



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA A ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**JOANA RITA DOS SANTOS TINOCO**

**“ESTILOS DE VIDA: INFLUÊNCIA NA INCIDÊNCIA E  
PROGRESSÃO DO CANCRO DA MAMA”**

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE NUTRIÇÃO**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
DOUTOURA LÉLITA SANTOS**

**JANEIRO DE 2016**

## Índice

Índice.....	I
Lista de siglas e abreviaturas.....	III
Lista de tabelas e figuras.....	V
Resumo.....	VI
Abstract.....	VII
Materiais e Métodos.....	VIII
<b>1. Introdução.....</b>	<b>1</b>
1.1 Significado e prevalência da Obesidade.....	4
<b>2. Tecido adiposo como órgão endócrino.....</b>	<b>5</b>
<b>3. Mecanismos Biológicos Considerados.....</b>	<b>7</b>
3.1 Insulina e IGF-1.....	7
3.2 Adipocinas: Adiponectina e Leptina.....	8
3.3 Hormonas Esteróides.....	11
3.4 Inflamação.....	13
3.5 Stress Oxidativo.....	14
<b>4. Incidência e Estilos de vida Ocidentais vs. Orientais.....</b>	<b>16</b>
4.1 Alimentação.....	19

---

4.2	Obesidade e Sedentarismo.....	23
4.3	Consumo de Álcool.....	27
4.4	Hormonas Exógenas.....	30
<b>5.</b>	<b>Intervenções no estilo de vida na prevenção primária do cancro da mama.....</b>	<b>35</b>
5.1	Controlo de Peso.....	38
5.2	Actividade Física.....	39
5.3	Alimentação.....	39
5.4	Bebidas Alcoólicas.....	41
5.5	Estrogénios Exógenos.....	43
<b>6.</b>	<b>Conclusão.....</b>	<b>45</b>
<b>7.</b>	<b>Referencias Bibliográficas.....</b>	<b>50</b>

## **Lista de siglas e abreviaturas**

ACS - *American Cancer Society*

ALDH2 - Aldeído-desidrogenase 2

Apn - Adiponectina

ASP - *Acylation stimulating protein*

AVPP – Anos de Vida Potenciais Perdidos

CCR - Cancro colo-rectal

CO – Contraceptivos Orais

DGS – Direcção Geral de Saúde

DIU – Dispositivo Intra-Uterino

DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2

DNA - *Deoxyribonucleic Acid*

ER - *Estrogen Receptor*

ERO - Espécies Reactivas de Oxigénio

GH - *Growth Hormone*

GSH - Glutathione

IGF - *Insulin-Like Growth Factors*

IGF-1 - *Insuline-like growth factor-1*

IL-6 - Interleucina-6

IMC - Índice de Massa Corporal

JAK-STAT3 - *Janus kinase (JAK)/signal transducer and activator of transcription (STAT)3*

MAPK - *Mitogen activated protein kinase*

MET – *Metabolic Equivalent of Task*

MMPs - Metaloproteinases da matriz

NF- $\kappa$ B - *Nuclear factor- $\kappa$ B*

OMS - Organização Mundial de Saúde

PAI-1 - *Plasminogen activator inhibitor-1*

PCR - Proteína C-Reativa

PI3K - Fofotidil-inositol-3-Cinase

PR – *Progesterone Receptor*

SHBG - *Sexual Hormone Binding Globulin*

TNF $\alpha$  - *Tumor necrosis factor* (Fator de Necrose Tumoral)

TNF-R1- *Tumor necrosis factor receptor 1*

THS - Terapia Hormonal de Substituição

WCRF/AICR - *World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research*

WHI – *Women's Health Initiative*

## **Lista de Tabelas e Figuras**

**Tabela I** - Recomendações da ACS e WCRF/AICR para a prevenção do cancro

**Figura 1** - Resumo dos mecanismos que relacionam a obesidade com o desenvolvimento de cancro

**Figura 2** - Taxas anuais de incidência por cada 100 000 mulheres, padronizadas pela idade

**Figura 3** - Estimativas do consumo de álcool *per capita* no mundo segundo a OMS, entre 2006 e 2010

---

## Resumo

A incidência do cancro da mama tem vindo a aumentar ao longo das últimas décadas e a ganhar extrema importância ao nível da saúde preventiva.

Diversas revisões têm demonstrado o papel crucial de certos fatores de risco no desenvolvimento desta neoplasia e como alguns destes podem ser modificáveis e úteis na prevenção primária. A obesidade tem sido muito discutida nesta área e importa conhecer alguns dos mecanismos propostos para a explicação da sua relação com o cancro da mama, muitos dos quais envolvem o papel das hormonas (insulina, IGF-1, adipocinas, hormonas esteróides) e da inflamação crónica inerente à obesidade, na evolução do cancro da mama.

Uma revisão epidemiológica, organizada a partir de estudos científicos, foi realizada com o intuito de encontrar uma relação entre diferentes estilos de vida (Ocidentais vs. Orientais) e a discrepância que é evidenciada ao nível das taxas de incidência desta neoplasia. Os resultados da pesquisa demonstraram que a alimentação, a obesidade, o sedentarismo, o consumo de álcool e a toma de hormonas exógenas influenciam negativamente o risco de cancro e que os estilos de vida ocidentais são mais propensos ao desenvolvimento deste. Contudo, também a “*westernization*” dos estilos de vida orientais tem mudado o panorama de alguns destes países, notando-se um aumento das taxas de incidência em países que sempre foram considerados de baixo risco.

Algumas *guidelines* foram publicadas nos últimos anos, no sentido da prevenção primária e modificação dos fatores de risco considerados propensos ao desenvolvimento de cancro. Para terminar esta revisão são enumeradas algumas destas indicações.

**Abstract**

Breast cancer incidence has been increasing over the past decades and gaining great importance in terms of preventive health.

Several reviews have demonstrated the crucial role that certain risk factors play in the development of this type of cancer and how some of these may be modifiable and useful in primary prevention. Obesity has been a very discussed topic in this regard and it is therefore important to know some of the mechanisms proposed to explain its relationship with breast cancer. Namely, the contribute of hormones (insulin, IGF-1, adipokines, steroid hormones) and chronic inflammation inherent to obesity have been implicated in the development of breast cancer.

An epidemiological review based on scientific studies was performed in order to find a correlation between different lifestyles (Western vs. Eastern) and the discrepant incidence of this malignancy. The survey results have shown that diet, obesity, physical inactivity, alcohol consumption and exogenous hormones intake negatively influence cancer risk and that Western lifestyles are more prone to the development of breast cancer. Nevertheless, the "westernization" of Eastern lifestyles has also changed the scenario of some Eastern countries, with countries that have always been considered as low risk experiencing an increase in incidence rates.

Some guidelines have been published recently, regarding primary prevention and modification of risk factors considered to predispose to cancer development. Having considered this, I will end this review with some of these indications.

## **Materiais e Métodos**

A revisão foi realizada a partir da leitura de *abstracts*, artigos de revisão e artigos científicos, publicados até 2015 e editados em revistas com impacto internacional, que continham as seguintes palavras-chave: cancro da mama, obesidade, adiposidade, hormonas, estilos de vida, dieta, actividade física e álcool.

As citações contidas nestes artigos foram igualmente objeto de pesquisa. A pesquisa foi efetuada através de sites fidedignos na internet, como PubMed® e MedLine®. Também foram utilizadas informações a partir da base de dados da OMS (*Global Health Observatory (GHO) data*).

### **Palavras-chave:**

Cancro da mama, obesidade, adiposidade, hormonas, estilos de vida, dieta, atividade física, álcool.

## 1. Introdução

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o cancro é a maior causa de morbidade e mortalidade a nível mundial. Em 2012, existiram 14 milhões de novos casos de cancro e 8 milhões de mortes relacionadas com cancro por todo o mundo, afetando populações de todos os países e regiões.<sup>1</sup>

O cancro da mama foi considerado como o mais prevalente, com 6,3 milhões de sobreviventes, de ambos os sexos. Em segundo lugar o cancro da próstata com 3,9 milhões, seguindo-se o cancro colo-rectal (CCR) com 3,5 milhões (1,9 milhões homens e 1,6 milhões mulheres) e o cancro do pulmão com 1,9 milhões (1,3 milhões homens e 0,6 milhões mulheres).<sup>1</sup>

Actualmente acredita-se que o cancro tem uma causa multifatorial e os mecanismos fisiopatológicos subjacentes estão longe de ser totalmente compreendidos. Epidemiologicamente, vários estudos científicos têm comprovado a relação entre fatores ambientais e o desenvolvimento de certos tumores. A obesidade é, de todos os fatores, a que tem maior evidência como risco para os cancros da mama, cólon-rectais, endométrio, esófago, rim e pâncreas.<sup>2</sup> Adicionalmente importa considerar o impacto negativo no prognóstico de algumas neoplasias, tais como o da mama, próstata e colo-recta.<sup>3,4</sup>

Para além de estar associada a um aumento do risco no desenvolvimento do cancro da mama, a obesidade afeta também o comportamento clínico, estando relacionada a um pior prognóstico após o início da doença, tanto em idades pré como pós-menopáusicas. Também o aumento de peso após o diagnóstico está associado a maior risco de recidiva da doença e a menor sobrevivência.<sup>5</sup>

---

Várias hipóteses têm sido apresentadas de forma a esclarecer os mecanismos subjacentes a esta relação entre obesidade e cancro. Crê-se que hormonas e outros fatores do hospedeiro, relacionados com o balanço energético, tenham influência na progressão do tumor. Estes fatores são considerados a chave para esta relação e incluem a leptina, adiponectina, hormonas esteróides, espécies reativas de oxigénio (ERO) associadas a processos inflamatórios, insulina e *insuline-like growth factor* (IGF-1).<sup>6</sup>

Na idade pós-menopáusia, crê-se que o aumento do risco para esta doença está diretamente associado a um aumento do Índice de Massa Corporal (IMC), devido principalmente ao aumento dos níveis de estrogénios, particularmente estradiol biodisponível, sabendo que a principal fonte de síntese destas hormonas, nestas idades, se encontra na gordura subcutânea.<sup>7</sup> Também a insulina e a família dos *Insulin-Like Growth Factors* (IGF), mostraram laboratorialmente as suas ações mitogénicas e anti-apoptóticas sobre várias células neoplásicas. Este papel é suportado por estudos epidemiológicos que referem altos níveis circulantes de IGF-1 associados a um aumento do risco para diversos cancros.<sup>8</sup>

Hormonas reguladoras do metabolismo energético, como a leptina e a adiponectina (Apn), são outro dos mecanismos considerados nesta relação. Mulheres obesas apresentam caracteristicamente concentrações plasmáticas altas de leptina e estudos epidemiológicos têm sugerido fortes associações entre estes níveis e a progressão de tumores, como o da mama. Por sua vez, níveis baixos de Apn estão correlacionados a um aumentado do risco de cancro da mama em mulheres pós-menopáusias.<sup>6</sup>

Para além da obesidade, será também interessante mencionar outros fatores modificáveis como a dieta e o exercício físico, pilares para o controlo do peso e associados a menor risco

de incidência da doença. Complementando, mencionarei algumas *guidelines* que têm como objetivo alterar o estilo de vida e conseqüentemente, atuar na prevenção primária do cancro da mama.

Por fim, baseando-me em estudos epidemiológicos e de investigação, relaciono os estilos de vida entre o ocidente e o oriente, salientando as principais diferenças na dieta, exercício físico e consumo de álcool, e como isso pode alterar as taxas de incidência desta neoplasia.

Assim, o objetivo principal deste trabalho é rever e apresentar, de forma sistemática os principais mecanismos fisiopatológicos subjacentes à relação entre obesidade e cancro da mama. Outra meta será demonstrar como os estilos de vida, que diferem tanto entre diferentes regiões do mundo, podem explicar as diferentes taxas de incidência encontradas e como a modificação destes pode ser implementada como prevenção primária da neoplasia.

## 1.1 Significado e prevalência da Obesidade

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) a obesidade é definida como uma doença em que existe “uma acumulação anormal ou excessiva de gordura corporal que pode atingir graus que prejudicam a saúde”.<sup>9</sup> O índice mais simples e mais comumente utilizado para classificar um adulto como obeso ou com excesso de peso é o Índice de Massa Corporal (IMC).<sup>9</sup> Este corresponde ao peso do indivíduo em quilogramas (Kg) dividido pela sua altura, em metros, ao quadrado ( $\text{Kg}/\text{m}^2$ ). Em termos epidemiológicos, considera-se uma pessoa com excesso de peso se o IMC for superior ou igual a  $25 \text{ Kg}/\text{m}^2$  e como obesa se superior ou igual a  $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ , independentemente do sexo ou da idade.<sup>9</sup>

A causa fundamental para excesso de gordura resulta do desequilíbrio energético contínuo, em que a ingestão de calorias supera o dispêndio destas. Em termos globais têm-se assistido ao aumento de dietas hiperenergéticas, ricas em lípidos e hidratos de carbono, associado a um aumento do sedentarismo e inatividade física.<sup>9</sup> Este estilo de vida predispõe ao excesso de peso e a perpetuação deste desequilíbrio, torna a obesidade uma doença crónica, já mencionada como a “epidemia global do século XXI”.

Conforme os dados obtidos pela OMS, desde 1980 até 2014, a prevalência mundial da obesidade aumentou mais do dobro, sendo que, de toda a população adulta cerca de 13% eram obesos em 2014.<sup>9</sup>

Em 2005 foi publicado um estudo do contexto epidemiológico de Portugal, tendo escrito que na população portuguesa, a prevalência média de obesos é de 14,2% e 39,4% têm excesso de peso.<sup>10</sup>

---

A elevada prevalência da obesidade e a sua taxa de crescimento anual, associadas a morbidade e mortalidade elevadas, tornam esta condição, um importante problema de saúde pública em Portugal. Com o intuito de o minorizar, criou-se um Programa Nacional de Combate à Obesidade, com ação multidisciplinar desde o nível individual até ao comunitário.<sup>11</sup>

A obesidade está associada a vários problemas de saúde, tais como insulinoresistência, Diabetes tipo 2, doenças cardiovasculares<sup>12</sup> e alguns cancros, entre estes o cancro da mama. Nestes últimos, desempenha um papel significativo não só no desenvolvimento mas, também, na sobrevivência do cancro. Existem cada vez mais evidências que com a obesidade há um aumento do risco da mortalidade pelo cancro da mama em aproximadamente 30%.<sup>13</sup>

Devido a estas evidências, o controlo de peso é um elemento chave na prevenção primária e secundária do cancro da mama.<sup>13</sup> Sendo um fator de risco modificável, devem ser criadas estratégias de intervenção que ajudem a reduzir a incidência e mortalidade do cancro.<sup>14</sup>

## **2. Tecido adiposo como órgão endócrino**

Há mais de 50 anos pensava-se que o tecido adiposo tinha apenas a função de reservatório de energia<sup>15</sup>, sobre a forma de ácidos gordos, capaz de expandir e acomodar o aumento dos lípidos através da hipertrofia dos adipócitos existentes e iniciando a diferenciação de pré-adipócitos.<sup>16</sup>

Desde então, têm sido realizados diversos estudos sobre a biologia e a bioquímica deste tecido conjuntivo, que provaram que para além do papel clássico de “fonte de combustível” do nosso

---

corpo, é também um órgão complexo, essencial e altamente ativo com ação metabólica e endócrina.<sup>15</sup> Este novo conceito surgiu a partir de 1994, após a descoberta e caracterização da leptina.<sup>15</sup>

O tecido adiposo é um conjunto de componentes onde, para além dos adipócitos, encontramos matriz extracelular, tecido nervoso, estroma vascular e células imunes.<sup>15</sup> Além de integrar sinais endócrinos aferentes, expressa e secreta vários peptídeos bioativos, denominados “adipocinas”, que atuam localmente ou à distância através da sua ação autócrina, parácrina e endócrina.<sup>15,16</sup>

Encontramos portanto uma rede complexa de processos biológicos onde participam várias substâncias produzidas, tais como o controlo da ingestão de alimentos (leptina, angiotensina), o controlo da sensibilidade da insulina e mediadores dos processos inflamatórios (adiponectina, factor de necrose tumoral- TNF $\alpha$ ; interleucina-6 – IL-6; resistina, visfatina, entre outros) e vias (inibidor do ativador do plasminogénio-1 (PAI-1) e *acylation stimulating protein* (ASP) por exemplo.<sup>17</sup> O tecido adiposo é também um lugar importante do metabolismo de síntese de esteróides sexuais e glucocorticoides.<sup>15</sup>

Como estas substâncias têm o poder de modular processos metabólicos e inflamatórios, acabam por participar na fisiopatologia de várias doenças associadas à obesidade.<sup>15</sup> Mais recentemente, foi revelado que os macrófagos residentes no tecido adiposo são parte importante da função secretória de citocinas, como o TNF $\alpha$  e IL-6, que estão presentes em níveis elevados na obesidade, sugerindo que esta leva a um estado inflamatório crónico de baixo grau associado ao desenvolvimento de insulinoresistência e diabetes.<sup>12</sup>

### 3. Mecanismos Biológicos Considerados

Várias hipóteses têm sido propostas para explicar a associação da obesidade com o cancro da mama. Uma hipótese é que a obesidade, associada a síndrome metabólico, resulta num aumento de insulina e de IGF circulantes, conhecidos mitogénicos.<sup>18</sup> Outro facto que pode estar relacionado são as adipocinas (leptina e adiponectina), ambas participantes do metabolismo energético do nosso organismo, geralmente a primeira encontra-se aumentada e a segunda diminuída na obesidade.<sup>6</sup> Será importante mencionar outro pressuposto do cancro da mama, em que existe uma relação entre obesidade e cancro da mama na pós-menopausa, devido ao aumento dos níveis de estrogénios circulantes derivados da aromatização periférica dos androgénios no tecido adiposo.<sup>18</sup>

Uma nova explicação refere que os adipócitos e a sua função autócrina, parácrina e endócrina são o “centro do palco”.<sup>18</sup> É de salientar que os adipócitos correspondem à maior parte da constituição da mama e a contagem das células epiteliais rondam só cerca de 10%.<sup>18</sup>

#### 3.1 Insulina e IGF-1

A obesidade, em particular com aumento da adiposidade visceral, pode causar hiperinsulinémia, insulinoresistência e dislipidémia.<sup>19</sup> Consequentemente, esta hiperinsulinémia aumenta a expressão do recetor da GH (*Growth Hormone*) no fígado, estimulando o aumento dos níveis circulantes de IGF-1, que exercem um grande efeito mitogénico sobre as células tumorais.<sup>19</sup>

O recetor do IGF-1 encontra-se sobrexpresso em alguns tumores como o cancro da mama. Acredita-se que, a via insulina-IGF-1 é capaz de ativar várias vias de sinalização intracelulares, incluindo *mitogen activated protein kinase* (MAPK) e fosfotidil-inositol-3-cinase (PI3K), inibindo a apoptose e estimulando a proliferação de células que permitem o crescimento do tumor.<sup>20</sup> Outro mecanismo em que a insulina pode ajudar no desenvolvimento do cancro da mama é o aumento dos níveis de estradiol e de testosterona biodisponíveis devido à diminuição da síntese hepática de globulina ligadora de hormonas sexuais (SHBG).<sup>21</sup> Estudos clínicos evidenciaram que níveis aumentados de IGF-1 apresentam um risco acrescido para alguns tipos de tumores, incluindo o cancro da mama em mulheres após a menopausa.<sup>22</sup> Também a DM2 (Diabetes Mellitus tipo 2) associada a insulinoresistência são fatores de risco para cancro da mama. Crê-se que este conjunto da via insulina-IGF-1 desempenha um papel fulcral na carcinogénese e é considerado um dos mecanismos envolvidos com maior ligação entre obesidade e cancro.<sup>22</sup>

### **3.2 Adipocinas: Adiponectina e Leptina**

As adipocinas são um conjunto de hormonas e citocinas produzidas pelo tecido adiposo e uma alteração dos seus valores sanguíneos pode estar diretamente implicada à carcinogénese associada à obesidade.

## **Adiponectina**

A adiponectina, uma proteína de 244 aminoácidos, maioritariamente produzida pelos adipócitos, é considerada uma hormona protetora pois desempenha um papel fundamental na actividade insulino-sensibilizante, anti-inflamatória e anti-aterogénica.<sup>23</sup>

O seu papel na etiologia do cancro ainda não está totalmente esclarecido. Alguns estudos indicam a hipótese de que esta proteína possa ser um fator protector contra o cancro da mama, contudo ainda não existem estudos suficientes que comprovem esta hipótese.<sup>23</sup>

Hipoadiponectinémia, causada por fatores genéticos ou ambientais, tais como obesidade e dieta<sup>24</sup>, para além de estar associada com a insulino-resistência, a DM2, a aterosclerose, e a doença cardíaca coronária<sup>23</sup>, foi também demonstrado em estudos que, in vivo os seus níveis estão inversamente relacionados com o risco de tumores malignos, como o cancro da mama na pós-menopausa entre outros tumores.<sup>24</sup> Esta adipocina é considerada por alguns, como um mediador chave no desenvolvimento e progressão de vários tipos de cancros associados à obesidade.<sup>23</sup>

Baixas concentrações de adiponectina estão também associadas com a presença de metástases em gânglios linfáticos e com o aumento da mortalidade em mulheres com cancro da mama.<sup>24</sup>

Os níveis circulantes de adiponectina encontram-se inversamente relacionados com o IMC, a gordura visceral e a insulino-resistência.<sup>25</sup> A perda ponderal resulta, normalmente, num aumento dos níveis plasmáticos de adiponectina, melhorando, em consequência, a sensibilidade à insulina.<sup>25</sup>

## Leptina

A leptina, uma hormona pleiotrópica com 167 aminoácidos, essencialmente produzida no tecido adiposo, regula o balanço energético através da diminuição do apetite e do aumento do metabolismo basal, e tem também um papel na regulação da imunidade, da inflamação, da hematopoiese e da diferenciação e proliferação celular.<sup>19</sup> No entanto, estudos recentes indicam que a leptina pode também ser sintetizada noutros tecidos como a placenta, os ovários, o músculo-esquelético, o estômago, a glândula pituitária e o fígado.<sup>25</sup>

Os níveis de leptina plasmática são diretamente proporcionais à adiposidade corporal.<sup>21</sup> Pacientes obesos, com insulinoresistência e síndrome metabólica, desenvolvem resistência à leptina, reduzindo os efeitos biológicos desta, e apresentam uma hiperleptinémia.<sup>19</sup>

Níveis aumentados de leptina têm uma associação com alguns cancros como o da próstata, do cólon, da mama e do endométrio.<sup>21</sup> Na maioria dos casos de carcinoma da mama, a leptina foi encontrada sobre-expressa.<sup>21</sup>

Esta adipocina tem demonstrado efeitos estimulantes sobre as células tumorais através de dois mecanismos. Pode atuar diretamente sobre as células tumorais, estimulando vias de sinalização a partir dos recetores, e levando ao crescimento, migração e invasão celular tumoral.<sup>19</sup> Outra hipótese, demonstrada em estudos *in vitro*, sugere que por meio da amplificação da sinalização ER $\alpha$  (*Estrogen Receptor Alpha*), existe um crescimento e progressão de tumores hormono-dependentes e a estimulação da transcrição da aromatase que resulta num aumento da síntese de estrogénio.<sup>19</sup>

A leptina, pelos seus efeitos na proliferação celular cancerígena, pode servir como uma ponte no esclarecimento desta relação obesidade-cancro da mama.<sup>21</sup> Apesar de vários autores

---

mostrarem que a leptina induz a proliferação de células tumorais. Existem, contudo, alguns estudos que relatam resultados inconsistentes e contraditórios relativamente a esta associação; é portanto necessário continuar com a pesquisa de forma que as implicações fisiopatológicas da leptina no cancro sejam completamente esclarecidas.<sup>19,21</sup>

### 3.3 Hormonas Esteróides

Os estrogénios são essenciais para o desenvolvimento mamário normal e o crescimento ductal e desempenham um papel central no crescimento e progressão do cancro da mama.<sup>18</sup> Em mulheres obesas na pós-menopausa, o tecido adiposo da mama, do abdómen, das coxas e das nádegas são os principais locais de síntese de estrogénios, com níveis de aromatase diretamente proporcionais à idade e ao IMC.<sup>18</sup>

O impacto da adiposidade sobre a síntese e biodisponibilidade de esteróides sexuais endógenos é crucial para compreender o aumento do risco de cancro da mama na pós-menopausa em mulheres obesas.<sup>22</sup> Na obesidade verifica-se um aumento da conversão periférica de precursores androgénicos para estradiol, pela aromatase do tecido adiposo, elevando os níveis de estradiol biodisponível.<sup>22</sup>

Por outro lado, o incremento dos níveis séricos de insulina e IGF-1, como resultado da disfunção do tecido adiposo, pode resultar no aumento da síntese de androgénio pelo ovário e redução da síntese hepática da *sexual hormone binding globulin* (SHBG), o que leva a um aumento dos níveis de estradiol biodisponível.<sup>6,22</sup>

---

O IGF-1 e o estradiol juntos aumentam a ativação da transcrição do ER $\alpha$  para níveis maiores dos que os observados separadamente, o que sugere a sua capacidade sinérgica de ativação das vias de sinalização intracelulares (MAPK e PI3K).<sup>18</sup> A insulina permite o aumento da proliferação celular, mas apenas as do cancro de mama ER-positivo.<sup>18</sup>

Outros fatores, tais como o fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) e interleucina 6 (IL-6), que são também secretados pelos adipócitos, atuam autocrina ou paracrinamente para estimular a produção de aromatase.<sup>18</sup>

Os níveis de estrogénio locais nos tumores da mama são 10 vezes superiores aos níveis plasmáticos em mulheres na pós-menopausa.<sup>18</sup> A exposição ao estrogénio e/ou um aumento na expressão dos recetores de estrogénio (ER) nas células epiteliais mamárias, aumenta o risco de cancro da mama.<sup>18</sup>

Há evidência que os níveis circulantes de estrogénio estão fortemente relacionados com a obesidade em mulheres pós-menopáusicas, embora esta relação não seja comum em mulheres obesas pré-menopáusicas, isto porque as primeiras têm maior produção de estrogénios e o cancro da mama é mais frequentemente ER-positivo.<sup>18</sup> É importante ressaltar que inibidores da aromatase são atualmente recomendados para uso em mulheres na pós-menopausa com cancro da mama hormono-dependente.<sup>21</sup>

Em mulheres pré-menopáusicas, o aumento do IMC pode ter um efeito protector no desenvolvimento do cancro da mama, presumivelmente, devido ao aumento de ciclos menstruais anovulatórios, resultando numa diminuição de circulação de hormonas sexuais.<sup>21</sup>

### 3.4 Inflamação

A relação entre obesidade e inflamação, assim como inflamação crónica e cancro, são reconhecidas no envolvimento da promoção e progressão cancerígena.<sup>22</sup>

A ativação de adipocitocinas pró-inflamatórias e a supressão de adipocitocinas anti-inflamatórias como a adiponectina, aumenta a síntese hepática de proteínas de fase aguda (como PCR- Proteína C Reativa), estabelecendo um estado inflamatório sistémico que promove a carcinogénese.<sup>19</sup>

Na obesidade encontramos tipicamente um estado de inflamação crónico de baixo grau, havendo um aumento para o dobro ou triplo dos níveis sistémicos de citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$ , IL-6 e da PCR).<sup>6</sup> Estas citocinas são excretadas pelo tecido adiposo disfuncional ou por células imunitárias como os macrófagos.<sup>6</sup>

A perda de peso leva a uma diminuição dos níveis séricos de PCR, enquanto o ganho de peso leva a um aumento. Níveis séricos elevados de PCR estão correlacionados com um aumento do risco de cancro.<sup>22</sup>

O TNF- $\alpha$  desempenha um papel vital nas respostas adaptativas do sistema imunitário e de outros sistemas de órgãos. É um fator derivado de macrófagos, e está envolvido na carcinogénese e progressão do cancro, pelo seu papel na regulação da apoptose.<sup>22</sup> Uma variedade de células tumorais que produzem TNF- $\alpha$ .<sup>22</sup> Quando se liga ao seu recetor primário (TNF-R1- *Tumor necrosis factor receptor 1*), culmina com a ativação de várias vias de transdução intracelular que, por sua vez, conduz à ativação do fator nuclear NF- $\kappa$ B. Isto ativa vários reguladores negativos da apoptose, que promovem a sobrevivência celular.<sup>22</sup>

---

Sob condições fisiológicas, a IL-6 tem um papel essencial na resposta inflamatória aguda e na maturação de células B.<sup>22</sup> Na obesidade encontram-se níveis sistémicos de IL-6 elevados e, semelhante ao TNF- $\alpha$ , estão correlacionados com o número total de mortes por cancro e com o aumento do risco de lesões precursoras.<sup>22</sup> Os efeitos sobre a proliferação e sobrevivência celular são mediados através da via ativador da transcrição e transdutor de sinal da cinase Janus (JAK-STAT3).<sup>22</sup>

A inflamação induzida pela obesidade envolve outros componentes que podem contribuir para o desenvolvimento de cancro, tais como as metaloproteinases de matriz (MMPs), que através da degradação da matriz extracelular, promovem a invasão e metástases.<sup>22</sup> Os níveis de MMPs na obesidade podem representar uma potencial ligação molecular entre obesidade e cancro.<sup>22</sup>

### **3.5 Stress Oxidativo**

O stress oxidativo, como parte da inflamação crónica e comumente aumentado na obesidade, pode criar um microambiente favorável ao desenvolvimento do cancro.<sup>22</sup>

O stress oxidativo é definido como um desequilíbrio entre a produção de radicais livres, as espécies reativas de oxigénio (ERO), e a sua eliminação por mecanismos de proteção, os anti-oxidantes.<sup>26</sup> A glutatona (GSH) é o maior anti-oxidante endógeno produzido pelas células, sendo que para além deste existem muitos mais, com origem endógena ou exógena.<sup>26</sup>

Estes radicais livres, altamente reativos, são criados pela redução incompleta do oxigénio.<sup>6</sup> Este desequilíbrio, onde as ERO são produzidas durante um longo período de tempo, leva a

danos significativos na estrutura e função celular e ainda à indução de mutações somáticas, com potencial impacto sobre todo o organismo.<sup>26</sup> Este efeito é importante na iniciação e progressão do cancro da mama.<sup>27</sup>

O cancro é um processo definido por pelo menos três etapas: iniciação, promoção e progressão. O stress oxidativo interage com todas estas três fases. Durante a fase de iniciação, produzem danos no DNA através da introdução de mutações genéticas e alterações estruturais. Na fase de promoção, podem contribuir para a expressão anormal de genes, para o bloqueio da intercomunicação celular, e a modificação de sistemas de sinalização celular, resultando num aumento da proliferação celular ou numa diminuição da apoptose.<sup>26</sup>

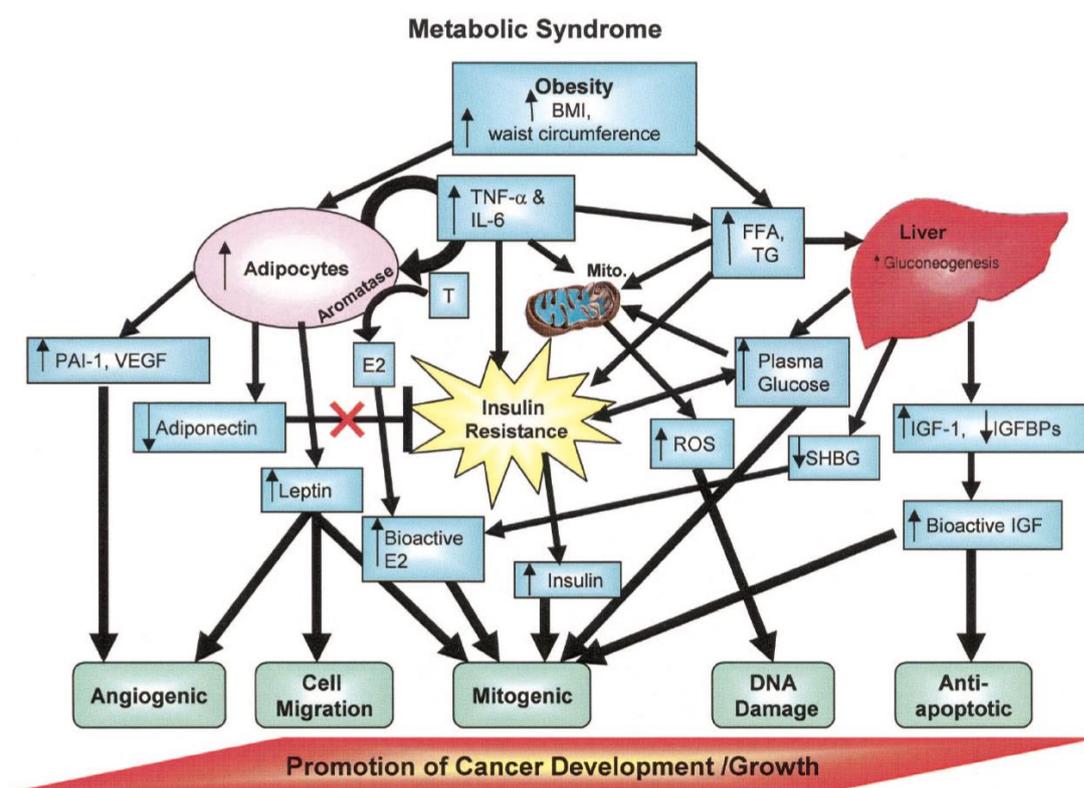


Figura 1- Resumo dos mecanismos que relacionam a obesidade com o desenvolvimento de cancro<sup>21</sup>

---

#### 4. Incidência e Estilos de vida Ocidentais vs. Orientais

O cancro da mama é o tumor maligno mais comum na mulher, no mundo. Em 2012, foram diagnosticados 1,7 milhões de novos casos de cancro e 6,3 milhões de sobreviventes diagnosticadas nos últimos 5 anos. Desde 2008 notou-se um aumento de mais de 20% na incidência e de 14% na mortalidade. De 184 países, 140 demonstraram que esta malignidade também é a causa mais comum de mortalidade (522 000 mortes em 2012) e a mais frequentemente diagnosticada em mulheres.<sup>28</sup>

O cancro da mama é mais comumente diagnosticado em países desenvolvidos, porém tem-se verificado um aumento da incidência em países economicamente em desenvolvimento. Apesar de, a incidência permanecer mais elevada em regiões desenvolvidas, a mortalidade é bem superior nos países em desenvolvimento, principalmente, devido às desigualdades económicas entre estes, onde existe menor deteção precoce, menor facilidade de acesso à saúde e tratamento e onde ainda não chegaram os avanços clínicos e científicos de combate da doença.<sup>28</sup>

Há algumas décadas atrás, esta situação não se observava. Então o que aconteceu? O aumento da incidência nas regiões em desenvolvimento pode ser explicado através do crescimento social e económico, que provocaram uma mudança no estilo de vida das pessoas. Esta aquisição de hábitos, chamada por muitos de “*Westernization/ Occidentalization*” tem aumentado o número de casos de cancro da mama associado a fatores de risco reprodutivos, dietéticos e hormonais.<sup>28</sup>

---

Segundo uma notícia publicada pelo *News Medical, Life Science & Medicine (Breast Cancer Epidemiology 2013)* em 12 regiões do mundo, as taxas anuais de incidência por cada 100 000 mulheres foram as seguintes<sup>29</sup>:

- América do Norte - 90 por 100.000
- Europa Ocidental - 78 por 100.000
- Oceânia - 74 por 100.000
- Norte da Europa - 73 por 100.000
- Sul da Europa - 56 por 100.000
- Europa Oriental - 49 por 100.000
- América Central e do Sul - 42 por 100.000
- Norte de África - 28 por 100.000
- Ásia Ocidental - 28 por 100.000
- Sudeste Asiático - 26 por 100.000
- Sul da Ásia Central - 22 por 100.000
- África Subsaariana - 22 por 100.000
- Ásia Oriental - 18 por 100.000

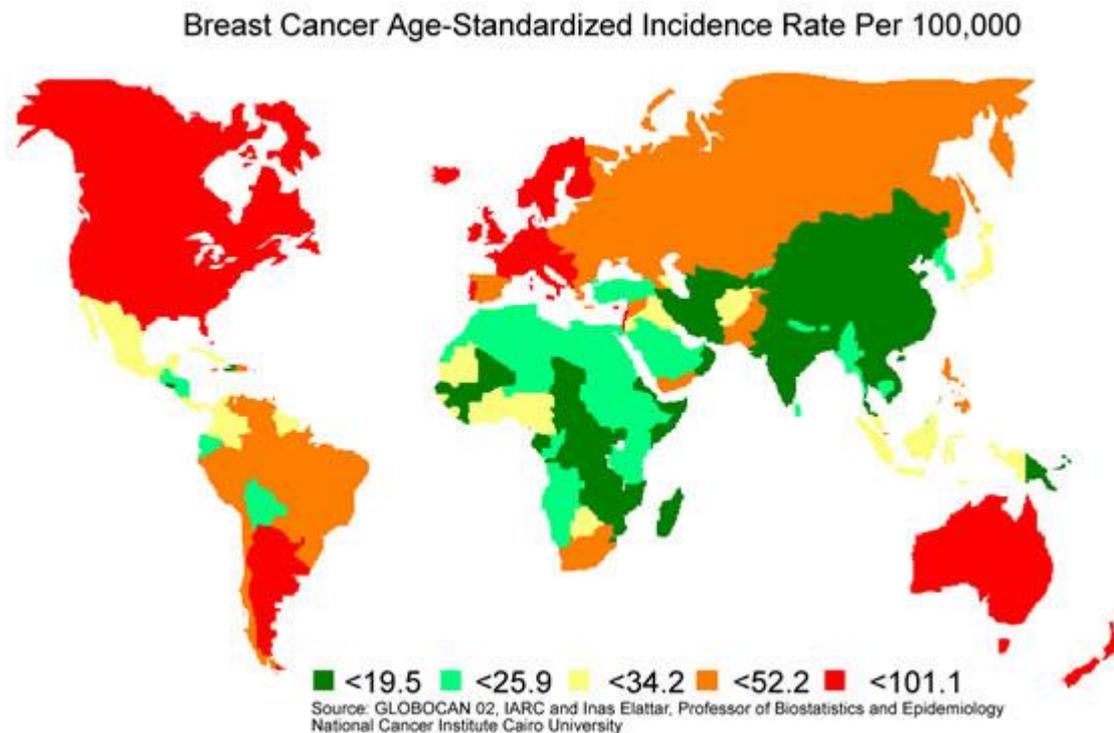


Figura 2 - Taxas anuais de incidência por cada 100 000 mulheres, padronizadas pela idade.<sup>29</sup>

Nos últimos 30 anos, numerosos estudos têm investigado a associação entre estilos de vida e o cancro da mama, evidenciando os efeitos indiretos de cada um.

Estamos perante uma doença que é causada por múltiplos defeitos genéticos, onde fatores ambientais e de estilo de vida podem ser realçados (dieta, actividade física, obesidade, consumo de álcool, entre outros).<sup>30</sup>

A diferença notável das taxas de incidência entre os países ocidentais e orientais indica que há uma provável associação com os estilos de vida, mas também outros fatores independentes como os ambientais e os económicos.<sup>30</sup>

#### 4.1 Alimentação

Devido à variação das taxas de cancro pelo mundo, muitos estudos têm sido realizados no âmbito da descoberta de fatores de risco alimentares e da associação do cancro da mama com dietas de diferentes geografias e como essas podem estar relacionadas com o desenvolvimento do cancro.<sup>30</sup>

Em países ocidentais, estimou-se que cerca de 30% dos cancros eram devido a fatores dietéticos, enquanto em países em desenvolvimento seria uma percentagem menor, por volta dos 20%. Descobrir os efeitos da dieta no cancro e o porquê da variância internacional das taxas de incidência é um importante problema a solucionar em termos de saúde pública, pois poderá ser um método de prevenção onde actuar.<sup>31</sup>

Em 1970 notou-se, que os países desenvolvidos tinham como habitual dieta, um alto consumo de produtos de origem animal, de gordura e açúcar e altas taxas de incidência de cancro colo-rectal, da mama e próstata. Em comparação com as regiões em desenvolvimento, cujo regime alimentar é composto por um ou dois produtos ricos em amido, baixa ingestão de alimentos de origem animal, de gordura e açúcar. Notou-se uma baixa incidência dos cancros “ocidentais”, havendo outros mais comuns como o do esófago, estômago e fígado.<sup>31,32</sup>

Outros estudos demonstraram que estas taxas se alteram com frequência quando há migração de um país para outro e mesmo ao longo do tempo no mesmo país.<sup>31</sup>

Numa revisão sistemática e meta-análise, baseada em 16 estudos (entre 2001-2009), quando comparado o padrão alimentar de mulheres entre uma alimentação saudável vs. não saudável, relatou-se uma diminuição de 11% do risco perante dietas mais prudentes (ricas em fruta, vegetais, carne de aves, peixe, lacticínios magros e grãos integrais). Os mesmos autores não

---

encontraram uma diferença no risco entre os maiores e os menores consumidores de dietas ocidentais.<sup>33</sup>

Existem muitas inconsistências em estudos anteriores em relação aos padrões alimentares, um exemplo é o estudo conduzido por *Buck et al.* (2011) entre mulheres alemãs (2,884 casos e 5,509 controlos), onde ambos os tipos de dietas, saudável e não saudável, não se encontram associadas a risco de cancro da mama.<sup>34</sup>

A hipótese de que um consumo elevado de gordura pode aumentar o risco de cancro da mama, já foi proposta em diversas ocasiões e é derivada de estudos ecológicos onde se verificou que um alto consumo de gordura *per capita* correlaciona-se com altas taxas de mortalidade por esta neoplasia. Contudo, esta associação pode ser confundida com outras variáveis que diferem de país para país, incluindo outros aspetos da dieta, balanço energético e condições reprodutoras.<sup>35</sup> Muitos estudos têm sido realizados neste âmbito mas continua a haver muita controvérsia. Uma modesta relação direta foi encontrada numa meta-análise incluindo praticamente estudos casos-controlo, onde o risco de cancro da mama era ligeiramente superior nos altos consumidores de gordura em comparação com os baixos consumidores (RR=1.13, 95%CI=1.03-1.25).<sup>36</sup> Contudo, resultados de estudos prospetivos não suportaram esta conclusão.

Um grande consumo de hidratos de carbono acompanha-se de respostas metabólicas adversas, em parte, mediadas pela via insulina-IGF. Mulheres diabéticas tipo 2 (insulino-resistentes) expostas cronicamente a hiperinsulinémia, têm um risco aumentado de 10-20%. O índice glicémico tem sido positivamente associado com o risco em alguns estudos casos-controlo,

---

contudo nenhuma correlação foi obtida em estudos prospetivos baseados na dieta durante a vida adulta.<sup>35</sup>

Numa revisão por *Krunk* (2014), foram compiladas evidências de 11 estudos prospetivos sobre a relação entre o risco do cancro da mama com a gordura total e saturada consumida na dieta na vida adulta, concluindo que esta, juntamente com o excesso de calorias e a falta de actividade física, podem ser um importante fator de risco nas mulheres pós-menopáusicas. Em 7 destes estudos também não se observou associação entre hidratos de carbono e o risco.<sup>30</sup>

Mais recentemente, foi publicado um estudo prospetivo com 337 327 mulheres de 10 países europeus durante 11,5 anos, entre os quais 10 062 eram casos de cancro da mama, onde se demonstrou que, a ingestão elevada de gordura total e saturada estava ligada a um maior risco de cancro ER+/PR+.<sup>37</sup>

Um estudo caso-controlo realizado na Malásia (com 382 casos de cancro e 382 casos controlo) relatou que o risco de cancro na pré e pós-menopausa não aumentava significativamente com um grande consumo de gordura total e de subtipos de gordura.<sup>38</sup>

Num estudo prospetivo sueco, foi encontrada uma relação inversa entre a alta ingestão de fibras e o risco de cancro na pós-menopausa (RR = 0.58; 95% CI, 0.40-0.84 altos vs. baixos consumidores de fibras), todavia em outras investigações prospetivas esta associação foi nula.<sup>35</sup>

A partir de uma análise de 8 estudos coorte com 351 041 mulheres norte americanas e europeias ocidentais, entre as quais 7379 foram diagnosticadas com carcinoma invasivo, não foi estabelecida nenhuma associação positiva entre o total de carnes ingeridas (carnes

---

vermelhas ou de aves) ou o total de laticínios (líquidos ou sólidos) com o risco de neoplasia.<sup>39</sup>

Por outro lado, foi observado uma correlação positiva entre o consumo aumentado de carnes vermelhas e o risco em mulheres uruguaianas na pré-menopausa (OR=2.20, 95%CI=1.35-3.60), o mesmo se verificou para alimentos fritos (OR=1.79, 95%CI=1.12-2.84). Neste mesmo estudo, observou-se que, o alto consumo de produtos de origem vegetal apresentava um efeito protector contra o cancro (OR=0.41, 95%CI=0.25-0.65).<sup>40</sup>

Tradicionalmente, os países asiáticos apresentam um alto consumo de produtos de soja e uma baixa incidência de cancros da mama. A soja tem sido extensamente estudada nos últimos anos, com a esperança de ser um fator protector. Foi publicado recentemente um artigo de revisão e meta-análise de 31 estudos, realizados durante o período de 1987-2013 na China (9 299 casos e 11 413 controlos) onde se consideram potenciais correlações entre soja, fruta, vegetais e gordura e o risco de carcinoma da mama. O consumo de soja e frutas foi associado a uma diminuição do risco de 35% (OR=0.65, 95%CI=0.43-0.99) e de 34% (OR=0.66, 95%CI=0.47-0.91), respetivamente. Contrariamente, a alta ingestão de gordura evidenciou um aumento significativo do risco (OR=1.36, 95%CI=1.13-1.63) e o consumo de vegetais não mostrou uma associação significativa.<sup>41</sup>

*Zhu et al.* (2011) evidenciou uma redução do risco de 58% para altos consumidores de soja em comparação com baixos consumidores (OR=0.42, 95% CI=0.22-0.80). Esta associação inversa entre a ingestão de soja foi estaticamente relevante entre as mulheres pós-

menopáusicas. Relativamente ao subtipo molecular, comprovou-se uma redução do risco para os ER+/PR+, entre os grandes consumidores de soja.<sup>42</sup>

Num estudo caso-controlo conduzido por *Zhang et al.* (2011), encontrou uma redução de 74% do risco em mulheres que apresentavam um padrão alimentar de vegetais, frutas, soja, leite, carne de aves e peixe (OR=0.26, 95%CI=0.17-0.42).<sup>43</sup> Recentemente na Polónia outro estudo apresentou uma diminuição significativa do risco, em mulheres com pouca actividade física, com o consumo de vegetais e fruta (63% e 53% respetivamente). Mulheres praticantes de exercício físico regular também demonstraram um efeito benéfico destes alimentos.<sup>44</sup>

Também o chá verde tem suscitado muito interesse entre os investigadores pelas suas características anti-oxidativas. Numa meta-análise de 31 estudos em mulheres chinesas (13,204 casos e 87,248 controlos) observou-se que as que bebiam chá regularmente apresentavam um risco inferior de 21%.<sup>45</sup> Num estudo caso-controlo de base populacional, realizado nos Estados Unidos, com a participação de 5 082 mulheres com carcinoma da mama (idades entre os 20 e os 74 anos) e 4 501 controlos, foi avaliado o consumo de chá nos últimos cinco anos. Uma relação inversa foi encontrada nas mulheres com menos de 50 anos, sendo que o consumo de 3 ou mais chávenas de chá por dia equivalia a uma redução de 37% do risco quando comparado com mulheres não consumidoras de chá (OR=0.63; 95%CI=0.44-0.89).<sup>46</sup>

## 4.2 Obesidade e Sedentarismo

O sedentarismo está a aumentar em proporções graves em todo o mundo, e é considerado um grande problema de saúde pública do século 21.<sup>30</sup> Dados epidemiológicos mostram que existe

---

uma relação benéfica entre a actividade física e o risco de cancro da mama, que varia consoante o IMC. Para mulheres que apresentam um alto nível de exercício físico, com um IMC <22kg/m<sup>2</sup> vê-se uma diminuição do risco de 27%, para aquelas com IMC ≥25kg/m<sup>2</sup> de 18% e aquelas com IMC ≥30kg/m<sup>2</sup>, menos de 1%, quando comparado com mulheres pouco activas.<sup>30</sup>

Neste contexto, muitos estudos confirmam que a actividade física tem um efeito primário no peso corporal e, secundário, no perímetro abdominal e no metabolismo da glicose.<sup>30</sup> Exercitar o corpo ajuda na desintoxicação de carcinogéneos químicos e ERO originados pela exposição à poluição ambiental, que podem provocar lesões no DNA. Portanto, uma pessoa sedentária tem menor protecção contra a iniciação e promoção da carcinogénese.<sup>30</sup>

Actualmente apurou-se que os países em desenvolvimento têm experienciado um aumento do número de indivíduos com excesso de peso e obesos, e que esta situação se agravará nas próximas décadas.<sup>47</sup>

Nos Estados Unidos, existe uma grande diferença nas taxas de incidência de neoplasia da mama e da prevalência de obesidade entre grupos etnicamente diferentes. A incidência é maior para mulheres de raça branca não-hispânica, enquanto as menores taxas são encontradas entre as Américo-Asiáticas.<sup>47</sup> Também a distribuição dos subtipos histológicos variam consoante o grupo étnico/racial. Como exemplo, nas afro-americanas e nas hispânicas, o tumor é mais frequentemente ER- e triplo-negativo que em mulheres de raça branca não-hispânica. A obesidade, principalmente estudada em mulheres de raça branca não-hispânica, tem uma associação bem mais forte com o risco de cancro do tipo ER+/PR+ do que os ER-/PR-.<sup>47</sup>

---

Estudos realizados com imigrantes japoneses demonstraram que a incidência do cancro da mama aumentou de tal forma, que nos dias de hoje, chega a ser muito similar à da mulher americana. Este facto deveu-se às mudanças que foram ocorrendo através de várias gerações, em termos de estilo de vida e aumento de peso.<sup>47</sup>

Segundo a OMS, em 2008, a prevalência do excesso de peso e obesidade era muito superior nos continentes Norte e Sul-Americanos (com 62% e 26% respetivamente, para ambos os sexos) em comparação com as regiões do sudeste Asiático (com 14% e 3% respetivamente, para ambos os sexos).<sup>48</sup>

Num estudo de base populacional no Japão, onde participaram 55 537 mulheres entre os 40-69 anos, identificou-se 441 casos de cancro da mama durante um *follow-up* de 9,9 anos. Através de questionários, perguntou-se o peso e a altura de cada mulher e, no final, encontrou-se uma associação positiva entre o IMC e o cancro na pós-menopausa. Esta associação apenas se limitava a tumores ER+ (1.08; 95% CI=1.01 – 1.15).<sup>49</sup>

A partir de uma revisão de 76 estudos, 40 (53%) destes demonstravam o efeito protector da prática de exercício no risco de cancro da mama. Os autores referem também que para obter a maior redução possível do risco, a actividade física regular deve ser iniciada na adolescência e mantida na vida adulta.<sup>50</sup>

*Monninkhoff et al.* (2007), avaliando 48 estudos (19 coorte e 29 casos-controlo), evidenciaram uma associação inversa entre a actividade física (recreativa, profissional ou doméstica) e o risco na pós-menopausa, podendo variar entre 20-80% a diminuição do risco. A evidência foi muito mais forte para cancros da pós-menopausa em comparação com os na pré-menopausa,

assim como para atividades recreativas de intensidade moderada a vigorosa. Os autores notaram a existência de uma relação dose-resposta na maioria dos estudos; através de uma análise por cada hora adicional de exercício por semana, indicando uma diminuição de 6% do risco, considerando que o nível de actividade se manteria.<sup>51</sup>

Similarmente, também numa revisão de 62 estudos, 47 (76%) demonstraram que existia uma diminuição do risco com a actividade física, variando entre 25 a 30%. O efeito dose-resposta estava presente em 28 destes estudos. As diminuições de risco com mais evidência ocorreram para atividades: recreativas; durante o tempo de vida ou mais tardiamente; de alta intensidade; em mulheres pós-menopáusicas; em mulheres com IMC normal; em grupos de raça não-branca; em mulheres com tumores hormono-negativos; mulheres sem antecedentes familiares e em mulheres multíparas.<sup>52</sup>

Outra análise prospetiva (*Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort*), durante um *follow-up* de 14,2 anos, onde participaram 73 615 mulheres pós-menopáusicas, detetaram-se 4 760 casos de cancro da mama. Utilizou-se como unidade o MET (*Metabolic Equivalent of Task*), que representa uma estimativa do gasto de energia durante uma actividade específica, em comparação com o gasto de energia pelo metabolismo basal durante o repouso.<sup>53</sup> As mulheres mais ativas (> 42 MET-horas/semana) experienciaram uma diminuição do risco de 25% em comparação com as menos ativas (< 7 MET-horas/semana) (RR=0.75, 95%CI=0.63-0.89). Cerca de 47% das mulheres referiam caminhadas como única actividade recreativa, havendo uma diminuição de 14% do risco para aquelas que caminhavam  $\geq 7$  horas por semana em comparação com as que caminhavam  $\leq 3$  horas por semana (RR=0.86, 95%CI=0.75-0.98). Os autores concluem que 17h/semana de caminhada, é o ideal para manter o baixo risco, e que este facto pode ser de interesse a nível de Saúde Pública.<sup>53</sup>

---

Com base num estudo populacional caso-controlo, incluíram-se 1 095 mulheres Américo-Asiáticas (501 casos, 594 controlos) no Estado de Los Angeles. Foi estudado o papel da actividade física (recreativa-tipo, duração e frequência- e profissional) durante a vida e o risco de cancro da mama. Os resultados indicaram que uma maior duração e um maior nível de intensidade física recreativa, estava ligada a uma redução significativa do risco. Estes resultados foram adaptados conforme os fatores demográficos, a história de migração e os fatores reprodutivos. A actividade profissional também se encontrou inversamente associada ao risco, porém não foi estaticamente significativa.<sup>54</sup>

Contrariamente aos resultados apresentados, uma meta-análise recente por *Yang and Colditz* (2014) de 43 estudos prospetivos com um total de 68 936 casos de cancro entre mais de 4 milhões de mulheres, revelou que um estilo de vida sedentário aumentava o risco de cancro do cólon, endométrio e pulmão, mas não da mama.<sup>55</sup>

### **4.3 Consumo de Álcool**

Conforme os últimos dados da OMS, entre 2006-2010, registou-se um aumento da estimativa relativamente ao consumo de álcool *per capita* nas regiões do Sudeste Asiático e Pacífico Ocidental, em países como China, Índia, Vietnam, Mongólia e Filipas notou-se este aumento, enquanto que nos países ocidentais o consumo têm-se mantido estável.<sup>56</sup>

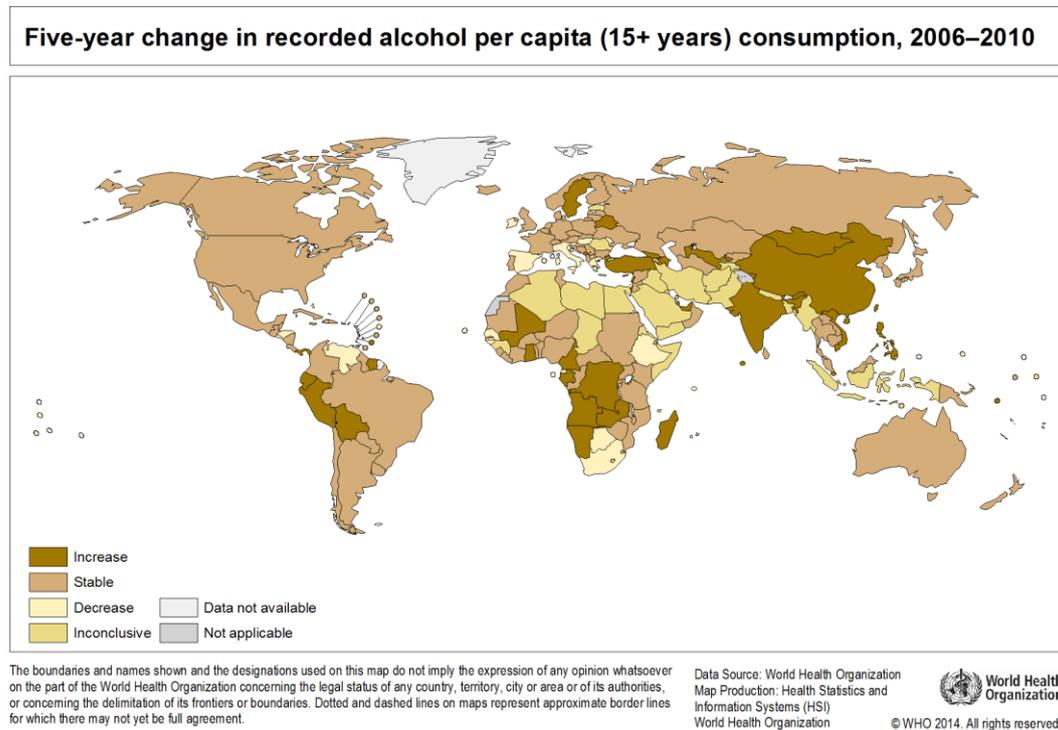


Figura 3 – Estimativas do consumo de álcool *per capita* no mundo segundo a OMS, entre 2006 e 2010<sup>56</sup>

Múltiplas investigações têm sido efetuadas com o objetivo de descobrir qual o risco do consumo de álcool na incidência do cancro da mama.

Num estudo prospetivo, realizado entre 1980 e 2008, observou-se um *follow-up* de 2,4 milhões de mulheres, onde 7690 foram diagnosticadas com cancro. Constatou-se que, o aumento do consumo do álcool estava ligado a um aumento do risco de cancro, significativamente para níveis baixos como 5-9,9 g/dia (o equivalente a 3-6 bebidas por semana). Os autores concluíram que o consumo de álcool, mesmo sendo em baixos níveis, associa-se a um aumento ligeiro do risco, sendo que, é a ingestão de álcool acumulativa durante a vida a medida mais consistente, e não a frequência do consumo.<sup>57</sup>

---

Recentemente, um estudo prospetivo abrangendo o período de 1989 até 2009, detetou que o consumo de álcool entre a menarca e a primeira gravidez elevavam 11% o risco por cada 10g/dia (RR=1.11; 95% CI=1.00-1.23), enquanto mulheres que iniciaram o consumo após a gravidez apresentavam 9% de risco por cada 10g/dia (RR=1.09; 95% CI= 0.96-1.23).<sup>58</sup>

Entre 148 030 mulheres pós-menopáusicas envolvidas no *Women's Health Initiative*, 300 foram identificadas com tumor triplo-negativo e 2 479 com tumor ER+. Estas foram seguidas durante um período de 8 anos. Neste coorte chegou-se à conclusão que, o consumo de álcool não aumentava o risco para tumores triplo-negativos. Contrariamente existia um incremento do risco para tumores ER+, em mulheres que referiam um consumo superior a 7 bebidas por semana (RR=1.26; 95% CI=1.06-1.50).<sup>59</sup>

Outra meta-análise foi conduzida com o propósito de descobrir o efeito do consumo de níveis baixos de álcool. Um consumo pesado ( $\geq 3$  bebidas por dia) está associado a um aumento de 40 a 50 % do risco de neoplasia mamária. O consumo de 1 bebida por dia aumenta o risco para 4%. Os autores referem que 5% dos cancros da mama na Europa e na América do Norte são devidos ao consumo de bebidas alcoólicas, para um total de 50 000 casos aproximadamente no mundo inteiro. Esta meta-análise concluiu que as mulheres não devem exceder a ingestão de 1 bebida por dia e, para aquelas que apresentam maior risco para o cancro da mama, devem mesmo evitar o consumo ou então este deve ser meramente ocasional.<sup>60</sup>

Um fato importante a considerar nos asiáticos é que 50% têm um défice genético de uma enzima hepática chamada aldeído-desidrogenase 2 (ALDH2), cuja função é eliminar o acetaldeído do nosso organismo, metabolito proveniente do etanol. As mulheres asiáticas

---

tendem a beber menos quantidade de álcool ou mesmo nula, considerando os efeitos secundários ao défice desta enzima. Dada esta situação, não existem muitos estudos realizados nesta região do mundo, sobre o efeito do álcool no desenvolvimento do cancro da mama.<sup>60</sup>

Porém, um estudo concretizado em Los Angeles avaliou o risco em mulheres Américo-Asiáticas. Foram observadas 4 231 mulheres deste grupo étnico (2229 casos e 2002 controlos). O consumo regular de álcool durante a vida foi superior nas mulheres nascidas nos Estados Unidos comparado com as não nascidas. Neste estudo o consumo mostrou ser um fator de risco significativo para mulheres com origem japonesa, mas não para as de origem chinesa e filipina. Como conclusão, os investigadores enfatizam a importância da modificação do estilo de vida em populações que tradicionalmente apresentavam um baixo risco para este carcinoma.<sup>61</sup>

#### **4.4 Hormonas Exógenas**

Em todo o mundo, diferentes regiões têm diferentes padrões de uso de contraceptivos. Em 2013, os métodos de curta-duração e reversíveis, como os anticoncepcionais hormonais orais ou injetáveis, eram os mais comumente usados na Europa e em África. Ao contrário, o DIU (Dispositivo Intra-Uterino) ou esterilização, métodos de longa-duração ou permanentes eram mais usados na América do Norte e Ásia. Os contraceptivos orais (CO) foram o método mais dominante em mais de 20 países.<sup>62</sup>

A descoberta dos CO permitiu diminuir o custo pessoal e social da interrupção de uma gravidez não intencional ou indesejada. Para além disso, existem benefícios para a saúde não-

---

contracetivos como o tratamento do acne e a regulação da dismenorreia. Contudo, também é importante conhecer os riscos subjacentes ao seu uso, tais como a propensão para doenças tromboembólicas e enfartes do miocárdio, que têm sido demonstradas em vários estudos.<sup>63</sup>

Outra questão importante é o uso destes em mulheres com risco elevado de cancro da mama, que apresentam uma história familiar positiva ou são portadoras de mutações genéticas (por ex.: BRCA 1/2), pois o risco seria ainda maior.<sup>63</sup>

A duração do uso ou o período de tempo desde que abandonou a terapia anticoncepcional oral podem também modificar o risco do cancro da mama.<sup>63</sup>

Uma meta análise de estudos casos-controlo estudou esta associação. O uso de CO revelou aumentar o risco de cancro na pré-menopausa (OR=1.19; 95% CI=1.09-1.29). Tanto mulheres nulíparas como múltíparas tinham um risco associado, sendo que nas primeiras a longa duração do uso não aumentou significativamente o risco (OR=1.29; 95% CI=0.85-1.96), e nas segundas a correlação foi superior quando o uso ocorreu antes da primeira gravidez de termo (OR=1.44; 95% CI=1.28-1.62) em comparação com o pós-gravidez. Para além disso, nas múltíparas verificou-se que o risco era maior quando os CO foram usados por períodos superiores ou iguais a 4 anos antes da primeira gravidez (OR=1.52; 95% CI=1.26-1.82).<sup>64</sup>

*Hunter et al* (2010), num estudo prospetivo seguiu um total de 1 246 967 mulheres e 1344 desenvolveram cancro invasivo da mama. Os resultados foram os seguintes: o uso de CO no passado não estava relacionado com o risco de cancro (RR=1.12;95% CI=0.95-1.33); o uso atual estava relacionado a um aumento significativo (RR=1.33; 95% CI=1.03-1.73) e a preparação trifásica com levonorgestrel foi a que apresentou o maior risco (RR=3.05; 95%

---

CI=2.00-4.66). Os autores concluíram que diferentes formulações de CO podem conduzir a diferentes riscos de cancro da mama e que deverá ser feito um controlo contínuo destas.<sup>65</sup>

Um estudo recente concluiu que o uso de CO está significativamente associado à diminuição da incidência do cancro colo-retal e do endométrio, enquanto contribuiu para o aumento da incidência do cancro da mama.<sup>63</sup>

Há mais de 50 anos que se prescreve terapia hormonal de substituição para prevenção do desconforto causado pela menopausa, assim como pelo benefício na prevenção de doenças cardíacas e osteoporose. Também é comumente utilizado no tratamento de aplasias urogenitais. Nos Estados Unidos, entre 1960 e 1970 começou a ganhar popularidade e a maioria das formulações eram constituídas apenas por estrogénio. A partir da década de 70, a monoterapia com estrogénio encontrava-se associada a um risco de hiperplasia e de cancro endometrial e, com o propósito de prevenir, foi considerado que todas as mulheres na menopausa com útero intacto deveriam fazer uma terapia combinada de estrogénio mais um progestativo.<sup>66</sup>

Ensaio clínicos e estudos epidemiológicos, convincentemente indicam que, a terapia combinada confere um maior risco para o desenvolvimento de cancro da mama do que a monoterapia com estrogénio. Diferentes progestativos têm também diferentes estruturas moleculares o que lhes permite diferir nas propriedades farmacológicas. Grandes estudos revelaram que os progestativos mais naturais (progesterona e diidroprogesterona) são os que se correlacionam com o menor risco.<sup>67</sup>

---

Aparentemente, o risco parece ser maior para mulheres magras que iniciaram o tratamento logo no começo da menopausa. Pelo contrário, mulheres obesas ou mulheres que fizeram a terapia 3-5 anos após o começo da menopausa, têm um menor risco, contudo, não esquecer que a obesidade já é por si só um pesado fator de risco.<sup>67</sup>

Desde 2002, quando foi publicado o ensaio clínico do *Women's Health Initiative* (WHI), afirmando a associação entre THS combinada e o aumento do risco de cancro da mama, houve uma diminuição drástica das vendas deste tratamento e, conseqüentemente, um ano depois foi observada uma diminuição da incidência de cancro da mama.<sup>66,68</sup>

“*The Million Women Study*” conduzido no Reino Unido em 2003 recrutou mulheres entre os 50 e os 64 anos para estudar a relação entre a terapia hormonal de substituição (THS) e o risco de cancro da mama. Demonstrou-se que, o risco de cancro era superior em mulheres com uso atual do que as que nunca utilizaram. Contudo, o uso de THS no passado (mais de 10 anos), não acarretava um aumento do risco de doença. De todas as formulações usadas (estrogénio, estrogénio + progestativo e tibolona), um aumento considerável do risco foi observado para a combinação de estrogénio e progestativo.<sup>69</sup>

Outro estudo encontrou um aumento de 10% do risco associado a cada 5 anos de uso de THS (OR=1.10; 95% CI=1.02-1.18) e este risco, era substancialmente maior na terapia contínua de substituição combinada do que a terapia de substituição com estrogénio. O grupo conclui que estes achados devem ser tomados em conta no risco-benefício nas mulheres que usam terapia hormonal de substituição combinada.<sup>70</sup>

Num ensaio clínico randomizado realizado em 2009, no grupo de estudo foram dadas por dia 0,625 mg de estrogénios equinos combinados com 2,5 mg de acetato de medroxiprogesterona

e, no grupo controlo, placebo. Averiguou-se que havia um aumento do risco com o uso de estrogénio mais progestativo que, por sua vez, diminuía marcadamente após a descontinuação da terapia.<sup>68</sup>

Um recente estudo caso-controlo entre mulheres pós-menopáusicas na França, com 739 casos e 816 controlos, observou que o risco de cancro da mama diferia consoante o tipo de progestativo utilizado nas formulações de estrogénio + progestativo. Quando utilizada progesterona natural não havia risco aparente enquanto que, com a sintética (derivado da progesterona ou progestativo derivado da testosterona) já era considerável. Também o regime contínuo mostrou maior risco que o sequencial, assim como o uso de Tibolona. As mulheres que decidiam atrasar a terapia hormonal apresentaram menor risco do que aquelas que iniciaram no começo da menopausa.<sup>66</sup>

## **5. Intervenções no estilo de vida na prevenção primária do Cancro da Mama**

Em Portugal segundo a DGS (Direção Geral de Saúde) a taxa de incidência do tumor da mama em mulheres ocupa o 1º lugar da lista, com um total de 110,12/100 000 habitantes.<sup>71</sup> De entre as causas de morte consideradas mais sensíveis à prevenção primeira e a cuidados de saúde, identificou-se em Portugal que o tumor maligno da mama feminina se encontra em 3º lugar nas causas de morte que, registam maior número de Anos de Vida Potenciais Perdidos (AVPP) por cada 100 000 habitantes.<sup>72</sup>

O risco de uma mulher vir a desenvolver cancro da mama é moldado por diversos fatores que atuam durante a sua vida. Alguns destes estão bem estabelecidos na literatura; incluem os fatores de risco reprodutivos como: menarca precoce, idade tardia do primeiro filho, nuliparidade e menopausa tardia; história familiar de cancro da mama e fatores ambientais: sedentarismo, peso excessivo/obesidade na vida adulta, exposição a radiação ionizante, ingestão de álcool, uso de terapia de substituição hormonal com combinados de estrogénio mais progesterona e o uso contraceptivos orais. Certos fatores não são passíveis de mudança, como os antecedentes familiares, enquanto outros são modificáveis.<sup>73</sup>

A principal estratégia para a prevenção do cancro da mama é através da prevenção primária e da identificação dos fatores de risco.<sup>30</sup> Existe uma forte evidência de que a prevenção primária permite diminuir a incidência, assim como, melhorar o prognóstico do cancro.<sup>74</sup>

Quando uma mulher decide adotar comportamentos saudáveis de baixo risco, dependendo do momento da vida desta, é possível prevenir entre 50-70% dos cancros da mama.<sup>75</sup>

Segundo *World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research* (WCRF/AICR), estima-se que mais de 40% dos casos de cancro da mama em mulheres pós-menopáusicas podem ser prevenidos através de modificações no estilo de vida, como a redução do sedentarismo, excesso de peso e do consumo de álcool.<sup>14</sup>

*Brinton et al*, consideram que 24% dos diagnósticos de cancro da mama ocorrem antes dos 50 anos, e que dessa forma, para diminuir a incidência deste em jovens, a prevenção deverá começar desde cedo na vida de uma mulher. Para atingir o máximo de redução na incidência, tanto em mulheres pré e pós-menopáusicas, a prevenção deve começar durante a adolescência e manter-se contínua na idade adulta.<sup>73</sup>

Na Tabela 1, exibo as *guidelines* publicadas pela *American Cancer Society* (ACS), juntamente com as recomendações de *World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research* (WCRF/AICR), utilizadas em inúmeros estudos de avaliação do risco de cancro da mama e aderência a um estilo de vida saudável.

Tabela I. Recomendações da ACS e WCRF/AICR para a prevenção do cancro.<sup>76,77</sup>

<b>Fator Modificável</b>	<b>Guideline</b>	<b>Recomendações</b>
<b>Peso (IMC)</b>	ACS: “Alcance e mantenha um peso saudável durante a vida”	IMC = 18,5 - <25 Kg/m <sup>2</sup>
	WCRF: “Seja o mais magro possível dentro da faixa normal de peso corporal”	IMC = 18,5 - <25 Kg/m <sup>2</sup>
<b>Actividade Física</b>	ACS: “Adote um estilo de vida fisicamente ativo”	≥150 min de exercício físico por semana
	WCRF: “Seja o mais fisicamente ativo no seu dia-a-dia”	≥210 min de exercício físico por semana
<b>Ingestão de carnes vermelhas e processadas</b>	ACS: “Limite o consumo de carnes vermelhas e processadas”	<500g de carne vermelha e processada por semana
	WCRF: “Limite o consumo de carnes vermelhas e evite carnes processadas ”	<500g de carne vermelha por semana; <25g de carnes processadas
<b>Ingestão de frutas e vegetais</b>	ACS: “Coma pelo menos ≥400g de frutas e vegetais por dia”	≥400g de frutas e vegetais por dia
	WCRF: “Coma principalmente comida de origem vegetal”	≥400g de frutas e vegetais + ≥25g de grãos e legumes não processados por dia
<b>Cereais integrais</b>	ACS: “Escolha cereais integrais em alternativa aos produtos com cereais refinados”	Rácio de cereais: cereais refinados >1
<b>Álcool</b>	ACS: “Se beber bebidas alcoólicas, limite o consumo”	≤1 Bebida por dia
	WCRF: “Limite o consumo de bebidas alcoólicas”	≤1 Bebida por dia
<b>Calorias</b>	WCRF: “Limite o consumo de alimentos altamente energéticos. Evite bebidas açucaradas”	Alimentos com <125 Kcal por 100g. Nenhum refrigerante ou bebidas com adição de açúcares
<b>Ingestão de Sódio (Na<sup>+</sup>)</b>	WCRF: “Limite o consumo de sal”	<2,4g por dia

---

De seguida, irei mencionar os principais fatores/estilos de vida passíveis de modificação e a razão por que devem ser alterados.

## 5.1 Controlo de Peso

Ter excesso de peso ou ser obeso após a menopausa aumento o risco de cancro da mama. A maioria dos estrogénios são produzidos pelo ovário antes da menopausa, após o início desta, os ovários perdem esta função secretora e a maior parte passa a ser sintetizado e libertado pelo tecido adiposo. Logo, será de fácil compreensão que, quanto mais adiposidade existe numa mulher na pós-menopausa, maior é o risco de desenvolver cancro da mama através de altos níveis plasmáticos de estrogénio. Para além desta hormona, também a insulina se encontra aumentada no excesso de peso, havendo um efeito sinérgico entre as duas.<sup>77</sup>

Esta associação entre peso e risco é complexa. Existe um risco maior para as mulheres que ganharam peso durante a vida adulta, em relação aquelas que sempre foram obesas desde a sua infância. Os pesquisadores acreditam também, que o excesso de gordura abdominal pode afetar mais, do que a mesma quantidade de gordura nas ancas e coxas.<sup>77</sup>

Também a WCRF/AICR estabelece como metas pessoais que desde a infância e adolescência deve-se pensar obter o mais baixo IMC, dentro dos valores normais e mantê-lo até aos 21. Depois desta idade, esse IMC deve ser mantido e deve-se evitar o ganho de peso e aumento da circunferência abdominal durante a vida adulta.<sup>76</sup>

*Renehan et al.*, estima um aumento do risco de 12% no desenvolvimento do cancro da mama na pós-menopausa, por cada aumento de 5 kg/m<sup>2</sup> no IMC.<sup>78</sup>

## 5.2 Actividade Física

Evidências crescentes têm demonstrado que a actividade física reduz o risco de cancro da mama, a única questão é o quanto é necessário para o efeito.<sup>77</sup> Alguns autores pensam que esta diminuição do risco é indireta, isto é, através da prática de exercício físico, diminuimos o excesso de peso/obesidade e obtemos uma redução do risco de cancro.<sup>30</sup>

Segundo recomendações publicadas, a ACS recomenda pelo menos 150 minutos de actividade física moderada ou o equivalente, por semana, e de preferência repartida por vários dias.<sup>77</sup> A WCRF/AICR aconselha um estilo de vida ativo, praticando pelo menos 30 min de exercício moderado por dia, equivalendo a pelo menos 210 minutos por semana e a limitação de hábitos sedentários, como ver televisão.<sup>76</sup>

A actividade física em adolescentes tem sido considerada como benéfica para a prevenção do cancro da mama na pré e pós-menopausa, mas importa referir que esta deve ser sustentada durante a vida adulta, para obter estes benefícios.<sup>73</sup> No estudo *The Nurses' Health Study II*, verificou-se uma redução de 30% do risco em mulheres que praticam altos níveis de desporto durante a juventude e vida adulta, contrariamente aquelas que tinham baixos níveis de actividade física nestes 2 períodos.<sup>73</sup>

O exercício físico pode condicionar este risco, devido ao seu potencial efeito na regulação das hormonas sexuais, da insulina ou inflamação.<sup>73</sup>

## 5.3 Alimentação

A ACS aconselha a limitar a ingestão de carnes vermelhas e processadas, enquanto a WCRF/AICR recomenda o limite de carnes vermelhas e evitar as processadas. Nas carnes

---

vermelhas incluem-se as carnes de vaca, de porco, de vitela, presunto e fígado. Nas processadas, o bacon, as salchichas e outros.<sup>76,77</sup>

A dieta que fornece uma composição nutricional ótima, mantendo o balanço energético, pode ser obtida através do controlo de porções e uma combinação de alimentos de origem vegetal que permitem fornecer ao nosso corpo nutrientes e poucas calorias. Uma dieta baseada em vegetais e frutas está também associada a uma diminuição do risco de comorbilidades em sobreviventes de cancro, como doenças cardiovasculares, às quais estão mais propensos.<sup>74</sup>

Alimentos ricos em fibra, como frutas, vegetais e cereais integrais, são ricos em nutrientes e fitoquímicos que demonstraram ter actividade anti-carcinogénica em estudos laboratoriais, e que podem impedir o desenvolvimento de neoplasias.<sup>74</sup>

Se o regime alimentar é rico em alimentos com um índice glicémico elevado, teremos um aumento da concentração de glicose no sangue e também da insulina. Este dado como já referi anteriormente, aumenta o IGF-1 com efeitos proliferativos e anti-apoptóticos nas células mamárias.<sup>30</sup>

A dieta Mediterrânea é muito anti-oxidativa, rica em vegetais, legumes, frutas, azeite de oliva, peixe e vinho tinto, sendo uma dieta recomendada na prevenção do cancro.<sup>30</sup>

Alimentos de origem vegetal são ricos em ácidos gordos monosaturados, fibras, antocianinas e polifenóis, capazes de remover ERO e prevenir o stress oxidativo.<sup>30</sup>

*Alegre et al.* (2013), refere que o azeite de oliva não só melhora na prevenção do risco mas também na agressividade do cancro.<sup>30</sup>

Conforme um estudo feito numa grande parte da população do Canada, o uso de suplementos anti-oxidantes, como beta-carotenos, vitamina C, vitamina E e zinco, durante 10 ou mais

---

anos, podem ser usados para reduzir o risco de cancro da mama. Contudo não foi possível determinar o efeito global da dose total ou ingestão de anti-oxidantes a partir da dieta ou suplementos. Serão necessárias mais investigações para confirmar estes resultados.<sup>79</sup>

Na infância, a exposição a 3 fatores (excesso de calorias consumidas com ganho de peso e obesidade; alto consumo de proteínas animais, baixa ingestão de frutas, vegetais e cereais integrais; pouca ou nenhuma actividade física) influencia a idade de início da menarca e o ritmo de crescimento. O crescimento fornece informação do risco de cancro da mama na pré e pós-menopausa, pois através dele se reflete o consumo nutricional na infância.<sup>73</sup>

Um rápido crescimento em altura durante a puberdade pode ser um fator de risco para o desenvolvimento do cancro. Substituir proteínas de origem animal por origem vegetal, antes da puberdade, pode diminuir o pico de velocidade de crescimento, sugerindo uma possível proteção contra o cancro da mama.<sup>73</sup>

## 5.4 Bebidas Alcoólicas

Uma revisão recente da literatura por *Scoccianti et al.* (2014) indica que o álcool participa na fisiopatologia de diversas doenças crónicas, incluindo o cancro da mama, considerando-o como um importante problema de saúde pública.<sup>30</sup>

A gravidade do risco para o cancro depende da idade em que se começa a beber, se se encontra na menopausa, a quantidade ingerida e o polimorfismo genético individual. O último refere-se à suscetibilidade pessoal devido há presença de polimorfismos nos genes, que estejam envolvidos no metabolismo do etanol e eliminação do acetaldeído.<sup>30</sup>

---

A toxicidade do etanol deve-se a formação de acetaldeído durante a oxidação do álcool, substância capaz de induzir danos no DNA e aberrações cromossómicas. Durante a sua metabolização, também se originam ERO.<sup>30</sup> Os produtos resultantes do seu metabolismo interferem, por sua vez, com o metabolismo das hormonas estrogénicas, com resultados carcinogénicos.<sup>30</sup> O etanol tem também uma ação proliferativa celular e indução da expressão de recetores hormonais como o do estrogénio (ER) e da progesterona (PR).<sup>30</sup>

A recomendação pessoal da WCRF/AICR para as mulheres é a limitação do consumo para 1 unidade/bebida por dia, correspondente a 10-15 gramas de etanol. Para além disso, deverá haver 2 dias “*alcohol-free*” por semana.<sup>76</sup>

Estima-se um aumento de 7 a 10% do risco de cancro por cada unidade a mais de consumo de álcool por dia. Uma unidade corresponde a metade de 1 litro de cerveja/cidra de 4% ou 25 mL de bebidas espirituais de 40% e um copo de 125 mL de vinho de 12% corresponde a 1,5 unidades.<sup>14</sup>

Há uma melhor expectativa de vida quando o consumo é moderado comparado com a ausência de consumo.<sup>14</sup> Aliás, o consumo moderado é tomado como fator de proteção contra as doenças cardiovasculares, das maiores causas de morte no mundo e uma comorbilidade para sobreviventes de cancro.<sup>74</sup>

Para mulheres com maior dificuldade em reduzir o seu consumo, para uma melhor prevenção, devem fazer uma ingestão adequada de ácido fólico através da dieta, em vez de recorrer a suplementos.<sup>14</sup>

---

A prevenção não deve apenas abranger as mulheres adultas mas sim começar nas meninas após a menarca, porque após este acontecimento até à primeira gravidez, é quando existe maior suscetibilidade para a carcinogénese.<sup>14</sup>

Muito poucos estudos foram realizados com a intenção de avaliar o impacto do consumo de álcool em idades jovens com o risco de cancro da mama. Dois estudos prospetivos não encontraram correlação entre o consumo antes dos 23 anos e o risco.<sup>73</sup> Contudo, foi realizada uma análise com base num destes estudos, em que se avaliou especificamente durante o período desde a menarca e a primeira gravidez. Durante este período, o risco de cancro variou conforme a duração deste; em mulheres com longo intervalo (10 ou mais anos), por cada aumento de 10g/dia de ingestão de álcool obteve um risco de 21%, independentemente da quantidade de álcool após a primeira gravidez. Com intervalos menores, o consumo não mostrou aumentar o risco.<sup>73</sup> Este resultado mostra que quanto mais prolongado for este intervalo maior é o risco, porque é durante este período que o tecido mamário é mais vulnerável.<sup>73</sup>

## **5.5 Estrogénios Exógenos**

Existem provas de que estrogénios e progesterona, quer tenham origem endógena ou exógena, são grandes contribuintes para o desenvolvimento do cancro da mama.<sup>75</sup>

A terapia contraceptiva combinada amplamente usada, com estrogénios mais progesterona, tem sido classificada em estudos laboratoriais, epidemiológicos e randomizados como carcinogénica.<sup>75</sup>

---

Como já foi referido, o período em que o tecido mamário é mais suscetível a processos carcinogénicos ocorre entre a menarca e a primeira gravidez, havendo durante o ciclo menstrual uma produção cíclica de estrogénios e progesterona, sendo que a fase luteínica regista a maior actividade mitótica do ciclo.<sup>75</sup> Entre o período da menarca e a completa diferenciação celular mamária que ocorre durante a primeira gravidez, quantas mais forem as fases luteínicas maior é a acumulação potencial de alterações genéticas.<sup>75</sup>

*Women's Health Initiative* (2002) publicou resultados que mostravam um aumento do risco de cancro com um aumento da duração do uso de combinados de estrogénios e progesterona.<sup>75</sup> A terapia única só com estrogénio comporta um maior risco do que a combinada com progesterona,<sup>30</sup> porém, se o tratamento durar menos de 7 anos, não foi evidenciado um aumento do risco.<sup>80</sup>

Também a Terapia Hormonal de Substituição (THS) apresenta uma relação com o risco de cancro, e portanto, é recomendada a duração mínima deste tratamento na menopausa, de forma a controlar os sintomas, mas não o tratamento e prevenção de doenças crónicas (doenças cardiovasculares e osteoporose). A partir desta descoberta, a prescrição de THS têm diminuído bastante.<sup>80</sup>

## 6. Conclusão

O cancro da mama assume uma importância crescente dada a elevada taxa de incidência mundial e impacto pessoal, social e económico, sendo o tumor maligno mais frequente em todo o mundo, no sexo feminino. Em 2012, foram diagnosticados 1,7 milhões de novos casos de cancro e 6,3 milhões de sobreviventes diagnosticadas nos últimos 5 anos. Desde 2008 notou-se um aumento de mais de 20% na incidência e de 14% na mortalidade.<sup>28</sup>

Em Portugal segundo a DGS (Direção Geral de Saúde) a taxa de incidência do tumor da mama em mulheres ocupa o 1º lugar da lista, com um total de 110,12/100 000 habitantes.<sup>71</sup>

De entre as causas de morte consideradas mais sensíveis à prevenção primeira e a cuidados de saúde, identificou-se em Portugal que o tumor maligno da mama feminina se encontra em 3º lugar nas causas de morte que, registam maior número de Anos de Vida Potenciais Perdidos (AVPP) por cada 100 000 habitantes.<sup>72</sup>

Estão documentados como fatores de risco para o cancro da mama: a obesidade, o sedentarismo, certos regimes alimentares, o consumo de álcool e o uso de hormonas exógenas.

A obesidade é dos fatores mais estudados e com maior ênfase na relação com os tumores malignos. Sendo considerada como a "epidemia do século XXI", a sua prevalência mundial aumentou mais do dobro entre 1980 e 2014.<sup>11</sup>

Vários mecanismos foram propostos até ao momento, de forma a elucidar esta relação com o cancro, incluindo o papel de hormonas e inflamação.<sup>6</sup> O tecido adiposo, para além da sua ação metabólica, é um órgão endócrino, capaz de produzir um conjunto de diversas substâncias modeladoras de processos metabólicos e inflamatórios, que participam na fisiopatologia de

diversas doenças.<sup>15</sup> A hiperinsulinémia e consequentemente o aumento dos níveis circulantes IGF-1, inibem a apoptose e a proliferação celular, tendo sido demonstrado em estudos que estes níveis apresentam um risco acrescido para tumores.<sup>19,22</sup>

Outro mecanismo relacionado são as adipocinas, geralmente a adiponectina encontra-se diminuída e a leptina aumentada na obesidade. Em estudos *in vivo* demonstrou-se que a hipoadiponectinemia se encontra inversamente relacionada ao cancro da mama na pós-menopausa.<sup>24</sup> Na maioria dos cancros da mama, a leptina encontra-se sobreexpressada, estando a hiperleptinémia diretamente relacionada com o aumento do risco, devido aos seus efeitos na proliferação cancerígena.<sup>19,21</sup> Apesar dos dados apresentados, ainda existem algumas incoerências em certos estudos relacionando as adipocinas com o cancro. Portanto é necessário continuar a pesquisa nesta área.<sup>19,21</sup>

Considerando a fisiopatologia do tumor mamário e sabendo que alguns tipos de tumor expressam recetores hormonais, importa conhecer o papel das hormonas esteróides no desenvolvimento do cancro e a sua influência no risco. Nas mulheres pós-menopáusicas o tumor mais frequente é ER+, sendo que nas obesas se verifica um aumento da conversão periférica de precursores androgénicos para estradiol, sob a ação da aromatase do tecido adiposo.<sup>18,22</sup> Conjuntamente, o aumento dos níveis de insulina e IGF1 resultam numa diminuição da síntese de SHBG, o que estimula ainda mais o aumento do estradiol biodisponível.<sup>22</sup> Portanto nesta faixa etária, o aumento da exposição aos estrogénios e da expressão dos seus recetores, aumenta o risco de cancro da mama.

A inflamação crónica de baixo grau inerente à obesidade promove a carcinogénese, pois existe o dobro ou o triplo de citocinas pró-inflamatórias (TNF $\alpha$ , IL-6 e PCR) que têm um

---

papel na regulação da apoptose, induzindo a proliferação celular e consequentemente aumentando o risco para o cancro da mama.<sup>6</sup> O stress oxidativo, como parte da inflamação crónica, cria um aumento favorável ao desenvolvimento de tumores pela produção de ERO, deixando exposto o DNA, por longos períodos de tempo, a lesões e a mutações somáticas.<sup>22,26</sup>

Estudos epidemiológicos indicam que a incidência do cancro da mama varia entre diferentes regiões do mundo. É mais comumente diagnosticado em países desenvolvidos em comparação com os em desenvolvimento<sup>28</sup> e, muitos investigadores têm estudado, de que forma os estilos de vida influenciam esta discrepância. Através de artigos científicos, concluiu-se que o estilo de vida ocidental apresenta um maior risco para o cancro da mama. Nos últimos anos, devido à ocidentificação dos hábitos, alguns países orientais estão somando maiores taxas de incidência, o que comprova que fatores de risco podem ter o seu papel no desenvolvimento e progressão do cancro.<sup>28</sup> Assim como se demonstrou que a migração para países desenvolvidos, aumenta o risco em populações inicialmente de baixo risco.<sup>31</sup> A maior parte dos estudos documentam que, uma alimentação não saudável é mais propensa a um aumento do risco, demonstrando que o alto consumo de produtos de origem animal, de gorduras e açúcares está correlacionado com altas taxas de incidência.<sup>31,32</sup> Pelo contrário, a alimentação oriental, tem sido preconizada como uma das mais saudáveis pois, é tipicamente rica em produtos de soja, frutas e vegetais.<sup>41</sup> A soja demonstrou ter um efeito benéfico para a saúde e em alguns estudos, foi considerada na diminuição do risco.<sup>41,42</sup> Também o consumo de chá, pelas suas características anti-oxidantes, tem sido motivo de interesse e estudo, averiguando-se uma diminuição do risco em grandes consumidoras.<sup>45,46</sup>

---

Dados epidemiológicos mostram que existe uma relação benéfica entre actividade física e o risco de cancro, que varia consoante o IMC, e que mulheres mais ativas durante toda a vida adulta evidenciam um menor risco.<sup>30</sup>

Adicionalmente, o consumo de álcool está correlacionado com um risco superior, sendo que a ingestão acumulativa de álcool durante a vida é a medida mais consistente e não a frequência do consumo.<sup>57</sup> Alguns estudos comprovam que o período mais sensível ocorre desde a menarca até à 1ª gravidez de termo e que um maior consumo durante este tempo se associa a um maior risco.<sup>58</sup>

Os contraceptivos orais usados largamente pelo mundo, especialmente em mulheres ocidentais<sup>62</sup>, aumentam também o risco de cancro da mama na pré-menopausa.<sup>64</sup> De igual forma, o seu uso anterior à primeira gravidez, um longo período de uso e a associação de estrogénios + progestativos.<sup>65</sup> Existe ainda evidência de que a THS, sendo a terapia combinada com progestativos sintéticos, o seu uso imediato no início da menopausa e a terapia contínua, foram os mais evidentes no aumento do risco.<sup>66, 68, 69, 70</sup>

A principal estratégia para a prevenção do cancro da mama é através da prevenção primária e da identificação dos fatores de risco. Segundo a WCRF/AICR, estima-se que mais de 40% dos casos em mulheres pós-menopáusicas podem ser prevenidos através de modificações no estilo de vida, como a redução do sedentarismo, excesso de peso e consumo de álcool, mas também a manutenção de uma alimentação cuidada, rica em frutas, vegetais, cereais e com limitação do consumo de carnes vermelhas.<sup>14, 74, 75</sup>

A evidência documentada nesta tese, face a crescente incidência de cancro da mama no mundo e em Portugal, reforça a necessidade de mais estudos que permitam identificar fatores

de risco potencialmente implicados na etiologia e progressão do cancro, assim como promover a prevenção primária na população em geral, de como um estilo de vida saudável, trará a longo prazo benefícios na redução de casos de cancro.

---

## Referências Bibliográficas

1. World Health Organization IA for R on C. 1. *World Cancer Report 2014*. (Steward, BW; Wild C, ed.). Lyon; 2014.
2. Centers US, Control D. 2. *Body Weight and Cancer Risk Excess body weight : A major health issue in America Normal weight ranges : Body mass index*.
3. Manuscript A. 3. Obesity, insulin resistance and cancer prognosis: implications for practice for providing care among cancer survivors. 2010;109(8):1346-1353. doi:10.1016/j.jada.2009.05.001.Obesity.
4. Calle EE, Rodriguez C, Walker-thurmond K, Thun MJ. 4. *new england journal*. 2003;1625-1638.
5. Carmichael AR, Hospital RH. 5. *Diagnostic in Obesity Comorbidities Obesity and prognosis of breast cancer*. 2006;(16):333-340. doi:10.1111/j.1467-789X.2006.00261.x.
6. Hursting SD, Berger NA. 7. *Energy Balance, Host-Related Factors, and Cancer Progression*. *J Clin Oncol*. 2010;28(26):4058-4065. doi:10.1200/JCO.2010.27.9935.
7. Hormones E, Cancer B, Group C. 6. *Body Mass Index , Serum Sex Hormones , and Breast Cancer Risk in Postmenopausal Women AND*. 2003;95(16). doi:10.1093/jnci/djg022.
8. Yu H, Rohan T. *Role of the insulin-like growth factor family in cancer development and progression*. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(18):1472-1489.
9. World Health Organization. 11. *Obesity and overweight*.

- <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/#>. Published 2015. Accessed December 28, 2015.
10. Do Carmo I, Dos Santos O, Camolas J, et al. 12. Overweight and obesity in Portugal: National prevalence in 2003-2005. *Obes Rev.* 2008;9(1):11-19. doi:10.1111/j.1467-789X.2007.00422.x.
  11. Direcção Geral de Saúde. 13. Programa Nacional de Combate à Obesidade. *Div Doenças Genéticas, Crónicas e Geriátricas, Direcção Geral Saúde.* 2005;24. doi:972-675-128-4.
  12. Galic S, Oakhill JS, Steinberg GR. Adipose tissue as an endocrine organ. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;316(2):129-139. doi:10.1016/j.mce.2009.08.018.
  13. Hauner H, Hauner D. 14. The impact of nutrition on the development and prognosis of breast cancer. *Breast Care.* 2010;5(6):377-381. doi:10.1159/000322648.
  14. Howell A, Anderson AS, Clarke RB, et al. 15. Risk determination and prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2014;16(5):446. doi:10.1186/s13058-014-0446-2.
  15. Kershaw EE, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(6):2548-2556. doi:10.1210/jc.2004-0395.
  16. Ronti Tiziana, Lupattelli Graziana ME. The Endocrine Function of Adipose Tissue: An Update. 2006;64:355-365. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2265.2006.02474.x/full>.
  17. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. State of the art paper Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci.* 2013;2(Figure 1):191-200.

- doi:10.5114/aoms.2013.33181.
18. Lorincz AM. Molecular links between obesity and breast cancer. *Endocr Relat Cancer*. 2006;13(2):279-292. doi:10.1677/erc.1.00729.
  19. Dalamaga M. Obesity, insulin resistance, adipocytokines and breast cancer: New biomarkers and attractive therapeutic targets. 2013;3(3):34-43. doi:10.5493/wjem.v3.i3.34.
  20. DeCensi Andrea GA. Insulin Breast Cancer Connection: Confirmatory Data Set the Stage for Better Care. *J Clin Oncol*. 2011;29. doi:10.1200/JCO.2010.32.2701.
  21. Cowey S, Hardy RW. The Metabolic Syndrome: A High-Risk State for Cancer? *Am J Pathol*. 2006;169(5):1505-1522. doi:10.2353/ajpath.2006.051090.
  22. van Kruijsdijk RCM, van der Wall E, Visseren FLJ. Obesity and Cancer: The Role of Dysfunctional Adipose Tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(10):2569-2578. doi:10.1158/1055-9965.EPI-09-0372.
  23. Liu, Li-Yuan; Wang, Meng; Ma, Zhong-Bing; Yu, Li-Xiang; Zhang, Qiang; Gao, De-Zong; Wang, Fei; Yu Z-G. The Role of Adiponectin in Breast Cancer: A Meta-Analysis. 2013;8(8).  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3749999/#!po=2.50000>.
  24. Dalamaga Maria, N. Diakopoulos Kalliope SMC. The Role of Adiponectin in Cancer: A Review of Current Evidence. *Endocr Rev*. 2012;33(4):547-594.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3410224/?report=reader#\\_\\_ffn\\_sectitle](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3410224/?report=reader#__ffn_sectitle).
  25. Koerner A, Kratzsch J, Kiess W. Adipocytokines: leptin--the classical, resistin--the

- controversial, adiponectin--the promising, and more to come. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2005;19(4):525-546. doi:10.1016/j.beem.2005.07.008.
26. Simone Reuter BBA. Oxidative stress, inflammation, and cancer: How are they linked? *Free Radic Biol Med.* 2011;49(11):1603-1616. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006.Oxidative.
27. Jezierska-Drutel A, Rosenzweig S a., Neumann C a. Role of oxidative stress and the microenvironment in breast cancer development and progression. *Adv Cancer Res.* 2013;119:1-14. doi:10.1016/B978-0-12-407190-2.00003-4.Role.
28. Release P. Latest world cancer statistics--Global cancer burden rises to 14 . 1 million new cases in 2012 : Marked increase in breast cancers must be addressed. *Int Agency Res Cancer, World Heal Organ.* 2013;(December):2012-2014. doi:223.
29. Dr Ananya Mandal. Breast Cancer Epidemiology. News Medical, Life Cience & Medicice. <http://www.news-medical.net/health/Breast-Cancer-Epidemiology.aspx>. Published 2013. Accessed January 14, 2016.
30. Kruk J. Lifestyle Components and Primary Breast Cancer Prevention. *Asian Pacific J Cancer Prev.* 2015;15(24):10543-10555. doi:10.7314/APJCP.2014.15.24.10543.
31. Key TJ, Schatzkin A, Willett WC, Allen NE, Spencer E a, Travis RC. Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Public Health Nutr.* 2004;7(1A):187-200. doi:10.1079/PHN2003588.
32. Key TJ, Allen NE, Spencer E a., Travis RC. The effect of diet on risk of cancer. *Lancet.* 2002;360(9336):861-868. doi:10.1016/S0140-6736(02)09958-0.

33. Brennan SF, Cantwell MM, Cardwell CR, Velentzis LS, Woodside J V. Dietary patterns and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 2010;91(5):1294-1302. doi:10.3945/ajcn.2009.28796.1.
34. Buck K, Vrieling A, Flesch-Janys D, Chang-Claude J. Dietary patterns and the risk of postmenopausal breast cancer in a German case-control study. *Cancer Causes Control.* 2011;22(2):273-282. doi:10.1007/s10552-010-9695-2.
35. Linos E, Willett WC. Diet and breast cancer risk reduction. *J Natl Compr Canc Netw.* 2007;5(8):711-718. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17927928>.
36. Boyd NF, Stone J, Vogt KN, Connelly BS, Martin LJ, Minkin S. Dietary fat and breast cancer risk revisited: a meta-analysis of the published literature. *Br J Cancer.* 2003;89(9):1672-1685. doi:10.1038/sj.bjc.6601314.
37. Sieri S, Chiodini P, Agnoli C, et al. Dietary fat intake and development of specific breast cancer subtypes. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(5). doi:10.1093/jnci/dju068.
38. Sulaiman S, Shahril MR, Shaharudin SH, et al. Fat intake and its relationship with pre- and post-menopausal breast cancer risk: a case-control study in Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12(9):2167-2178. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22296351>.
39. Missmer S a, Smith-Warner S a, Spiegelman D, et al. Meat and dairy food consumption and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Int J Epidemiol.* 2002;31:78-85. doi:10.1093/ije/31.1.78.
40. Ronco AL, Stefani E De, Deneo-Pellegrini H, De Stefani E. Risk factors for premenopausal breast cancer: a case-control study in Uruguay. *Asian Pac J Cancer*

- 
- Prev.* 2012;13(6):2879-2886. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22938477>.
41. Liu XO, Huang YB, Gao Y, et al. Association between dietary factors and breast cancer risk among Chinese females: systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(3):1291-1298. doi:10.7314/APJCP.2014.15.3.1291.
  42. Zhu Y, Zhou L, Jiao S, Xu L. Relationship between soy food intake and breast cancer in China. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12(11):2837-2840. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22393950>.
  43. Zhang C-X, Ho SC, Fu J-H, Cheng S-Z, Chen Y-M, Lin F-Y. Dietary patterns and breast cancer risk among Chinese women. *Cancer Causes Control.* 2011;22:115-124. doi:10.1007/s10552-010-9681-8.
  44. Kruk J. Association between Vegetable, Fruit and Carbohydrate Intake and Breast Cancer Risk in Relation to Physical Activity. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(11):4429-4436. doi:10.7314/APJCP.2014.15.11.4429.
  45. Gao Y, Huang Y-B, Liu X-O, et al. Tea consumption, alcohol drinking and physical activity associations with breast cancer risk among Chinese females: a systematic review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2013;14(12):7543-7550. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24460331>.
  46. Kumar N, Titus-Ernstoff L, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, Anic G, Egan KM. Tea consumption and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(1):341-345. doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-0819.
  47. Perspective AG. Racial and Ethnic Disparities in the Impact of Obesity on Breast

- Cancer Risk and Survival: 2015;(5):803-819. doi:10.3945/an.115.009647.non-Hispanic.
48. World Health Organization. Obesity: Situation and trends. Global Health Observatory (GHO) data. [http://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/obesity\\_text/en/#](http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/obesity_text/en/#). Accessed January 19, 2016.
49. Iwasaki M, Otani T, Inoue M, Sasazuki S, Tsugane S. Body size and risk for breast cancer in relation to estrogen and progesterone receptor status in Japan. *Ann Epidemiol.* 2007;17(4):304-312. doi:S1047-2797(06)00237-7 [pii]r10.1016/j.annepidem.2006.09.003.
50. Loprinzi PD, Cardinal BJ, Smit E, Winters-Stone KM. Physical activity and breast cancer risk. *J Exerc Sci Fit.* 2012;10(1):1-7. doi:10.1016/j.jesf.2012.04.004.
51. Monninkhof EM, Elias SG, Vlems FA, van der Tweel I, Schuit AJ, Voskuil DW van LF. Physical Activity and Breast Cancer: A Systematic Review. 2007;18(1):137-157.
52. Friedenreich CM, Cust AE. Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. *Br J Sports Med.* 2008;42(8):636-647. doi:10.1136/bjism.2006.029132.
53. Hildebrand JS, Gapstur SM, Campbell PT, Gaudet MM, Patel A V. Recreational Physical Activity and Leisure-Time Sitting in Relation to Postmenopausal Breast Cancer Risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(10):1906-1912. doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-0407.
54. Yang D, Bernstein L, Wu AH. Physical activity and breast cancer risk among Asian-

- 
- American women in Los Angeles: a case-control study. *Cancer*. 2003;97(10):2565-2575. doi:10.1002/cncr.11364.
55. Yang L, Colditz G a. An active lifestyle for cancer prevention. *J Natl Cancer Inst*. 2014;106(7):32-34. doi:10.1093/jnci/dju135.
56. World Health Organization. Global Information System on Alcohol and Health (GISAH): Levels of consumption. Global Health Observatory (GHO) data. [http://www.who.int/gho/alcohol/consumption\\_levels/en/](http://www.who.int/gho/alcohol/consumption_levels/en/). Published 2014. Accessed January 20, 2016.
57. Cook ED. Moderate Alcohol Consumption During Adult Life, Drinking Patterns, and Breast Cancer Risk. *Breast Dis A Year B Q*. 2012;23(3):231-232. doi:10.1016/j.breastdis.2012.06.010.
58. Liu Y, Colditz GA, Rosner B, et al. Alcohol Intake Between Menarche and First Pregnancy: A Prospective Study of Breast Cancer Risk. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2013;105(20):1571-1578. doi:10.1093/jnci/djt213.
59. Kabat GC, Kim MY, Wactawski-Wende J, Rohan TE. Smoking and alcohol consumption in relation to risk of thyroid cancer in postmenopausal women. *Cancer Epidemiol*. 2012;36(4):335-340. doi:10.1016/j.canep.2012.03.013.
60. Seitz HK, Pelucchi C, Bagnardi V, La Vecchia C. Epidemiology and pathophysiology of alcohol and breast cancer: Update 2012. *Alcohol Alcohol*. 2012;47(0):204-212. doi:10.1093/alcalc/ags011.
61. Wu AH, Vigen C, Razavi P, Tseng C-C, Stanczyk FZ. Alcohol and breast cancer risk

- among Asian-American women in Los Angeles County. *Breast Cancer Res.* 2012;14(6):R151. doi:10.1186/bcr3363.
62. United Nations Department of Economic and Social Affairs - Population Division. Trends in Contraceptive Methods Used Worldwide. *Popul Facts.* 2013;9:49-50.
63. Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, et al. Oral Contraceptive Use and Risk of Breast, Cervical, Colorectal, and Endometrial Cancers: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013;22(11):1931-1943. doi:10.1158/1055-9965.EPI-13-0298.
64. Kahlenborn C, Modugno F, Potter DM, Severs WB. Oral contraceptive use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis. *Mayo Clin Proc.* 2006;81(10):1290-1302. doi:10.4065/81.10.1290.
65. Hunter DJ, Colditz GA, Hankinson SE, et al. Oral contraceptive use and breast cancer: a prospective study of young women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(10):2496-2502. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0747.
66. Cordina-Duverger E, Truong T, Anger A, et al. Risk of breast cancer by type of menopausal hormone therapy: A case-control study among post-menopausal women in France. *PLoS One.* 2013;8(11):1-9. doi:10.1371/journal.pone.0078016.
67. Irene L. Progestogens in postmenopausal hormone therapy and the risk of breast cancer. *Maturitas.* 2014;77(4):311-317.
68. Gass M, Aragaki AK, Ockene JK, et al. Breast Cancer after Use of Estrogen plus Progestin in Postmenopausal Women. 2009:573-587.

- 
69. Collaborators MWS. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet*. 2003;362(August 9):419-427. doi:10.1016/S0140-6736(03)14065-2.
70. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: Estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92(4):328-332. <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-0034673201&partnerID=tZOtx3y1>.
71. Programa Nacional para as Doenças Oncológicas. Doenças Oncológicas em números – 2014. *Ministério da Saúde - Direção-Geral Saúde*. 2014;11,41-48. doi:ISSN: 2183-0746.
72. Direção-Geral da Saúde. Perfil de Saúde em Portugal. *Plano Nac Saúde 2012 - 2016*. 2012:1-41.
73. Colditz G a., Bohlke K, Berkey CS. Breast cancer risk accumulation starts early: Prevention must also. *Breast Cancer Res Treat*. 2014;145(3):567-579. doi:10.1007/s10549-014-2993-8.
74. Demark-Wahnefried W, Rock CL, Patrick K, Byers T. Lifestyle interventions to reduce cancer risk and improve outcomes. *Am Fam Physician*. 2008;77(11):1573-1578. <http://www.aafp.org/afp/2008/0601/p1573.html>\npapers2://publication/uuid/8AB231CF-7181-4508-8125-614C2C0CBCE1.
75. Colditz GA, Bohlke K. Preventing breast cancer now by acting on what we already know. *npj Breast Cancer*. 2015;19(April):19-22. doi:10.1038/npjbcancer.2015.9.

- 
76. World Cancer Research Fund. American Institute for Cancer Research. Our Cancer Prevention Recommendations. <http://www.wcrf.org/int/research-we-fund/our-cancer-prevention-recommendations>.
77. American Cancer Society. Lifestyle-related risk factors for breast cancer. <http://www.cancer.org/cancer/breastcancer/moreinformation/breastcancerearlydetection/breast-cancer-early-detection-risk-lifestyle-related>. Published 2015. Accessed January 13, 2016.
78. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371(9612):569-578. doi:10.1016/S0140-6736(08)60269-X.
79. Pan SY, Zhou J, Gibbons L, Morrison H, Wen SW. Antioxidants and breast cancer risk- a population-based case-control study in Canada. *BMC Cancer*. 2011;11:372. doi:10.1186/1471-2407-11-372.
80. Wendy Y. ChenMD. Exogenous and endogenous hormones and breast cancer. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008;22(4):573-585. doi:10.1016/j.beem.2008.08.001.Exogenous.