

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina
Departamento de Ginecologia e Obstetrícia

Promoção e Proteção da Saúde da Mulher 2023/2

Porto Alegre 2024
UFRGS

Câncer de mama e fatores de risco modificáveis no Brasil: uma revisão de literatura

*Dhioney Pereira de Barros
Henrique Fuentes Barbosa
Leandro Lisboa Faoro
Maurício Timm Peglow
Yohan Casiraghi
Jordy Guimarães Costa
Andréa Pires Souto Damin*

Em todo o mundo, o câncer de mama é a neoplasia mais comum e a principal causa de morte entre as mulheres (SILVA *et al.*, 2018). O tema possui enorme relevância social, política e, também, econômica. No Brasil, o sistema público de saúde utiliza anualmente cerca de 60 bilhões de dólares, em decorrência do número crescente de pacientes com diagnóstico de câncer (REZENDE *et al.*, 2021).

Dependendo da etnia, região territorial e nível socioeconômico, a incidência e a mortalidade do câncer de mama podem variar. No Brasil, por exemplo, o câncer de mama é mais frequente nas regiões Sul e Sudeste. O motivo para essas taxas mais altas se deve a algumas características sócio-demográficas da população, em especial maior expectativa de vida, prevalência elevada de raça branca, gestação mais tardia e menor número de filhos (CAMPOS *et al.*, 2022).

O estudo de seus fatores de risco é uma excelente forma de se antecipar ao problema, com o intuito de desenvolver estratégias em prevenção primária de saúde. Dessa forma, a partir de uma revisão de literatura, nosso objetivo é investigar os principais fatores de risco modificáveis para câncer de mama no Brasil.

Fatores de risco modificáveis

Álcool

O consumo de álcool é reconhecido como um fator de risco significativo para o câncer de mama, conforme evidenciado por estudos epidemiológicos. Rubgay *et al.* (2021) estimaram que, em 2020, o consumo de álcool contribuiu com 98.300 casos de câncer de mama, representando 4,4% de todos os casos atribuíveis ao álcool.

White *et al.* (2017) contribuíram para a ligação entre o consumo de álcool ao longo da vida e o risco de câncer de mama. Seu estudo revelou um aumento de 35% nas chances de desenvolver algum tumor de mama em mulheres que consumiam mais de 230 doses de bebidas alcoólicas por ano em comparação com aquelas que ingeriam menos de 60 doses ao ano. Além disso, destacou-se a associação entre o comportamento de beber em excesso e o risco para neoplasia de mama, com aumento significativo para mulheres que relataram episódios de "blackout" (perda de consciência) ou até que danos à saúde sejam causados pelo etilismo (WHITE *et al.*, 2017).

Ademais, Starek-Świechowicz *et al.* (2023) discutiram métodos de prevenção primária e secundária para o câncer de mama, enfatizando a redução do consumo de álcool como parte das mudanças no estilo de vida. Destacaram ainda que o álcool é responsável por uma proporção significativa de novos casos e mortes por câncer de mama em todo o mundo (Starek-Świechowicz *et al.*, 2023). Freudenheim (2020) também sublinhou a consistência nas evidências sobre o aumento do risco de câncer de mama com o consumo de álcool, enfatizando a necessidade de conscientização pública sobre essa conexão e estratégias de prevenção relacionadas ao álcool (FREUDENHEIM, 2020).

De modo complementar, Huang *et al.* (2019) contribuíram com informações sobre a expressão anormal de Brf1 associada ao câncer de mama, especialmente em casos de receptores de estrogênio positivos (ER +). O estudo revelou uma associação entre o consumo de álcool e o aumento da expressão de Brf1 em células de câncer de mama ER + (HUANG *et al.*, 2019).

Em uma perspectiva mais ampla, Xi *et al.* (2017) conduziram uma meta-análise de 18 estudos de coorte, destacando que o consumo moderado de álcool foi associado ao risco de câncer de mama em mulheres com base em grandes estudos de coorte

e meta-análises recentes (XI *et al.*, 2017). Todas essas evidências coletivas destacam a complexidade da relação entre o consumo de álcool e o câncer de mama, enfatizando a necessidade de abordagens personalizadas de prevenção e estratégias de conscientização pública.

Dieta e nutrição

A chance de ocorrência de câncer de mama e os resultados pós-diagnósticos sofrem interferência por meio da adoção de um estilo de vida saudável na questão de uma alimentação de alta qualidade. Segundo diversas pesquisas epidemiológicas e pré-clínicas, alguns alimentos e nutrientes, como é o caso de comidas processadas, carne vermelha e gorduras saturadas, elevam a quantidade circulante de estrogênios endógenos, citocinas inflamatórias e IGF-1 (fatores de crescimento semelhantes à insulina), favorecendo, dessa forma, o aparecimento do câncer de mama. Por outro lado, a ingestão de hortaliças, vegetais, vitaminas C e E, ácidos graxos poliinsaturados têm ação defensora contra o surgimento e continuação do câncer de mama (DE CICCIO *et al.*, 2019, SKOUROLIAKOU *et al.*, 2018).

Nesse âmbito, de acordo com estudo de Vahid *et al.* (2018), mulheres que adotaram uma dieta mais pró-inflamatória, entendida por meio de escores DII (índice inflamatório alimentar pós-diagnóstico) elevados, portavam maior chance de desenvolverem câncer de mama do que mulheres que tinham um padrão alimentar mais anti-inflamatório. Dessa maneira, estimular o emprego de uma dieta com alimentos anti-inflamatórios, composta sobretudo por ácidos graxos ômega-3, alimentos vegetais ricos em fibras, betacaroteno e outros carotenóides e fitoquímicos e desincentivar um padrão nutritivo pró-inflamatório, constituído por frituras ou alimentos processados, abundantes em gordura saturada ou ácidos graxos trans, todos muito característicos da dieta ocidental, contribuiria como planejamento para minorar o risco da incidência de câncer de mama (VAHID *et al.*, 2018).

Obesidade

A obesidade apresenta-se como um importante fator de risco para o câncer de mama e, também, demonstra maior recorrência e mortalidade por essa forma tumoral, acrescido do fato de que o excesso de gordura corporal está ligado à ocorrência de tumores maiores, isso evidenciado a partir dos marcadores biológicos, a exemplo da relação neutrófilo/linfócito (NLR) e da relação plaquetas/linfócitos (PLR), ambos relacionados à inflamação sistêmica (ORLANDINI, 2021).

Consoante com Menezes *et al.* (2021), há uma tríade de fatores que engendram a fisiopatologia entre câncer e obesidade, sejam eles as adipocinas, os hormônios sexuais e a via da insulina IGF-1. Nesse sentido, na obesidade há uma perturbação do tecido adiposo, fazendo com que decresça o número de macrófagos do subtipo anti-inflamatório e se eleve os macrófagos do subtipo pró-inflamatório, aspectos que levam os adipócitos a secretar uma enorme multiplicidade de citocinas pró-inflamatórias, propiciando um local fértil para a geração de um processo inflamatório crônico, o qual possibilita uma situação vantajosa a um ambiente tóxico em que haja multiplicação e metástase de células cancerígenas mamárias (MENEZES *et al.*, 2021). Entre as citocinas pró-inflamatórias associadas à criação de um ambiente propício à proliferação e metástase tumoral apresentam-se a interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), do qual a IL-6 pode ser acionada por vias a jusante, através, por exemplo, da interleucina 8 (IL-8) (RASHA *et al.*, 2019).

Ademais, conforme o estudo de Sateesh *et al.* (2019), desencadeia-se uma inflamação crônica na obesidade, gerada por um distúrbio do tecido adiposo, levando ao acréscimo de radicais livres, fator que promove a construção de um espaço propício à progressão tumoral. Dessa maneira, as espécies reativas de oxigênio correlacionam-se a consequências genotóxicas, as quais atuam no começo, promoção e prosseguimento da carcinogênese (SATEESH *et al.*, 2019).

Outrossim, os microRNAs (miRNAs), alcançam um papel essencial ao regulagem a expressão gênica das células, podendo atuar em múltiplos processos, a exemplo da diferenciação de adipócitos, da integração metabólica, da resistência à insulina e da regulação do apetite. Estes miRNAs encontram-se defeituosos nos tecidos de animais e humanos obesos e, dessa forma,

acredita-se que o incremento do risco de câncer de mama em mulheres obesas esteja ligado ao funcionamento instável desses reguladores da expressão gênica (MEERSON *et al*, 2019).

Fatores reprodutivos

Desde a década de 1970, a coorte “The Nurses Health Study” foi pioneira na pesquisa sobre a relação da paridade com o câncer de mama. Subsequentes análises da coorte, com mais de 280.000 participantes, indicaram que mulheres nulíparas enfrentam um aumento significativo no risco, com uma redução de 20% para aquelas que têm sua primeira gestação aos 20 anos, uma diminuição de 10% aos 25 anos e um aumento de 5% aos 35 anos. Li *et al.* (2021), em metanálise estratificada por tipos histológicos, encontraram maior associação entre a nuliparidade e tumores com receptores hormonais: a paridade estaria relacionada a 34% de redução no subtipos luminal A (RR=0,66, 95% IC: 0,56-0,78) e 29% de redução de risco ao subtipo luminal B (RR=0,71, 95% IC: 0,63-0,81). O estudo não encontrou associação entre tumores sem receptores hormonais (HER2 ou triplo negativo) e a paridade.

A amamentação também é um fator protetor ao desenvolvimento de neoplasias mamárias. Isso estaria relacionado à completa diferenciação da glândula mamária, que diminuiria a ação dos hormônios esteróides endógenos. Metanálise de Mao *et al.* (2023) encontrou efeito protetivo da amamentação sobre todos os tipos histológicos de câncer, com redução de risco de 28% para o subtipo luminal A, 29% para o luminal B, 23% HER2 e 42% para o triplo negativo. Acredita-se, hoje, que as células mamárias atinjam o ápice da diferenciação durante a lactação prolongada, o que justificaria a menor incidência de câncer observada em participantes que amamentaram (LUCENA *et al.*, 2024). Há, ainda, um possível papel da involução mamária (após o período de lactação) no risco ao desenvolvimento do câncer. Lefrère (2023) aponta que neoplasias descobertas durante esse período de involução têm pior prognóstico quando comparadas às diagnosticadas durante a lactação ou em nulíparas. Forter *et al.* (2019) aponta que essa involução envolve citocinas, fatores de crescimento e MMPs. O aleitamento materno retardaria, portanto, essa involução, possivelmente reduzindo o risco de câncer de mama a longo prazo. Ainda segundo os autores, diferenças

hormonais pós-parto (menores níveis de estradiol e maiores níveis de prolactina) são as principais hipóteses levantadas hoje, visto que, em modelos animais, a involução próxima ao parto (sem lactação) demonstrou aumento do risco para o câncer.

Sedentarismo

A importância da prática regular de exercícios físicos já é algo bem documentado no campo da ciência. Numerosos estudos, nas últimas décadas, ligaram o hábito a diversos benefícios à saúde: melhor qualidade do sono e da memória, fortalecimento do sistema músculo-esquelético, redução de doenças metabólicas e cardiovasculares, e, até mesmo, ganhos em saúde mental. Além disso, novas pesquisas têm mostrado que a prática de atividade física é também um fator protetor ao desenvolvimento de câncer de mama.

Nesse aspecto, a relação entre comportamento sedentário e aumento de risco para câncer de mama já foi descrita em estudos observacionais, entretanto atribuir causalidade entre essas duas variáveis não é uma tarefa fácil. Uma possível solução para demonstrar essa hipótese envolve o uso de uma randomização mendeliana, que simula grupos de ensaios clínicos randomizados a partir do genótipo. O experimento utilizado nos trabalhos de Dixon-Suen *et al.* (2022) corrobora a tese de que a atividade física vigorosa está vinculada com o menor risco de desenvolver câncer de mama no período pré-menopausa. (DIXON-SUEN *et al.*, 2022).

Todavia, os níveis mundiais de atividade física estão bem aquém do recomendado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), que sugere a prática semanal de 150 a 300 minutos de atividade física moderada ou 75 a 150 minutos de atividade vigorosa. No Brasil, em 2016, por exemplo, a prevalência, ajustada pela idade, de atividade física descrita como insuficiente foi de 47%, a maior taxa dentro do continente americano (REZENDE *et al.*, 2021). Dessa forma, a falta de atividade física corresponde a um importante fator de risco para o câncer de mama no país.

A fisiopatologia que permite a correlação entre o sedentarismo e o câncer de mama envolve diferentes mecanismos de ativação bioquímica. Em primeiro lugar, a falta de exercícios físicos predispõe um ambiente de inflamação crônica no tecido adiposo, o que envolve o desenvolvimento de resistência periférica

à insulina, e outros fatores ligados ao envelhecimento, como hipertensão arterial sistêmica, via ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. (Lofterød *et al.*, 2020). Ademais, alguns biomarcadores estão sendo relacionados com a propagação de um processo inflamatório, que pode favorecer o crescimento do tumor, como IGF-3, IGFBP-3, PCR e IL-6. (NOMURA *et al.*, 2017).

Tabagismo

Existe um destaque para a relação entre o tabagismo e o câncer de mama. Análises epidemiológicas e meta-análises recentes têm contribuído para o entendimento dessa associação. Diversos estudos, incluindo as pesquisas de Gram *et al.* (2015), Gaudet *et al.* (2017), e Macacu *et al.* (2015), demonstram que o tabagismo ativo está associado ao aumento do risco de câncer de mama, especialmente em subgrupos específicos de mulheres. Resultados indicam que fumar mais de 20 maços e iniciar o tabagismo mais de 5 anos antes do primeiro parto aumentam significativamente esse risco. A análise agrupada de Gaudet *et al.* (2017) destaca não apenas a associação modesta entre o tabagismo ativo e o câncer de mama invasivo, mas também ressalta a importância da dose e duração do tabagismo. Além disso, a exposição ao fumo passivo também é considerada um fator de risco modesto, conforme apontado por Macacu *et al.* (2015).

Dossus *et al.* (2014) basearam seu estudo nos dados do EPIC Cohort, confirmando a associação entre tabagismo ativo e aumento do risco de câncer de mama, especialmente em mulheres pós-menopáusicas. Destacaram a relação dose-resposta e a importância de considerar o tabagismo passivo. Estudos mais recentes, como o de Procopio (2022) e Batista *et al.* (2020), reforçam a importância do tabagismo como fator de risco para o desenvolvimento do câncer de mama. Procopio (2022) destaca o impacto do tabaco nas vias hormonais durante o desenvolvimento da mama, especialmente em mulheres com histórico familiar da doença. Batista *et al.* (2020) enfatizam que estratégias de prevenção e controle do tabagismo são fundamentais para reduzir o risco de câncer de mama e outras doenças relacionadas ao tabaco, destacando a relevância dessas medidas no contexto brasileiro.

Essas evidências recentes reiteram a necessidade de abordar o tabagismo como um fator de risco significativo para o câncer de mama. A implementação de medidas eficazes

de prevenção e controle do tabagismo é crucial para reduzir a incidência dessa doença, ressaltando a importância da conscientização sobre os fatores de risco e a detecção precoce na mitigação das consequências sociais e econômicas do câncer de mama.

Contraceção hormonal

Conforme exposto por Satish (2023), cerca de 2/3 dos tumores de mama possuem receptores para estrogênio. Desse modo, há muito tempo é debatida se a exposição prolongada ao estrogênio exógeno (principalmente por meio de contracepção hormonal) aumentaria o risco dessas neoplasias. Estudos recentes têm demonstrado que, no caso da contracepção hormonal, o risco é baixo ou próximo ao nulo. O mesmo autor analisa duas coortes, a primeira dinamarquesa, que seguiu 1,8 milhões de mulheres por 10,9 anos constatou, em 2017, que o risco relativo foi de 1,2 (IC 1,14-1,26, 95%) quando se compara mulheres que usaram a contracepção hormonal àquelas que nunca a utilizaram. O aumento de risco absoluto foi pequeno, com 1 novo diagnóstico a cada 7690 mulheres utilizando contracepção hormonal por um ano. A segunda coorte, britânica, acompanhou 774.000 usuárias da contracepção hormonal em comparação a 339.000 mulheres que nunca a utilizaram. O seguimento não encontrou diferença significativa entre os dois grupos no desenvolvimento de câncer de mama (RR 0.98, 95%, IC 0.87 - 1.10).

Hayes (2019) pondera, ainda, que se deve confrontar o eventual aumento na incidência de carcinomas de mama em decorrência de contracepção hormonal com o substancial efeito protetor aos cânceres de ovário epitelial e endometrial (evidenciado pelo desaparecimento do risco de mortalidade por todas as causas em diversas coortes), além dos impactos sociais de uma gravidez indesejada. Essa ponderação, além da ausência de consenso científico, faz com que a contracepção hormonal não seja desaconselhada para a maior parte da população.

Reposição hormonal

A Terapia Hormonal (TH), comumente empregada no tratamento dos sintomas do climatério, tem sido objeto de discussões nas últimas décadas devido à sua possível contribuição para o desenvolvimento de câncer de mama. Tradicionalmente, a monoterapia com estrogênio é utilizada para mulheres histerectomizadas, enquanto a combinação de estrogênio e progesterona é aplicada em mulheres com útero intacto.

Os primeiros resultados dos ensaios clínicos da coorte americana Women's Health Initiative (WHI), publicados no início dos anos 2000, indicaram uma associação entre a terapia com estrogênio e o desenvolvimento de câncer de mama. No entanto, esses achados foram posteriormente questionados pela comunidade científica, principalmente devido a problemas de validade interna, como a falta de estratificação por idade no momento da análise dos dados e o uso de estrogênio equino, considerado inferior à variante natural para a TH.

Chleboeski *et al.* (2020), ao revisar os dados da WHI após 20 anos de seguimento, concluíram que mulheres histerectomizadas fazendo uso exclusivo de estrogênio em monoterapia apresentam um risco significativamente menor de desenvolvimento de câncer (incidência anual de 0,30%) em comparação ao grupo placebo (incidência anual de 0,37%, RR 0.78; IC 95% 0.65-0.93). Em contrapartida, o uso de terapia combinada de estrogênio e progesterona em mulheres com útero íntegro revelou maior incidência da neoplasia (0,45%) em comparação ao placebo (0.36%; RR 1.28; IC 95% 1.13-1.45). Quanto à mortalidade, a TH com estrogênio isolado mostrou proteção em relação ao placebo (0.046%; RR 0.60; IC 95% 0.37-0.97), enquanto a terapia combinada com progesterona não mostrou diferença em relação ao grupo controle (0.035%; RR 1.35; IC 95% 0.94-1.95).

Exposição ambiental e outros carcinógenos

A incidência de câncer de mama tem sido objeto de extensa pesquisa, especialmente em populações expostas a fatores ambientais. O estudo conduzido por Stockman *et al.* (2011) examinou mulheres submetidas a radiação no tórax durante a infância, adolescência ou idade adulta jovem, evidenciando um aumento significativo no risco de desenvolvimento de câncer de

mama em comparação com a população em geral. No entanto, novas evidências experimentais e epidemiológicas indicam uma extensão da pesquisa para outros fatores, como a exposição a agrotóxicos (Pertile *et al.*, 2018). Este novo estudo destaca uma associação entre a exposição a agrotóxicos e o desenvolvimento de câncer de mama, corroborando a importância de considerar múltiplos fatores ambientais na compreensão do risco.

Além disso, recentes pesquisas (Santos *et al.*, 2023) demonstram que a exposição ocupacional a pesticidas está associada a alterações significativas nos níveis de citocinas Th1/Th2/Th17, correlacionando-se com desfechos clínicos desfavoráveis em pacientes com câncer de mama. Outro estudo relevante é o realizado por Rocha *et al.* (2021), que apresenta uma revisão sistemática de estudos observacionais sobre a associação entre a exposição a desreguladores endócrinos e o risco de câncer de mama. Essa revisão destaca a complexidade da relação entre a exposição a desreguladores endócrinos e o risco de câncer de mama, enfatizando a necessidade contínua de pesquisas nesta área.

Adicionalmente, o estudo de Calaf (2021) destaca a associação entre a exposição a pesticidas organofosforados e o aumento do risco de câncer de mama em humanos e animais. Esses achados são fundamentais para a compreensão dos potenciais riscos à saúde associados à exposição a pesticidas organofosforados, destacando a importância de regulamentações de saúde ocupacional e segurança na indústria agrícola.

Conclusão

O câncer de mama é uma doença de enorme relevância para a prevenção e promoção de saúde no Brasil. Essa neoplasia está relacionada com múltiplos fatores de risco e o estudo dessas condições possibilita que novas estratégias e diretrizes sejam criadas pelo Ministério da Saúde a fim de melhorar o diagnóstico e tratamento do câncer de mama no país. Embora ao longo das últimas décadas diversas pesquisas tenham melhorado nossa compreensão sobre o assunto, como a descoberta de importantes genes associados ao aparecimento do tumor, novos estudos são necessários para o embasamento técnico de políticas públicas relacionadas ao tema, tendo em vista o aperfeiçoamento do SUS. Dessarte, agentes comunitários de saúde, a partir de tais

conhecimentos, podem fomentar campanhas educativas nos principais meios de comunicação, com o objetivo de informar, esclarecer e, sobretudo, desmistificar sobre os principais fatores de risco associados ao desenvolvimento de câncer de mama no país.

Referências

Anderson LN, *et al.* Passive cigarette smoke exposure during various periods of life, genetic variants, and breast cancer risk among never smokers. *Am J Epidemiol.* 2012;175(4):289–301

Campos MDSB, *et al.* The Benefits of Exercise in Breast Cancer. *Arq Bras Cardiol.* 2022 Dec;119(6):981-990. English, Portuguese.

Chlebowski RT, *et al.* Association of Menopausal Hormone Therapy With Breast Cancer Incidence and Mortality During Long-term Follow-up of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA.* 2020 Jul 28;324(4):369-380. doi: 10.1001/jama.2020.9482.

De Cicco P, *et al.* Nutrição e câncer de mama: uma revisão da literatura sobre prevenção, tratamento e recorrência . *Nutrientes.* (2019) 11 :1514. 10.3390/nu11071514

Dixon-Suen SC, Lewis SJ, Martin RM, English DR, Boyle T, Giles GG, *et al.* Physical activity, sedentary time and breast cancer risk: a Mendelian randomisation study. *Br J Sports Med.* 2022 Oct;56(20):1157-1170.

Dossus L, *et al.* Active and passive cigarette smoking and breast cancer risk: Results from the EPIC cohort. *Int J Cancer.* 2014;134(8):1871–1888.

Fortner RT, *et al.* Parity, breastfeeding, and breast cancer risk by hormone receptor status and molecular phenotype: results from the Nurses' Health Studies. *Breast Cancer Res.* 2019 Mar 12;21(1):40.

Freudenheim JL. Alcohol's effects on breast cancer in women. *Alcohol Res.* 2020;40(2):1–12.

Gaudet MM, *et al.* Active smoking and breast cancer risk: Original cohort data and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(8):515–525.

Gaudet MM, *et al.* Pooled analysis of active cigarette smoking and invasive breast cancer risk in 14 cohort studies. *Int J Epidemiol.* 2017;46(3):881–893.

Gram IT, *et al.* Smoking and risk of breast cancer in a racially/ethnically diverse population of mainly women who do not drink alcohol: the MEC Study. *Am J Epidemiol.* 2015;182(11):917–925.

Hannaford PC, *et al.* Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal college of general practitioner's oral contraception study. *BMJ.* 2007;335(7621):651.

Huang, C., Ma, W. Y., Maxiner, A *et al.* Alcohol Intake and Abnormal

Expression of Brf1 in Breast Cancer. 2019

Jia T, *et al.* Association of Healthy Diet and Physical Activity With Breast Cancer: Lifestyle Interventions and Oncology Education. *Front Public Health.* 2022 Mar 23;10:797794.

John EM, Kelsey JL. Radiation and other environmental exposures and breast cancer. *Epidemiol Rev.* 1993;15(1):157–162.

Johnson KC, *et al.* Active smoking and secondhand smoke increase breast cancer risk: the report of the Canadian Expert Panel on Tobacco Smoke and Breast Cancer Risk (2009). *Tob Control.* 2011;20(1):e2.

Key TJ, *et al.* Hormones and diet: Low insulin-like growth factor-I but normal bioavailable androgens in vegan men. *BJU Int.* 2011;85(5):801–807.

Lee S, *et al.* Dietary inflammatory index and risk of breast cancer based on hormone receptor status: a case-control study in Korea. *Nutrients.* 2019;11(8):1949.

Lefrère H, Moore K, Floris G, *et al.* Poor Outcome in Postpartum Breast Cancer Patients Is Associated with Distinct Molecular and Immunologic Features. *Clin Cancer Res.* 2023;29(18):3729-3743.

Li C, *et al.* Parity and risk of developing breast cancer according to tumor subtype: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol.* 2021 Dec;75:102050.

Lofterød T, *et al.* Exploring the effects of lifestyle on breast cancer risk, age at diagnosis, and survival: the EBBA-Life study. *Breast Cancer Res Treat.* 2020 Jul;182(1):215-227.

Lucena CÊMD, Mussi MCL. *Mastologia: do Diagnóstico ao Tratamento.* MedBook Editora; 2024.

Macacu A, *et al.* Active and passive smoking and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2015;154(2):213–224.

Mao X, *et al.* Association of reproductive risk factors and breast cancer molecular subtypes: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2023 Jul 10;23(1):644.

Meerson A, *et al.* Obesity impacts the regulation of miR-10b and its targets in primary breast tumors. *BMC Cancer.* 2019;19(1):86.

Menezes CA, Oliveira VS, Barreto RF. Estudo da correlação entre obesidade e câncer de mama no período pré e pós-menopausa. *Rev Bras Revisão Saúde.* 2021;1:1487-1501.

Migowski A, *et al.* Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. I – Métodos de elaboração. *Cad Saúde Pública.* 2018;34:e00116317.

Mørch LS, Skovlund CW, Hannaford PC, Iversen L, Fielding S, Lidegaard Ø. Contemporary hormonal contraception and the risk of breast cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(23):2228–2239.

Nogueira TR, Caldas DRC, Araújo CGB de, Silva M da CM e, Nogueira N do N, Rodrigues GP. Potencial inflamatório da dieta e risco de câncer de mama. *Rev Eletrônica Acervo Saúde*. 2019;(22):e571.

Nomura T, Tashiro H, Doi Y, Uno Y. Alcohol consumption and breast cancer prognosis after breast cancer diagnosis: a systematic review and meta-analysis of the Japanese Breast Cancer Society Clinical Practice Guideline, 2022 edition. *Breast Cancer*. 2023;30(4):519–530.

Orlandini LF. Associação entre câncer de mama e obesidade, e influência de dois biomarcadores inflamatórios no prognóstico de câncer de mama nesta população, a relação neutrófilo/linfócito e plaquetas/linfócitos. [Doutorado]. Universidade de São Paulo; 2021.

Ostroumova E, *et al*. Breast cancer incidence following low-dose rate environmental exposure: Techa River Cohort, 1956–2004. *Br J Cancer*. 2008;99(11):1940–1945.

Rasha, F. *et al*. Mechanisms linking the renin-angiotensin system, obesity, and breast cancer. *Endocrine-related cancer*, 2019, v. 26, n. 12, p. R653-R672, 2019.

Rezende LFM, Ferrari G, Bahia LR, *et al*. Economic burden of colorectal and breast cancers attributable to lack of physical activity in Brazil. *BMC Public Health*. 2021 Jun 22;21(1):1190.

Rumgay H, Shield K, Charvat H, *et al*. Global burden of cancer in 2020 attributable to alcohol consumption: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2021 Aug;22(8):1071-1080.

Russo J, Moral R, Balogh GA, *et al*. The protective role of pregnancy in breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2005;7(3):131-42.

Sateesh R, Bitla AR, Budugu S, *et al*. Estresse oxidativo em relação à obesidade no câncer de mama. *Indian J Cancer*. 2019;56(1):41.

Satish S, Moore JF, Littlefield JM, *et al*. Re-Evaluating the Association Between Hormonal Contraception and Breast Cancer Risk. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2023 Mar 22;15:227-235.

Silva DAS, Tremblay MS, Souza MFM, *et al*. Mortality and years of life lost due to breast cancer attributable to physical inactivity in the Brazilian female population (1990-2015). *Sci Rep*. 2018 Jul 24;8(1):11141.

Skouroliakou M, Grosomanidis D, Massara P, *et al*. Capacidade antioxidante sérica, perfil bioquímico e composição corporal de sobreviventes de câncer de mama em um estudo randomizado de intervenção dietética mediterrânea. *Eur J Nutr*. 2018;57:2133–45.

Starek-Świechowicz B, Budziszewska B, Starek A, *et al*. Alcohol and breast cancer. *Pharmacol Rep*. 2023;75(1):69-84.

Stockman JA, *et al*. Systematic Review: Surveillance for Breast Cancer in Women Treated With Chest Radiation for Childhood, Adolescent, or Young Adult Cancer. *Yearb Pediatr*. 2011;2011:476–478.

Suzuki R, *et al.* Alcohol and postmenopausal breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status: A prospective cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2005;97(21):1601–1608.

Vahid F *et al.* Association between dietary inflammatory index (DII) and risk of breast cancer: A casecontrol study. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2018; 19(5): 1215-1221.

Wang K, Sun JZ, Wu QX, *et al.* Long-term anti-inflammatory diet in relation to improved breast cancer prognosis: a prospective cohort study. *NPJ Breast Cancer.* 2020;6(1):1-11.

White AJ, DeRoo LA, Weinberg CR, *et al.* Lifetime alcohol intake, binge drinking behaviors, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol.* 2017;186(5):541-549.

Wiesner C, *et al.* Políticas basadas en la evidencia científica: El caso del control del cáncer de mama en Colombia. *Rev Colomb Cancerol.* 2020;24(3):103-112.

Xi B, Veeranki SP, Zhao M, *et al.* Relationship of Alcohol Consumption to All-Cause, Cardiovascular, and Cancer-Related Mortality in U.S. Adults. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(8):913-922.