2004 and December 2014 at a reference maternity hospital for high-risk pregnancies in Rio de Janeiro. Two controls were selected for each case, totaling 21 GBC cases and 42 controls. Data were collected through a review of medical and hospitalization and delivery records. Reproductive, obstetrical, sociodemographic and health-related characteristics were investigated. Results: The mean age of pregnant women in both groups was 35.5 years. Menarche's mean age was also similar (12.3 years) in both groups. Mother's age at first pregnancy was > 30 years in 28.6% of the patients with GBC and in 2.4% of the control group ($p = 0.03$). Crude and adjusted odds ratio and their respective CI 95% were calculated through conditional logistic regression paired by mother's age. The results show that the risk for GBC increases 27% for each additional year of mother's age at first pregnancy ($p < 0.02$) and that mothers with lower schooling had higher risk of GBC (OR = 8.49). Conclusion: Our data confirm the association of primiparity over 30 years of age and low level of schooling with GBC.*

Key words *Breast neoplasms, Pregnancy*

Resumo *A prevalência do câncer de mama gestacional (CMG) é 1:3.000-10.000 gestações. O objetivo é conhecer os fatores de risco (FR) associados ao CMG. Trata-se de estudo caso-controlado entre janeiro de 2004 e dezembro de 2014, em maternidade de referência para gravidez de alto risco no Rio de Janeiro. Para cada um dos casos foram selecionados dois controles, totalizando 21 casos de CMG e 42 controles. Os dados foram coletados a partir de revisão de prontuários e sumários de internação e parto. Características reprodutivas, obstétricas, sociodemográficas e relativas à saúde foram investigadas. Resultados: A idade média das gestantes dos dois grupos foi 35,5 anos. A média de idade da menarca também se mostrou equivalente (12,3 anos). A idade materna na primeira gravidez foi > 30 anos em 28,6% das pacientes com CMG e em 2,4% do grupo controle ($p = 0,03$). Utilizando regressão logística condicional pareada por idade da mãe, calcularam-se as razões de chance brutas e ajustadas e os respectivos IC95%. Os resultados apontaram que a chance de CMG aumenta 27% para cada ano a mais na idade materna na primeira gravidez ($p < 0,02$) e que mães com baixa escolaridade tiveram maior chance de apresentar câncer de mama (OR = 8,49). Conclusão: Nossos dados confirmam a associação entre primiparidade a partir de 30 anos e baixa escolaridade como CMG.*

Palavras-chave *Neoplasias da mama, Gravidez*

¹ Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Av. Professor Manoel de Abreu 500, Vila Isabel. 20550-170 Rio de Janeiro RJ Brasil. denimonteiro2@yahoo.com.br

² Escola Nacional de Saúde Pública, Fiocruz. Rio de Janeiro RJ Brasil.

Introdução

O câncer de mama é a segunda neoplasia mais frequente no mundo, sendo a mais comum entre as mulheres, respondendo por 22% dos casos novos a cada ano. No Brasil, as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas, provavelmente porque ainda é diagnosticado em estádios avançados. Estima-se que ocorreram 75.000 casos em 2014¹.

O câncer de mama gestacional (CMG) é definido como aquele que é diagnosticado durante a gravidez, ou até um ano após o parto e com prevalência durante o ciclo gravídico-puerperal, de um caso a cada 3.000 a 10.000 gravidezes, na dependência da população estudada².

A prevalência do CMG apresenta tendência crescente, devido ao adiamento da idade para engravidar. Geralmente se apresenta em fase avançada, grau histológico pouco diferenciado e com pior prognóstico³. As alterações fisiológicas da mama na gravidez geram aumento da densidade mamária, dificultando o exame clínico e a interpretação da mamografia e ultrassonografia mamária, o que retarda o diagnóstico⁴.

A ocorrência concomitante de câncer de mama e gravidez continua a ser um desafio que gera angústia para a gestante, a família e os profissionais envolvidos, pelo dilema entre a terapia ideal para a mãe e o bem-estar do feto.

Os fatores de risco (FR) para o CMG ainda não são bem compreendidos⁵. A curto prazo, a gravidez e o pós-parto se associam a risco transitório de câncer de mama, independente da idade. O período de risco varia entre 10 e 15 anos após a primeira gravidez de mulher até 25 anos, enquanto pode permanecer por 30-50 anos se o primeiro parto ocorreu com 30 anos ou mais^{6,7}. O aumento transitório do risco após o parto é agravado por concomitante história familiar de câncer de mama. Portanto, mulher de 30 anos de idade ou mais com história familiar tem risco três vezes maior do que as sem familiares com câncer de mama⁷.

O efeito protetor da gravidez aumenta com a paridade e a idade precoce da primeira gestação⁸. Assim, a primeira gravidez antes dos 30 anos reduz o risco em 25% em comparação com as nulíparas. Se a primeira gravidez ocorrer antes dos 20 anos, o risco é 30% menor do que em primíparas após os 35 anos^{7,8}.

Por se tratar de uma doença com grande impacto do ponto de vista emocional, social, psicológico e estético, o objetivo deste estudo é conhecer os fatores de risco (FR) associados ao CMG.

Métodos

População de estudo e desenho do estudo

Estudo observacional com desenho do tipo caso-controle. A população de estudo constituiu-se de 63 gestantes com idades entre 25 a 43 anos, pareadas por idade, admitidas entre janeiro de 2004 e dezembro de 2014, no Núcleo Perinatal do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (HUPE/UERJ), maternidade de referência para casos de gravidez de alto risco, situada no bairro de Vila Isabel, Rio de Janeiro, RJ.

Tamanho amostral

O tamanho da amostra, calculado pelo método de Fleiss foi de 63 participantes, sendo 21 casos e 42 controles. Considerou-se o percentual de 32% de gestantes com idade da primeira gestação maior que 30 anos na população geral⁹ e 69% entre gestantes com câncer de mama, nível de confiança de 95% e poder do estudo de 80%.

Seleção de casos e controles

Os casos foram definidos como mulheres que foram diagnosticadas com câncer de mama durante a gravidez atual, sendo incluídas todas as 21 gestantes portadoras de câncer de mama admitidas no período de estudo, após a confirmação por diagnóstico histopatológico. O grupo controle incluiu gestantes com a mesma idade dos casos ou, no máximo, um ano a mais ou a menos, sem neoplasias malignas e que tiveram o parto, no máximo três meses antes ou depois da gestante incluída como caso. Quando mais de duas gestantes preencheram os critérios de seleção para controles, optou-se por selecionar aquelas com a data do parto mais próxima ao caso. Para cada um dos casos foram selecionados dois controles.

Nossa maternidade é referência para casos de neoplasias malignas. A maioria das gestantes com câncer de mama é oriunda do Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA), órgão específico do Ministério da Saúde para a política nacional de prevenção, diagnóstico e tratamento do câncer. O restante é encaminhado por outras unidades de saúde em condições de realizar o tratamento e controle da doença durante a gravidez. É oferecida a realização da assistência pré-natal para essas gestantes em nosso hospital, mas algumas preferem continuar o acompanhamento da gravidez em uma unidade

de saúde próxima à sua residência. As internações por intercorrências gestacionais e a resolução do parto ocorrem em nossa maternidade.

Coleta dos dados

Não foram utilizadas entrevistas ou questionários como instrumento de coleta de dados. O serviço de Obstetrícia do Núcleo Perinatal HUPE/UERJ registra os dados das gestantes em um documento denominado sumário de internação e parto (SIP) que é dividido em três partes (dados da admissão, parto e evolução até a alta hospitalar). Este documento é retirado do prontuário no momento da alta hospitalar e entregue na secretaria do serviço para ser digitado, visando alimentar o banco de dados da maternidade. A identificação dos casos de câncer de mama na gestação foi realizada por consulta à variável “diagnóstico” do banco de dados. A etapa seguinte foi o levantamento dos dados contidos nas SIP. Os prontuários das pacientes auxiliaram na busca de dados incompletamente preenchidos ou que não existem nas SIP e que eram importantes para a confecção do estudo. A coleta de dados foi realizada no ano de 2015.

Foram analisadas as seguintes variáveis socio-demográficas: idade (< 35 anos; ≥ 35 anos); idade materna na primeira gravidez (≤ 30 anos; > 30 anos), etnia (branca; não branca) e nível de escolaridade (analfabeta/ensino fundamental; ensino médio/superior). As questões relacionadas à saúde avaliadas foram: índice de massa corporal – IMC (< 30 kg/m²; ≥ 30 kg/m²), tabagismo, etilismo, história familiar de câncer de mama e uso de contracepção hormonal prévia. As características reprodutivas e obstétricas analisadas foram: idade da menarca (até 11 anos; > 11 anos); searxa (≤ 17 e > 17 anos); números de gestações (< 4; de 4-10); paridade (< 3; de 3 a 6); história de abortamento (espontâneo ou induzido); tipo de parto (cesariana; normal); idade gestacional (≥ 37 semanas; < 37 semanas); peso do recém-nascido (RN) (< 2500g; ≥ 2500g) e Apgar de 1º e 5º minuto (< 7; ≥ 7). As variáveis foram categorizadas de acordo com a média ou com critérios clínicos habitualmente utilizados. Foram estudados ainda, o tipo histológico do tumor e o aleitamento materno. As informações coletadas foram revisadas e codificadas pelos pesquisadores. Para garantir a qualidade da digitação, os dados foram duplamente digitados e conferidos no programa Epi-Info 3.5.2 (*Center for Disease Control and Prevention*, EUA), que foi usado para a construção do banco de dados e a análise estatística.

Análise dos dados

Foram calculadas frequências, médias e desvios padrões dos fatores estudados entre casos e controles. Testes estatísticos (*t* de Student e teste de Fisher) foram utilizados para comparar as características entre casos e controles. As razões de chance (RC) ajustadas e os respectivos IC95% foram calculados por meio da regressão logística condicional (pareamento por idade materna). A seleção das variáveis a serem incluídas no modelo considerou o conhecimento científico sobre o assunto. Também utilizou-se o critério AIC para a especificação do modelo final¹⁰. Tendo o câncer de mama como variável dependente, as variáveis independentes incluídas no modelo foram: idade materna na primeira gestação (em anos), história familiar, menarca precoce (idade da menarca ≤ 12 anos vs. > 12 anos), paridade alta (paridade > 3 nascidos-vivos vs. ≤ 3 nascidos-vivos) e escolaridade baixa (analfabeta/ensino fundamental vs. ensino médio/superior). Utilizou-se o programa R-Project, versão 3.2.4 nas análises.

Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HUPE, sendo garantido o anonimato e a confidencialidade dos dados.

Resultados

A idade média das gestantes dos dois grupos foi aproximadamente 35,5 ± 5,2 anos (*p* = 0,50). Em ambos os grupos, 33,3% apresentavam idade entre 25 e 34 anos. O grupo com câncer de mama apresentou menor escolaridade (52,4%) que os controles (21,4%) (*p* = 0,01) (Tabela 1).

A média do IMC do grupo caso foi normal (27,1 ± 4,3) e o do grupo controle mostrou tendência a sobrepeso (33,2 ± 7,7) (*p* = 0,001). Não foi encontrada diferença significativa entre os grupos em relação às variáveis: etnia, tabagismo, etilismo, história familiar de câncer de mama e uso de contracepção hormonal prévia (Tabela 1).

O grupo caso apresentou idade da primeira gravidez superior a 30 anos em 28,6% contra 2,4% do grupo controle (*p* = 0,03). A média de idade da menarca se mostrou equivalente nos dois grupos (12,3 anos), tendo ocorrido antes dos 11 anos em 28,6% das pacientes do grupo caso e em 21,4% do grupo controle (*p* = 0,37). O grupo caso mostrou iniciação sexual mais tardia, com média de idade de 19,5 anos, enquanto no

Tabela 1. Descrição das características sociodemográficas e de saúde das gestantes.

Variável estudada	Categoria	Grupo Caso n (%)	Grupo Controle n (%)	p-valor
Idade (anos)	< 35	7 (33,3)	14 (33,3)	0,50
	≥ 35	14 (66,7)	28 (66,7)	
	Média±DP	35,5±5,2	35,5±5,1	
Etnia	Branca	4 (19)	18 (28,6)	0,19
	Não branca	17 (81)	28 (62,2)	
Nível de escolaridade	Analfabeta / Fundamental	11 (52,4)	9 (21,4)	0,01
	Médio / Superior	10 (47,6)	33 (78,6)	
IMC (Peso em quilogramas/ altura em metros)	< 30	16 (76,2)	18 (43,9)	0,01
	≥ 30	5 (23,8)	24 (57,1)	
	Média ± DP	27,1±4,3	33,2±7,7	
Etilismo	Não	19 (90,5)	39 (92,9)	0,54
	Sim	2 (9,5)	3 (7,1)	
Tabagismo	Não	20 (95,2)	34 (81,0)	0,12
	Sim	1 (4,8)	8 (19,0)	
História familiar de câncer de mama	Não	18 (85,7)	35 (83,3)	0,56
	Sim	3 (14,3)	7 (16,7)	
Uso de contracepção hormonal prévia	Não	3 (18,8)	3 (10,3)	0,36
	Sim	13 (81,2)	26 (89,7)	

DP = Desvio Padrão.

grupo controle foi 17,4 anos ($p = 0,04$). Não foi encontrada diferença significativa entre o número de gestações, de partos ou abortamentos nem quanto ao tipo de parto entre os grupos estudados. O índice de Apgar foi semelhante nos dois grupos (Tabela 2).

O aleitamento na gestação atual no grupo controle correspondeu a 88,1% das gestantes e no grupo caso a 10%. O estadiamento do câncer de mama entre as gestantes teve como resultado três (15%) pacientes em IIB e 18 (85%) pacientes nos estágios III e IV. O carcinoma ductal infiltrante foi o tipo histológico predominante em 95% (20) dos casos e uma (4,8%) paciente apresentava tumor filóide.

O tratamento durante a gravidez consistiu em mastectomia em 14,3% (3), mastectomia e quimioterapia (QT) em 19% (4) e de QT exclusiva em 38% (8). Seis (28,6%) das pacientes não foram tratadas no serviço, pois uma evoluiu para óbito por sepse de origem pulmonar e cinco pacientes já chegaram ao serviço para interrupção da gravidez por intercorrências clínicas ou obstétricas.

Analisando as características da mãe, as estimativas da análise ajustada (pareada por idade da mãe) apontam que quanto maior a idade materna na primeira gestação, maior a chance de câncer de mama (OR = 1,27) e que as mães com baixa escolaridade tiveram maior chance de apresentar câncer de mama (OR = 8,49) (Tabela 3).

Discussão

Sem dúvida, o principal FR para o câncer de mama é ser do sexo feminino. Apresentar idade superior a 35 anos é o segundo fator em importância¹¹.

Nosso estudo foi desenvolvido com os casos prevalentes de CMG em uma década (2004-2014), na qual um terço do grupo caso apresentava idade inferior a 35 anos (Tabela 1). Bell et al.⁷ mostraram que apenas 14,3% das mulheres com menos de 35 anos tiveram CMG.

Andersson et al.¹² descrevem que o CMG entre mulheres suecas de 15 e 44 anos corresponde a 7% do total de casos de câncer de mama ocorridos nesta faixa etária, o que confirma sua raridade. Entre 1963-1974, o grupo mais acometido apresentava entre 25-29 anos (31,5% dos casos) e a seguir, entre 30-34 anos (17,9%), número que mudou para 27,9% e 23,6% entre 1990-2002. Como as mulheres tendem a ter filhos mais tarde, a tendência é que a idade do CMG aumente e se aproxime da idade do câncer de mama em não grávidas¹².

Os FR para o CMG ainda não estão bem estabelecidos e a literatura apresenta poucos estudos que incluem mulheres com o diagnóstico de câncer de mama realizado durante a gravidez. Hou et al.⁵ desenvolveram o primeiro estudo para avaliar os FR associados ao CMG com dados de uma coorte nigeriana coletados ao longo de uma década,

Tabela 2. Descrição das características reprodutivas e obstétricas das gestantes.

Variável estudada	Categoria	Grupo Caso	Grupo Controle	p-valor
		n (%)	n (%)	
Idade da 1ª gravidez (anos)	≤ 30	15 (71,4)	41 (97,6)	0,01
	> 30	6 (28,6)	1 (2,4)	
	Média ± DP	25,3±6,7	21,9±5,2	0,03
Menarca	≤ 11	6 (28,6)	9 (21,4)	0,37
	> 11	15 (71,4)	33 (78,6)	
	Média ± DP	12,3±1,8	12,3±1,4	0,71
Sexarca	≤ 17	7 (33,3)	25 (59,5)	0,04
	>17	14 (66,7)	17(40,5)	
	Média ± DP	19,5±5,1	17,4±2,7	0,03
Nº de gestações (1 a 10)	<4	13 (61,9)	22 (52,4)	0,33
	≥4	8 (38,1)	20 (47,6)	
	Média ± DP	3,7±2,3	3,5±1,7	0,74
Paridade (0 a 6)	<3	13 (61,9)	24 (57,1)	0,79
	≥3	8 (38,1)	18 (42,9)	
	Média ± DP	2,2±1,7	2,2±1,5	0,91
Abortamento	Não	13 (61,9)	22 (52,4)	0,33
	Sim	8 (38,1)	20 (47,6)	
	Média ± DP	0,6±0,9	0,7±0,8	0,57
Tipo de parto	Cesariana	12 (60,0)	27 (64,3)	0,48
	Normal	8 (40,0)	15 (35,7)	
Idade gestacional (semanas)	< 37	9 (42,9)	7 (17,5)	0,06
	≥ 37	12 (57,1)	33 (82,5)	
Peso do recém-nascido	≤ 2500g	8 (40,0)	9 (21,4)	0,11
	> 2500g	12 (60,0)	33 (78,6)	
APGAR 1º minuto	< 7	4 (21,1)	7 (17,1)	0,48
	≥ 7	15 (78,9)	34 (82,9)	
APGAR 5º minuto	< 7	1 (5,3)	1 (2,4)	0,15
	≥ 7	18 (94,7)	40 (97,6)	

Tabela 3. Associação entre a idade materna na primeira gravidez e a ocorrência de câncer de mama na gestante (análise pareada).

Característica da gestante ¹ :	OR bruto	IC 95%	p-valor	OR ajustado	IC 95%	p-valor
Idade da 1ª gravidez	1,12	1,01 - 1,24	0,04	1,27	1,05 - 1,54	0,02
História familiar	0,83	0,15 - 4,52	0,82	3,29	0,32 - 33,60	0,32
Menarca precoce	1,35	0,38 - 5,26	0,61	4,17	0,02 - 2,36	0,22
Paridade alta	1,04	0,29 - 3,64	0,96	2,25	0,26 - 19,09	0,45
Escolaridade baixa	5,06	1,34 - 19,03	0,02	8,49	1,55 - 46,51	0,02

IC 95% = Intervalo de Confiança de 95%; OR = Odds Ratio. ¹ Modelo logístico condicional (pareamento por idade da mãe) para explicar a ocorrência de câncer de mama a partir das características da gestante (fatores incluídos: idade da primeira gestação (em anos), história familiar, menarca precoce (idade da menarca ≤ 12 anos vs. > 12 anos), paridade alta (paridade > 3 nascidos vivos vs. ≤ 3 nascidos vivos) e escolaridade baixa (analfabeto/ensino fundamental vs. ensino médio/superior):

mesmo tempo utilizado no presente estudo. No entanto, os autores denominaram portadora de CMG, as mulheres que desenvolveram câncer de mama no período até cinco anos após o primeiro parto (as dividiram em dois grupos: até dois anos e de 3-5 anos após o parto) e as compara-

ram com mulheres com diagnóstico de CM após cinco anos do parto (casos de não CMG), e com controles com o mesmo intervalo do parto, mas sem a doença. Os fatores reprodutivos estudados foram: idade na menarca, paridade, idade ao primeiro parto, duração da amamentação e abor-

to. O grupo que apresentou CMG até dois anos pós-parto era portador do BRCA1 e BRCA2 com maior frequência ($p = 0,03$) e o primeiro parto ocorreu em idade mais tardia ($25,9 \pm 4,6$ vs. $21,9 \pm 4,6$; $p = 0,001$). No entanto, após ajuste para fatores de confusão, nenhuma associação permaneceu significativa⁵.

A idade materna na primeira gravidez é citada na literatura como fator de risco estabelecido para câncer de mama^{5-7,11-13}. O risco de desenvolvimento de CM em mulheres que tiveram seu primeiro filho após os 30 anos é aproximadamente o dobro do risco daquelas com menos de 20 anos¹⁰. Se o primeiro parto ocorreu após os 35 anos, este risco é maior que nas nulíparas. Ter o segundo filho em idade precoce reduz o risco de CA mama¹³.

Nosso estudo evidenciou que a chance de CMG aumenta 27% para cada ano a mais da idade da primeira gravidez (p -valor $< 0,02$). Este é o primeiro estudo que incluiu gestantes não acometidas por câncer de mama como controles, com idade e época do parto semelhante, o que pode ter contribuído para tornar o grupo mais homogêneo.

Outros autores confirmam esta associação. Bell *et al.*⁷ estudaram mulheres com câncer de mama e investigaram se o diagnóstico ocorreu na gravidez ou até um ano após o parto (respectivamente 13 e 9 mulheres foram incluídas como CMG), comparando-as com 377 mulheres do grupo não CMG. Concluíram que mulheres com primeira gravidez após os 35 anos apresentam maior risco de desenvolver CM na vida do que nulíparas. Este risco é reduzido em gravidezes subsequentes, embora a idade do primeiro parto permaneça influenciando o risco⁷. Merviel *et al.*⁸ observaram baixa paridade e idade tardia na primeira gestação no grupo de alto risco para CM, quando mais de 30% das mulheres eram nulíparas ou primíparas, 20,6% tiveram sua primeira gravidez após os 30 anos e somente 8,7% antes dos 20 anos. No grupo de baixo risco, a média de idade da primeira gravidez foi de $22,8 \pm 3,9$ anos, enquanto no de alto risco foi de $37,6 \pm 2,3$ anos ($p < 0,00001$)⁸.

A explicação para a primeira gravidez tardia ser fator de risco para CM são as concentrações de estrogênio aumentadas que se associam positivamente com risco de CM antes dos 40 anos, corroborando com a teoria de que as alterações hormonais que ocorrem na gestação têm papel no seu desenvolvimento^{13,14}. Gestantes com menos de 25 anos e que apresentam níveis de HCG elevados durante o primeiro trimestre da gesta-

ção, têm 33% menos chance de diagnóstico de CM após os 50 anos. Acredita-se que a conclusão de uma gestação em idade jovem seja o fator necessário para diferenciar totalmente o epitélio mamário e proteger do câncer no futuro¹⁴.

Segundo Ardalan e Bungum¹⁵, a idade materna na primeira gestação a termo é o único fator estabelecido para influenciar este risco de forma significativa. O CMG aumenta proporcionalmente à medida que as mulheres retardam a reprodução. Associações entre outras características da gravidez e o risco de CMG mostram resultados conflitantes¹⁵.

Outros fatores de risco potenciais incluem história familiar de câncer de mama, uso de anticoncepcionais hormonais, consumo de álcool, altura e índice de massa corporal (IMC). A idade ao diagnóstico, etnia e nível de escolaridade são possíveis fatores de confusão⁵.

Em nosso estudo, a maioria das variáveis sociodemográficas, de saúde e reprodutivas não mostrou associação com o CMG. Houve diferença na análise bivariada entre três variáveis citadas na literatura como fatores confundidores, com resultados discordantes, segundo vários autores: escolaridade, IMC e sexarca (Tabelas 1 e 2).

Em relação à sexarca, provavelmente este fator isoladamente não tenha relevância, porém está relacionado à idade da primeira gestação. Na literatura, encontramos apenas um artigo, com população africana, que encontrou associação entre iniciação sexual antes dos 15 anos de idade e redução do risco de CM (OR = 0,46; IC 95% 0,27-0,79), mas em função da alta paridade encontrada na região, não é possível generalizar esses achados¹⁶. No presente estudo, houve diferença significativa quando o ponto de corte foi estabelecido pela média (17 anos). No entanto, quando se comparou adolescentes menores de 15 anos com o grupo com idade ≥ 15 anos, o resultado foi semelhante em ambos os grupos ($p = 0,68$).

Quanto ao menor IMC encontrado em nosso estudo no grupo caso, pode ser decorrente do fato de apresentarem a doença no momento da gravidez. Segundo McPherson *et al.*¹³, a obesidade está associada com o dobro de risco de câncer de mama na pós-menopausa, enquanto entre mulheres na pré-menopausa associa-se à redução de incidência. No entanto, esses resultados são controversos ou não confirmados por outros autores. Merviel *et al.*⁸ reafirmam que o sobrepeso e a obesidade diminuem o risco do CM no menacme, Troisi *et al.*¹⁷ associam a redução do risco de CM com a presença de obesidade

pré-gestacional (OR = 0,76; IC95% 0,65-0,90), enquanto Hou et al.⁵ não encontraram associação com o IMC, porque pode sofrer variações de acordo com a raça e o *status* hormonal.

A escolaridade é fator controverso na literatura e pode ser considerado como fator de confusão, pois os resultados são divergentes. Há estudos que não encontraram diferença significativa¹⁶ e outros que relatam maior nível de escolaridade entre os casos¹⁰, o que não está de acordo com os achados do presente estudo, necessitando de outros adicionais para confirmar a real associação.

Outras variáveis consagradas na literatura como fatores de risco para CM não mostraram significância para o CMG neste estudo. A história familiar de CM aumenta o risco em 80% quando em parente de primeiro grau, três vezes se ocorreu em dois antecedentes de primeiro grau e quatro vezes se houve em três ou mais familiares⁸. Para Hou et al.⁵, a história familiar de CM pode ser um forte preditor, particularmente para o CMG até dois anos pós-parto (OR = 3,28, IC95% 1,05-10,3). Mulheres com história familiar de CM apresentam risco aumentado já em idade precoce e parecem estar em maior risco de CM nos primeiros cinco anos após o primeiro parto do que mulheres sem história familiar, embora nem todos os estudos confirmem esta observação⁷.

A paridade ≥ 3 foi descrita por Ghiasvand et al.¹¹ como forte efeito protetor para o desenvolvimento do CM não gestacional ($p < 0,001$), no entanto, Hou et al.⁵ não encontraram associação entre paridade e abortos com o CMG. A tendência de redução da paridade e do tempo de aleitamento podem, em parte, explicar o aumento da incidência de câncer de mama entre jovens iranianas¹¹.

Da mesma forma, não observamos diferença estatística entre o peso dos RN e a taxa de prematuridade. Em relação ao Apgar, embora mais mulheres com CMG tivessem RN com Apgar < 7 no primeiro minuto, aproximadamente 95% dos casos e controles mostraram boa recuperação dos RN no quinto minuto com Apgar ≥ 7 .

Ardalan e Bungum¹⁵ observaram que quando a gravidez alcança 40 semanas, ocorre proteção contra o desenvolvimento do CM, talvez porque as células mamárias tenham mais tempo para completar a diferenciação e maturação, processo que inicia no terceiro trimestre da gestação.

Embora o grupo caso tenha apresentado menor idade gestacional e menor peso ao nascer, estes resultados não mostraram significância. Amant et al.¹⁸ estudaram 129 crianças, filhos de

mães com câncer de mama ou hematológico, expostos durante a gravidez à quimioterapia ou à radioterapia. Observaram que a frequência de pequenos para a idade gestacional (PIG) foi maior em mães com CMG, mas o tratamento não acarretou dano cognitivo, cardíaco ou na saúde geral na primeira infância, indicando que a gravidez não justifica o retardo do início do tratamento da doença materna.

Mogos et al.¹⁹ observaram risco elevado de baixo peso ao nascer (24%) e parto prematuro (33%) em gestantes com diagnóstico de câncer reprodutivo (útero, ovário, colo, trompas de Falópio, vagina, vulva e mama).

Em relação ao aleitamento, 90% dos casos não amamentaram na gestação atual, enquanto no grupo controle o não aleitamento foi de 11,9%. Este resultado em parte pode estar relacionado ao fato de que as mulheres do grupo caso foram submetidas à quimioterapia, o que contraindica a amamentação. Não tivemos acesso à informação sobre aleitamento materno em gestações anteriores. No estudo de Bell et al.⁷, somente duas pacientes amamentaram, entre as nove pacientes que tiveram o diagnóstico de câncer de mama antes de um ano após o parto. A amamentação prolongada (> 37 meses) tem associação inversa com o risco de desenvolvimento de CM, observando uma relação protetora que persistiu após ajustes para potenciais fatores de confundimento, como paridade, idade do primeiro parto, idade da menarca e nível educacional^{11,20}.

Os mecanismos da ação protetora do aleitamento no CM ainda são incertos. As principais hipóteses incluem que a amamentação promove a diferenciação do tecido mamário; causa alterações hormonais prolongadas, provavelmente declínio de estrogênio e aumento de prolactina, suprimindo a ovulação. Consiste num dos poucos fatores protetores potencialmente modificáveis e que podem ser utilizados a favor das mulheres em risco²⁰.

O ônus de retardar a maternidade para após os 30 anos aumenta o risco transitório de câncer de mama por dois motivos: elevação do pico de incidência de CM nos anos iniciais do pós-parto, além do risco aumentado poder persistir por 30 a 50 anos pós-parto⁶.

Como limitação do estudo, podemos citar a falta de preenchimento correto dos prontuários, com muitos dados incompletos ou à omissão de informações pelas pacientes. Além disso, a baixa frequência da doença não nos permitiu avaliar grande número de casos, apesar de nosso estudo ter incluído os ocorridos em um período de 10

anos. A carência de estudos específicos sobre o tema câncer de mama durante o período gestacional dificultou a comparação de nossos resultados em vários aspectos.

Em conclusão, nossos dados confirmam a associação entre baixa escolaridade e primiparidade a partir de 30 anos e o CMG. No entanto, estudos posteriores mostram-se necessários em

mulheres jovens para explorar os fatores de risco desconhecidos. Considerando o grande impacto do câncer de mama na vida das gestantes acometidas, com comprometimento da qualidade de vida, especialmente nos aspectos funcional e social²¹, reiteramos a importância da realização de anamnese e exame físico minucioso das mamas durante o pré-natal e puerpério.

Colaboradores

DLM Monteiro, AJB Trajano, NCP Rodrigues participaram na concepção do projeto, na metodologia e na análise e interpretação dos dados. DLM Monteiro, CL Nunes, CA Antunes, EM Almeida, DBS Barmpas e ALC Magalhães participaram na redação do artigo.

Referências

1. Facina T. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. *Estimativa 2014 – Incidência de Câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA; 2014. [acessado 2015 Set 10]. Disponível em http://www.inca.gov.br/rbc/n_60/v01/pdf/11-resenha-estimativa-2014-incidencia-de-cancer-no-brasil.pdf
2. Antonelli NM, Dotters DJ, Katz VL, Kuller JA. Cancer in pregnancy: a review of the literature: part I. *Obstet Gynecol Surv* 1996; 51(2):125-134.
3. Johansson AL, Andersson TM, Hsieh CC, Cnattingius S, Lambe M. Increased mortality in women with breast cancer detected during pregnancy and different periods postpartum. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011; 20(9):1865-1872.
4. Ahn BY, Kim HH, Moon WK, Pisano ED, Kim HS, Cha ES, Kim JS, Oh KK, Park SH. Pregnancy and lactation associated breast cancer: mammographic and sonographic findings. *J Ultrasound Med* 2003; 22(5):491-497.
5. Hou N, Ogundiran T, Ojengbade O, Morhason-Bello I, Zheng Y, Fackenthal J, Adebamowo C, Anetor I, Akinleye S, Olopade OI, Huo D. Risk factors for pregnancy-associated breast cancer: a report from the Nigerian Breast Cancer Study. *Ann Epidemiol* 2013; 23(9):551-557.
6. Lyons TR, Schedin PJ, Borges VF. Pregnancy and breast cancer: when they collide. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2009; 14(2):87e98
7. Bell RJ, Fradkin P, Parathithasan N, Robinson PJ, Schwarz M, Davis SR. Pregnancy-associated breast cancer and pregnancy following treatment for breast cancer, in a cohort of women from Victoria, Australia, with a first diagnosis of invasive breast cancer. *Breast* 2013; 22(5):980-985.
8. Merviel P, Jouvance O, Naepels P, Fauvet R, Cabry-Goubet R, Gagneur O, Gondry J. Existe-t-il encore des facteurs de risqué de survenue d'un cancer du sein? *Gynecol Obstet Fertil* 2011; 39(9):486-490.
9. Brasil. Ministério da Saúde (MS). DATASUS. Departamento de Informática do SUS. *Informações de Saúde – Estatísticas vitais*. [acessado 2017 Abr 20]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>
10. Snipes M, Taylor C. Model selection and Akaike Information Criteria: an example from wine ratings and prices. *Wine Economics and Policy* 2014; 3(1):3-9.
11. Ghiasvand R, Maram ES, Tahmasebi S, Tabatabaee SHR. Risk factors for breast cancer among young women in southern Iran. *Int J Cancer* 2011; 129(6):1443-1449.
12. Andersson TM, Johansson AL, Hsieh CC, Cnattingius S, Lambe M. Increasing incidence of pregnancy-associated breast cancer in Sweden. *Obstet Gynecol* 2009; 114(3):568-572.
13. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer: epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000; 321(7261):624-628.
14. Russo IH, Russo J. Pregnancy induced changes in breast cancer risk. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2011; 16(3):221-233.
15. Ardalan A, Bungum T. Gestational age and the risk of maternal breast cancer: A population-based case-control study. *Breast J* 2016; 22(6):657-661.
16. Babita R, Kumar N, Karwasra RK, Singh M, Malik JS, Kaur A. Reproductive risk factors associated with breast carcinoma in a tertiary care hospital of north India: A case-control study. *Breast Cancer Symposium* 2014; 51(3):251-255.
17. Troisi R, Doody DR, Mueller BA. A linked-registry study of gestational factors and subsequent breast cancer risk in the mother. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22(5):835-47.
18. Amant F, Vandenbroucke T, Verheecke M, Fumagalli M, Halaska MJ, Boere I, Han S, Gziri MM, Peccatori F, Rob L, Lok C, Witteveen P, Voigt JU, Naulaers G, Valaels L, Van den Heuvel F, Lagae L, Mertens L, Claes L, Van Calsteren K; International Network on Cancer, Infertility, and Pregnancy (INCIP). Pediatric Outcome after Maternal Cancer Diagnosed during Pregnancy. *N Engl J Med* 2015; 373(19):1824-1834.
19. Mogos MF, Salihu HM, Aliyu MH, Whiteman VE, Sultan DH. Association between reproductive cancer and fetal outcomes: a population-based study. *Int J Gynecol Cancer* 2013; 23(2):218-226.
20. Liu YT, Gao CM, Ding JH, Li SP, Cao HX, Wu JZ, Tang JH, Qian Y, Tajima K. Physiological, reproductive factors and breast cancer risk in Jiangsu province of China. *Asian Pac J Cancer* 2011; 12(3):787-790.
21. Araújo RV, Nery IS, Fernandes AFC, Campelo RCV, Freitas FRNN, Batista MMSL, Campelo V. Repercussions of therapy for breast cancer on woman's quality of life. *Intern Arq Med* 2016; 9(100):1-7.

Artigo apresentado em 12/01/2017

Aprovado em 13/09/2017

Versão final apresentada em 15/09/2017

