

AVALIAÇÃO DA OBESIDADE COMO FATOR DE RISCO PARA O CÂNCER DE MAMA: UMA REVISÃO DE LITERATURA
EVALUATION OF OBESITY AS A RISK FACTOR FOR BREAST CANCER: A LITERATURE REVIEW

Giselle Maria Cardoso Andrade Xavier¹, Pedro José Targino Ribeiro², Frank Gigiane Teixeira e Silva³
e Rodolfo de Abreu Carolino⁴

ARTIGO

Recebido:

15/03/2023

Aprovado:

12/04/2023

Palavras-chave:

Obesidade;
Neoplasias da
mama; Fatores de
risco.

Key words:

Obesity; Breast
neoplasms; Risk
factors.

RESUMO

Diante de um cenário hodierno, no qual as pessoas introduzem cada vez mais a categoria fast-food ao padrão alimentar, nota-se uma maior prevalência da obesidade, a qual é uma doença crônica de caráter pandêmico que se tornou um problema de saúde mundial. Outrossim, diante desta realidade, tem-se o câncer de mama como um dos três tipos mais comuns no mundo, que possui significativa relação com a obesidade, visto que essa funciona como um fator de risco para seu desenvolvimento, assim como proporciona pior prognóstico quando equiparado a pacientes de peso eutrófico. Devido a essa situação, foi necessária uma busca de conhecimentos sobre a relação proposta outrora. Para tanto, realizou-se uma revisão de literatura do tipo integrativa. Foram selecionados estudos que tenham relevância e sejam pertinentes ao tema proposto, bem como justifiquem o tema de avaliação da fisiopatologia da obesidade como contribuinte para o desenvolvimento do câncer de mama com publicação no período de 2017 a 2021. Por fim, obteve-se como grande resultado a contribuição da obesidade para o desenvolvimento do câncer de mama.

ABSTRACT

Given a scenario today, in which people increasingly introduce the category of fast food to their dietary pattern, there is a greater prevalence of obesity, which is a chronic disease of pandemic character that has become a global health problem. In this reality, breast cancer is one of the three most common types of cancer in the world, which has a significant relationship with obesity, since it works as a risk factor for its development, as well as providing a worse prognosis when compared to patients with eutrophic weight. Due to this situation, it was necessary to search for knowledge about the previously proposed relationship. To this end, an integrative literature review was carried out. Studies were selected that have relevance and are relevant to the proposed theme, as well as justify the theme of evaluating the pathophysiology of obesity as a contributor to the development of breast cancer with publication in the period from 2017 to 2021. Finally, it was obtained as a major result of the contribution of obesity to the development of breast cancer.

¹Graduanda em Medicina pelo Centro Universitário Santa Maria;

²Docente do Centro Universitário Santa Maria;

³Docente do Centro Universitário Santa Maria;

⁴Docente do Centro Universitário Santa Maria;

1. INTRODUÇÃO

A obesidade tornou-se um problema de saúde mundial em todas as faixas etárias. Ela tem contribuição na redução da expectativa de vida e o seu tipo mais preocupante é a abdominal, a qual é demasiadamente frequente na síndrome metabólica (ENGIN, 2017).

Segundo BRAZIL (2006), o diagnóstico utiliza-se o peso e altura na realização do cálculo do Índice de Massa Corporal, cujo valores a partir de 30 kg/m² definem sua presença. Essa doença crônica é resultante do acúmulo de gordura que é responsável tanto por acentuar as funções do tecido adiposo como por desencadear uma inflamação contínua no organismo, causando inúmeros malefícios (LIMA *et al.*, 2018).

Já o câncer de mama é o câncer mais frequente em mulheres. É considerado um grande problema de saúde pública e varia muito entre os organismos, alguns casos possuem crescimento lento com melhor prognóstico, enquanto outros são tumores agressivos com consequente pior prognóstico (JERÔNIMO *et al.*, 2017).

Nas mulheres acometidas pelo câncer de mama, muitas delas possuem fatores de risco inerentes ao seu organismo, como é o caso da menarca precoce, e a sua genética, como a raça. Todavia, existem alguns desses fatores que são modificáveis e evitáveis, como é o caso do sedentarismo que, associado à alimentação inadequada, contribuem para o desenvolvimento da obesidade, a qual, por induzir maiores níveis de hormônios esteroides, favorece o crescimento desse tumor (COUGHLIN, 2019).

Com isso, sabe-se que o índice de massa corpórea elevado é uma das principais causas vetáveis de câncer, em especial o de mama. Esse também apresenta piores respostas em todos seus subtipos quando em conjunto com a obesidade, pois, estudos mostram que pacientes com câncer de mama ou com histórico da doença que estão com sobrepeso ou obesas têm maior risco de morbidade relacionada à terapia, recorrência e mortalidade. Essa realidade, então, impõe a necessidade de urgência por medidas preventivas e de tratamento (ENGIN, 2017).

Portanto, devido à vinculação entre uma adversidade de aspecto mundial, considerada como problema de saúde pública, presente nas variadas faixas etárias e o câncer que mais acomete mulheres, nota-se a grande importância desse estudo em virtude da relevância epidemiológica e da possibilidade de incentivar a busca de novas estratégias de intervenção para amenizar a carga global dessas patologias. Por isso, advoga-se a presente busca literária, no intuito de avaliar em como a obesidade contribui para o desenvolvimento do câncer de mama.

Nessa perspectiva, o objetivo desse estudo é avaliar a fisiopatologia da obesidade como contribuinte para o desenvolvimento do câncer de mama através de uma revisão integrativa da literatura.

2. METODOLOGIA

A obesidade tornou-se um problema de saúde mundial em todas as faixas etárias. Ela tem contribuição na redução da expectativa de vida e o seu tipo mais preocupante é a abdominal, a qual é demasiadamente frequente na síndrome metabólica (ENGIN, 2017).

Segundo BRAZIL (2006), o diagnóstico utiliza-se o peso e altura na realização do cálculo do Índice de Massa Corporal, cujo valores a partir de 30 kg/m² definem sua presença. Essa doença crônica é resultante do acúmulo de gordura que é responsável tanto por acentuar as funções do tecido adiposo como por desencadear uma inflamação contínua no organismo, causando inúmeros malefícios (LIMA *et al.*, 2018).

Já o câncer de mama é o câncer mais frequente em mulheres. É considerado um grande problema de saúde pública e varia muito entre os organismos, alguns casos possuem crescimento lento com melhor prognóstico, enquanto outros são tumores agressivos com consequente pior prognóstico (JERÔNIMO *et al.*, 2017).

Nas mulheres acometidas pelo câncer de mama, muitas delas possuem fatores de risco inerentes ao seu organismo, como é o caso da menarca precoce, e a sua genética, como a raça. Todavia, existem alguns desses fatores que são modificáveis e evitáveis, como é o caso do sedentarismo que, associado à alimentação inadequada, contribuem para o desenvolvimento da obesidade, a qual, por induzir maiores níveis de hormônios esteroides, favorece o crescimento desse tumor (COUGHLIN, 2019).

Com isso, sabe-se que o índice de massa corpórea elevado é uma das principais causas vetáveis de câncer, em especial o de mama. Esse também apresenta piores respostas em todos seus subtipos quando em conjunto com a obesidade, pois, estudos mostram que pacientes com câncer de mama ou com histórico da doença que estão com sobrepeso ou obesas têm maior risco de morbidade relacionada à terapia, recorrência e mortalidade. Essa realidade, então, impõe a necessidade de urgência por medidas preventivas e de tratamento (ENGIN, 2017).

Portanto, devido à vinculação entre uma adversidade de aspecto mundial, considerada como problema de saúde pública, presente nas variadas faixas etárias e o câncer que mais acomete mulheres, nota-se a grande importância desse estudo em virtude da relevância epidemiológica e da possibilidade de incentivar a busca de novas estratégias de intervenção

para amenizar a carga global dessas patologias. Por isso, advoga-se a presente busca literária, no intuito de avaliar em como a obesidade contribui para o desenvolvimento do câncer de mama.

Nessa perspectiva, o objetivo desse estudo é avaliar a fisiopatologia da obesidade como contribuinte para o desenvolvimento do câncer de mama através de uma revisão integrativa da literatura.

3. RESULTADOS E DISCUSSÕES

Para este trabalho, foram utilizados como mecanismos de busca os descritores elencados a partir do DECs e MeSH “Obesidade”, “Neoplasias da Mama”, “Fatores de risco” (em português) e “Obesity”, “Breast Neoplasms”, “Risk Factors” (em inglês) com uma pesquisa realizada em plataformas de dados SCIELO, PUBMED e LILACS, com publicação no período de 2017 a 2021, tendo como objetivo contribuir na literatura acerca do tema.

Obesidade

A obesidade é uma condição responsável por causar malefícios no organismo e na saúde das pessoas em decorrência da grande concentração de gordura. Atualmente é significativamente prevalente, já que a sua predominância global tem aumentado a cada ano e quase triplicou desde 1975. (BRAZIL, 2006)

Um dos principais artefatos para diagnosticar a obesidade é o Índice de Massa Corporal (IMC), em que o cálculo abrange peso e altura (MENEZES et al., 2021). O IMC que esteja acima de 30 kg/m², indica obesidade (OMS, 2021).

Esse excesso de gordura é conceituado como uma doença crônica, de etiologia incompreensível e de controle difícil, considerado como um transtorno alimentar da modernidade (LIMA et al., 2018). Sua ocorrência se deve à concentração de adiposidade que resulta do desequilíbrio do balanço energético, mas pode, também, ter origem a partir de patologias. (LEMOS et al., 2009)

A obesidade também é percebida como um obstáculo da saúde pública pelo Ministério da Saúde por, em 2006, ter acometido cerca de 10% da população brasileira, enquanto outros 40% já demonstravam sobrepeso, com isso, quase metade dos brasileiros já seguiam para tal condição (BRAZIL, 2006)

Já em 2016, ela alcançou 19 % do sexo masculino e 26 % do sexo feminino acima de 18 anos no Brasil, sendo 22 % da população brasileira obesa no respectivo ano (OMS, 2021). Uma projeção sobre a incidência obesidade em 2025, aponta que os percentuais devem evoluir em quase 10% quando se trata de ambos os sexos. (MENEZES et al., 2021).

Ademais, é de grande importância salientar a que se deve à elevação nas taxas de obesidade atuais. A explicação está nas mudanças comportamentais que incluem o sedentarismo e a má alimentação, como é o caso do consumo de fast-food (MEHTA; CHANG, 2008)

Sabe-se, também, que ela predomina com a progressão da faixa etária nos dois sexos, assim como viver com o companheiro. Ainda no sexo feminino, a maior chance de obesidade está presente em negras e naquelas com menor escolaridade, já nos homens, quanto inferior o nível de informação, menor a probabilidade de ser obeso. Já a realização de exercício físico é responsável por reduzir a chance de obesidade (FERREIRA et al., 2019)

Esse acúmulo de gordura provoca tanto o acréscimo do volume corporal como uma acentuação das funções do tecido em questão, o que configura o fator responsável pelos transtornos fisiológicos causados pela obesidade (BRASIL, 2021)

Todas as alterações notadas na obesidade são de responsabilidade das adipocinas, que são peptídeos atuantes na origem do acúmulo de tecido adiposo. Elas são evidenciadas como as “vilãs” da obesidade por promover a desarmonia da homeostase (FRANÇA et al., 2013)

Essas adipocinas desencadeiam uma inflamação contínua, a qual é enfatizada como principal fator danoso da obesidade, pois esse processo inflamatório permanente e duradouro, interfere em todo o organismo. (LIMA et al., 2018)

Devido a tantas modificações fisiológicas, a obesidade tem grande relação com diversas doenças crônicas (DANAEI et al., 2011; GUH et al., 2009). O principal risco é para diabetes mellitus. Vários estudos mostram que também há elevação da possibilidade de desenvolver hipertensão arterial (BAHIA et al., 2012; BORGES; CRUZ; MOURA, 2008) Alguns tipos de câncer também apresentam significativa correlação com o acúmulo de gordura (BAHIA et al., 2012; OYEBODE et al., 2014).

Portanto, a prevenção e o controle da obesidade são fatores essenciais para reduzir a ocorrência e a prevalência de patologias crônicas correlacionadas. Enquanto isso, afirma Brandão e Soares (2018) que o tratamento são extremamente necessárias mudanças na escolha alimentar e no modo de vida.

Câncer de mama

O câncer de mama é bastante predominante no mundo (HARBECK; GNANT, 2017). É uma patologia complicada e ponderada como a principal causa de morte mundial entre as mulheres, acometendo pessoas principalmente entre 20 e 69 anos – em especial após os 40 anos (BERNARDES et al., 2019)

Barzaman et al. (2020) descrevem esse câncer como uma patologia heterogênea em que fatores genéticos e ambientais estão vinculados. E, afirmam que as células-tronco do câncer de mama são as principais responsáveis pela agressividade de diversos tumores.

Para o desenvolvimento desse câncer existem fatores de risco que entre eles estão: histórico familiar, exposições modificáveis, como consumo de álcool e sedentarismo; Menarca precoce, idade avançada na gestação, multiparidade, raça e etnia também podem influenciar o risco (COUGHLIN, 2019). Tratamento com reposição hormonal, exposição à radiação ionizante e aumento da densidade mamária também favorecem (BERNARDES et al., 2019).

Além disso, Winters et al. (2017) asseguram que as mutações nos genes supressores de tumor BRCA 1 e BRCA 2 também estão significativamente associadas ao desenvolvimento desse câncer.

Diagnosticar câncer de mama em estágios iniciais é um dos fatores mais importantes relacionados ao prognóstico dessa doença. (JAFARI et al., 2018) Porém, devido a existirem poucos sinais e sintomas no início, o rastreamento é utilizado como uma estratégia necessária para obter melhores resultados. Estudos apontam uma atenuação de mortalidade de 15%-40% consequente à essa detecção precoce (WINTERS et al., 2017).

Mesmo diante de tantas estatísticas, o diagnóstico precoce da doença, todavia, ainda é o principal desafio. Fato que só teria solução com um maior incentivo na saúde pública, por meio uma maior explanação dos métodos de prevenção, assim como mais oferecimento de informação às mulheres sobre o câncer. (BERNARDES et al., 2019)

O rastreamento, por meio da mamografia, segundo o INCA (2019), deve ser realizado entre 50 e 69 anos nas mulheres que não apresentam a clínica de câncer de mama, de forma bienal. Já Sociedade Brasileira de Mastologia sugere que esse exame seja realizado anualmente nas mulheres com 40 anos de idade acima. (“SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA | Regional São Paulo”, [S.d.]

Alguns dos métodos de diagnóstico dessa patologia são: exame clínico, mamografia, ultrassonografia, ressonância, cintilografia, biópsia. (BERNARDES et al., 2019)

Quanto à terapia, ela progrediu demasiadamente nos últimos tempos com uma redução na sua intensidade, tanto para o tratamento locorregional quanto para o sistêmico; evitar a terapia excessiva, assim como a terapêutica insuficiente, tornou-se o foco primordial. Já no câncer de mama com metástase, os objetivos do tratamento são o aumento da sobrevida e a conservação da qualidade de vida (HARBECK; GNANT, 2017).

Ainda sobre terapia, é de grande relevância ressaltar que o microbioma humano pode interferir na sua resposta. Estudos mostraram que o tecido mamário tem um microbioma distinto de todo o organismo com espécies singulares enriquecidas nele mesmo. Ele tem a capacidade de modular a resposta terapêutica e servir como excelentes biomarcadores para diagnosticar e estadiar o câncer de mama. (CHEN et al., 2019)

Segundo Magalhães et al. (2017), o estadiamento é bastante significativo no que tange à sobrevida. Os estágios I e II são relacionados à melhor prognóstico, com sobrevida, em 5 anos, de 97%; quando diagnosticado no estágio avançado, as chances reduzem severamente. Já a recidiva e a metástase são associadas a pior prognóstico. Além disso, o tratamento recebido pela paciente também influencia muito no seu prognóstico.

Relação da obesidade com o câncer de mama

As taxas de obesidade estão se elevando mundialmente e essa realidade é reconhecida como uma das principais causas evitáveis de câncer. Ela tem relação com um grande risco de câncer de mama para receptor de estrogênio na pós-menopausa e maus prognósticos para todos os subtipos desse tumor (ARGOLO; HUDIS; IYENGAR, 2018).

A remodelação patológica do tecido adiposo branco e a elevação dos níveis de citocinas inerentes da gordura (principalmente leptina), causadas pela obesidade, são relacionados a diversas características do tumor de mama, como sinalização proliferativa sustentada, inflamação, angiogênese, invasão ativadora e metástase (BARONE et al., 2020).

O microambiente adiposo em pessoas com IMC maior que 30 kg/m² se assemelha muito com o microambiente tumoral, pois proporciona inflamação crônica de baixo grau e alta proporção de tipos reativos de oxigênio para antioxidantes. Além disso, o acúmulo de gordura proporciona um alto nível de hormônios promotores de tumor, como a leptina e o estrogênio, e um baixo nível do hormônio supressor de tumor, a adiponectina (ZIMTA et al., 2019).

Em relação aos estrogênios, é válido lembrar que eles desempenham uma função significativa na formação normal do epitélio mamário, promovendo a proliferação e a

morfogênese ductal. (STERNLICHT, 2006) Entretanto, quando ocorre altos níveis de estrogênios, como no cenário de obesidade, o efeito pró-proliferativo deles pode ocasionar abundância de falhas de replicação levando a mutações e à gênese do câncer de mama (BHARDWAJ et al., 2019).

Depois da menopausa, o tecido adiposo é a fonte indispensável de geração de estrogênio no corpo (BROWN; SIMPSON, 2012; SANTEN et al., 2009). Com isso, quando a gordura aumenta com a elevação do peso corporal, a manifestação da aromatase e, conseqüentemente, a quantidade de estrogênio, também se elevam, característica mais comum na pós-menopausa, explicando, assim, a relação entre a obesidade e o aumento do risco de câncer de mama nessa faixa etária (BAGLIETTO et al., 2009; MCTIERNAN et al., 2006).

A aromatase é a enzima responsável por limitar a biogênese de estrogênio e sua manifestação nas células adiposas do estroma mamário. É analisada, portanto, como indutora do desenvolvimento de tumores mamários, além de proporcionar resistência ao tratamento endócrino em mulheres obesas na pós-menopausa (BHARDWAJ et al., 2019).

Além da aromatização das células adiposas, a intensa expressão de citocinas estimulantes de inflamação, a resistência à insulina, as adipocinas provenientes de adipócitos, o alto nível de colesterol e o estresse oxidativo demasiado também favorecem a origem do câncer de mama em mulheres obesas (ENGIN, 2017).

Evidências indicam que a obesidade com IMC mais alto tem relação com um estágio mais avançado do câncer de mama no diagnóstico quando se trata do tamanho do tumor, e que mulheres obesas possuem risco de mortalidade elevado por todas as causas, incluindo o próprio câncer de mama quando equiparadas às mulheres com câncer de mama e sem obesidade (ENGIN, 2017).

Gravena et al. (2018) revelam que, em brasileiras, além de ocorrer a associação entre obesidade e risco de apresentar câncer de mama na pós-menopausa, existe também vinculação entre a incidência do subtipo receptor de estrogênio (ER) positivo em mulheres na pós-menopausa e a obesidade pré-diagnóstica.

Quanto aos tratamentos contra o câncer, a eficácia é consideravelmente menor em mulheres obesas. Nelas, ocorrem mais complicações na cirurgia, na radioterapia e na quimioterapia. Além disso, o risco de ter recorrência local é bem maior nas pacientes obesas do que naquelas com peso normal, e a possibilidade de tentar realizar a reconstrução mamária é menor em quem possui IMC acima de 30 kg/m² (LEE et al., 2019)

Mudar o estilo de vida apresenta inúmeras vantagens além da sua capacidade de reduzir o risco de ter câncer de mama, seja primário ou secundário, além de englobar

benefícios nos padrões metabólicos e atenuação dos efeitos colaterais da terapia do câncer. Neste sentido, destaca Ligibel, Basen-Engquist e Bea (2019) que apesar de todos esses pontos positivo, a execução de intervenções no estilo de vida tem sido limitada até o momento.

REFERÊNCIAS

ARGOLO, Daniel; HUDIS, Clifford; IYENGAR, Neil. The Impact of Obesity on Breast Cancer. **Current Oncology Reports**, v. 20, n. 6, 2018, p. 47. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29644507/>. Acesso em: 18 set. 2021.

BAGLIETTO, Laura; INGLÊS, Dallas; HOPPER, John; MACLNNIS, Robert. Circulating steroid hormone concentrations in postmenopausal women in relation to body size and composition. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 115, n. 1, 2009, p. 171-179. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18509757/>. Acesso em: 18 set. 2021.

BAHIA, Luciana; COUTINHO, Evandro Silva Freire; BARUFALDI, Laura Augusta; ABREU, Gabriela de Azevedo. The costs of overweight and obesity-related diseases in the Brazilian public health system: cross-sectional study. **BMC public health**, v. 12, 2012, p. 440. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22713624/>. Acesso em: 29. set. 2021.

BARONE, Ines; GIORDANO, Cinzia; BONOFIGLIO, Daniela; ANDÒ, Sebastiano. The weight of obesity in breast cancer progression and metastasis: Clinical and molecular perspectives. **Seminars in Cancer Biology**, v. 60, 2020, p. 274-284. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31491560/>. Acesso em: 29. set. 2021.

BARZAMAN, Khadijeh; KARAMI, Jafar; ZAREI, Zeinab. Breast cancer: Biology, biomarkers, and treatments. **International Immunopharmacology**, v. 84, 2020, p. 106535. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32361569/>. Acesso em: 29. set. 2021.

BERNARDES, Nicole Blanco; SÁ, Ana Cristina Fonseca de; FACIOLI, Larissa de Souza. Câncer de Mama X Diagnóstico / Breast Cancer X Diagnosis. **Revista de psicologia**, v. 13, n. 44, 2019, p. 877-885. Disponível em: <https://idonline.emnuvens.com.br/id/article/view/1636>. Acesso em: 29. set. 2021.

BHARDWAJ, Priya; AU, CheukMan; BENITO-MARTIN, Alberto. Estrogens and breast cancer: mechanisms involved in obesity-related development, growth and progression. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**, v. 189, 2019, p. 161-170. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30851382/>. Acesso em: 29. set. 2021.

BORGES, Hilma Paixão; CRUZ, Nilma do Carmo; MOURA, Erly Catarina. Associação entre hipertensão arterial e excesso de peso em adultos, Belém, Pará, 2005. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 91, 2008, p. 110-118. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abc/a/4VMrCRTR5LZ78cxqBxkMqRC/?lang=pt#:~:text=ao%20peso%20normal,-,CONCLUS%3%83O%3A%20O%20excesso%20de%20peso%20se%20associou%20com%20maior%20preval%3%AAncia,ou%20ao%20aumento%20desse%20risco..> Acesso em: 29. set. 2021.

BRANDÃO, Ingrid Silva; SOARES, Denise Josino. **A obesidade, suas causas e consequências para a saúde**. Especialização em Saúde da Família: Unilab, 2018, p. 1-17. Disponível em: https://repositorio.unilab.edu.br/jspui/bitstream/123456789/682/3/2018_arti_ibrandao.pdf. Acesso em: 29 set. 2021.

BRASIL. Departamento de Atenção Básica. **Obesidade**. [S.l: s.n.], 2006.

BRASIL. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia. **Obesidade - Introdução. SBEM**. [S.l: s.n.], 2021. Disponível em: <https://www.endocrino.org.br/obesidade-introducao/>. Acesso em: 31 out. 2021.

BRASIL. Sociedade Brasileira de Mastologia / **Regional São Paulo**. Disponível em: <http://www.spmastologia.com.br/diagnostico-por-imagem/rastreamento>. Acesso em: 30 set. 2021.

BROWN, Kristy; SIMPSON, Evan. Obesity and breast cancer: mechanisms and therapeutic implications. **Frontiers in Bioscience (Elite Edition)**, v. 4, 2012, p. 2515-2524. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22652657/>. Acesso em: 29 set. 2021.

CHEN, Jennifer; DOUGLASS, Jacqueline; PRASATH, Vishnu. The microbiome and breast cancer: a review. **Breast Cancer Research and Treatment**, v. 178, n. 3, 2019, p. 493-496. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31456069/>. Acesso em: 29 set. 2021.

COUGHLIN, Steven. Epidemiology of Breast Cancer in Women. **Advances in Experimental Medicine and Biology**, v. 1152, 2019, p. 9-29. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31456177/>. Acesso em: 29 set. 2021.

DANAIEI, Goodarz; FINUCANE, Mariel; LU, Yuan; SINGH, Gitanjali. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. **Lancet**, v. 378, n. 9785, 2011, p. 31-40. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21705069/>. Acesso em: 29 set. 2021.

ENGIN, Atilla. Obesity-associated Breast Cancer: Analysis of risk factors. **Advances in experimental medicine and biology**, v. 960, 2017, p. 1-10. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28585217/>. Acesso em: 18 set. 2021.

FERREIRA, Arthur Pate de Souza; SZWARCOWALD, Célia Landmann; DAMACENA, Giseli Nogueira. Prevalência e fatores associados da obesidade na população brasileira: estudo com dados aferidos da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 22, 2019, p. 1-10. Disponível em: <http://www.scielo.br/j/rbepid/a/ZqgTbxFkLrQByhDq5Z5tXcG/?lang=pt&format=html>. Acesso em: 29 set. 2021.

FRANÇA, Bruna Karoline; ALVES, Maria Rosa Melo; SOUTO, Maria Fernanda Silveira; TIZIANE, Larissa; BOAVENTURA, Raquel Freire; GUIMARÃES, Adriana; ALVES JÚNIOR, Antônio. Peroxidação lipídica e obesidade: Métodos para aferição do estresse oxidativo em obesos. **GE Jornal Português de Gastrenterologia**, v. 20, n. 5, 2013, p. 199-206. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0872817813000507>. Acesso em: 29 set. 2021.

GRAVENA, Angela Andreia França; LOPES, Tiara Cristina Romeiro; DEMITTO, Marcela de Oliveira. The Obesity and the Risk of Breast Cancer among Pre and Postmenopausal

Women. **Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP**, v. 19, n. 9, p. 2018, 2429-2436. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30255696/>. Acesso em: 29 set. 2021.

GUH, Daphne; ZHANG, Wei; BANSBACK, Nick; AMARSI, Zubin. The incidence of comorbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. **BMC public health**, v. 9, 2009, p. 88. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19320986/>. Acesso em: 29 set. 2021.

HARBECK, Nadia; GNANT, Michel. Breast cancer. **Lancet**, v. 389, n. 10074, 2017, p. 1134-1150. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27865536/>. Acesso em: 29 set. 2021.

JAFARI, Seyed Hamed; SAADATPOUR, Zahra; SALMANINEJAD, Arash. Breast cancer diagnosis: Imaging techniques and biochemical markers. **Journal of Cellular Physiology**, v. 233, n. 7, 2018, p. 5200-5213. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29219189/>. Acesso em: 29 set. 2021.

JERÔNIMO, Aline Ferreira de Araújo; FREITAS, Ângela Gabrielly Quirino; WELLER, Mathias. Risk factors of breast cancer and knowledge about the disease: an integrative revision of Latin American studies. **Ciencia & Saude Coletiva**, v. 22, n. 1, 2017, p. 135–149. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/csc/a/mZDyCxW444BnpxhGHC3frMp/abstract/?lang=en>. Acesso em: 29 set. 2021.

LEE, Kyuwan; KRUPER, Laura. The Impact of Obesity on Breast Cancer Diagnosis and Treatment. **Current Oncology Reports**, v. 21, n. 5, 2019, p. 41. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6437123/>. Acesso em: 29 set. 2021.

LEMOS, Luiz Fernando Cuozzo; DAVID, Ana Cristina de; MOTTA, Carlos Bolli. Obesidade infantil e suas relações com o equilíbrio corporal. **Acta fisiátrica**, v. 16, n. 3, 2009, p. 138-141. Disponível em: <https://www.revistas.usp.br/actafisiatrica/article/download/103218/101635>. Acesso em: 31 out. 2021.

LIGIBEL, Jennifer; BASEN-ENGQUIST, Karen; BEA, Jennifer. Weight Management and Physical Activity for Breast Cancer Prevention and Control. **American Society of Clinical Oncology Educational Book. American Society of Clinical Oncology. Annual Meeting**, v. 39, 2019, p. e22–e33. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31099634/>. Acesso em: 29 set. 2021.

LIMA, Ronaldo César; CARNEVALI JÚNIOR, Luiz Carlos; FERREIRA, Layana Liss Rodrigues; BEZERRA, Layanny Teles Linhares; BEZERRA, Tayanny Teles Linhares; LIMA, Bruna da Conceição. Principais alterações fisiológicas decorrentes da obesidade: Um estudo teórico. **SANARE - Revista de Políticas Públicas**, v. 17, n. 2, 2018. Disponível em: <https://sanare.emnuvens.com.br/sanare/article/view/1262>. Acesso em: 29 set. 2021.

MAGALHÃES, Gabriela; BRANDÃO-SOUZA, Camila. Perfil clínico, sociodemográfico e epidemiológico da mulher com câncer de mama Clinical, sociodemographic and epidemiological profile of woman with breast cancer. **Revista de Pesquisa Cuidado é Fundamental Online**, v. 9, n. 2, 2017, p. 473-479. Disponível em: <http://seer.unirio.br/index.php/cuidadofundamental/article/view/5445>. Acesso em: 29 set. 2021.

MCTIERNAN, Anne; WU, LieLing. Relation of BMI and physical activity to sex hormones in postmenopausal women. **Obesity (Silver Spring, Md.)**, v. 14, n. 9, 2006, p. 1662-1677. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17030978/>. Acesso em: 30 set. 2021.

MEHTA, Neil; CHANG, Virginia. Weight status and restaurant availability a multilevel analysis. **American Journal of Preventive Medicine**, v. 34, n. 2, 2008, p. 127-133. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2440344/>. Acesso em: 30 set. 2021.

MENEZES, Thais de Sousa Bezerra de; MACIEL, Silvana Carneiro; FARO, André; SILVA, Larissa Lourenço da; DIAS, Camila Cristina Vasconcelos. Representação Social da obesidade: análise com estudantes do ensino médio e universitários. **Ciências Psicológicas**, 2021, p. 1-16. Disponível em: <https://revistas.ucu.edu.uy/index.php/cienciaspsicologicas/article/view/2388>. Acesso em: 29 set. 2021.

OYEBODE, Oyinlola; GORDON-DSEAGU, Vanessa; WALKER, Alice; MINDELL, Jennifer. Fruit and vegetable consumption and all-cause, cancer and CVD mortality: analysis of Health Survey for England data. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 68, n. 9, 2014, p. 856-862. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24687909/>. Acesso em: 31 out. 2021.

SANTEN, R. J. *et al.* History of aromatase: saga of an important biological mediator and therapeutic target. **Endocrine Reviews**, v. 30, n. 4, 2009, p. 343–375. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19389994/>. Acesso em: 31 out. 2021.

STERNLICHT, Mark. Key stages in mammary gland development: the cues that regulate ductal branching morphogenesis. **Breast cancer research: BCR**, v. 8, n. 1, 2006, p. 201. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16524451/>. Acesso em: 31 out. 2021.

WINTERS, Stella; MARTIN, Charmaine. *et al.* Breast Cancer Epidemiology, Prevention, and Screening. **Progress in Molecular Biology and Translational Science**, v. 151, 2017, p. 1-32. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29096890/>. Acesso em: 31 out. 2021.

ZIMTA, Alina-Andreea; TIGU, Adrian Bogdan; MUNTEAN, Maximilian. Molecular Links between Central Obesity and Breast Cancer. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 21, 2019, p. E5364. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31661891/>. Acesso em: 31 out. 2021.