

Associação entre índice de massa corpórea e câncer de mama em pacientes de Salvador, Bahia

Association between body mass index and breast cancer in patients from Salvador, Bahia

Aline Barros Pinheiro¹, Nestor José Souza Barreto-Neto¹, Juliana Abreu Rio², Nathalia Souza Del Rey Crusoé², Rebecca Meireles de Oliveira Pinto², Ítalo Oliveira Santos², Camila Pithon¹, Cesar Augusto Costa Machado³, Luis Claudio Lemos Correia⁴

Descritores

Obesidade
Índice de massa corpórea
Fatores de risco
Neoplasias da mama

Keywords

Obesity
Body mass index
Risk factors
Breast neoplasms

RESUMO

Objetivo: Identificar a associação entre o índice de massa corpórea (IMC) e a ocorrência de câncer de mama em uma população de pacientes de duas clínicas de Salvador (BA). **Métodos:** Estudo caso-controle no qual foram recrutadas 190 pacientes entre 2012 e 2014, sendo 68 diagnosticadas com carcinoma ductal da mama e 122 controles. Foi realizado cálculo amostral com $n=140$ pacientes por meio do programa *Winpepi*. Dados de peso e altura foram coletados para cálculo do IMC de cada paciente. Com base nos critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS), foram classificadas como desnutridas pacientes com $IMC < 18,5$, normais aquelas com $IMC \geq 18,5$ e $< 25,0$ kg/m^2 , sobrepeso com ≥ 25 e < 30 kg/m^2 , e obesas com ≥ 30 kg/m^2 . Proporções de cada categoria de IMC foram determinadas para casos e controles. Análise estatística incluiu realização de teste do χ^2 para avaliação de correlação entre as variáveis categóricas. **Resultados:** A idade média foi de $56,7 \pm 13$ anos entre os casos e de $53,1 \pm 11,9$ anos entre os controles. IMC médio foi de $27,5 \pm 4,6$ kg/m^2 entre os casos e de $26,1 \pm 4,9$ kg/m^2 entre os controles. A proporção de pacientes normais, sobrepeso e obesas foi de 33,8, 38,2 e 27,9% entre os casos e de 43,4, 43,4 e 13,1% entre os controles, respectivamente. Houve significativamente mais obesas entre os casos do que entre os controles ($OR=2,57$; $IC95\%$ 1,22–5,42; $p=0,011$), com mulheres na menacme e pós-menopausadas. **Conclusão:** Os resultados demonstram correlação entre a presença de câncer de mama e o IMC elevado na amostra estudada, o que está condizente com os resultados de outros estudos.

ABSTRACT

Objective: Identify the association between body mass index (BMI) and breast cancer in a population of patients from two clinics in Salvador (BA). **Methods:** A case-control study in which 190 patients were recruited between 2012 and 2014, 68 diagnosed with ductal breast carcinoma and 122 controls. Sample calculation was performed with $n=140$ patients, through *Winpepi* program. Weight and height data were collected to calculate the body mass index of each patient. Based on the World Health Organization (WHO) criteria were classified as malnourished patients with $BMI < 18.5$,

Trabalho realizado no Núcleo da Mama da Bahia e no Núcleo de Oncologia da Bahia (NOB) – Salvador (BA), Brasil.

¹Acadêmico de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FAMEB) – Salvador (BA), Brasil.

²Acadêmico de Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública (EBMSP) – Salvador (BA), Brasil.

³Mastologista do Núcleo da Mama da Bahia e do Hospital Português. Professor de Mastologia da EBMSP – Salvador (BA), Brasil.

⁴Cardiologista e Professor Adjunto da Pós-Graduação da EBMSP – Salvador (BA), Brasil.

Conflito de interesses: nada a declarar.

Endereço para correspondência: Cesar Augusto Costa Machado Rua Baependi, 102 – Ondina – CEP – 40170-070 – Salvador (BA), Brasil –

E-mail: cesaracmachado@gmail.com

Recebido em: 30/04/2015. **Aceito em:** 01/05/2015

*those with normal BMI ≥ 18.5 and < 25.0 kg/m², overweight ≥ 25 and < 30 kg/m² and obese ≥ 30 kg/m². BMI proportions of each category were determined for cases and controls. Statistical analysis included performing chi-square test to evaluate the correlation between categorical variables. **Results:** Mean age was 56.7 ± 13 years between cases and 53.1 ± 11.9 years among controls. Mean BMI was 27.5 ± 4.6 kg/m² among cases and 26.1 ± 4.9 kg/m² among controls. The proportion of normal patients, overweight and obese was 33.8, 38.2 and 27.9% in the cases and 43.4, 43.4 and 13.1% among controls, respectively. There were significantly more obese among cases than among controls (OR=2.57, 95%CI 1.22–5.42; $p=0.011$), with women in premenopausal and post-menopausal. **Conclusion:** The results show a correlation between the presence of breast cancer and high BMI in this sample, consistent with the results of other studies.*

Introdução

O câncer de mama, com outras neoplasias malignas, tem incidência cada vez maior em todo o mundo. Sua etiologia, contudo, ainda não é totalmente conhecida. Entretanto, diversos fatores de risco estão comprovadamente relacionados à sua ocorrência, incluindo fatores genéticos, hormonais, ambientais e biopsicossociais¹.

Nas últimas décadas, tem se observado um aumento significativo na prevalência de sobrepeso e obesidade em grande parte dos países desenvolvidos e em desenvolvimento, dentre eles o Brasil. De acordo com dados do Ministério da Saúde, aproximadamente metade da população brasileira apresenta excesso de peso (índice de massa corpórea — IMC — igual ou superior a 25 kg/m²), o que corresponde a um aumento de 40% em duas décadas. Já a obesidade (IMC igual ou superior a 30 kg/m²) possui uma prevalência de 15%, mas com previsão de atingir até um quinto da população até 2025².

A maior concentração de células adiposas gera consequências endócrino-metabólicas danosas ao corpo humano. Por conta do excesso de peso, ocorrem aumentos expressivos na concentração de insulina sérica e maior liberação de citocinas inflamatórias, além de conversão periférica aumentada de estrógenos. Todas essas alterações podem estar relacionadas com o surgimento de neoplasias malignas, entre elas o câncer de mama³.

Alguns estudos têm demonstrado associação entre a obesidade e um risco aumentado para câncer de mama, além de uma maior taxa de recorrência da doença nessas mulheres. Naquelas menopausadas, a obesidade está relacionada com um aumento no risco de câncer de mama com receptor de estrógeno positivo (RE+), enquanto em mulheres na pré-menopausa o risco de câncer de mama triplo-negativo é maior quando associado a esse fator de risco^{3,4}. Os dados, no entanto, correspondem a populações estrangeiras, sendo necessários mais estudos nacionais para se entender o perfil da população brasileira. Assim, o objetivo principal deste estudo foi identificar a associação entre o IMC e a ocorrência de câncer de mama em uma população de pacientes de duas clínicas privadas de mastologia e oncologia na cidade de Salvador, capital da Bahia (Brasil).

Métodos

Estudo caso-controle com caráter transversal, braço de um trabalho maior avaliando fatores de risco para câncer de mama em mulheres de duas clínicas de Salvador: Núcleo da Mama (mastologia) e Núcleo de Oncologia da Bahia (NOB) (oncologia) entre dezembro de 2012 e maio de 2014.

Os critérios de inclusão foram pacientes do sexo feminino, sem limite de idade, com diagnóstico anátomo-patológico de carcinoma invasivo sem tipo especial (ductal invasor), sem história de câncer prévio, exceção de câncer de pele não melanoma, e com dados coletados antes do início do tratamento sistêmico. Os critérios de exclusão foram pacientes com medida do IMC após início da quimioterapia, dados não disponíveis em prontuário. Para compor os controles, foram selecionadas pacientes do sexo feminino acompanhadas no serviço de mastologia da unidade sem o diagnóstico prévio de qualquer tipo de câncer com exames atuais comprovando ausência de doença. Em ambos os grupos foram excluídas aquelas com história pessoal de câncer e pacientes que não aceitaram participar do estudo ou assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

As pacientes elegíveis para o presente estudo, de acordo com os critérios apontados no item anterior, tiveram seus dados clínicos obtidos por meio de entrevista estruturada e complementada com revisão de prontuário, se necessário. Dados de altura e peso foram determinados no momento da entrevista e utilizados para cálculo do IMC de cada paciente. Com base nos critérios da Organização Mundial de Saúde (OMS), foram classificadas como desnutridas pacientes com IMC $< 18,5$ kg/m², normais aquelas com IMC $\geq 18,5$ e $< 25,0$ kg/m², sobrepeso com ≥ 25 e < 30 kg/m², e obesas com ≥ 30 kg/m². Proporções de cada categoria de IMC foram determinadas para casos e controles.

Foi realizada análise estatística com base no programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS, v.17.0). Para análise das variáveis descritivas, foram calculadas a frequência e a porcentagem. Para as variáveis numéricas, foram calculados média, desvio-padrão e mediana. O perfil da população

estudada foi estabelecido com base na frequência de variáveis selecionadas. O teste do χ^2 foi utilizado para avaliação de correlação entre as variáveis categóricas, incluindo a avaliação da relação entre a categoria de obesidade com base no IMC e a ocorrência de câncer de mama. Variáveis contínuas foram analisadas, após confirmação da normalidade, utilizando o teste *t* de Student. Os resultados estatísticos foram considerados significativos quando possuíam $p < 0,05$.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências, no dia 31 de outubro de 2012, com CAAE nº 04809812.3.0000.5544 e Parecer nº 140.996.

Resultados

Foi recrutado um total de 190 pacientes entre dezembro de 2012 e maio de 2014, sendo 68 com diagnóstico comprovado de carcinoma ductal da mama e 122 controles.

As características gerais dos grupos caso e controle não apresentaram diferenças estatisticamente significativas (Tabela 1). A idade média entre os casos foi de $56,7 \pm 13$ anos, comparada a $53,0 \pm 11,9$ anos entre os controles. Quanto à etnia, percebeu-se que quase metade (48,5%) das pacientes com câncer de mama se autodeclarou parda, enquanto 39,7% eram brancas, e 11,8%, negras, perfil que se manteve semelhante em pacientes controles, com 46,7, 40,2 e 13,1%, respectivamente. Além disso, não houve diferenças com relação ao grau de escolaridade entre os dois grupos, com aproximadamente metade das pacientes possuindo, ao menos, o ensino médio completo. Com relação à história familiar de câncer de mama, 10,3% das pacientes com câncer de mama apresentavam parente de primeiro grau (mãe, irmã ou filha) com a doença, contra 16,4% entre os controles. Quanto ao uso de anticoncepcionais orais (ACOs), 60,3% das pacientes com câncer de mama já haviam feito uso em algum momento de suas vidas, contra 56,6% dos controles. O uso de terapia de reposição hormonal (TH) também foi similar: 30,9% entre os casos, 28,7% entre os controles. Em ambos os grupos, a maioria das pacientes encontrava-se na menopausa: 70,8% entre os casos, 54,9% entre os controles, diferença não estatisticamente significativa, $p = 0,171$.

Com relação ao IMC, objeto do presente estudo, observou-se uma média de $27,5 \pm 4,6$ kg/m² entre os casos e $26,1 \pm 4,9$ kg/m² entre os controles. Não houve ocorrência de pacientes desnutridos na amostra. A proporção de pacientes normais, com sobrepeso e obesas foi de 33,8, 38,2 e 27,9% entre os casos e de 43,4, 43,4 e 13,1% entre os controles, respectivamente. Houve significativamente mais obesas entre os casos do que entre os controles (OR=2,57; IC95% 1,22–5,42; $p = 0,011$) (Tabela 2).

Durante a análise dos subgrupos, percebeu-se que entre as mulheres na pré-menopausa não houve associação entre obesidade e câncer de mama (OR=0,708; IC95% 0,169–2,976). Já entre

as mulheres na menopausa houve associação entre obesidade e câncer de mama (OR=5,425; IC95% 1,794–16,406). Contudo, vale ressaltar que das 191 mulheres incluídas no estudo, 16 não possuíam *status* menopausal definido e foram excluídas desta análise de subgrupo.

Discussão

O aumento das taxas de obesidade vem sendo observado em todo o mundo e muitos estudos vêm demonstrando a sua associação com uma maior ocorrência de câncer de mama. Alguns estudos brasileiros já apontam a associação entre obesidade e câncer de mama na nossa população, mas não tiveram como foco de estudo a população baiana⁵⁻⁷. Assim, o objetivo deste estudo foi avaliar a associação entre obesidade e câncer de mama em uma população de pacientes de uma clínica privada de mastologia e oncologia na Bahia.

De fato, consonante com a literatura sobre o tema em outras populações, este estudo demonstrou que a obesidade (IMC ≥ 30 kg/m²) está mais relacionada com câncer de mama, quando comparada aos controles (OR=2,57; IC95% 1,22–5,42; $p = 0,011$). A chance de uma mulher com câncer de mama ser obesa é 2,57 maior do que a chance de uma mulher sem câncer de mama.

Tabela 1. Perfil clínico das pacientes

	Pacientes com câncer de mama (n=68)	Pacientes controles (n=122)	Valor P
Idade (anos), média±DP	56,7±13	53,0±11,9	0,052
Raça			0,953
Negro, n (%)	8 (11,8)	16 (13,1)	
Branco, n (%)	27 (39,7)	49 (40,2)	
Pardo, n (%)	33 (48,5)	57 (46,7)	
História familiar de CA de mama, n (%)	7 (10,3)	20 (16,4)	0,248
ACO, n (%)	41 (60,3)	69 (56,6)	0,617
TH, n (%)	21 (30,9)	35 (28,7)	0,751
Menopausa, n (%)	46 (67,6)	67 (54,9)	0,171

DP: desvio-padrão; CA: câncer; ACO: anticoncepcional oral; TH: terapia de reposição hormonal.

Tabela 2. Distribuição cruzada das frequências de obesidade em pacientes com e sem câncer de mama

	Casos (n=68)	Controles (n=122)	OR	IC95%	Valor p
Obesas, n (%)	19 (27,9)	16 (13,1)			
Não obesas, n (%)	49 (72,1)	106 (86,9)	2,57	1,22–5,42	$p = 0,011$
Total, n (%)	68 (100)	122 (100)			

IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Em um estudo do tipo caso-controle realizado no Irã, em 2008, com 232 mulheres, observou-se uma associação significativa entre obesidade e câncer de mama, com OR de 3,21⁸. A grande prevalência de mulheres obesas nessa região do mundo está associada à cultura e ao estilo de vida de tal população, que, na maioria das vezes, não trabalha e é sedentária⁸.

Segundo alguns estudos longitudinais, a obesidade está associada a um risco 1,15 maior de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa. Algumas evidências sugerem que o risco existe especialmente para o câncer de mama com RE+, e não para outros subtipos moleculares, quando se analisa somente essa população. A explicação inicial estaria na conversão periférica de estrogênios aumentada proporcionada pela maior disponibilidade de tecido adiposo, que serviria de sítio de conversão^{3,4,9-11}.

Com relação a mulheres situadas no período pré-menopausal, uma metanálise de 11 estudos revelou que a obesidade estava associada com um risco maior de câncer de mama do tipo triplo-negativo (OR=1,43; p<0,05). Esse padrão não se manteve em mulheres após a menopausa^{3,4,9-11}.

A ausência de associação entre obesidade e aumento da incidência de câncer de mama em mulheres pré-menopausadas, achado presente em alguns estudos, pode ser explicada pelo fato de, nessa faixa etária, o excesso de síntese de estrogênio ser regulado negativamente pelos hormônios folículo-estimulante e luteinizante, ainda presentes em níveis séricos adequados nessas mulheres¹².

Assim como no presente estudo, em que a ocorrência de obesidade no período pós-menopausal está associada a uma maior incidência de câncer de mama, Loi et al., em seu estudo com 1.360 mulheres australianas, demonstraram que a obesidade aumentou com a idade e esteve associada com o aumento de chances de recorrência da doença e a morte, além de tumores maiores e maior envolvimento linfonodal¹³. Esse achado também foi demonstrado por Protani et al., que realizaram uma análise de 43 estudos em que mulheres obesas apresentavam um aumento de 33% no risco de mortalidade geral e por câncer de mama¹⁴. Um fator que pode explicar o pior prognóstico em mulheres obesas é a presença de comorbidades associadas, já que mulheres obesas, em geral, apresentam maiores riscos de ter hipertensão, diabetes e doenças cardiovasculares. Além disso, fatores como hiperinsulinemia, inflamação e níveis de estrogênio alterados, todos eles presentes em mulheres com obesidade, podem contribuir para a progressão neoplásica^{14,15}.

O ganho de peso e a obesidade não são apenas fatores de risco para câncer de mama, mas também contribuem para a dificuldade diagnóstica. Um estudo do Registro de Câncer de Genebra, na Suíça, comparou características relativas ao diagnóstico de câncer de mama entre pacientes obesas e aquelas com peso adequado. Os resultados mostraram que as obesas apresentavam frequentemente um estágio mais avançado da doença, além de necessidade de maior tempo de cirurgia, e, conseqüentemente, maior tempo de internação em decorrência de complicações relacionadas ao procedimento¹⁶.

A maior ocorrência de câncer de mama em pacientes obesas, especialmente aquelas com distribuição de gordura corporal do tipo androide, também pode ser explicada pelo fato de tal condição estar relacionada a algumas especificidades hormonais como hiperinsulinemia e aumento dos fatores de crescimento, como o IGF-1, que, ao diminuir os níveis de globulinas transportadoras de hormônios sexuais (SHBGs), aumenta a concentração sérica de estrogênio e testosterona livres¹⁷.

Alguns estudos sugerem que a velocidade do ganho de peso em uma mulher pode ser mais relevante para a associação com o câncer de mama do que qualquer outra variável. Assim, a ocorrência de excesso de peso após os 18 anos está associada a um maior risco de câncer de mama, uma vez que o excesso de peso adquirido durante a vida adulta é decorrente, principalmente, do acúmulo de tecido adiposo¹⁸.

A distribuição da obesidade no corpo humano não é uniforme. O tipo visceral, androide, é mais comum nos homens e nas mulheres pós-menopausa, e a subcutânea, ginecoide, é mais comum em mulheres na menacme. As funções endócrinas e imunológicas do tecido adiposo acontecem em ambos, porém são mais frequentes na gordura visceral, gerando nas mulheres obesas um estado pró-inflamatório, hipercoagulante e associado à resistência à insulina¹⁹.

Na pós-menopausa, o principal produtor de estrogênios é o tecido adiposo, com a conversão da androstenediona em estrona. A androstenediona é produzida pelas adrenais (e em menor quantidade pelos ovários) e aromatizada em estrona²⁰ pela ação da aromatase²¹. Estudos já demonstraram altos níveis de atividade da aromatase nas células adiposas que circundam os cânceres de mama e alguns tumores malignos mamários adquirem a capacidade própria de produção da enzima aromatase²².

As adipocinas são proteínas produzidas pelo tecido gorduroso (adipócitos, células estromais como fibroblastos e os macrófagos infiltrados na gordura); todas têm ação autócrina, parácrina e endócrina²². Existem duas adipocinas principais: leptina e adiponectina²². Nos obesos, a produção predominante é de leptina, e nos magros, de adiponectina. A leptina regula o apetite e peso corporal; quando *in vitro*, promove proliferação celular, angiogênese, tem efeito antiapoptótico²², aumenta a migração e a mobilidade das células do câncer de mama²⁰ e, por outros mecanismos, também ajuda na invasão de tecidos locais e metástases em tumores sólidos²³, podendo ser considerada por alguns autores como uma adipocina pró-câncer. A adiponectina, pelo contrário, estimula a apoptose, inibe a proliferação celular, tem efeito anti-inflamatório e antiangiogênese, além de inibir a interação de fatores do crescimento com seus receptores²⁴, sendo produzida predominantemente pelo tecido adiposo nos magros.

Uma terceira adipocina, o fator de crescimento do hepatócito (HGF), é produzida pelo tecido gorduroso em pessoas obesas, com queda nos seus níveis durante o emagrecimento. Essa adipocina tem ação positiva para o desenvolvimento dos cânceres, facilitando a neoangiogênese e aumentando a capacidade de invasão celular; seus níveis são mais altos em pacientes com doenças malignas mais avançadas²².

Nos obesos, além do aumento de leptina, ocorre também aumento das citocinas inflamatórias e do inibidor primário do ativador do plasminogênio-1 (PAI-1), que também possui ação inibidora da apoptose²¹.

Para o câncer de mama crescer e se disseminar, precisa de um microambiente pró-inflamatório, com infiltração de células imunológicas e citocinas, como TNF- α , IL-1, IL-6 e PAI-1, além das citocinas dos monócitos quimiotáticos, proteína-1 e IL-8. Esses elementos estão mais presentes no tecido adiposo do obeso¹⁹, que pode ser considerado um inflamado crônico²⁰. A IL-6, umas das citocinas pró-inflamatórias mais fortes, alcança níveis até 35% mais altos nas obesas do que nas mulheres magras²⁵. O plasminogênio é o precursor da protease extracelular plasmina. Esse sistema é a chave da metástase e da angiogênese tumoral²⁵. Diversas drogas bloqueadoras do PAI-1 estão em estudos fase I e II na oncologia. No microambiente do tecido adiposo existe hipóxia que promove o crescimento tumoral e a liberação de HIF-1 α e citocinas pró-inflamatórias²⁰. Uma restrição calórica de 10 a 40% em modelos animais inibe a proliferação celular em tumores mamários, aumenta apoptose e diminui angiogênese tumoral²⁶.

O Instituto Americano de Pesquisa contra o Câncer advoga que a obesidade está rapidamente assumindo o papel do tabagismo como fator de risco para o câncer²⁷.

O presente estudo apresenta algumas limitações: amostra de conveniência que não traduz toda a população da cidade de Salvador, nem a brasileira, composta por pacientes de duas clínicas privadas, o que diminui a validade externa do estudo. O pequeno tamanho amostral não confere poder para análise de subgrupo e estudo da relação entre os subtipos moleculares e a obesidade. Além disso, o desenho de estudo ideal para se demonstrar causalidade e risco neste caso seria uma coorte prospectiva, porém sua estrutura implicaria em uma amostra populacional e logística muito maior, fugindo ao escopo do projeto.

Um importante desdobramento deste trabalho seria contribuir para o combate à pandemia da obesidade. Considerando que a cancerofobia existe, incluir nas orientações à prevenção do câncer de mama o estímulo ao emagrecimento pode impactar positivamente no controle de todas as afecções relacionadas à obesidade e melhorar a qualidade de vida de toda a população mundial.

Conclusão

Este estudo forneceu dados que demonstram a associação entre obesidade e câncer de mama, especialmente durante o período pós-menopausal, em uma amostra de pacientes da Bahia, indicando o excesso de peso como verdadeiro fator de risco para surgimento da doença. A importância de se estudar a obesidade como fator de risco para o câncer de mama justifica-se pelo fato de que ela é um fator de risco modificável, sendo de fundamental importância para o clínico, o mastologista e o oncologista na orientação de suas pacientes. A mudança dos hábitos de

vida, com dieta e exercício físico reduzindo a obesidade, pode ser uma importante ferramenta na prevenção primária do câncer de mama e também de uma diversidade de outras doenças associadas a essa epidemia dos tempos modernos.

Referências

- van de Water W, Markopoulos C, Van de Velde CJH, Seynaeve C, Hasenburg A, Rea D, et al. Association between age at diagnosis and disease-specific mortality among postmenopausal women with hormone receptor-positive breast cancer. *JAMA*. 2012;307:590-7.
- Melo ME. Os números da obesidade no Brasil. Ministério da Saúde; 2010. [Internet]. [cited 2014 Dec 15]. Available from: <http://www.abeso.org.br/uploads/downloads/17/552fe9fd73248.pdf>
- Cheraghi Z, Poorolajal J, Hashem T, Esmailnasab N, Doosti Irani A. Effect of body mass index on breast cancer during premenopausal and postmenopausal periods: a meta-analysis. *Plos One*. 2012;7(12):514-46.
- 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):569-78.
- Vasconcelos AB, Mendonça GAS, Sichieri R. Height, weight and weight change and risk of breast cancer in Rio de Janeiro, Brazil. *São Paulo Med J*. 2001; 119(2):62-6.
- Soares LP, Mattos IE. Obesidade e mortalidade por neoplasias de cólon/reto e mama em mulheres residentes em capitais brasileiras selecionadas [dissertação]. Rio de Janeiro: Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz; 2005.
- Felden JB, Figueiredo, AC. Distribuição da gordura corporal e câncer de mama: um estudo de caso-controle no Sul do Brasil. *Ciênc Saúde Coletiva*. 2011;16(5):2425-33.
- Montazeri A, Vahdaninia M, Harirchi I, Ebrahimi M, Khaleghi F, Jarvandi S. Quality of life in patients with breast cancer before and after diagnosis: an eighteen months follow-up study. *BMC Cancer*. 2008;8:330.
- Li CI, Malone KE, Daling JR. Interactions between body mass index and hormone therapy and postmenopausal breast cancer risk (United States). *Cancer Causes Control*. 2006;17:695-703.
- Suzuki R, Iwasaki M, Inoue M, Sasazuki S, Sawada N, Yamaji T, Shimazu T, Tsugane S; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Body weight at age 20 years, subsequent weight change and breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status – The Japan public health center-based prospective study. *Int J Cancer*. 2011;129:1214-24.
- Pierobon MFC. Obesity as a risk factor for triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;137:307-14.
- Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam A, Dorgan JF, Longcope C, Stanczyk FZ, Stephenson HE Jr, Falk RT, Miller R, Schatzkin A, Allen DS, Fentiman IS, Key TJ, Wang DY, Dowsett M, Thomas HV, Hankinson SE, Toniolo P, Akhmedkhanov A, Koenig K, Shore RE, Zeleniuch-Jacquotte A, Berrino F, Muti P, Micheli A, Krogh V, Sieri S, Pala V, Venturelli E, Secreto G, Barrett-Connor E, Laughlin GA, Kabuto M, Akiba S, Stevens RG, Neriishi K, Land CE, Cauley JA, Kuller LH, Cummings SR, Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Bush TL, Comstock GW, Gordon GB, Miller SR, Longcope C; Endogenous Hormones Breast Cancer Collaborative Group. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95(16):1218-26.

13. Loi S, Milne RL, Friedlander ML, McCreddie MRE, Giles GG, Hopper JL, et al. Obesity and outcomes in premenopausal and postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(7):1686-91.
14. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2010;123:627-35.
15. Kamineni A, Anderson ML, White E, Taplin SH, Porter P, Ballard-Barbash R, et al. Body mass index, tumor characteristics, and prognosis following diagnosis of early-stage breast cancer in a mammographically screened population. *Cancer Causes Control*. 2013;24(2):305-12.
16. EurekaAlert: Obese women disadvantaged in both breast cancer treatment and diagnosis [Internet]. [cited 2014 Dec 19]. Available from: www.eurekaalert.org/pub_releases/2008-04/ecco-owd041508.php.
17. Tehard B, Clavel-Chapelon F. Several anthropometric measurements and breast cancer risk: results of the E3N cohort study. *Int J Obes*. 2006;30(1):156-63.
18. Magnusson C, Baron J, Persson I, Wolk A, Bergstrom R, Trichopoulos D, et al. Body size in different periods of life and breast cancer risk in post-menopausal women. *Int J Cancer*. 1998;76(1):29-34.
19. Doyle SL, Donohoe CL, Lysaght J, Reynolds JV. Visceral obesity, metabolic syndrome, insulin resistance and cancer. *Proc Nutr Soc*. 2012;71(1):181-9.
20. Park J, Morley TS, Kim M, Clegg DJ, Scherer PE. Obesity and cancer--mechanisms underlying tumour progression and recurrence. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(8):455-65.
21. Capasso I, Esposito E, Pentimalli F, Crispo A, Montella M, Grimaldi M, et al. Metabolic syndrome affects breast cancer risk in postmenopausal women: National Cancer Institute of Naples experience. *Cancer Biol Ther*. 2010;10(12):1240-3.
22. Vona-Davis L, Rose DP. Adipokines as endocrine, paracrine, and autocrine factors in breast cancer risk and progression. *Endocr Relat Cancer*. 2007;14(2):189-206.
23. Vona-Davis L, Howard-McNatt M, Rose DP. Adiposity, type 2 diabetes and the metabolic syndrome in breast cancer. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2007;8(5):395-408.
24. Kishida K, Funahashi T, Shimomura I. Adiponectin as a routine clinical biomarker. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2014;28(1):119-30.
25. Davoodi SH, Malek-Shahabi T, Malekshahi-Moghadam A, Shahbazi R, Esmacili S. Obesity as an important risk factor for certain types of cancer. *Iran J Cancer Prev*. 2013;6(4):186-94.
26. Malin A, Matthews CE, Shu X-O, Cai H, Dai Q, Jin F, et al. Energy balance and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2005;14(6):1496-501.
27. Lopez R, Agullo P, Lakshmanaswamy R. Links between obesity, diabetes and ethnic disparities in breast cancer among Hispanic populations. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes*. 2013;14(8):679-91.