CURSO DE MEDICINA

SIANE SILVA CESAR

ASSOCIAÇÃO ENTRE O CONSUMO DE ÁLCOOL E O RISCO DE DESENVOLVER CÂNCER DE MAMA

SALVADOR – BAHIA

2024

SIANE SILVA CESAR

ASSOCIAÇÃO ENTRE O CONSUMO DE ÁLCOOL E O RISCO DE DESENVOLVER CÂNCER DE MAMA

TCC apresentado ao curso de graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública como requisito parcial de avaliação do componente curricular Metodologia da Pesquisa III.

Orientadora: Marília Niedermayer Fagundes

Salvador – Bahia

2024

Dedico este trabalho aos meus pais por me ensinarem a amar o próximo e sempre me incentivarem nos meus estudos. Que esses ensinamentos guiem a minha Medicina.

AGRADECIMENTOS

Agradeço imensamente à minha mãe, Sueli, por estar ao meu lado em todos os momentos e me incentivar a seguir os meus sonhos e ao meu pai, Adriano, por nunca medir esforços para me ver feliz. Ao meu irmão Alan, obrigada pelo companheirismo e por me fazer uma pessoa forte para o mundo e à minha avó Lêda agradeço por me acolher em sua casa e em seu coração.

Agradeço especialmente a Gabriel, meu namorado e segundo revisor, por me apoiar e me ajudar nessa trajetória tão difícil, trazendo leveza no percurso. Seu amor incondicional fez toda a diferença. Agradeço à tia Consuelo, pela dedicação em me ajudar e por me trazer serenidade durante a realização desse projeto.

Às minhas amigas de Aracaju, sou imensamente grata por vocês fazerem parte do meu crescimento pessoal e me tornarem quem eu sou hoje. Aos meus novos amigos de Salvador, obrigada por tornarem a jornada mais leve e tranquila. Agradeço às minhas professoras e amigas do ballet, por fazerem parte de um lado muito importante da minha personalidade que com certeza foi indispensável para o meu desenvolvimento da disciplina, amor e respeito.

A meu cachorro Billy**,** *in memoriam*, meu muito obrigada por me ensinar tanto o que é amor. Você estará sempre guardado em meu coração.

Finalmente, agradeço imensamente à minha orientadora Prof.ª Marília Niedermayer, pela gentiliza e sensibilidade a guiar o meu caminho nesse projeto, disponibilizando-se para sanar as minhas dúvidas; à Prof.ª Mary Gomes pela paciência e dedicação durante esse trajeto.

RESUMO

Introdução: O uso do álcool é prevalente em muitos países ao redor do mundo e é um fator de risco para várias doenças, incluindo o câncer. Os possíveis mecanismo incluem ações do acetaldeído, inibição da metilação do DNA, estresse oxidativo, além de mudanças no metabolismo e nas funções imunológica e hormonal. Comparando com outros órgãos, as mamas parecem ser as mais susceptíveis aos efeitos carcinogênicos provocados pelo álcool e a alta prevalência dessa doença em todo o mundo junto ao aumento do consumo de álcool entre os jovens, principalmente as mulheres, aumenta a preocupação sobre essa associação. **Objetivo:** Verificar a associação entre o consumo de bebidas alcóolicas e o risco de desenvolver câncer de mama. **Metodologia:** O presente estudo é uma revisão sistemática de literatura, guiada pelo protocolo PRISMA. Foi realizada uma busca de dados nas plataformas PubMed, SciELO, MEDLINE, LILACS, *Cochrane*, *Clinical Trials* e Embase, utilizando descritores e operadores booleanos condizentes com o tema em questão. A pesquisa foi feita de forma independente por dois revisores no período de agosto de 2023 a abril de 2024. Foram incluídos estudos observacionais publicados de janeiro de 2014 a abril de 2024 que incluíram a relação entre o consumo de álcool e o desenvolvimento do câncer de mama, nos idiomas português, inglês e espanhol. Os artigos que possuíram uma temática discordante da proposta desse trabalho foram excluídos, assim como revisões sistemáticas, relatos de casos e séries de caso. As principais variáveis estudadas foram menarca, primigesta, menopausa, hormônios estrogênio e progesterona, raça/etnia e tipo, quantidade e frequência do uso de bebidas alcóolicas. A qualidade metodológica dos artigos selecionados foi avaliada pelo *Joanna Briggs Institute* (JBI) *Checklist for Case Control Studies* e *Joanna Briggs Institute* (JBI) *Checklist for Cohort Studies.* Os dados foram tabulados e armazenados em planilha no programa *Microsoft Excel*, e posteriormente houve o processamento dos dados para a apresentação de forma descritiva. **Resultados:** Após os critérios de inclusão e exclusão, 8 artigos foram selecionados e somaram uma amostra de 306.204 participantes, sendo que os estudos de coorte prospectivo somaram 96,6% da amostra. A faixa-etária analisada foi entre 20 e 90 anos. Dentre os estudos, 7 apresentaram dados conclusivos que o álcool aumenta o risco de câncer de mama, enquanto 1 não mostrava essa relação. A menopausa foi a variável que mais impactou no desfecho. Os autores apontaram que etanol sérico é prejudicial a partir da ingestão superior a 5g/dia. Consideraram também que fatores, como a menopausa e a expressão hormonal, são fundamentais na via cancerígena da dose-resposta do tumor mamário. **Conclusão:** Os estudos analisados mostraram uma relação positiva entre a ingestão de bebidas alcóolicas e o risco de desenvolver câncer de mama. Os dados encontrados são importantes para corroborar uma literatura consolidada que impacte na quebra da cultura social do consumo de álcool, na qual as mulheres são circundadas.

Palavras-chaves: Câncer de mama. Álcool.

ABSTRACT

Introduction: Alcohol use is prevalent in many countries around the world and is a risk factor for several diseases, including cancer. Possible mechanisms include the actions of acetaldehyde, inhibition of DNA methylation, oxidative stress, and changes in metabolism and immune and hormonal functions. Compared to other organs, the breasts appear to be the most susceptible to the carcinogenic effects of alcohol, and the high prevalence of this disease worldwide, together with the increase in alcohol consumption among young people, especially women, raises concerns about this association. **Objective:** To verify the association between the consumption of alcoholic beverages and the risk of developing breast cancer. **Methodology:** This study is a systematic literature review, guided by the PRISMA protocol. A search for data was performed on the PubMed, SciELO, MEDLINE, LILACS, Cochrane, Clinical Trials, and Embase platforms, using descriptors and Boolean operators consistent with the topic in question. The research was conducted independently by two reviewers from August 2023 to April 2024. Observational studies published from January 2014 to April 2024 that included the relationship between alcohol consumption and the development of breast cancer, in Portuguese, English and Spanish, were included. Articles that had a theme that was inconsistent with the proposal of this work were excluded, as well as systematic reviews, case reports and case series. The main variables studied were menarche, primigravida, menopause, estrogen and progesterone hormones, race/ethnicity and type, quantity and frequency of alcoholic beverage use. The methodological quality of the selected articles was assessed by the Joanna Briggs Institute (JBI) Checklist for Case Control Studies and Joanna Briggs Institute (JBI) Checklist for Cohort Studies. The data were tabulated and stored in a spreadsheet in the Microsoft Excel program, and the data were subsequently processed for descriptive presentation. **Results:** After the inclusion and exclusion criteria were met, 8 articles were selected, totaling a sample of 306,204 participants, with prospective cohort studies accounting for 96.6% of the sample. The age range analyzed was between 20 and 90 years. Among the studies, 7 presented conclusive data that alcohol increases the risk of breast cancer, while 1 did not show this relationship. Menopause was the variable that most impacted the outcome. The authors pointed out that serum ethanol is harmful when ingested above 5 g/day. They also considered that factors such as menopause and hormonal expression are fundamental in the carcinogenic dose-response pathway of breast tumors. **Conclusion**: The studies analyzed showed a positive relationship between the intake of alcoholic beverages and the risk of developing breast cancer. The data found are important to corroborate a consolidated literature that impacts on breaking the social culture of alcohol consumption, in which women are surrounded.

Keywords: Breast cancer. Alcohol.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fluxograma de seleção dos estudos. Março, 2024. Salvador, BA. 19

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Unidades de álcool em cada dose de bebida. Setembro, 2024. Salvador, BA. 14

Quadro 2 - Lista de verificação de avaliação crítica da *Joanna Briggs Institute* (JBI) para estudos de caso controle. Abril, 2024. Salvador, BA. 20

Quadro 3 - Lista de verificação de avaliação crítica da *Joanna Briggs Institute* (JBI) para estudos de coorte. Abril, 2024. Salvador, BA. 20

Quadro 4 - Características gerais dos estudos. Maio, 2024. Salvador, BA. 23

Quadro 5 – Objetivos e variáveis dos estudos específicas. Maio, 2024. Salvador, BA. 25

Quadro 6 – Tipo, quantidade e frequência da ingestão alcóolica. Maio, 2024. Salvador, BA. 29

Quadro 7 – Influência do consumo de álcool. Maio, 2024. Salvador, BA. 30

Quadro 8 – Consumo de álcool, câncer de mama e menopausa. Maio, 2024. Salvador, BA. 31

Quadro 9 – Expressão hormonal e o câncer de mama. Maio, 2024. Salvador, BA. 32

LISTA DE ABREVIATURAS

OMS	Organização Mundial da Saúde
PRISMA	*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*
CM	Câncer de mama
ER	Receptor de estrogênio
PR	Receptor de progesterona
IARC	Agência Internacional de Pesquisa sobre Câncer
HR	*Hazard ratio*
OR	*Odds ratio*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO 10
2. OBJETIVOS 12
3. REVISÃO DE LITERATURA 13
4. METODOLOGIA 17
5. RESULTADOS 19
6. DISCUSSÃO 333
7. CONCLUSÃO 36
REFERÊNCIAS 37

1. INTRODUÇÃO

O uso do álcool é prevalente em muitos países ao redor do mundo e é um fator de risco para várias doenças, incluindo o câncer. Os possíveis mecanismo incluem ações do acetaldeído, inibição da metilação do DNA, estresse oxidativo, além de mudanças no metabolismo, funções imunológica e hormonal.[1] Mais de 2 milhões de novos casos de câncer de mama são detectados no mundo. Globalmente, há uma prevalência de quase 6,8 milhões de casos. Na mulher, essa doença inclui quase metade dos tumores causado pelas bebidas alcóolicas.[2]

Um estudo divulgado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) em 2008 mostrou que 20 gramas ou mais da substância diariamente estava ligado ao desenvolvimento de tumores mamários.[3] No entanto, em um estudo de coorte prospectivo realizado em 1980 com 105.986 mulheres mostrou que até níveis menores do seu consumo (5 a 10 gramas) por dia está associado ao risco,[4] assim como outro estudo (1.508 casos e 1.556 controle) mostrou que um consumo de 30 gramas diariamente aumentaria em quase 35% a chance de desenvolver o câncer de mama.[5] Essa associação é observada tanto na pré-menopausa quanto na pós-menopausa. Além disso, comparando com outros órgãos, as mamas parecem ser as mais susceptíveis aos efeitos carcinogênicos que o álcool provoca.

Está cada vez mais reconhecido na literatura que os riscos de câncer de mama se acumulam durante a vida, logo uma menstruação tardia, gravidez e menopausa precoce são fatores de proteção para ele. Há um período crítico de aumento da vulnerabilidade biológica entre a menarca, quando o tecido mamário sofre rápida proliferação, até a conclusão da primeira gravidez, quando ocorrem múltiplas alterações biológicas na mama e tornam as células epiteliais resistentes à transformação em células cancerígenas.[6] O câncer de mama é uma doença com diferentes etiologias que incluem dieta, estilo de vida e hormonal. Dentre esses fatores, o álcool está relacionando a um risco elevado do seu desenvolvimento.[2] Está consolidado na literatura que consumo dessa substância está associado com os hormônios sexuais femininos.[1] Em uma metanálise de estudos de coorte prospectivos, 22 coortes e 45.350 casos de câncer de mama foram analisados. Mulheres que bebiam na época com estrogênio receptor positivo (ER +) tiveram um risco elevado em comparação para quem não bebia.[7]

Além da quantidade de gramas diárias, a constância como são ingeridas também influencia o risco. Tomar várias bebidas em apenas um dia resulta em níveis mais elevados de álcool no sangue do que ter uma bebida única diariamente, o que pode desencadear diferentes vias metabólicas. Assim, as mulheres que relatam sete bebidas no fim de semana, mas sem consumo

da substância nos dias da semana podem ter maior risco de câncer de mama, quando comparados com aqueles que tomam consistentemente uma bebida diariamente.[6] Estudos mostram que diferentes padrões de consumo de álcool podem ter diferentes efeitos no desenvolvimento do câncer de mama, mesmo quando o total da quantidade de ingestão é constante.

Um estudo realizado em um grupo de 9.577 mulheres (idade média de 34 anos), com seguimento médio de 11,8 anos. Entre 104.932 mulheres-anos de acompanhamento, 88 casos de câncer de mama foram diagnosticados. As mulheres do grupo de consumo excessivo de álcool tiveram um maior risco (HR = 1,76; IC 95% 1,03–2,99) do que aqueles na categoria de consumo não excessivo. Na análise estratificada, um risco duas vezes maior de câncer de mama na pré-menopausa foi associado ao hábito de beber compulsivamente (HR = 2,06; IC 95% 1,11–3,82),[8] visto que não apenas a quantidade absoluta consumida, mas também a intensidade do consumo tinha efeitos biológicos no organismo, tais qual uma maior influência nos hormônios femininos que estão mais interligados com os tumores receptores de estrogênio.

A alta prevalência dessa doença em todo o mundo junto ao aumento do consumo de álcool entre os jovens, principalmente as mulheres, aumenta a preocupação com essa associação, visto que são 46,3 novos casos a cada 100.000 habitantes e mais de 600 mil mortes anualmente pelo mundo decorrente do câncer de mama. Apesar disso, o consumo de bebidas alcóolicas é socialmente aceito e, muitas vezes, estimulado. A consequência é a tendência do crescimento da prevalência desse comportamento na população, o que preocupa as autoridades de saúde. Urge, então, a necessidade da elaboração de um maior conhecimento e conscientização do atual cenário, somada à criação de políticas públicas voltadas para a prevenção da doença e promoção da saúde entre os consumidores de bebidas alcóolicas. Com esse entendimento é que foi idealizada a realização desta pesquisa.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Verificar a associação entre o consumo de bebidas alcóolicas e o risco de desenvolver câncer de mama, a partir da literatura científica.

2.2 Objetivos específicos

- Verificar a associação entre o tempo de consumo de álcool e o desenvolvimento do câncer de mama.
- Identificar a frequência do consumo de álcool em relação ao risco de desenvolver câncer de mama.
- Verificar a associação entre a quantidade do consumo de bebida alcóolica e o risco de desenvolver câncer de mama.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. A relação entre álcool e câncer

O consumo do álcool e seus danos associados continuam sendo uma preocupação global de saúde pública. Ele está ligado a sete diferentes tipos de cânceres, tendo um aumento da sua associação com o óbito de 9,1 para 14,9 em 100.000 habitantes em um período de 20 anos.[9] O Relatório de Situação Global da Organização Mundial da Saúde sobre Álcool mostrou que o consumo de álcool puro no Brasil está entre 7,5 e 9,99l per capita, por ano, que é considerado médio a alto pela OMS. Na Primeira Pesquisa Nacional sobre Álcool e Drogas, em 2001, 1,7% das mulheres entre 12 e 65 anos relataram consumo regular de álcool (ter consumido pelo menos três ou quatro dias por semana). Contudo, recentemente, a percentagem de mulheres que tinham pelo menos uma bebida alcoólica no último ano atingiu 38%, segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA) em 2016. Uma razão para o aumento da ingestão da substância é o crescimento da economia do país.[10]

Embora a natureza cancerígena do álcool seja conhecida há mais de 20 anos, infelizmente não se traduziu em práticas significativas e em mudanças nas políticas de benefício à promoção da saúde. A OMS afirma que a prioridade da saúde pública será através da prevenção do consumo de álcool. Como estratégia para uma maior conscientização, estudos australianos revelaram que a publicidade de advertência sobre o álcool induz emoções negativas, principalmente para os adultos jovens, o que pode ser uma estratégia útil para reduzir o seu consumo e seus efeitos adversos na saúde.[11,12] É um importante plano socioeducativo, pois as pessoas têm o direito de conhecer os riscos dos produtos associados à saúde.

3.2. Nível do consumo de álcool e prognóstico do paciente no câncer de mama

O câncer de mama é um dos cânceres mais frequentemente diagnosticados em mulheres, com 2,3 milhões de novos casos diagnosticados globalmente em 2020,[13] sendo um fator de risco bem estabelecido na literatura por estudos que confirmam essa associação, além de ser aceita pela Agência Internacional de Pesquisa sobre o Câncer (IARC - Organização Mundial da Saúde).[10] O álcool é o maior fator de risco modificável para o câncer de mama, especialmente em mulheres. Há uma estimativa de que quase 10% de todos os óbitos por essa doença estejam ligados ao consumo dessa substância. Embora seja um risco baixo para uma preocupação alarmante na sociedade, estudos recentes mostraram que mesmo níveis menores de álcool podem também ser responsáveis pelo desenvolvimento do câncer,[14] pois o risco neoplásico é

de forma dose-dependente. A associação positiva entre eles está descrita em mais de 100 estudos.[15]

Logo, mulheres que bebem muito têm um risco de 60% de chance maior de desenvolver a neoplasia de mama em relação às que não bebem. Além disso, descobriu-se que o consumo de álcool em níveis baixos, diferente do pensamento do passado que eram considerados "seguros", aumenta significativamente o risco do câncer. Segundo a OMS, a recomendação é que as pessoas limitem a ingestão para reduzir o risco.[16] Há um aumento de 7-10% no risco de desenvolver o câncer de mama a cada bebida alcóolica padrão consumida diariamente, sendo 350 ml de cerveja, 150 ml de vinho ou 45 ml de bebidas destiladas.[17] Sobre a concentração do álcool nas respectivas bebidas, um estudo realizado pelo Hospital Israelita Albert Einstein destacou as seguintes relações. [18]

Quadro 1 – Unidades de álcool em cada dose de bebida. Setembro, 2024. Salvador, BA.

BEBIDA	VOLUME	TEOR ALCÓOLICO	QUANTIDADE DE ÁLCOOL (VOLUME X TEOR ALCÓOLICO)	GRAMAS DE ÁLCOOL (VOLUME DE ÁLCOOL X 0,8*)	DOSE 1D = 14g
Vinho tinto	150ml	12%	18ml	14,4g	1
1 lata de cerveja	350ml	5%	17,5ml	14g	1
Destilado	40ml	40%	16ml	12,8g	1
(*) A quantidade de álcool em gramas é obtida a partir da multiplicação do volume de álcool contido na bebida pela densidade do álcool (d=0,8).					

Fonte: Hospital Israelita Albert Einstein. [18]

Comparação entre bebedores de álcool e não bebedores no estudo de caso-controle Women's CARE Study mostrou que os bebedores eram mais jovens, no período da pré-menopausa, de etnia branca e sem comorbidades, e normalmente o câncer era mais localizado ou estrogênio receptor. Embora o estudo tenha fortificado a ideia de que o álcool potencializa o risco de neoplasia mamária, não foi possível descartar a confusão residual como explicação para os resultados do efeito protetor observado no consumo de vinho.[19]

Apesar da associação bem concretizada na literatura, é importante destacar que existem ainda controvérsias sobre a associação entre consumo de álcool e a influência na neoplasia mamária. Alguns estudos primários encontraram uma relação positiva, enquanto outros rejeitaram qualquer associação. Vários pesquisadores conduziram diferentes estudos de meta-análises para

resolver essa controvérsia. Pelo fato de muitos estudos terem a quantidade de gramas ingeridas por autorrelato, o seu consumo pode ser subnotificado, muitas vezes, devido ao seu forte estigma social. Tais erros de classificação nos relatórios de consumo de álcool pode levar a estimativas tendenciosas do efeito do consumo de álcool no câncer de mama, explicando os resultados contraditórios mencionados acima.[20]

Portanto, a motivação para a mudança comportamental de estilo de vida está relacionada, principalmente, à compreensão dos riscos do álcool para a saúde.[17] Contudo, a conscientização dos malefícios do etanol sérico nas glândulas mamárias ainda é muito baixa na sociedade.[21] Isto sugere que muitas mulheres podem não estar conscientes que seu nível de consumo de álcool seja um fator de risco importante para o desenvolvimento de câncer de mama.[17]

3.3. Influência do álcool no tumor estrogênio receptor

Os cânceres hormônios dependentes incluem câncer de próstata e testículos em homens e câncer de mama, ovário e endométrio nas mulheres. Os hormônios esteroides sexuais andrógeno, estrogênio e progesterona, são os principais moduladores do desenvolvimento normal e da manutenção desses órgãos, bem como de doenças malignas. Concentrações aumentadas de estrogênios circulantes e andrógenos têm sido relacionados a um maior risco de câncer hormônio dependente.[22] O álcool, nesse caso, é um fator procarcinogêneo, pois aumenta as concentrações circulantes dos hormônios esteroides e atua também nos seus receptores. Após diversos estudos na literatura, a relação da ingestão do álcool com o risco de desenvolver câncer de mama está bem estabelecido no mundo científico.[23] Em contrapartida, esta associação é menos clara para outros cânceres dependentes de hormônios e merece investigação prospectiva adicional.[22]

Como citado, há uma associação entre o consumo de álcool e o aumento da concentração sanguínea dos hormônios sexuais femininos tanto na pré-menopausa, quanto na pós-menopausa. Junto a isso, o álcool ainda é mais fortemente ligado aos cânceres sensíveis aos hormônios do que subtipos insensíveis a hormônios. Acredita-se que os mecanismos de ação para o aumento dos hormônios nas mulheres são a maior aromatização, o comprometimento da metabolização do estrogênio no fígado e, ainda, a estimulação esteroidogênese adrenal.[24] A epidemiologia genética na pesquisa do câncer de mama pode ser usada para elucidar as vias moleculares envolvidas e definir subpopulações de mulheres mais suscetíveis à doença relacionada ao álcool. O estudo dinamarquês de coorte prospectivo “Dieta, Câncer e Saúde”

(DCH), mostrou que portadores de alelos variantes do PPARG2 Pro12Ala (rs1801282) teve um risco aumentado de 20% em desenvolver câncer de mama por 10g de ingestão alcóolica diária, enquanto, quando não encontrado, o câncer de mama não foi suspostamente relacionado à substância.[25]

Ademais, o álcool, a partir dos seus efeitos sobres os hormônios femininos, também influencia na densidade mamária. Os estudos baseados nas mamografias laudadas de acordo com os critérios BI-RADS entre os anos 2006 e 2013 em São Francisco (EUA) sugeriram que a substância pode aumentar parcialmente o risco de câncer de mama ao aumentar o tecido fibroglandular. No entanto, devido a poucos estudos específicos para mensurar a densidade mamária, estudos futuros devem ser realizados para quantificar os níveis de álcool responsáveis por essas mudanças estruturais propensas ao desenvolvimento do câncer de mama.[26]

4. METODOLOGIA

4.1. Desenho de estudo:

Trata-se de um estudo com o desenho de uma Revisão Sistemática, baseado no protocolo *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA).[27]

4.2. Critérios de elegibilidade

Foram incluídos estudos observacionais publicados de janeiro de 2014 a abril de 2024, que analisaram a associação entre a bebida alcóolica e o desenvolvimento do câncer de mama, escritos nos idiomas português, inglês e espanhol. Foram excluídos os artigos que possuíram uma temática discordante da proposta nesse trabalho, revisões sistemáticas, relatos de caso e séries de caso.

4.3. Fontes para coleta de dados

As plataformas escolhidas para realizar a coleta de dados foram PubMed, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *Medical Literature Analysis and Retrievel System Online* (MEDLINE), Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Cochrane*, *Clinical Trials* e Embase. A busca se iniciou em agosto de 2023, se estendeu até abril de 2024.

4.4. Estratégia de busca

A busca foi baseada na pergunta formulada de acordo com a estratégia *Patient/ Problem, Intervention, Comparison and Outcome* (PICO), no qual os pacientes são pessoas consumidoras de bebida alcóolica (P), a intervenção é o desenvolvimento do câncer de mama (I), no qual compara-se com pessoas que não são consumidoras de álcool (C), em busca de saber a influência da substância no risco de uma neoplasia mamária (O). As buscas ocorreram em plataformas eletrônicas utilizando os operadores booleanos. A formulação da pergunta “O que a literatura científica tem discutido sobre o consumo de álcool e o aumento do risco de desenvolver câncer de mama?” também seguiu o protocolo PRISMA e gerou para a pesquisa: *(cancer) OR (breast cancer) AND (alcohol)*. Além dessa estratégia de busca, há aquelas referências encontradas manualmente a partir dos artigos selecionados.

4.5. Seleção dos estudos

Os estudos foram pré-selecionados, inicialmente, pela leitura dos títulos e resumos, por dois revisores independentes, no qual não tiveram acesso um ao outro durante essa etapa de execução da revisão. Após a finalização dessa etapa, os estudos foram lidos na íntegra para

assegurar os critérios previamente estabelecidos. As discordâncias de seleção foram resolvidas pela consulta de um terceiro revisor experiente.

4.6. Processo de coleta de dados

A extração foi feita a partir da leitura integral dos estudos, incluindo registro de autores, país e ano do estudo. Os revisores também analisaram em qual revista científica foram publicados, os desenhos de estudo, os tamanhos da amostra e o objetivo de cada artigo. Dados importantes e as variáveis foram extraídos e armazenados em um formulário no programa Microsoft Excel.

4.7. Itens de dados

As variáveis de interesse são a quantidade de ingestão de álcool diária, o tipo de bebida alcóolica, a relação entre o tempo de consumo e o desenvolvimento do câncer de mama e sua classificação quanto ao tumor estrogênio receptor. Tais variáveis também foram avaliadas pelo outro autor.

4.8. Avaliação dos riscos de viés metodológico

Seguindo o protocolo PRISMA, alguns mecanismos foram utilizados para avaliar a qualidade metodológica e risco de viés dos estudos selecionados. Eles foram utilizados por dois revisores independentes, que fizeram a análise de forma individual e sem comunicação. Para os estudos de coorte, o *Joanna Briggs Institute* (JBI) *Checklist for Cohort Studies*,[28] enquanto para os estudos de caso-controle, o JBI *Checklist for Case Control Studies*.[29] Esses *checklists* consistem em instrumentos para a análise de vieses nos seguintes domínios: seleção dos pacientes, comparabilidade dos grupos no estudo, métodos para mensuração da exposição, identificação dos vieses e uso de estratégias para lidar com estes, métodos para avaliação dos desfechos, tempo de seguimento adequado, estratégias adotadas para minimizar a perda de *follow up* e adequação da análise estatística.

4.9. Métodos de síntese

Os dados foram tabulados e armazenados em planilha no programa *Microsoft Excel*, criada pelos autores exclusivamente para esse fim. Posteriormente houve o processamento dos dados para a apresentação de forma descritiva.

4.10. Considerações éticas

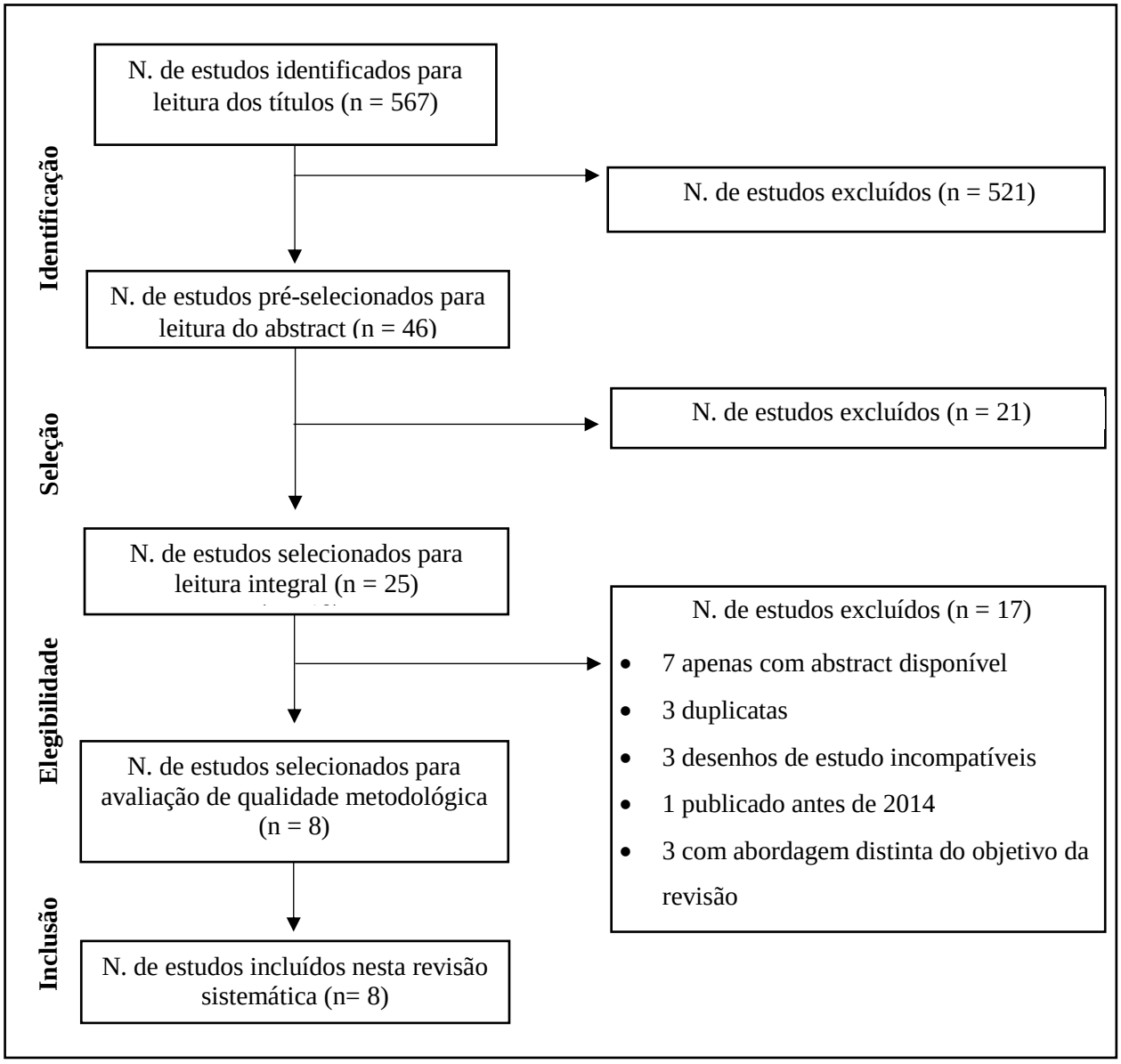
O estudo não imprime necessidade de submissão ao CEP, por se tratar de uma revisão sistemática, de acordo com a definição da Resolução 466/12 do CONEP/CNS.

5. RESULTADOS

5.1. Identificação e seleção dos estudos

Após a aplicação dos critérios de inclusão obtidos nesse período, obteve-se um número (n) total de 567 artigos, sendo 189 pela plataforma PubMed; 39 artigos pela plataforma *Clinical Trials*; 325 pela plataforma MEDLINE; 12 pela plataforma LILACS, 2 artigos pela plataforma Embase e 0 pelas plataformas SciELO e *Cochrane*. O detalhamento do processo de seleção para esta revisão está representado na Figura 1.

Figura 2 - Fluxograma de seleção dos estudos. Março, 2024. Salvador, BA.



Fonte: Próprio autor

5.2. Análise da qualidade metodológica dos artigos

Conforme mencionado no subtópico da Metodologia, os estudos de coorte foram analisados com base no JBI *Checklist for Cohort Studies*,[28] enquanto os estudos de caso-controle segundo o JBI *Checklist for Case Control Studies*.[29] Todos os artigos tiveram sua qualidade metodológica acima do padrão mínimo de 70% dos critérios preenchidos. O detalhamento dessa análise está demonstrado nos Quadros 2 e 3.

Quadro 2 - Lista de verificação de avaliação crítica da *Joanna Briggs Institute* (JBI) para estudos de caso controle. Abril, 2024. Salvador, BA.

Itens Avaliados	Vargas, *et al*[30]	Portela, *et al*[31]	Strumylaite, *et al*[32]	Vieira, *et al*[33]	Takizawa et al[34]
1. Os grupos foram comparáveis além da presença de doença nos casos ou da ausência de doença nos controles?	S	S	S	S	S
2. Os casos e controles foram combinados adequadamente?	S	S	S	S	S
3. Foram utilizados os mesmos critérios para identificação de casos e controles?	S	S	S	S	S
4. A exposição foi medida de forma padronizada, válida e confiável?	S	S	S	S	S
5. A exposição foi medida da mesma forma para casos e controles?	S	S	S	S	S
6. Foram identificados fatores de confusão?	S	S	S	S	S
7. Foram indicadas estratégias para lidar com fatores de confusão?	S	I	S	S	S
8. Os desfechos foram avaliados de forma padronizada, válida e confiável para casos e controles?	S	S	S	S	S
9. O período de exposição de juros foi longo o suficiente para ser significativo?	S	N	S	S	S
10. Foi utilizada análise estatística adequada?	S	S	S	S	S

Fonte Legenda: S=sim; N=não; I=impreciso; NA=não se aplica.

Quadro 3 - Lista de verificação de avaliação crítica da *Joanna Briggs Institute* (JBI) para estudos de coorte. Abril, 2024. Salvador, BA.

Itens Avaliados	Bayona, *et al* [35]	Park, *et al* [36]	Wang, et al [37]
1. Os dois grupos são semelhantes e recrutados da mesma população?	S	S	S
2. As exposições foram mensuradas da mesma forma nos grupos com exposição e sem exposição?	S	S	S
3. A exposição foi medida de maneira válida e confiável?	S	S	S
4. Foram identificados fatores de confusão?	S	S	S
5. As estratégias para lidar com fatores de confusão foram declaradas?	S	S	S
6. Os participantes estavam livres do desfecho no início do estudo (ou no momento da exposição)?	S	S	S
7. Os resultados foram medidos de maneira válida e confiável?	S	S	S
8. O tempo de acompanhamento relatado foi suficiente para ocorrência dos resultados?	S	S	S
9. O acompanhamento foi completo, e se não, as razões para perda de seguimento foram descritas e exploradas?	S	N	S
10. Estratégias para perda de seguimento foram usadas?	I	N	I
11. Foi utilizada a análise estatística apropriada?	S	S	S

Fonte Legenda: S=sim; N=não; I=impreciso; NA=não se aplica.

5.3. Características gerais dos estudos analisados

As características dos artigos selecionados estão descritas no Quadro 4. O período no qual eles foram publicados foi entre os anos de 2014 e 2021. Eles são originados de 3 continentes, sendo o Brasil[31,33] e os Estados Unidos[32,36,37] com mais publicações. Houve um predomínio do estudo observacional caso-controle (5 artigos). Os estudos analisados agregam uma amostra de 306.204 participantes, sendo que os estudos de coorte prospectivo somam 96,6% da amostra.

Quadro 4 - Características gerais dos estudos. Maio, 2024. Salvador, BA.

AUTOR / ANO	PAÍS DE PUBLICAÇÃO	JORNAL DE PUBLICAÇÃO	TÍTULO	DESENHO DE ESTUDO	AMOSTRA
Vargas, *et al* [30]/ 2021	Reino Unido	*British Journal of Cancer*	*Trajectories of alcohol consumption during life and the risk of developing breast cancer*	Estudo de caso-controle	1 278 casos e 1 278 controles
Portela, *et al* [31]/ 2017	Brasil	*Mastology*	*Association between alcohol consumption and breast cancer development: a case-control study*	Estudo de caso-controle	69 casos e 71 controles
Strumylaite, *et al* [32]/ 2015	Estados Unidos	*Journal Plos One*	*The Association of Low-To-Moderate Alcohol Consumption with Breast Cancer Subtypes Defined by Hormone Receptor Status*	Estudo de caso-controle	585 casos e 1 170 controles
Vieira, *et al* [33]/ 2018	Brasil	*Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*	*Alcohol Consumption as a Risk Factor for Breast Cancer Development: A Case-Control Study in Brazil*	Estudo de caso-controle	406 casos e 1 100 controles
Takizawa, *et al* [34]/ 2018	Japão	*The Tohoku Journal of Experimental Medicine*	*Alcohol Consumption and Breast Cancer Risk According to Hormone Receptor Status in Japanese Women: A Case-Control Study*	Estudo de caso-controle	1 256 casos e 2 933 controles
Bayona, *et al* [35]/ 2020	Espanha	*Journal Nutrients*	*Binge Drinking and Risk of Breast Cancer: Results from the SUN('Seguimiento Universidad de Navarra') Project*	Estudo coorte prospectivo	104 932 pacientes analisados
Park, *et al* [36]/ 2014	Estados Unidos	*International Journal of Cancer*	*Alcohol consumption and breast cancer risk among women from five ethnic groups with light to moderate intakes: the Multiethnic Cohort Study*	Estudo coorte prospectivo	85 089 pacientes analisados
Wang, *et al* [37]/ 2015	Estados Unidos	*Springer Science+Business Media*	*Alcohol Consumption and Risk of Breast Cancer by Tumor Receptor Expression*	Estudo coorte prospectivo	106 037 pacientes analisados

Fonte: Próprio autor

5.4. Objetivos e variáveis dos estudos específicos

Dentre os artigos analisados, a faixa-etária foi entre 20 e 90 anos. As principais variáveis estudadas foram menarca, primigesta, menopausa, hormônios estrogênio e progesterona, raça/etnia e tipo, quantidade e frequência do uso de bebida alcóolicas. Em relação os principais desfechos, 7 estudos apontaram a relação da ingestão de álcool e o desenvolvimento do câncer de mama como positivo,[30,32-37] no entanto um estudo não mostrou nenhuma associação.[31] A menopausa foi a variável que mais impactou no desfecho. As características estão descritas no Quadro 5.

Quadro 5 – Objetivos e variáveis dos estudos específicas. Maio, 2024. Salvador, BA.

AUTOR / ANO	OBJETIVO	IDADE/FAIXA ETÁRIA	VARIÁVEIS ANALISADAS	PRINCIPAIS DESFECHOS
Vargas, *et al* [30]/ 2021	Comparar a influência de trajetórias distintas do consumo de álcool ao longo da vida de uma mulher no desenvolvimento do câncer de mama (CM).	Entre 18 e 70 anos	Idade, nível educacional, altura e peso, histórico médico pessoal (com especial ênfase em antecedentes obstétricos e ginecológicos), incluindo estado da menopausa, idade da menarca, número de filhos, idade do primeiro parto, uso de hormônio terapia de reposição e diagnóstico prévio de doença de mama benigna; história ocupacional, história familiar de câncer de mama, atividade física durante no ano anterior, tabagismo, dieta alimentar e ingestão alcóolica.	As descobertas do estudo indicam que quanto mais álcool é consumido ao longo da vida, maior o risco de câncer de mama, especialmente em mulheres pós-menopáusicas. Mulheres que começaram a consumir álcool na adolescência (≥5g/dia), continuaram a consumir quantidades semelhantes ou mais durante a idade adulta e apresentaram grande influência no CM.
Portela, *et al* [31]/ 2017	Identificar a associação do consumo de álcool com o desenvolvimento de câncer de mama em uma população de pacientes de Salvador, Bahia.	Não informado no artigo	Frequência, tipo e quantidade da ingestão alcóolica, histórico familiar de câncer de mama.	O atual estudo não encontrou relação entre o consumo de álcool e o câncer de mama.
Strumylaite, *et al* [32]/ 2015	Explorar a associação de níveis baixos a moderados do consumo de álcool com o risco do câncer de mama definidos pelos subtipos do status do receptor hormonal tumoral.	Entre 28 e 90 anos	Histórico médico, altura e peso, histórico familiar de câncer, histórico reprodutivo, estilo de vida, frequência, tipo e quantidade da ingestão alcóolica.	A associação entre níveis baixos a moderados de ingestão de álcool e o risco de câncer de mama diferem de acordo com o status do receptor hormonal tumoral, com um forte risco demonstrado para câncer de mama positivo para receptor de estrogênio. Os resultados mostram ainda câncer de mama positivo para receptor de álcool/estrogênio difere de acordo com o estado da menopausa.
Vieira, *et al* [33]/ 2018	Investigar a associação entre consumo de álcool e câncer de mama em um país em desenvolvimento.	Entre 20 e 70 anos	Antecedentes médicos pessoais, estilo de vida, histórico familiar de câncer de mama, idade, grupo étnico, IMC, menarca, duração do fluxo menstrual, intervalo do ciclo menstrual, paridade, idade da primeira gravidez, amamentação, idade da menopausa, nível de consumo de álcool.	O consumo regular de álcool por mulheres com ciclo menstrual normal aumenta o risco de câncer de mama, em contraste com aquelas mulheres que já entraram na menopausa.

AUTOR/ANO	OBJETIVO	IDADE/FAIXA ETÁRIA	VARIÁVEIS	PRINCIPAIS DESFECHOS
Takizawa, *et al* [34]/ 2018	Este estudo de caso-controle investigou a associação do consumo de álcool com o risco de câncer de mama de acordo com o status do receptor de estrogênio e do receptor de progesterona (ER/PgR) em mulheres japonesas.	Acima de 30 anos	Antecedentes médicos pessoais e familiares de câncer e outras doenças, altura, peso, estilo de vida, incluindo ingestão de álcool, dieta, tabagismo, atividade física, ocupação, histórias menstruais e reprodutivas e história de uso de contraceptivos orais (ACO) e outros usos de hormônios femininos exógenos. Itens relacionados à referência o estatuto social e a área de residência também foram incluídos.	O presente estudo de caso-controle mostra que a ingestão de álcool não teve efeito geral sobre o risco de câncer de mama para qualquer status de receptor hormonal concordante (ER+/PgR+, ER−/PgR−), enquanto uma associação inversa foi observada entre a ingestão de álcool e o risco de câncer de mama dos subtipos (ER+/PgR−, ER−/PgR+). Em termos do estado da menopausa, esta associação inversa com a ingestão de álcool foi encontrada apenas para RE+/ Câncer PgR−, apesar de os casos com ER+/PgR− tendia a ser mais velho.
Bayona, *et al* [35]/ 2020	Avaliar o impacto do consumo episódico excessivo e o subsequente risco do câncer de mama, incidência em uma coorte mediterrânea de meia-idade de graduados universitários.	Não informado no artigo	Altura, história familiar de mama câncer, hábito de fumar, exposição ao tabaco ao longo da vida (anos-maço), idade da menarca, estado da menopausa, história obstétrica, amamentação ao longo da vida, terapia de reposição hormonal, nível educacional, atividade física, consumo de álcool, adesão ao tradicional Pontuação da Dieta Mediterrânea (0–8 pontos), ingestão total de energia, índice de massa corporal (IMC), consumo de bebidas açucaradas e assistir TV (h/d).	Nesse estudo de Coorte, um hábito de consumo excessivo de álcool estava diretamente associado a um maior incidência de câncer de mama. O risco de câncer de mama na pré-menopausa aumentou acentuadamente para mulheres na categoria de consumo excessivo de álcool.
Park, *et al* [36]/ 2014	A associação entre consumo de álcool e risco de câncer de mama na pós-menopausa em uma grande população multiétnica composta em grande parte de mulheres que nunca beberam álcool ou o fizeram apenas moderadamente.	Entre 45 e 75 anos	Tipo, quantidade e frequência da ingestão alcóolica, fatores demográficos, medidas antropométricas, outros fatores de estilo de vida, uso de medicamentos, história médica e, para mulheres, história reprodutiva.	O consumo moderado de álcool aumenta o risco de câncer de mama na pós-menopausa. O consumo leve também pode estar associado a um risco mais elevado e que o efeito do álcool se mantém geralmente em quatro grupos étnicos, afro-americanos, nipo-americanos, latinas e brancos, mas não em nativos Havaianos, independente do status do receptor hormonal.

AUTOR/ANO	OBJETIVO	IDADE/FAIXA ETÁRIA	VARIÁVEIS	PRINCIPAIS DESFECHOS
Wang, *et al* [37]/ 2015	Avaliar o consumo de álcool e risco de câncer de mama por vários receptores hormonais, individualmente e simultaneamente, no Nurses' Health Study (NHS) coorte.	Entre 30 e 55 anos	Tipo, quantidade e frequência da ingestão alcóolica, dieta, idade da menarca, idade do primeiro nascimento, paridade, história familiar de câncer de mama, diagnóstico de câncer benigno doença da mama, peso, tabagismo, estado da menopausa e homens uso de terapia hormonal.	A associação entre álcool e o risco de câncer de mama variou significativamente de acordo com cada um dos quatro marcadores tumorais avaliados (ou seja, AR, ER, PR e IR). No entanto, a avaliação do efeito conjunto do andrógeno e do estrogênio sugerem uma possível interação biológica entre esses dois caminhos.

Fonte: Próprio autor

5.5. Tipo, quantidade e frequência da ingestão alcóolica

Os tipos de bebidas mais comuns foram vinho, cerveja e destilados. A quantidade foi dividida em relação aos gramas de álcool ingerido por dia ou semana. Enquanto para a frequência foi descrito desde “não bebedores a alto consumo”, que variou de mais de 4-7 bebidas por dia ou 30g por dia. As características dos artigos estão descritas no Quadro 6.

Quadro 6 – Tipo, quantidade e frequência da ingestão alcóolica. Maio, 2024. Salvador, BA.

AUTOR / ANO	TIPO	QUANTIDADE	FREQUÊNCIA
Vargas, *et al* [30]/ 2021	Vinho (tinto, branco, rosé), tipo vermute álcoois (xerez, vinhos secos), cerveja, cidra, cava e destilados de alta qualidade bebidas espirituosas (40°, como brandy, gin, rum, whisky, vodka e tequila).	<5 (baixo), 5-15g (moderado) e >15g/dia (elevado).	Entre "nunca ou menos de uma vez por mês" a "seis ou mais vezes por dia".
Portela, *et al* [31]/ 2017	Cerveja, vinho, uísque, vodka.	Ingestão > ou < 10g/dia.	Uma vez na semana, duas vezes na semana, três ou mais vezes na semana.
Strumylaite, *et al* [32]/ 2015	Destilados (vodka, conhaque, licor e etc.), vinho e cerveja.	0, <5, >5 bebidas por semana (destilados 32ml, vinho 120ml, cerveja 250ml). 1 bebida = 10g de álcool.	Nunca, uma vez a cada dois meses, 1–3 vezes por mês, uma vez por semana, 2–3 vezes por semana, 4–6 vezes por semana, todos os dias.
Vieira, *et al* [33]/ 2018	Cerveja, vinho e licor.	Não informado no artigo.	Abstêmios, consumidores ocasionais, bebedores regulares – 3 a 4 vezes por semana.
Takizawa, *et al* [34]/ 2018	Saquê japonês, destilados japoneses (shochu), cerveja, uísque, vinho.	0g, <5g, 5-15g, 15-30g e >30g de álcool por dia (180 ml de saquê japonês = 22,8g de álcool).	Nunca, ocasionalmente, 1-2 vezes por semana, 3-4 vezes por semana e 5-7 vezes por semana.
Bayona, *et al* [35]/ 2020	Vinho tinto, vinho não tinto, cerveja e destilados.	Não informado no artigo.	Nenhum, 1–2 bebidas/dia, 3–5 bebidas/dia, 6–9 bebidas/dia, 10–14 bebidas/dia e ≥15 doses.
Park, *et al* [36]/ 2014	Vinho branco, vinho tinto, cerveja e licor.	Leve (5 a 9.9 gramas de álcool) e moderado (14 gramas de álcool) por dia.	Não bebedores (0 g/dia), 0,1-4,9 g/dia, 5-9,9 g/dia, 10-14,9 g/dia, 15-29,9 g/dia e ≥30 g/dia.
Wang, *et al* [37]/ 2015	Cerveja, vinho e licor.	12,8 g de álcool por cerveja, 11,0 g por taça de vinho e 14,0 g por porção de licor.	0g/dia, >0-<5g/dia, 5-<10g/dia, 10-<20g/dia, 20-<30g/dia, >30g/dia.

Fonte: Próprio autor

5.6. Influência do consumo de álcool

Foram apresentados por 7 estudos[30,32-37] dados em que o álcool aumenta o risco de câncer de mama. Desses artigos, 1 apontou que a relação positiva dependia do tipo de receptor hormonal da mulher.[34] Enquanto outro mostrou que o aumento não foi significativo.[35] Apenas 1 artigo não mostrou essa relação.[31] As características estão descritas no Quadro 7.

Quadro 7 – Influência do consumo de álcool. Maio, 2024. Salvador, BA.

AUTOR / ANO	INFLUÊNCIA DO CONSUMO DE ÁLCOOL
Vargas, *et al* [30]/ 2021	Tomar nenhum ou baixo consumo ao longo da vida tem baixa associação ao câncer de mama. Aqueles que gradualmente passaram de baixo para moderado nível de consumo de álcool na idade adulta, mas nunca tendo um consumo elevado, possuem menor risco de CM do que aqueles que passaram de um consumo moderado de álcool na adolescência para um nível mais elevado de consumo na idade adulta, nunca tendo um baixo nível de consumo de álcool ou aqueles que mantiveram um consumo elevado ao longo da vida. Esses resultados sugerem que um maior consumo de álcool acumulado ao longo da vida, maior o risco de CM, contudo, o consumo de álcool durante a adolescência pode influenciar uma proteção no CM, nesse estudo particularmente, a maioria das mulheres (80%) deram a luz nesse período, sendo assim menos vulnerável à carcinogenicidade do álcool por efeitos protetores dos hormônios.
Portela, *et al* [31]/ 2017	Foi identificado um efeito protetor na ingestão moderada da ingestão de vinho (<1 dose/dia), sugere-se o efeito nocivo do álcool ser parcialmente diminuída devido aos agentes antioxidantes da uva presente na bebida. Este estudo não encontrou nenhuma relação com o consumo entre os períodos da vida: idade adulta ou juventude. Além disso, não foi encontrado dados que sugerissem que o efeito do álcool seja acumulativo ao longo do tempo.
Strumylaite, *et al* [32]/ 2015	Um aumento significativo nas chances de câncer de mama está associado ao aumento da ingestão de álcool. Em relação aos que não beberam por 10 anos, os consumidores de 5 bebidas/semana o OR foi de 1,75 (95% CI: 1.21–2.53) e para os consumidores de >5 bebidas/semana o OR foi de 3,13 (IC 95%: 1,81–5,43; tendência P < 0,001). O risco foi aumentado para mulheres na pós-menopausa.
Vieira, *et al* [33]/ 2018	Mulheres com ingestão de álcool há 10 anos ou mais de <50 anos de idade tinha um risco três vezes maior de desenvolver mama câncer (OR 3,0; IC 95% 1,2–7,6). Naquelas mulheres ≥50 anos, não houve associação estatisticamente significativa (OR 0,8; IC 95% 0,2–3,3). Neste estudo, o risco de desenvolver câncer de mama foi 3,9 maior entre os bebedores regulares.
Takizawa, *et al* [34]/ 2018	O consumo de álcool tem relação com o câncer de mama a depender do subtipo de receptor hormonal da mulher. Para os subtipos de receptores concordantes, nenhuma associação foi observada entre o consumo de álcool e o risco de câncer de mama. Por outro lado, há uma associação positiva nos receptores discordantes. O estudo ainda não revelou relação entre a frequência do consumo de álcool e o CM. Esses dados foram encontrados mesmo após calcular o ORs de ingestão pesada ≥ 50,0 g por ocasião e ≥ 30,0 g por dia.
Bayona, *et al* [35]/ 2020	A cada aumento de 10 g no consumo diário de álcool, o risco relativo estimado aumenta 3%. Embora esta associação não tenha sido estatisticamente significativa (HR = 1,03; IC 95%: 0,78–1,36).
Park, *et al* [36]/ 2014	Em comparação com as que não bebem, as mulheres que ingerem ≥5 g de álcool por dia apresentam um aumento no risco de câncer de mama. O grupo de maior ingestão de álcool (≥30 g/d) apresentou um aumento de 53% no risco após ajuste para potenciais confundidores.
Wang, *et al* [37]/ 2015	O consumo de pelo menos 30g de álcool por dia (vs. nenhum consumo de álcool) foi associada a um risco aumentado de câncer de mama (RR=1,41,95%CI=1,16,1,72). No entanto, nenhum risco significativo foi observado dentre os baixos a moderados consumidores de álcool.

Fonte: Próprio autor

5.7. Consumo do álcool, câncer de mama e menopausa

Foi apontado por 2 estudos[33,35] um risco maior de desenvolver câncer de mama na ingestão de álcool na pré-menopausa e 2 estudos[30,36] também apresentaram dados consistentes para um maior risco de CM em mulheres na pós-menopausa. 4 estudos[31,32,34,37] não encontraram nenhuma associação. Dentre os estudos, foi encontrado que tanto na pré-menopausa quanto na pós-menopausa o tipo de câncer de mama mais comum foi ER+/PgR-. Não houve nenhuma evidência de interação em relação à menopausa para os receptores hormonais negativos (ER- ou PR-) para o desenvolvimento do câncer de mama. As características estão descritas no Quadro 8.

Quadro 8 – Consumo de álcool, câncer de mama e menopausa. Maio, 2024. Salvador, BA.

AUTOR / ANO	ASSOCIAÇÃO COM A MENOPAUSA
Vargas, *et al* [30]/ 2021	Uma associação positiva crescente entre o álcool e o risco câncer de mama foram consistentemente observados, particularmente em pós-menopausa e para o subtipo luminal HER2 negativo (70% dos casos).
Portela, *et al* [31]/ 2017	Não foi encontrada nenhuma associação entre o CM, álcool e menopausa.
Strumylaite, *et al* [32]/ 2015	Na amostra geral, não encontramos interação significativa entre álcool e estado de menopausa. Menopausa considerada ≥ 45 anos.
Vieira, *et al* [33]/ 2018	Menopausa considerada ≥ 45 anos. Os dados ressaltam o papel do álcool em mulheres na pré-menopausa, sugerindo que a associação álcool-câncer de mama pode ser pelo menos parcialmente mediado pela via do estrogênio.
Takizawa, *et al* [34]/ 2018	A idade da menopausa variou entrou 48 e 54 anos. Não foi encontrada nenhuma associação consistente sobre o câncer de mama, ingestão de álcool e menopausa.
Bayona, *et al* [35]/ 2020	O risco de câncer de mama na pré-menopausa aumentou acentuadamente para mulheres na categoria de consumo excessivo de álcool. Os participantes do Projeto SUN são relativamente jovens, o que pode explicar parcialmente a baixa incidência de cancro da mama, especialmente de câncer de mama na pós-menopausa.
Park, *et al* [36]/ 2014	Nesta grande população multiétnica, o consumo de álcool ≥5 g/dia foi relacionado a um aumento do risco de câncer de mama na pós-menopausa. O risco aumentado com a ingestão de alto teor de álcool foi consistentemente encontrada em afro-americanos, nipo-americanos, latinos e brancos, mas não nativos havaianos, mulheres e pareciam ser independentes do status de ER/PR.
Wang, *et al* [37]/ 2015	Mulheres na menopausa que não faziam uso de álcool tinham menos probabilidade de desenvolver câncer de mama. Não houve uma tendência linear clara do consumo de álcool e a chance de CM.

Fonte: Próprio autor

5.8. Consumo do álcool e a expressão hormonal

A partir da análise dos artigos, 2 estudos[31,33] não tinham dados sobre a relação da expressão hormonal e o risco de câncer de mama. Apenas 1 estudo[36] não apresentou associação consistente. A maioria dos estudos[30,32,34,35,37] relataram um risco aumentado para o câncer de

mama de receptores hormonais positivos em relação aos negativos. As características estão descritas no Quadro 9.

Quadro 9 – Expressão hormonal e o câncer de mama. Maio, 2024. Salvador, BA.

AUTOR / ANO	EXPRESSÃO HORMONAL
Vargas, *et al* [30]/ 2021	Há um aumento no risco de câncer de mama em tumores ER+/PR+.
Portela, *et al* [31]/ 2017	Não informado no artigo.
Strumylaite, *et al* [32]/ 2015	Receptores hormonais positivos (ER+ e PR+) apresentam um risco maior de desenvolver câncer de mama. Enquanto não houve nenhuma evidência para os receptores hormonais negativos (ER- e PR-).
Vieira, *et al* [33]/ 2018	Não informado no artigo.
Takizawa, *et al* [34]/ 2018	O estudo demonstra um risco ligeiramente aumentado de câncer ER+/PgR+ entre mulheres que consumiram álcool ≥15 g/dia. O risco do tumor ER+/PgR- maior para mulheres na pré-menopausa (P = 0,01) Nesta análise, não incluem a avaliação de risco para ER-/PgR+ devido ao pequeno número de casos.
Bayona, *et al* [35]/ 2020	Há uma associação consistente entre o consumo de álcool e tumores com hormônios receptores positivos, enquanto uma associação inconclusiva ou nenhuma associação com tumores para receptores hormonais negativos.
Park, *et al* [36]/ 2014	Não foi encontrada nenhuma indicação de associação entre o álcool e o câncer de mama pelo status do receptor hormonal na população do estudo. Este achado sugere que a interação álcool e o desenvolvimento do câncer de mama não é totalmente explicada pela ação mediada do estrogênio.
Wang, *et al* [37]/ 2015	Ao considerar cada marcador tumoral separadamente, não foi encontrada nenhuma heterogeneidade significativa do álcool e do risco de câncer de mama. No entanto, com o aumento do álcool apareceu positivamente associada um aumento no risco de AR+, ER+, ou PR+ câncer de mama, mas não AR−, ER−, ou PR− câncer de mama. Por exemplo, cada incremento de 11g de álcool (aproximadamente uma bebida) por dia foi associada a 10% o risco aumentado. Contudo, não houve relação dose-resposta aparente para o AR- câncer de mama.

Fonte: Próprio autor

6. DISCUSSÃO

O consumo de álcool é um fator de risco bem estabelecido para o câncer de mama. Esta associação foi confirmada por muitos estudos epidemiológicos e é aceita pela IARC.[16] Dentre os resultados encontrados nos estudos que compuseram a amostra dessa revisão sistemática, verificou-se divergência em alguns pontos quanto a influência cancerígena da substância nas glândulas mamárias. Dos 8 artigos selecionados, 7 estudos[30,32-37] trazem uma relação positiva do álcool com o desenvolvimento do câncer de mama. No estudo de Vargas, *et al*[30] afirmam que o consumo de álcool na dose diária ≥5g na idade precoce e que persista na fase adulta aumentou significantemente as chances do CM. Embora estudos como de Strumylaite, *et al*[32] e Vieira, *et al*[33] apresentem resultados semelhantes ao artigo anterior, para eles o efeito cancerígeno do álcool nas glândulas mamárias é potencializado pelos hormônios femininos e, portanto, ao ciclo hormonal, e enquanto Portela, *et al*[31] não apresentaram evidências científicas que sugerissem uma correlação.

Com relação à influência do álcool para o desenvolvimento do câncer de mama, o estudo de Portela, *et al*[31] não encontrou dados que sugerissem que o efeito do álcool seja acumulativo ao longo do tempo. Além do mais, foi observado um efeito protetor na ingestão moderada de vinho (<1 dose/dia), inferindo que o efeito nocivo do álcool fosse parcialmente reduzido devido aos agentes antioxidantes presentes na uva da bebida. O artigo de Takizawa, *et al*[34] também não sugeriu uma associação positiva tão clara entre o histórico de consumo de bebida alcoólica e o risco de câncer de mama mesmo após calcular o ORs de ingestão pesada (>50 g/dia) e por ocasião (≥ 30g/dia). Os outros 6 estudos [30,32,33,35-37] apontaram fortemente para uma relação cancerígena com o álcool. Na pesquisa de Vargas, *et al*[30] sugere-se que a substância pode acumular ao longo da vida, o que implica em uma maior chance de desenvolver o câncer em consumidores de altas concentrações que persistiram durante anos. O estudo defende ainda que a ingestão zero ou baixa ao longo da vida tem fraca associação com o CM, ideia igualmente sustentada por Wang, *et al.*[37]

Além disso, em Vieira, *et al*[33] foi observado que mulheres com menos de 50 anos apresentavam um risco 3 vezes maior de desenvolver CM associada à ingestão de álcool do que mulheres com a idade superior. Esses dados ressaltam que a influência do álcool-câncer de mama em mulheres na pré-menopausa pode ser, pelo menos, parcialmente mediada pela via do estrogênio, porém ainda não muito clara na literatura. Estudos como o de Park, *et al*[36] afirmam que uma ingestão diária ≥5 g de álcool já aumenta o risco do CM e, resultados semelhantes foram também

encontrados na revisão sistemática de Jun, *et al*. [38] Segundo eles, não há uma ingestão segura de consumo de álcool, uma vez que desde o leve consumo tem uma dose-resposta ao tumor. Contudo, os consumidores de álcool pesado possuem um risco mais elevado.[38] Esses dados também foram comprovados no artigo supracitado, visto que o grupo no qual a ingestão foi maior (≥30 g/d) apresentou um aumento de 53% no risco após ajustes para potenciais variáveis confundidoras.[36] Tais conclusões foram similares à do estudo de metanálise de Seitz *et al,* [39] no qual eles encontraram um aumento de 4% no risco de câncer de mama ingerindo até uma bebida alcóolica por dia e esses riscos mais que dobram e podem se elevar até 50%, quando associados ao consumo pesado da substância, bem como a um risco intrínseco de histórico familiar da neoplasia.

Quanto à menopausa, foi a variável que mais impactou no desfecho. O álcool é fortemente ligado aos cânceres sensíveis aos hormônios, que incluem câncer de próstata e testículos em homens e câncer de mama, ovário e endométrio nas mulheres.[22] Somado a isso, acredita-se, ainda, que os mecanismos de ação são maiores para as mulheres, devido à maior aromatização, ao comprometimento da metabolização do estrogênio no fígado e à estimulação esteroidogênese adrenal.[24] Nos artigos de Vieira, *et al* [33] e Bayona, *et al* [35] associaram o câncer de mama em mulheres na pré-menopausa, sendo o primeiro devido à influência parcial da via do estrogênio [33] e o outro relacionado ao consumo excessivo da substância.[35] Por outro lado, em Vargas, *et al* [30] vincularam o CM a mulheres na pós-menopausa, principalmente em mulheres com obesidade ou sobrepeso, uma vez que estão vinculados ao aumento da expressão enzimática da aromatase na mama e ao aumento da produção local de estrogênio. Além disso, a baixa quantidade de gordura corporal, serve como um fator protetor ao risco neoplásico, já que o útero não mais funciona produzindo hormônios femininos e a principal fonte de estrogênio na pós-menopausa seria o tecido adiposo. Enquanto no artigo de Park, *et al* [36] essa associação com as mulheres na pós-menopausa foi elencada na ingestão superior a 5g/dia. Porém, 4 estudos [31,32,34,37] não encontraram nenhuma associação com a menopausa.

Referente à expressão hormonal, vários aspectos do consumo de álcool e o risco de desenvolver câncer de mama ainda estão em discussão científica. Entre eles estão os efeitos do CM definido pelo status do receptor do estrogênio (ER) e do receptor de progesterona (PR).[39] Dentre os estudos, 5 relataram um risco aumentado para o CM de receptores hormonais positivos (ER+/PR+). [30,32,34,35,37] Os tumores de hormônios receptores negativos, apresentavam-se com uma associação inconclusiva ou negativa, principalmente pela falta de casos documentados.[35] Outros estudos não indicaram nenhuma associação do etanol sérico e do câncer de mama pelo

status do receptor hormonal na população do estudo, o que sugere que o desenvolvimento cancerígeno não é totalmente explicado pela ação mediada do estrogênio.[36] Em suma, diferente de outros órgãos, a carcinogênese mamária é estimulada mesmo em níveis muito baixos de etanol que não necessariamente afetariam outros tecidos. Logo, pequenas concentrações de álcool aumentam significativamente os estrogênios séricos, segundo a metanálise de Seitz, *et al.* [39]

As limitações desse estudo referem-se ao fato de a amostra ter sido composta por estudos observacionais, em que houve a impossibilidade de inferir causalidade dos artigos revisados, assim como a um viés de rememoração por causa da metodologia do uso de entrevista. Além disso, nem todos os artigos apresentaram integralmente os pontos analisados nessa revisão. No entanto, a análise representou a melhor evidência disponível para a temática no momento.

Como analisado em uma pesquisa de método misto no estudo de Sinclair, *et al* [17], o conhecimento das mulheres sobre o álcool como um fator de risco modificável é baixo e essa falta de compreensão indica que as mulheres não estão bem equipadas para avaliar sua própria ingestão de bebida alcóolica. O entendimento sobre os riscos exige dos profissionais da saúde um trabalho para incrementar uma mudança cultural mais ampla em torno do uso do álcool. Com esse entendimento, pesquisas futuras devem considerar os benefícios da abstenção do álcool ou de um consumo consciente sobre os malefícios dessa substância cancerígena. Mais estudos também são necessários para entender a melhor forma de incorporar um hábito de prevenção, que inclua o fornecimento de informações claras, considerando que uma literatura consolidada, enriquece argumentos para profissionais da saúde alertarem a população e, principalmente, as mulheres.

7. CONCLUSÃO

Após a análise dos estudos que integram a amostra dessa revisão sistemática, foi possível verificar a existência de uma associação positiva entre o consumo de bebidas alcóolicas e o risco de desenvolver câncer de mama. Os estudos apontaram que o uso do álcool já é prejudicial a partir da ingestão superior a 5g/dia, uma vez que o tecido mamário é mais sensível que outros órgãos do corpo, o que necessariamente uma dose pequena não causaria um dano neoplásico em um local diferente.

Os autores destacam também que a ingestão isolada do álcool não define o risco do câncer de mama, ele depende de outras variáveis, como a menopausa e a expressão hormonal. Esses achados são imprescindíveis para corroborar a literatura sobre o tema que é de extrema importância, uma vez que tem um grande impacto na vida das mulheres que são circundadas pela cultura social do consumo de álcool.

REFERÊNCIAS

1. Tin ST, Key TJ, Reeves GK. Alcohol Intake and Endogenous Hormones in Pre- And Postmenopausal Women: Findings from the UK Biobank. Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention. 2021 Dec 1;30(12):2294–301.

2. Starek-Świechowicz B, Budziszewska B, Starek A. Alcohol and breast cancer. Vol. 75, Pharmacological Reports. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2023. p. 69–84.

3. Doyle A, O'Dwyer C, Mongan D, Millar SR, Galvin B. Factors associated with public awareness of the relationship between alcohol use and breast cancer risk. BMC Public Health. 2023 Dec 1;23(1).

4. Chen WY, Rosner B, Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC. Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk. JAMA. 2011 Nov 2;306(17):1884–90.

5. Terry MB, Zhang FF, Kabat G, Britton JA, Teitelbaum SL, Neugut AI, et al. Lifetime alcohol intake and breast cancer risk. Ann Epidemiol. 2006 Mar;16(3):230–40.

6. Liu Y, Nguyen N, Colditz GA. Links between alcohol consumption and breast cancer: A look at the evidence. Vol. 11, Women's Health. Future Medicine Ltd.; 2015. p. 65–77.

7. Sun Q, Xie W, Wang Y, Chong F, Song M, Li T, et al. Alcohol consumption by beverage type and risk of breast cancer: A dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. Vol. 55, Alcohol and Alcoholism. Oxford University Press; 2020. p. 246–53.

8. Assi N, Rinaldi S, Viallon V, Dashti SG, Dossus L, Fournier A, et al. Mediation analysis of the alcohol-postmenopausal breast cancer relationship by sex hormones in the EPIC cohort. Int J Cancer. 2020 Feb 1;146(3):759–68.

9. Martin N, Buykx P, Shevills C, Sullivan C, Clark L, Newbury-Birch D. Population level effects of a mass media alcohol and breast cancer campaign: A

cross-sectional pre-intervention and post-intervention evaluation. Alcohol and Alcoholism. 2018 Jan 1;53(1):31–8.

10. Tramacere I, Negri E, Bagnardi V, Garavello W, Rota M, Scotti L, et al. A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers. Part 1: Overall results and dose-risk relation. Oral Oncol. 2010 Jul;46(7):497–503.

11. Thomas JA, Miller ER, Ward PR. Lifestyle Interventions Through Participatory Research: A Mixed-Methods Systematic Review of Alcohol and Other Breast Cancer Behavioural Risk Factors. Vol. 19, International Journal of Environmental Research and Public Health. MDPI; 2022.

12. Dixon HG, Pratt IS, Scully ML, Miller JR, Patterson C, Hood R, et al. Using a mass media campaign to raise women's awareness of the link between alcohol and cancer: Cross-sectional pre-intervention and post-intervention evaluation surveys. BMJ Open. 2015;5(3).

13. Stautz K, Frings D, Albery IP, Moss AC, Marteau TM. Impact of alcohol-promoting and alcohol-warning advertisements on alcohol consumption, affect, and implicit cognition in heavy-drinking young adults: A laboratory-based randomized controlled trial. Br J Health Psychol. 2017 Feb 1;22(1):128–50.

14. Smith BD, Smith GL, Hurria A, Hortobagyi GN, Buchholz TA. Future of cancer incidence in the United States: Burdens upon an aging, changing nation. Journal of Clinical Oncology. 2009 Jun 10;27(17):2758–65.

15. Grigg J, Manning V, Lockie D, Giles M, Bell RJ, Stragalinos P, et al. A brief intervention for improving alcohol literacy and reducing harmful alcohol use by women attending a breast screening service: a randomised controlled trial. Medical Journal of Australia. 2023 Jun 19;218(11):511–9.

16. Vieira R, Sánchez Tobar JS, Dardes R, Thuler LCS. Alcohol consumption as a risk factor for breast cancer development: A case-control study in Brazil. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2018 Mar 1;19(3):703–7.

17. Sinclair J, McCann M, Sheldon E, et al. The acceptability of addressing alcohol consumption as a modifiable risk factor for breast cancer: a mixed method study

within breast screening services and symptomatic breast clinics. BMJ Open 2019;9:e027371. doi:10.1136/ bmjopen-2018-027371

18. Hospital Israelita Albert Einstein. Álcool. Disponível em: http://apps.einstein.br/alcooledrogas/novosite/drogas_alcool.htm Acessado em: 19 de junho de 2011.

19. Ma H, Malone KE, McDonald JA, Marchbanks PA, Ursin G, Strom BL, et al. Pre-diagnosis alcohol consumption and mortality risk among black women and white women with invasive breast cancer. BMC Cancer. 2019 Aug 13;19(1).

20. Pakzad R, Nedjat S, Salehiniya H, Mansournia N, Etminan M, Nazemipour M, et al. Effect of alcohol consumption on breast cancer: probabilistic bias analysis for adjustment of exposure misclassification bias and confounders. BMC Med Res Methodol. 2023 Dec 1;23(1).

21. Buykx P, Li J, Gavens L, Hooper L, Lovatt M, Gomes De Matos E, et al. Public awareness of the link between alcohol and cancer in England in 2015: A population-based survey. BMC Public Health. 2016 Nov 30;16(1).

22. Chhim AS, Fassier P, Latino-Martel P, Druesne-Pecollo N, Zelek L, Duverger L, et al. Prospective association between alcohol intake and hormonedependent cancer risk: Modulation by dietary fiber intake. American Journal of Clinical Nutrition. 2015 Jul 1;102(1):182–9.

23. Seitz HK, Pelucchi C, Bagnardi V, La Vecchia C. Epidemiology and pathophysiology of alcohol and breast cancer: Update 2012. Vol. 47, Alcohol and Alcoholism. 2012. p. 204–12.

24. Kopp TI, Jensen DM, Ravn-Haren G, Cohen A, Sommer HM, Dragsted LO, et al. Alcohol-related breast cancer in postmenopausal women - effect of CYP19A1, PPARG and PPARGC1A polymorphisms on female sex-hormone levels and interaction with alcohol consumption and NSAID usage in a nested case-control study and a randomised controlled trial. BMC Cancer. 2016 Apr 21;16(1).

25. Vogel U, Christensen J, Nexø BA, Wallin H, Friis S, Tjønneland A. Peroxisome profilerator-activated receptorγ2 Pro12Ala, interaction with alcohol intake and

NSAID use, in relation to risk of breast cancer in a prospective study of Danes. Carcinogenesis. 2007 Feb;28(2):427–34.

26. Rustagi AS, Scott CG, Winham SJ, Brandt KR, Jensen MR, Shepherd JA, et al. Association of Daily Alcohol Intake, Volumetric Breast Density, and Breast Cancer Risk. JNCI Cancer Spectr. 2021 Apr 1;5(2).

27. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ. 2021;372:2020–1.

28. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Checklist for Cohort Studies [Internet]. Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual. 2017. p. 1–7. Available from: https://joannabriggs.org/ebp/critical_appraisal_tools

29. Moola S, Munn Z, Tufanaru C, Aromataris E, Sears K, Sfetcu R, et al. Checklist for Case Control Studies [Internet]. Joanna Briggs Institute Reviewer's Manual. 2017. p. 1–7. Available from: http://joannabriggs.org/research/critical-appraisal-tools.htmlwww.joannabriggs.org

30. Donat-Vargas C, Guerrero-Zotano Á, Casas A, Baena-Cañada JM, Lope V, Antolín S, et al. Trajectories of alcohol consumption during life and the risk of developing breast cancer. Br J Cancer. 2021 Oct 12;125(8):1168–76.

31. Portela LFS, Machado CAC, Cangussú RC, Landeiro LCG, Bertrand S de AB, Pinto RM de O. Association between alcohol consumption and breast cancer development: a case-control study. Revista Brasileira de Mastologia [Internet]. 2017;27(3):220–4. Available from: http://www.mastology.org/wp-content/uploads/2017/12/MAS_v27n3_220-224.pdf

32. Strumylaite L, Sharp SJ, Kregzdyte R, Poskiene L, Bogusevicius A, Pranys D. The association of low-to-moderate alcohol consumption with breast cancer subtypes defined by hormone receptor status. PLoS One. 2015 Dec 1;10(12).

33. Vieira R, Sánchez Tobar JS, Dardes R, Thuler LCS. Alcohol consumption as a risk factor for breast cancer development: A case-control study in Brazil. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2018 Mar 1;19(3):703–7.

34. Takizawa Y, Kawai M, Kakugawa Y, Nishino Y, Ohuchi N, Minami Y. Alcohol consumption and breast cancer risk according to hormone receptor status in Japanese women: A case-control study. Tohoku Journal of Experimental Medicine. 2018 Jan 1;244(1):63–73.

35. Sánchez-bayona R, Gea A, Gardeazabal I, Romanos-nanclares A, Martínez-gonzález MÁ, Bes-rastrollo M, et al. Binge drinking and risk of breast cancer: Results from the SUN ('Seguimiento universidad de Navarra') project. Nutrients. 2020 Mar 1;12(3).

36. Park SY, Kolonel LN, Lim U, White KK, Henderson BE, Wilkens LR. Alcohol consumption and breast cancer risk among women from five ethnic groups with light to moderate intakes: The Multiethnic Cohort Study. Int J Cancer. 2014 Mar 15;134(6):1504–10.

37. Wang J, Zhang X, Beck AH, Collins LC, Chen WY, Tamimi RM, et al. Alcohol Consumption and Risk of Breast Cancer by Tumor Receptor Expression. Horm Cancer. 2015 Dec 1;6(5–6):237–46.

38. Jun S, Park H, Kim UJ, Choi EJ, Lee HA, Park B, Lee SY, Jee SH, Park H. Cancer risk based on alcohol consumption levels: a comprehensive systematic review and meta-analysis. Epidemiol Health. 2023;45:e2023092. doi: 10.4178/epih.e2023092. Epub 2023 Oct 16. PMID: 37905315; PMCID: PMC10867516.

39. Helmut K. Seitz, Claudio Pelucchi, Vincenzo Bagnardi and Carlo La Vecchia. Alcohol and Alcoholism Vol. 47, No. 3, pp. 204–212, 2012 doi: 10.1093/alcalc/ags011 Advance Access Publication 29 March 2012.