

  <https://doi.org/10.56238/ciesaudesv1-103>

E-mail: ariana.aac@hotmail.com

Ricardo Cervini

Superior incompleto, Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP.

Curso de Medicina, Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP.

Andressa Fatima Konzler

Superior incompleto, Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP.

Curso de Medicina, Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP.

Luiza Alves Daros

Superior incompleto, Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP.

Curso de Medicina, Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP.

Igor Rodrigues de S. Thiago

Superior incompleto, Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP.

Curso de Medicina, Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP.

Gislaine Francieli da Silva

Doutorado, Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP.

Curso de Medicina, Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP.

Laboratório de Pesquisa Translacional em Saúde – UNIARP.

Ariana Centa

Pós-doutorado, Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP.

Curso de Medicina, Universidade Alto Vale do Rio do Peixe – UNIARP.

Laboratório de Pesquisa Translacional em Saúde – UNIARP.

RESUMO

O câncer é um conjunto de doenças malignas que possuem como principal característica o crescimento desordenado de células com capacidade de invadir tecidos e órgãos. A obesidade é um dos diversos fatores que estão envolvidos no aparecimento do câncer. Por meio da obesidade a fisiologia molecular do câncer pode ser influenciada através de fatores epigenéticos, fatores de crescimento, citocinas e matriz extracelular. Genes participam no desenvolvimento do câncer, podendo ser os proto-oncogenes que podem se transformar em oncogenes com mutações, ou os genes supressores de tumor, que regulam o crescimento celular. Como a obesidade possui capacidade de causar danos ao DNA, considera-se como um dos principais fatores de risco para o surgimento e desenvolvimento do câncer de mama. Esse câncer pode ser classificado em diferentes tipos, incluindo carcinoma e seus subtipos moleculares, como HER2 positivo, triplo negativo e luminal A e B. O diagnóstico do câncer de mama é realizado por meio da entrevista e exames clínicos, de imagem e avaliação histopatológica. O tratamento é por meio de quimioterapia, terapia neoadjuvante, cirurgia, terapia hormonal e terapia direcionada, sendo indispensável conhecer as características do tumor para o correto tratamento. Devido a obesidade ser um fator de risco importante para o surgimento e desenvolvimento do câncer de mama, medidas simples como prevenção e controle do peso impactam positivamente na redução do risco da doença.

Palavras-Chave: Câncer de mama, Obesidade, Malignidade, Estrogênio, Fatores de risco.

1 INTRODUÇÃO

Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), o câncer é estabelecido de forma abrangente, como um conjunto de doenças malignas, as quais determinam um crescimento desordenado de células, que podem invadir tecidos e órgãos. Vários fatores podem estar relacionados com o surgimento dos diferentes tipos de câncer, entre eles a obesidade, assunto que será abordado neste capítulo.

Acredita-se que a grande maioria dos cânceres se originam de alterações moleculares ou danos genéticos. Essas alterações implicam em mudanças no maquinário intracelular, que fazem com que as células afetadas deixem de exercer seu funcionamento fisiológico e normal, se transformando em células cancerosas (GUYTON E HALL, 2017).

Estudos mostram que fatores epigenéticos com capacidade de silenciamento ou ativação de um ou múltiplos genes, podem estar envolvidos com a fisiologia molecular do câncer. Também, o ambiente em que a célula está envolvida, citocinas inflamatórias, fatores de crescimento e a matriz extracelular estão entre os principais aspectos que contribuem para o desenvolvimento e crescimento do câncer (SILVA et al., 2014).

Os genes que possuem influência no surgimento do câncer podem ser classificados em duas categorias, os proto-oncogênes e genes supressores de tumor. Os proto-oncogenes, ou seja, genes sem alterações que se transformam em oncogenes com potencial de desenvolvimento de tumores se sofrerem mutações, tem sua atividade aumentada, hiperativada. A função dos proto-oncogenes é codificar proteínas celulares normais, influenciando no crescimento celular e nos fatores de transcrição, que posteriormente também podem resultar no crescimento celular, entre eles podemos citar EGF, RAS, VEGF, AKT, entre outros (NORRIS et al., 2021).

Os genes supressores de tumor têm a capacidade de controlar o crescimento celular, mas quando estes estão em baixa atividade ao sofrerem mutações ou inibições, proporcionam um ambiente que viabiliza o desenvolvimento do câncer. Os genes que codificam para as proteínas retinoblastoma (RB) e TP53 fazem parte dos supressores de neoplasia, o primeiro com função de evitar a divisão celular e o segundo com o objetivo de se tornar ativo para iniciar a apoptose em células com o DNA danificado. Caso a RB não tenha mais atividade na célula, poderá fazer com que o ciclo celular acelere e, conseqüentemente, amplificar a proliferação celular. Entretanto, se a TP53 perder a sua atividade, as células com DNA danificado podem se proliferar, gerando células mutadas (HANAHAN E WEINBERG, 2011).

Alguns eventos genéticos podem contribuir para a formação ou ativação do oncogênese, entre eles estão as translocações cromossômicas que ocorrem devido a mudança de um cromossomo de sua posição normal para outra, e à amplificação de genes que por meio da hiperexpressão ocasionada por várias cópias de determinados genes aumentam a proliferação celular (GUEMBAROVSKI E CÓLUS, 2008).

Como os genes supressores de neoplasias inibem a proliferação de células neoplásicas, alguns eventos genéticos podem também conduzir a perda da função destes genes. Quando isso ocorre, inibe o sinal genético que daria ordem para a proliferação celular ser bloqueada, resultando conseqüentemente no crescimento desordenado de células (HANAHAN E WEINBERG, 2000).

Esses danos ao DNA celular podem ser espontâneos, de caráter hereditário, ou induzidos por alterações ambientais e hábitos de vida, como radiação UV, tabagismo e obesidade (NORRIS et al., 2021).

Diante da relevância epidemiológica, o câncer é uma importante doença dentro da saúde pública mundial, e seus índices globais são significativamente crescentes. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2020 houve 19,1 milhões de casos de câncer no mundo, com uma estimativa para 2040 de cerca de 30,2 milhões casos. Atualmente, cerca de 8 milhões de pessoas morrem em decorrência da doença por ano em todo o planeta, sendo que 4 milhões estão entre 30 e 69 anos de idade. Para 2025, são esperados 6 milhões de mortes prematuras por ano (INCA, 2022).

Entre todos os tipos de câncer, excluindo o câncer de pele não melanoma, o câncer de mama está como a primeira maior causa de morte entre as mulheres no Brasil. A Agência Internacional de Pesquisa em Câncer, da Organização Mundial de Saúde (OMS), em 2020 mostrou que o câncer de mama ultrapassou a incidência do câncer de pulmão, e tornou-se a neoplasia mais frequente em todo o mundo. Foram diagnosticados mais de 2,2 milhões de casos de câncer de mama no planeta. (INCA, 2020).

Dentre as inúmeras variedades clínicas, biológicas/morfológicas e fisiopatológicas que as neoplasias assumem, o câncer de mama se destaca por sua grande incidência no público feminino em âmbito mundial. De acordo com dados do INCA, em 2021 houve cerca de 66 mil novos casos no Brasil. Na região Sul e Sudeste do país há taxas mais elevadas, sendo que em Santa Catarina, a taxa estimada é de aproximadamente 75,24 casos para cada 100 mil mulheres (INCA, 2020). O câncer de mama, quando avaliado em uma determinada faixa etária, é considerado a principal causa de morte entre as mulheres (BARBOSA, 2020).

2 CÂNCER DE MAMA

A *American Cancer Society* (ACS) descreve que há inúmeros tipos de câncer de mama e diferentes maneiras de descrevê-los. As células específicas da mama que são afetadas determinam o tipo de câncer de mama. A maior incidência de câncer de mama é do tipo carcinoma, determinados como tumores que iniciam em células epiteliais que revestem órgãos e tecidos do corpo. Os carcinomas formados na mama, geralmente são um tipo específico chamado de adenocarcinoma, o qual inicia nas células do ducto mamário ou em glândulas produtoras de leite (SILVA, 2021).

Ademais, o tipo de câncer de mama pode mostrar se o carcinoma se disseminou ou não, sendo subdividido em: *in situ*, invasivo e metastático.

O câncer de mama *in situ* é um tipo de câncer que fica restrito ao ducto ou ao lóbulo no qual se originou, não sendo invasivo, ou seja, não se estende para além da membrana basal. O Carcinoma

Ductal In Situ (CDIS), considerado não invasivo ou câncer de mama pré-invasivo, mas com grande potencial de se tornar invasivo. O Carcinoma Lobular In Situ (CLIS) desenvolve-se nos lóbulos mamários e/ou ductos terminais, não é considerado um câncer, mas uma descrição patológica de uma proliferação anormal de células dentro dos lóbulos e/ou ductos terminais, assim sendo um fator de risco para o câncer de mama invasivo (SAUTER, 2020; CASCETTA e TIERSTEN, 2021).

O câncer de mama invasivo primário tem origem nas mamas e grupos nodais, sendo considerado uma malignidade. Em contrapartida do CDIS, o câncer de mama invasivo ultrapassa a membrana basal do ducto ou lóbulo da mama e se dissemina para os tecidos adjacentes, porém não para outros órgãos (PAULINO, 2018).

Por outro lado, o câncer de mama metastático (CMM) é definido caso a doença se espalhe para além da mama e dos linfonodos ipsilaterais (axilar, mamários internos, infra e supraclaviculares), atingindo outros órgãos, ou seja, formando metástases (SAUTER et al., 2021).

Uma classificação importante do câncer de mama é a classificação molecular. Os perfis de expressão gênica dos cânceres de mama, junto com a evolução clínica dos pacientes associada com a terapêutica utilizada, permitiu a análise paralela de milhares de genes a partir da tecnologia de micro arranjos de DNA complementar. Com isso, foram analisados mais de 8 mil genes, sendo identificados cinco subtipos moleculares de câncer de mama: HER2 positivos (com superexpressão de HER2), triplo negativo não basaloide, luminal A, luminal B, basaloide e mama-normal símile. Mais recentemente foi descoberto outro subtipo, chamado de Claudin-low9 (CIRQUEIRA et al., 2011).

O câncer de mama HER2 positivo é caracterizado por um aumento do receptor do fator de crescimento epidérmico humano do tipo 2 (HER2) na superfície das células tumorais, sendo que esse tipo de câncer representa 15 a 20% das neoplasias mamárias. Este receptor está presente ativamente na multiplicação celular, com isso os pacientes com tumor com superexpressão de HER2, tem maior risco de desenvolver metástase do tumor, garantindo uma maior agressividade e progressão da doença (BENEVIDES; BATISTA; VILELA, 2021).

O câncer de mama triplo negativo (TNBC, do inglês *triple negative breast cancer*) não basaloide representa um grupo heterogêneo de tumores com características comuns: natureza distintamente agressiva, com maiores taxas de recidiva e menor sobrevida global no quadro metastático quando comparado com os outros subtipos existentes de câncer de mama. Além disso, é caracterizado pela ausência dos dois biomarcadores imuno-histoquímicos, sendo eles receptor de estrogênio (ER) e receptor de progesterona (PR) e pela ausência de superexpressão de HER2 (BUENO, 2017).

Os subtipos luminais A e B são caracterizados pela expressão de receptores hormonais, que incluem o ER e o PR positivo (LUZ, 2022). O subtipo Luminal A expressa uma alta quantidade de receptores de estrogênio e/ou progesterona, pouco índice de proliferação celular (Ki67) e HER2

negativo. O subtipo Luminal B apresenta maior taxa de proliferação celular e/ou expressão de HER2 (SACCARO, 2020).

Os principais métodos diagnósticos para o câncer de mama se baseiam em histórico do paciente e familiar, exames clínicos e de imagem, que posteriormente são confirmados por avaliação histopatológica (MIGOWSKI, 2018).

Para otimizar o diagnóstico do câncer de mama são utilizados métodos como a mamografia, ecografia mamária, ultrassonografia, ressonância magnética (situações especiais), raio-x, cintilografia, biópsia, exames citopatológicos e histopatológicos, além de exames moleculares como HER2, BRCA1 e BRCA2, entre outras proteínas envolvidas na carcinogênese (BERNARDES, 2019).

O tratamento do câncer de mama, assim como para todos os tipos de câncer, precisa seguir um plano personalizado. Na neoplasia mamária, quando possível, a cirurgia para retirada do tumor é sempre indicada. A escolha de uma terapia neoadjuvante, após a cirurgia, irá depender das características específicas do tumor da paciente. Em casos de tumores inoperáveis, apenas o tratamento sistêmico pode ser realizado para a redução da doença. Existem três categorias em que a terapia sistêmica se enquadra, sendo elas: quimioterapia, terapia hormonal e terapia direcionada (CENTA et al., 2018).

O tratamento sistêmico é definido segundo o risco de recorrência, sendo ele idade da paciente, comprometimento linfonodal, tamanho tumoral e grau de diferenciação, além das características do tumor que influenciam na escolha da terapia mais apropriada para cada caso. Está última depende da mensuração dos receptores hormonais (receptor de estrogênio e progesterona), e então está indicada a hormonioterapia. Além do mais, de HER-2 sendo uma possível terapia aplicada com anti-HER-2 (INCA, 2019).

3 FATORES DE RISCO

O câncer de mama é de origem multifatorial e alguns fatores de riscos podem aumentar as chances do desenvolvimento da doença. Critérios como idade, sexo, padrões endócrinos, histórico reprodutivo, hábitos comportamentais e ambientais, genética, hereditariedade, e agentes químicos, físicos e biológicos que podem alterar a fisiologia atenuando ou exacerbando traços fisiopatológicos do câncer (CHAMORRO et al., 2021)

A idade e o sexo surgem como principais fatores de risco, visto que a exposição a agentes como radiação, estímulo estrogênico que adiciona risco hormonal, principalmente com o uso de anticoncepcionais orais, e as modificações fisiológicas somadas ao envelhecimento do organismo feminino como um todo, desenvolvem um ambiente propício para um desequilíbrio homeostático. Em relação ao sexo feminino, também pode-se levar em consideração fatores como o histórico obstétrico

e suas variações, a exemplo de menarca precoce, menopausa tardia, idade da primeira gestação, nuliparidade e reposições hormonais (OLIVEIRA, 2019).

O ambiente e o comportamento dizem respeito aos fatores modificáveis e que geralmente estão relacionados aos maus hábitos de vida, que não só favorecem o surgimento do câncer de mama, mas também outros tipos de neoplasias e comorbidades que debilitam o corpo humano. Entre os principais fatores de risco modificáveis estão a obesidade, sedentarismo, ingestão alcoólica e tabagismo (INUMARO, 2011).

Os fatores hereditários, incluídos na classificação de não modificáveis, correspondem e estão condicionados à presença de mutações em determinados genes, a exemplo dos mais prevalentes: p53, BRCA1 e BRCA2. Os cânceres de mama hereditários têm uma incidência de 5% a 10% dos casos (Breast Cancer Association Consortium, 2021).

4 OBESIDADE E FATORES ENVOLVIDOS

A obesidade é uma doença multifatorial caracterizada pelo acúmulo de gordura corporal, derivada do desequilíbrio entre a ingesta calórica, pelo consumo de alimentos e bebidas, e o gasto calórico, pela prática de atividade física e pela demanda do metabolismo basal, além de fatores ambientais e genéticos que podem influenciar esse equilíbrio (MARQUES-LOPES, 2004).

Os dados epidemiológicos da obesidade estão em constante crescimento e isso a torna um problema de saúde pública cada vez mais carente de prevenção e cuidado, uma vez que abrange ambos os sexos e todas as idades. Além disso, sofre influência da escolaridade, poder socioeconômico e hábitos de vida proporcionados pela acessibilidade a fatores de risco que são propostos/desenvolvidos pela evolução humana (ABESO, 2019).

Segundo a OMS, entre 2006 e 2019 notou-se, no Brasil, um aumento de 72% na prevalência da obesidade na população, saindo de 11,8% para 20,3%. Nesse sentido, a progressão esperada é ainda maior, com um alcance de 700 milhões de pessoas até 2025 (ABESO, 2019).

O acúmulo de massa corporal tem como padrão comum de classificação o Índice de Massa Corporal (IMC), que passa a considerar obesidade a partir de 30 kg/m² com a faixa de peso normal entre 18,5 e 24,9 kg/m² concomitante a algum grau de prejuízo a saúde. Acerca desse parâmetro, é importante salientar que o IMC não é um exemplo perfeito e preciso de avaliação para sobrepeso e obesidade, uma vez que trata do peso isolado em relação à altura, sem considerar padrões de distribuição de gordura que é preditiva de saúde, índice de massa magra ou diferenças na composição corporal, como no edema ou em idosos com redução da estatura por cifose (Diretrizes Brasileiras de Obesidade, 2016).

A etiologia da obesidade tem relações genéticas, metabólicas, culturais, alimentares e comportamentais que resultam no balanço energético positivo (consumo de calorias prevalece sobre o gasto energético). A alimentação desregrada com base em carboidratos e alimentos processados/industrializados, aliada ao sedentarismo, tabagismo e etilismo, principalmente se somada a problemas metabólicos e predisposições genéticas, tendem a hipertrofiar a camada de tecido adiposo que se instala nos mais diferentes tecidos e órgãos do corpo humano (CADERNO DE ATENÇÃO BÁSICA, 2014).

A multifatorialidade etiológica faz da obesidade uma doença de difícil tratamento, pois se trata de uma necessidade de regulação de moléculas, hormônios, controle do apetite e mudanças de estilo de vida. Fatores hormonais, neuronais, celulares (adipocitários) e intestinais são de suma importância na regulação da ingestão alimentar, podendo se tornar fatores chave no desencadeamento da obesidade (HALPERN et al., 2004).

É relevante ressaltar a importância dos hormônios leptina e grelina, produzidas no tecido adiposo e no estômago, respectivamente, que se manifestam para controlar a saciedade, a fome e o gasto calórico (ROMERO et al., 2006).

Com a obesidade, é inevitável que haja a manifestação progressiva de comorbidades e limitações, o que gera grande preocupação por parte das equipes de saúde, pois além do risco de mortalidade, há diminuição na qualidade de vida, incapacidade funcional e o mal funcionamento do organismo frente a processos fisiológicos. Nessa etapa, a perda de peso surge como uma ótima medida terapêutica, porém se torna cada vez mais difícil com a evolução da patologia (MANCINI, 2010).

Já há algum tempo, a obesidade é considerada por vários estudos um dos principais fatores de risco para várias doenças não transmissíveis (DNTs), a exemplo de problemas cardiovasculares, doenças respiratórias, doenças hepáticas, problemas gastrointestinais, hipertensão, diabetes tipo 2, acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio e alguns tipos de câncer, como o câncer de mama (Organização Mundial da Saúde, 2020).

O estrogênio liberado pelo tecido adiposo nas mulheres, quando se trata de pacientes obesas principalmente, somado a predisposição genética pode antecipar o desenvolvimento de uma neoplasia mamária ou auxiliar no seu processo, como um dos muitos fatores que possibilitam a manifestação dos fatores predisponentes. Nesse sentido, a inflamação orgânica com a produção excessiva de hormônios pró-inflamatórios (citocinas e TNF-alfa) pode modificar os genes supressores de tumor, acarretando transtornos no controle da multiplicação celular, possibilitando assim de uma segunda maneira a manifestação da capacidade de manifestação e crescimento de células tumorais (ENGIN, 2017).

5 OBESIDADE X CÂNCER DE MAMA

Segundo Pinheiro e Monteiro (2019), o percurso clínico do câncer de mama é influenciado por muitas condições relacionadas às características do tumor, como tamanho, grau nuclear, grau histológico, receptor hormonal (HR), status de estrogênio (ER) e progesterona (RP), receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2 (HER2), e o estado clínico da doença no momento do diagnóstico, como envolvimento de linfonodos axilares e presença de metástases à distância, determinarão juntos o prognóstico da doença.

Sabe-se, portanto, que o câncer de mama e a obesidade possuem uma relação íntima, pois o tecido adiposo, que é um tecido inflamatório fisiologicamente, produz hormônios, como o estrogênio, os quais, em excesso e circulantes no organismo, podem favorecer o aparecimento da doença. Esse risco é ainda maior quando o paciente é obeso e sedentário, ou durante a menopausa, onde a gordura se torna a principal fonte de estrogênio (LUBRANO et al., 2013).

Ainda, denota-se que dentre os tipos de câncer de mama supracitados, o tipo ER+ é um dos que mais se relaciona com a obesidade devido a quantidade de estrogênio ser relativo ao nível de gordura. Ou seja, quanto maior o nível de gordura, maior a produção e quantidade de estrogênio, que irá superexpressar o tumor maligno por ser ER+ (PINHEIRO, MONTEIRO. 2019).

A obesidade é um problema crescente de saúde pública que pode estar relacionada ao estresse oxidativo. Se, por um lado, o aumento das espécies reativas de oxigênio (EROs) pode ser um precursor da obesidade, por outro lado, as citocinas inflamatórias produzidas pela própria doença também levam ao aumento das EROs, formando um círculo vicioso. O estresse oxidativo estabelecido também pode contribuir para o desenvolvimento de outras doenças crônicas, como resistência à insulina e síndrome metabólica (DUNN, 2013).

O estresse psicológico crônico também é uma fonte de espécies reativas de oxigênio. Para restaurar a homeostase, o sistema nervoso autônomo, o sistema renina-angiotensina e o sistema hipotálamo-hipófise-adrenal são estimuladas. A ativação aberrante e muito prolongada dessas vias leva à disfunção imune crônica e ao aumento da produção de EROs, levando a danos no DNA. Por exemplo, esses processos podem levar ao envelhecimento prematuro da pele (DUNN, 2013).

Segundo Gallagher (2020), a resistência à insulina é um fator que contribui para o pior prognóstico do câncer de mama entre mulheres negras e brancas, potencialmente por meio de efeitos diretos da insulina no receptor de insulina tumoral. Ainda, um índice de massa corporal maior que 30, que é a consideração de obesidade, está relacionado a piores resultados de prognóstico, diagnóstico e tratamento à taxanos, visto que é uma substância lipofílica, então tende a ser absorvidas por gorduras com mais facilidade, atingindo em menor quantidade o tumor em si.

Sendo assim, mulheres na pós-menopausa e com obesidade têm um risco aumentado de câncer de mama, doenças associadas à resistência à insulina e taxas mais altas de mortalidade por formação de tumores por todas as causas (GALLAGHER et al., 2020).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O câncer de mama é um problema de saúde pública a nível mundial e, considerando os inúmeros fatores de risco envolvidos no processo de carcinogênese, todo e qualquer fator modificável deve ser mais bem avaliado e sua relevância demonstrada para a população. Sendo assim, um olhar mais cuidadoso na obesidade como um fator de risco para o desenvolvimento do câncer de mama deve ser levado em consideração, pois a obesidade envolve mecanismos diretamente relacionados com possíveis alterações no DNA celular e na manutenção de uma proliferação celular aumentada, característica essencial do processo carcinogênico.

REFERÊNCIAS

AMERICAN CANCER SOCIETY. Types of Breast Cancer. Atlanta: American Cancer Society. disponível em: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/types-of-breast-cancer.html>. Acesso em: 13 Sep. 2022.

AMERICAN CANCER SOCIETY. Types of Breast Cancer. Atlanta: American Cancer Society, 2019. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/breast-cancer/about/types-of-breast-cancer.html>. Access in: 13 Sep. 2022.

Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e Síndrome Metabólica. ABESO - 2019. Disponível em: <https://abeso.org.br/obesidade-e-sindrome-metabolica/mapa-da-obesidade/>. Acesso em: 16 set. 2022.

BARBOSA, Michael Gabriel Agostinho et al. Alterações citológicas e marcadores tumorais específicos para o câncer de mama. Brazilian Journal of Development, v. 6, n. 8, p. 59977-59992, 2020. Disponível em: <https://brazilianjournals.com/ojs/index.php/BRJD/article/view/15258>. Acesso em: 13 set. 2022.

BENEVIDES, Vitória Cristina; BATISTA, Raphael Carpinter; VILELA, Leonardo de Figueiredo. TERAPIA ALVO PARA O CÂNCER DE MAMA HER2 POSITIVO. Episteme Transversalis, [S.l.], v. 11, n. 3, jan. 2021. ISSN 2236-2649. Disponível em: <http://revista.ugb.edu.br/ojs302/index.php/episteme/article/view/2192>. Acesso em: 13 set. 2022.

BERNARDES, Nicole Blanco; SÁ, Ana Cristina Fonseca de; FACIOLI, Larissa De Souza; *et al.* Câncer de Mama X Diagnóstico / Breast Cancer X Diagnosis. ID on line REVISTA DE PSICOLOGIA, v. 13, n. 44, p. 877-885, 2019. Disponível em: <https://idonline.emnuvens.com.br/id/article/view/1636>. Acesso em: 21 set. 2022.

BREAST CANCER ASSOCIATION CONSORTIUM et al. Breast Cancer Risk Genes - Association Analysis in More than 113,000 Women. The New England Journal of Medicine, Boston, v. 384, n. 5, p. 428-439, Feb 2021. DOI 10.1056/NEJMoa1913948. Disponível em: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1913948?articleTools=true>. Acesso em: 18 set. 2022.

BUENO, Gonzalo Arturo Medina. Características clínicas y pronosticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama determinados por Inmunohistoquímica. Arequipa, Perú. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública, v. 34, n. 3, p. 472, 2017. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/rpmesp/2017.v34n3/472-477/es/>. Acesso em: 21 set. 2022.

BUENO, Gonzalo Arturo Medina. Características clínicas y pronosticas de los subtipos moleculares de cáncer de mama determinados por Inmunohistoquímica. Arequipa, Perú. Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública, v. 34, n. 3, p. 472, 2017. Disponível em: <https://www.scielosp.org/article/rpmesp/2017.v34n3/472-477/es/>. Acesso em: 21 set. 2022.

CASCETTA, Krystal. Câncer de mama invasivo primário. BMJ Best Practice. New York, p. 1-174. 22 abr. 2021

CENTA, Ariana. Dominios funcionales de las neuregulinas y su uso como diana terapéutica. Dialnet. 2018. Disponível em: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=256159>. Acesso em: 21 set. 2022.

CHAMORRO, Hugo; MENEGHEL¹; COLTURATO, Pedro; *et al.* CÂNCER DE MAMA: FATORES DE RISCO E A IMPORTÂNCIA DA DETECÇÃO PRECOCE FATTORI, Nielse Cristina de Melo². [s.l.: s.n., s.d.].2021 Disponível em: <http://www.fait.revista.inf.br/imagens_arquivos/arquivos_destaque/ObsnYePSzKioRja_2021-7-2-16-36-0.pdf>. Acesso em: 20 set. 2022

CIRQUEIRA, MAGNO BELÉM; MOREIRA,; SOARES, Leonardo Ribeiro; *et al.* Subtipos moleculares do câncer de mama. Femina, 2011. Disponível em: <<https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-641386>>. Acesso em: 21 set. 2022.

Diretrizes Brasileiras de obesidade, 2016. Disponível em: <<https://abeso.org.br/uploads/downloads/92/57fcc403e5da.pdf>>. Acesso em: 16 set. 2022.

Dunn, J.H.; Koo, J. "Psychological stress and skin aging: a review of possible mechanisms and potential therapies". *Dermatol Online J*, vol. 19, nº 6. 2013.

Engin, Atilla. "Obesity-associated Breast Cancer: Analysis of risk factors." *Advances in experimental medicine and biology*. vol. 960 (2017): 571-606. doi:10.1007/978-3-319-48382-5_25

ESTRATÉGIAS PARA O CUIDADO DA PESSOA COM DOENÇA CRÔNICA OBESIDADE. 2014. Cadernos de Atenção Básica, nº 38. Disponível em: <https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/estrategias_cuidado_doenca_cronica_obesidade_cab38.pdf>. Acesso em: 16 set. 2022.

GALLAGHER, Emily J.; FEI, Kezhen; FELDMAN, Sheldon M.; *et al.* Insulin resistance contributes to racial disparities in breast cancer prognosis in US women. *Breast Cancer Research*, v. 22, n. 1, 2020. Disponível em: <<https://breast-cancer-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13058-020-01281-y#citeas>>. Acesso em: 17 set. 2022.

GUEMBAROVSKI, Roberta Losi; CÓLUS, I. M. S. Câncer: uma doença genética. *Genética na escola*, v. 3, n. 1, p. 4-7, 2008. Disponível em: <https://scholar.archive.org/work/26zrwjof3rdbjdcsp4zmhryre/access/wayback/https://geneticanaescola.emnuvens.com.br/revista/article/download/48/41>. Acesso em: 13 set. 2022.

GUYTON, A.C. e Hall J.E. Tratado de Fisiologia Médica. Editora Elsevier. 13ª ed., 2017.

HALPERN, Z.S.C.; RODRIGUES, M.D.B.; DA COSTA, R.F. *Rev. Psiq. Clin.* 31 (4); p. 150-153, 2004.

HANAHAN, Douglas; WEINBERG, Robert A. Hallmarks of cancer: the next generation. *cell*, v. 144, n. 5, p. 646-674, 2011. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867411001279>. Acesso em: 13 set. 2022.

HANAHAN, Douglas; WEINBERG, Robert A. The hallmarks of cancer. *cell*, v. 100, n. 1, p. 57-70, 2000. Disponível em: [https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674\(00\)81683-9?fbclid=IwAR0F_uCcj4O8k6YFd1jNj7K5HXbc3_8sB42NgSE-PcD8Ekg94mOcWpmJWcM](https://www.cell.com/fulltext/S0092-8674(00)81683-9?fbclid=IwAR0F_uCcj4O8k6YFd1jNj7K5HXbc3_8sB42NgSE-PcD8Ekg94mOcWpmJWcM). Acesso em: 13 set. 2022.

INCA – Instituto Nacional de Câncer. Conceito e Magnitude. Brasil, 2022. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/controlado-cancer-de-mama/conceito-e->

Marques-Lopes, Iva et al. Aspectos genéticos da obesidade. Revista de Nutrição [online]. 2004, v. 17, n. 3 [Acessado 14 Setembro 2022] , pp. 327-338. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S1415-52732004000300006>>. Epub 26 Out 2004. ISSN 1678-9865. <https://doi.org/10.1590/S1415-52732004000300006>.

MIGOWSKI, Arn; SILVA, Gulnar Azevedo e; DIAS, Maria Beatriz Kneipp; *et al.* Diretrizes para detecção precoce do câncer de mama no Brasil. II - Novas recomendações nacionais, principais evidências e controvérsias. Cadernos de Saúde Pública, v. 34, n. 6, 2018. Disponível em: <<https://www.scielo.br/pdf/csp/v34n6/1678-4464-csp-34-06-e00074817.pdf>>. Acesso em: 07 set. 2022.

MUNHOZ, R. et al. Diretrizes de tratamentos oncológicos recomendados pela Sociedade Brasileira de Oncologia Clínica: melanoma cutâneo [Internet]. São Paulo: SBOC, 2020.

NORRIS et al. Porth - Fisiopatologia . 10. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2021. Disponível em: <https://integrada.minhabiblioteca.com.br/#/books/9788527737876/>. Acesso em: 13 set. 2022.

NORRIS et al. Porth - Fisiopatologia. 10. ed. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2021.

OLIVEIRA; Ana Luiza R. FATORES DE RISCO E PREVENÇÃO DO CÂNCER DE MAMA. Revista Cadernos de Medicina 2019. Vol.02, N.03. Disponível em <<https://revista.unifeso.edu.br/index.php/cadernosdemedicinaunifeso/article/view/1683/778>>. Acesso em: 19 set. 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/events/detail/2020/03/04/default-calendar/world-obesity-day>. Acesso em: 16 set. 2022.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/events/detail/2020/03/04/default-calendar/world-obesity-day>. Acesso em: 16 set. 2022.

PAOLINO, Bruno Monção et al. Análise dos subtipos imunoistoquímicos de câncer de mama em um hospital de referência oncológica no Amazonas. 2018. Disponível em: https://tede.ufam.edu.br/bitstream/tede/6808/2/Disserta%c3%a7%c3%a3o_BrunoPaolino_PPGRACI Acesso em: 21 set. 2021

PINHEIRO, Rosilene de Lima ; MONTEIRO, Gina Torres Rego. Influência do Índice de Massa Corporal na Sobrevida de Mulheres com Diferentes Subtipos de Câncer de Mama: uma Revisão Integrativa. Revista Brasileira de Cancerologia, v. 65, n. 2, 2019. Disponível em: <<https://rbc.inca.gov.br/index.php/revista/article/view/373>>. Acesso em: 21 set. 2022.

ROMERO CEM, ZANESCO A. Rev. Nutr., Campinas, 19(1):85-91, jan./fev., 2006.

ROMERO CEM, ZANESCO A. Rev. Nutr., Campinas, 19(1):85-91, jan./fev., 2006.

SACCARO, Daniela Marques. Verificação de mutações somáticas em câncer de mama subtipo luminal de pacientes jovens. 2020. Tese (Doutorado em Oncologia) - Faculdade de Medicina, University of São Paulo, São Paulo, 2020. Disponível em: <<https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/5/5155/tde-03032022-123931/en.php>>. Acesso em: 2022-09-21.

SAUTER, Edward R. Câncer de mama in situ. BMJ Best Practice. Bethesda, MD p.1-62. 19 mar. 2020.

SILVA, Camila Tainah da; JASIULIONIS, Miriam Galvonas. Relação entre estresse oxidativo, alterações epigenéticas e câncer. *Ciência e cultura*, v. 66, n. 1, p. 38-42, 2014. Disponível em: http://cienciaecultura.bvs.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0009-67252014000100015. Acesso em: 13 set. 2022.

SILVA, Gracielle. Nanotecnologia no tratamento do câncer de mama. [Fevasf.edu.br](http://fevasf.edu.br), 2021. Disponível em: <<http://repositorio.fevasf.edu.br/handle/FEVASF/61>>. Acesso em: 21 set. 2022.