

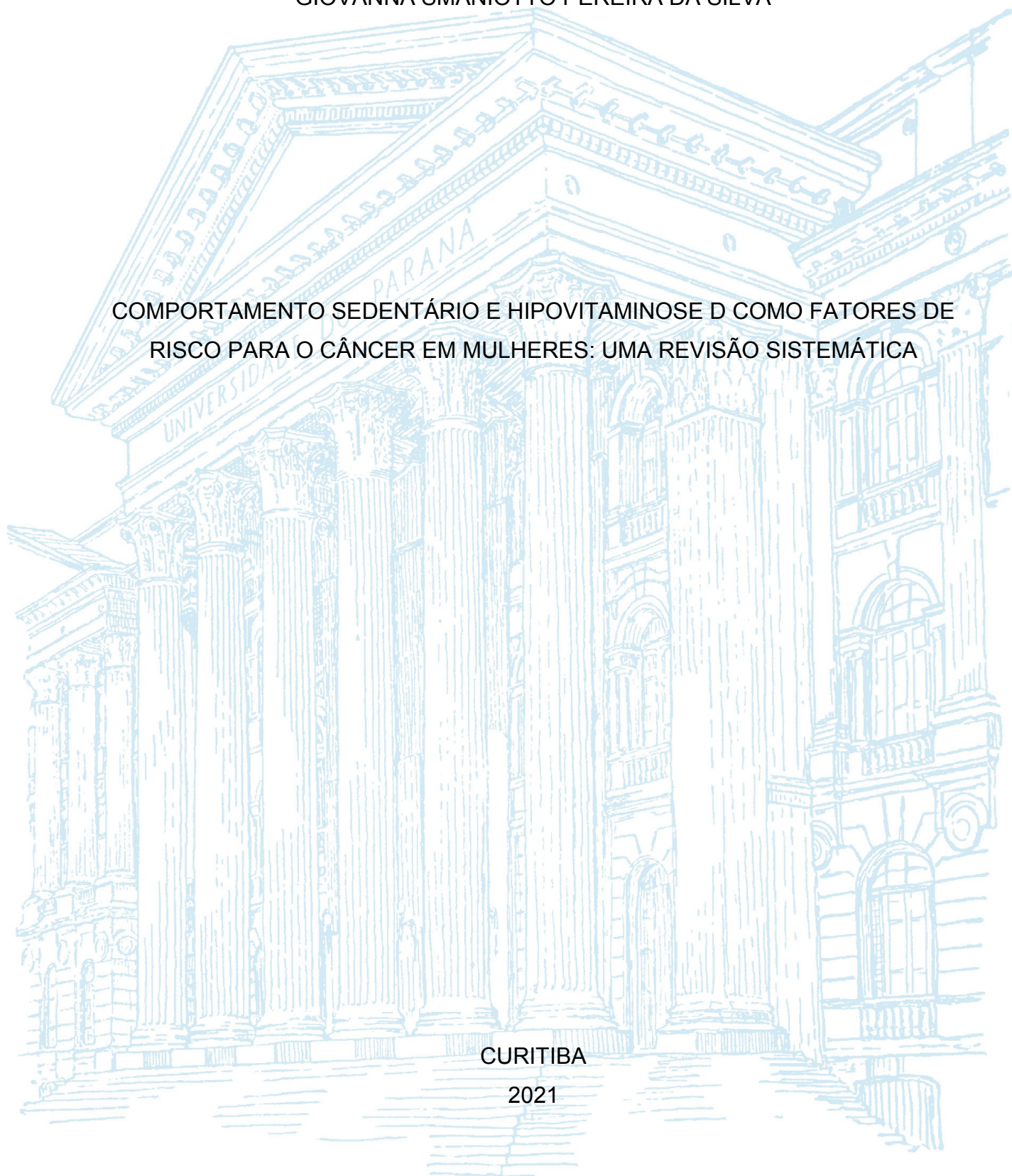
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

GIOVANNA SMANIOTTO PEREIRA DA SILVA

COMPORTAMENTO SEDENTÁRIO E HIPOVITAMINOSE D COMO FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER EM MULHERES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

CURITIBA

2021



GIOVANNA SMANIOTTO PEREIRA DA SILVA

COMPORTAMENTO SEDENTÁRIO E HIPOVITAMINOSE D COMO FATORES DE
RISCO PARA O CÂNCER EM MULHERES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de conclusão de curso apresentada ao curso de Educação Física, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Educação Física

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Neiva Leite e Prof^a. Ms. Maria Eduarda Casagrande Carli

CURITIBA

2021

TERMO DE APROVAÇÃO

GIOVANNA SMANIOTTO PEREIRA DA SILVA

COMPORTAMENTO SEDENTÁRIO E HIPOVITAMINOSE D COMO FATORES DE RISCO PARA O CÂNCER EM MULHERES: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Trabalho de conclusão de curso apresentada ao curso de Graduação em Educação Física, Setor de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Educação Física.



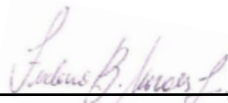
Profª. Drª. Neiva Leite

Orientadora – Departamento de Educação Física, UFPR



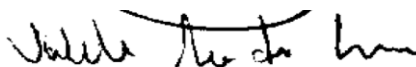
Profª Mestranda Maria Eduarda Casagrande Carli

Orientadora – Mestranda do PPGEDF, Departamento de Educação Física, UFPR



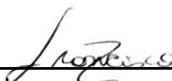
Prof. Mestre Frederico Bento de Moraes Júnior

Banca - Doutorando do PPGEDF, Departamento de Educação Física, UFPR



Prof. Mestre Valderi Abreu de Lima

Banca - Doutorando do PPGEDF, Departamento de Educação Física, UFPR



Prof. Mestre Francisco José Menezes-Júnior

Banca - Doutorando do PPGEDF, Departamento de Educação Física, UFPR

Curitiba, 17 de agosto de 2021

Dedico esse estudo aos meus falecidos avôs João Gilberto Smaniotto e Floresnaldo Pereira da Silva que infelizmente foram vencidos pelo câncer. À minha mãe Michelle e ao meu pai Ronald e ao meu sobrinho amado Lucas Matheus Smaniotto.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por me guiar, me abençoar, me conceder sabedoria e me permitir graduar em uma universidade federal.

Aos meus pais, Ronald Luiz Pereira da Silva e Michelle Smaniotto Pereira da Silva por todo apoio que obtive na minha educação, pela paciência durante os momentos difíceis e por sempre estarem presentes na minha vida e sonharem junto comigo.

À minha avó Mariolanda Tonetti Smaniotto por todo apoio, por todo carinho e por todas as orações ao longo da minha vida.

À minha orientadora, Neiva Leite por aceitar me orientar e dedicar seu tempo contribuindo com essa etapa da minha formação.

À minha coorientadora Maria Eduarda Casagrande Carli por disponibilizar seu tempo e pela paciência e toda ajuda durante todos os momentos necessários e por agregar com todo seu conhecimento.

Aos meus amigos presentes nessa caminhada, que sempre me apoiaram, me ouviram, participaram dos momentos de alegria e estiveram comigo nos momentos difíceis. Pela amizade verdadeira, por iluminarem meus dias e por toda ajuda.

“Os homens devem a grandeza de suas vidas aos problemas e obstáculos
que tiveram que vencer”
(Charles H. Spurgeon)

RESUMO

O Câncer corresponde a uma mutação genética no ácido desoxirribonucleico (DNA) que ocasiona o crescimento desordenado, invasivo e agressivo das células. Alguns estudos demonstram que a mudança de comportamento ao longo da vida pode reduzir os riscos de desenvolver algum tipo de câncer. O objetivo deste estudo foi investigar o comportamento sedentário e a hipovitaminose D como os fatores de risco para o câncer em mulheres. Como metodologia, foi realizada uma revisão sistemática a partir de descritores selecionados, que constam nos Descritores da Ciência da Saúde (DeCS): neoplasias, câncer, tumor, fatores de risco, obesidade, sobrepeso, comportamento sedentário, estilo de vida sedentário, vitamina D, deficiência de vitamina D e mulheres. Assim como os descritores em inglês: *neoplasms, cancers, tumors, obesity, overweight, sedentary behavior, sedentary lifestyle, vitamin D, vitamin D deficiency* e *women*. Foram acessadas as bases de dados: PubMed, Scielo, Science Direct, Lilacs, Web of Science e Scopus, para artigos científicos publicados sem filtro para período de publicação. Foram encontrados 2767 títulos nas bases de dados, os artigos encontrados passaram pelos critérios de inclusão, exclusão e avaliação de qualidade metodológica, resultando em 12 estudos selecionados para leitura na íntegra. Dos 12 artigos, três abordavam sobre comportamento sedentário, tendo como evidência que quanto menor tempo de tela e quanto mais cedo as modificações saudáveis nos hábitos de vida, menores eram os riscos de desenvolver câncer. Os artigos que abordavam sobre as concentrações de vitamina D e os riscos de câncer mostraram que os pacientes, que foram diagnosticados com a doença, apresentavam concentrações baixas ou insuficientes de vitamina D e que quanto maior a dose, menor os riscos de desenvolver uma neoplasia. Ainda, foi encontrado que mulheres com índice de massa corporal elevado e que possuem o hábito de consumir bebidas alcoólicas também possuem maiores risco de desenvolver câncer de mama. Conclui-se que o comportamento sedentário pode ser considerado fator de risco e fator desencadeante para a obesidade, que também é considerada fator de risco para o câncer em mulheres. Em relação a hipovitaminose D, grande parte das mulheres recrutadas nos estudos com diagnóstico de câncer, apresentavam concentrações baixas e/ou insuficientes de vitamina D, um indicativo da associação dessa variáveis. Ressalta-se a importância da prática regular de atividades físicas e de alimentação balanceada para reduzir a obesidade e hipovitaminose D em mulheres, mitigando o risco de neoplasias.

Palavras-chave: Neoplasias, fatores de risco, déficit de vitamina D; insuficiência de vitamina D; comportamento sedentário; pré-menopausa.

ABSTRACT

Cancer corresponds to a genetic mutation in deoxyribonucleic acid (DNA) that causes disorderly, invasive and aggressive cell growth. Some studies show that a lifelong change in behavior can reduce the risk of developing some form of cancer. The aim of this study was to investigate sedentary behavior and hypovitaminosis D as risk factors for cancer in women. As a methodology, a systematic review was carried out based on selected descriptors, which appear in the Health Science Descriptors (DeCS): neoplasms, cancer, tumor, risk factors, obesity, overweight, sedentary behavior, sedentary lifestyle, vitamin D, vitamin D deficiency and women. As well as the descriptors in Portuguese: *neoplasias, câncer, tumor, fatores de risco, obesidade, sobrepeso, comportamento sedentário, estilo de vida sedentário, vitamina D, deficiência de vitamina D and mulheres*. The following databases were accessed: PubMed, Scielo, Science Direct, Lilacs, Web of Science and Scopus, for articles published without filtering for the period of publication. 2767 titles were found in the databases, the articles found passed the criteria for inclusion, exclusion and assessment of methodological quality, found in 12 studies selected for full reading. Of the 12 articles, three addressed sedentary behavior, with evidence that the shorter screen time and the earlier the normal changes in lifestyle habits, the lower is the risk of developing cancer. The articles that addressed vitamin D and vulnerable cancer risks stated that patients who were diagnosed with the disease had low or insufficient vitamin D and that the higher the dose, the lower the risk of developing a cancer. Furthermore, it was found that women with a high body mass index and who have a habit of consuming alcoholic beverages also have a higher risk of developing breast cancer. It is concluded that sedentary behavior can be considered a risk factor and a triggering factor for obesity, which is also considered a risk factor for cancer in women. Regarding Hypovitaminosis D, part of the women diagnostic with cancer in the studies had low and/or insufficient vitamin D, which shows an association between these variables. The importance of regular physical activity and balanced diet to reduce obesity and hypovitaminosis D in women, mitigating the risk of neoplasms.

Keywords: Neoplasms, risk factors, vitamin D deficiency; vitamin D insufficiency; sedentary behavior; pre-menopause.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - FLUXOGRAMA COM AS ETAPAS DE SELEÇÃO DOS ARTIGOS.....	32
QUADRO 1 - ANÁLISE DE QUALIDADE METODOLÓGICA PELOS CRITÉRIOS PROPOSTOS POR DOWNS E BLACK (1998).....	35

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1 - NÚMERO ESTIMADO DE NOVOS CASOS DE CÂNCER EM 2020 EM TODO MUNDO, SEM DISTINÇÃO DE SEXO E IDADE	20
GRÁFICO 2 - NÚMERO DE NOVOS CASOS EM 2020 EM TODO MUNDO, MULHERES E SEM DISTINÇÃO DE IDADE.....	23
GRÁFICO 3 - NÚMERO ESTIMADO DE NOVOS CASOS EM 2020 NA AMÉRICA LATINA, EM MULHERES DE TODAS AS IDADES	23

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - SÍNTESE DOS ARTIGOS SELECIONADOS QUE ABORDAM COMPORTAMENTO SEDENTÁRIO	36
TABELA 2 - SÍNTESE DOS ARTIGOS QUE ABORDAM HIPOVITAMINOSE D	37

LISTA DE ABREVIATURAS

CS	–	Comportamento sedentário
DCNT	–	Doenças crônicas não transmissíveis
GCO	–	Global Cancer Observatory
HPV	–	Vírus do Papiloma Humano
IARC	–	International Agency for Reserch on Cancer
INCA	–	Instituto Nacional do Câncer
MSD	–	Merck Sharp and Dohme
MET's	–	Equivalentes metabólicos
OMS	–	Organização Mundial da Saúde
OPAS	–	Organização Pan-Americana da Saúde
QT	–	Quimioterapia
RxT	–	Radioterapia

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 OBJETIVO	17
1.2 HIPÓTESES	17
2 REVISÃO DE LITERATURA	18
2.1 CÂNCER	18
2.1.1 FATORES DE RISCO	21
2.1.2 CÂNCER NO PÚBLICO FEMININO	22
2.2 COMPORTAMENTO SEDENTÁRIO E CÂNCER	24
2.3 VITAMINA D, HISTOLOGIA E CÂNCER	25
3 MATERIAIS E MÉTODOS	28
3.1 DESENHO DO ESTUDO	28
3.2 DESCRITORES PARA A SELEÇÃO DOS ESTUDOS	28
3.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE	29
3.4 BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA	29
3.5 EXTRAÇÃO DOS DADOS	29
3.6 QUALIDADE METODOLÓGICA	30
3.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	30
4 RESULTADOS	31
5 DISCUSSÃO	39
5.1 COMPORTAMENTO SEDENTÁRIO E CÂNCER	39
5.2 NEOPLASIA DE MAMA E HIPOVITAMINOSE D	41
5.3 HIPOVITAMINOSE D E OUTRAS NEOPLASIAS	42
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	44
REFERÊNCIAS	45

1 INTRODUÇÃO

O câncer é procedente de uma mutação genética, ou seja, uma alteração no ácido desoxirribonucleico (DNA) da célula que transmite informações errôneas e ocasiona no crescimento desordenado de células de forma rápida, agressiva e invasiva, podendo propagar-se entre os tecidos e órgãos adjacentes do corpo humano (INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA), 2020). De acordo com as estatísticas disponibilizadas pelo Observatório Global do Câncer (2020), os tipos de câncer mais comuns, sem distinção de sexo e idade são: câncer de mama, pulmão, colorretal, próstata, estômago, fígado, colo do útero e outros cânceres, que totalizaram 19.292.789 novos casos em todo mundo no ano de 2020. Sendo, entre os diversos cânceres, o câncer de mama o mais comum entre as mulheres, com 66.280 novos casos em 2020 e o de próstata entre os homens, com 65.840 novos casos (INCA, 2020).

O número de casos de câncer cresce todos os anos, considerado como uma doença epidemiológica e de alerta para os órgãos de saúde pública (GUERRA *et al.*, 2005). Os diferentes tipos de cânceres e seus números podem variar de acordo com as características de cada região (GUERRA *et al.*, 2005). O tratamento da doença pode ser realizado por meio de quimioterapia, radioterapia, cirurgia e transplante de medula óssea, podendo ser realizado também uma combinação desses tratamentos. No Brasil, o tratamento contra o câncer pode ser realizado de forma gratuita pelo Sistema Único de Saúde (SUS) (RIANE *et al.*, 2015). Podem ser adotadas também medidas de prevenção, mudando alguns hábitos de vida, tais como a prática de atividade física para evitar o comportamento sedentário que é considerado um fator de risco para o câncer (GUERRA *et al.*, 2005).

Os diagnósticos dos tumores malignos, também denominados como cânceres, aumentaram nas últimas décadas, em função da ampliação dos meios para diagnóstico (OBSERVATÓRIO NACIONAL DO CÂNCER, 2020), pela maior longevidade populacional associada à utilização de fármacos no tratamento das doenças crônicas (TAVARES *et al.*, 2015), bem como às mudanças no estilo de vida, em que se destaca o comportamento sedentário (CS) e os hábitos alimentares inadequados (Organização Pan-Americana de Saúde - OPAS/OMS, 2020). Assim, os fatores de risco para o câncer podem ser hereditários (DANTAS *et al.*, 2009) ou

causados pelo ambiente (RIBAS FILHO *et al.*, 2019) e hábitos de vida (GALVÃO, *et al.*, 2018).

O *breast cancer gene 1* e 2 (BRCA1 e BRCA2), possui como função a reparação das moléculas de DNA danificadas. Uma mutação nesses genes é responsável pelo desenvolvimento do câncer, principalmente de útero ou de mama (DANTAS *et al.*, 2009). São exemplos de fatores não modificáveis hereditários que causam esse tipo de patologia. Por outro lado, a exposição exacerbada de raios solares, que ao longo da vida é considerada uma das causas de câncer de pele em adultos e idosos (RIBAS FILHO *et al.*, 2019) é caracterizada como fator de risco ambiental. O comportamento sedentário, gerado pela inatividade ou insuficiência de atividade física diária, que pode resultar em outras doenças não transmissíveis como a obesidade (HAMILTON *et al.*, 2007) e é também fator de risco para o câncer (GALVÃO, *et al.*, 2018), é um fator de risco devido ao hábito de vida. Acrescenta-se também que os tumores podem ser acelerados por determinados costumes no ambiente social (Instituto Nacional do Câncer - INCA, 2020), como, por exemplo, o hábito de utilizar água muito quente no chimarrão, que é responsável pelo aumento da frequência de câncer esofágico (BARROS *et al.*, 2000).

A prevalência do câncer é maior em mulheres (316.280 casos em 2020) do que em homens (309.750 casos em 2020) e o tipo de neoplasia que mais acomete é o de mama, representando 29,7% dos novos casos de 2020 e correspondeu a 16,4% da mortalidade em 2019 (INCA, 2019). A prevalência do câncer em mulheres está relacionada tanto aos fatores genéticos quanto aos costumes do cotidiano, como o uso de tabaco e o sedentarismo, fatores que estão mais presentes na vida das mulheres do que dos homens em países em desenvolvimento (GUERRA *et al.*, 2005). Ainda de acordo com Guerra *et al.* (2005), o baixo nível de escolaridade em mulheres também contribui para a falta de conhecimento para as mudanças de comportamento e o diagnóstico precoce do câncer.

Fatores de risco são considerados todos os meios que levam uma pessoa sadia a desenvolver uma doença ou distúrbio (INCA, 2020). Dentre os fatores de risco para o câncer, encontram-se o comportamento sedentário (OPAS/OMS, 2020) e o déficit de vit. D (FERRAZ *et al.*, 2010). O comportamento sedentário é definido como “qualquer comportamento em vigília caracterizado por um gasto de energia $\leq 1,5$ equivalentes metabólicos (MET's), durante a postura sentada, reclinada ou em pé” (TREMBLAY *et al.*, p.05, 2017). Este comportamento está crescendo

todos os anos e é extremamente prejudicial à saúde (MENEGUCI, *et al.*, 2015). Indivíduos sedentários possuem tendência a desencadear doenças metabólicas, cardiovasculares e obesidade (HAMILTON *et al.*, 2007). Alguns estudos indicam que o comportamento sedentário está relacionado como fator de risco para o câncer de cólon e câncer de mama em idosos (GALVÃO, *et al.*, 2018).

A vitamina D ou OH (25)D é uma vitamina lipossolúvel que pode ser formada pelo próprio organismo a partir de um intermediário da biossíntese do colesterol, por exposição da pele à luz solar (MARTINS E SILVA, 2007). Quando se encontra em equilíbrio no corpo humano, possui diversos benefícios, tais como: manutenção da homeostase do cálcio e do fósforo (BOUILLON *et al.*, 2008), prevenção de diversas doenças como *diabetes mellitus*, obesidade, doenças cardiovasculares e pelo fortalecimento muscular e ósseo. A vitamina D também possui como função a regulação da proliferação e diferenciação celular, indução da apoptose e inibição da angiogênese (FERRAZ *et al.*, 2010). Entretanto, sua deficiência é associada às doenças comuns ao nosso meio, tais como obesidade e doenças autoimunes, além de, possivelmente, o déficit de vitamina D ser responsável pela prevalência de doenças como doenças respiratórias e relacionadas a saúde reprodutiva (RIBAS FILHO *et al.*, 2019).

A deficiência ou insuficiência de vitamina D está sendo estudado quanto a sua relação com o câncer, um dos mais relacionados é o câncer colorretal (RIBAS FILHO *et al.*, 2019). Alguns estudos relacionam a hipovitaminose D com maiores probabilidades de risco para o câncer de mama em mulheres e câncer de próstata em homens, outros observaram relação entre a hipovitaminose e o câncer de tireoide (RIBAS FILHO *et al.*, 2019).

Apesar da grande evolução dos estudos nas últimas décadas, encontram-se poucos estudos que abordem sobre o comportamento sedentário e a hipovitaminose de vitamina D como fatores de risco para o desenvolvimento e proliferação de células cancerígenas. O CS e a hipovitaminose D podem estar associados aos fatores de risco, pois ambas estão relacionadas às diversas doenças metabólicas, entre elas, a obesidade. O CS ainda pode acarretar no déficit de vitamina D, uma vez que mantendo esse comportamento, o indivíduo pode não se expor ao sol suficientemente para absorção e síntese da vitamina (CASADO *et al.*, 2021). Portanto, torna-se importante estudos sobre possíveis fatores de risco que possam

contribuir com a prevenção da doença, impedir que o câncer se desenvolva e/ou até mesmo a diminuição dos efeitos colaterais do seu tratamento.

1.1 OBJETIVO

O objetivo desse estudo é realizar uma revisão sistemática de estudos científicos que analisaram o comportamento sedentário e a hipovitaminose D com o desenvolvimento ou aumento da proliferação de células cancerígenas em mulheres.

1.2 HIPÓTESES

H1. Mulheres sedentárias possuem pré-disposição a doenças cancerígenas.

H2. A hipovitaminose D está associada ao surgimento de alguns tipos de cânceres.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A revisão de literatura aborda a definição de câncer, estatísticas sobre sua incidência, prevalência e mortalidade, seus meios de tratamento e os principais fatores de risco. Além disso, destacam-se o comportamento sedentário ao longo da vida e a hipovitaminose de vitamina D como fatores de risco a serem aprofundados nesse estudo, incluindo suas definições.

2.1 CÂNCER

O nome câncer é utilizado de maneira geral e compreende mais de 200 tipos de doenças, é classificado como crescimento desordenado de células anômalas (INCA, 2020). As células do corpo humano, quando em sua normalidade, crescem, dividem-se e morrem, diferente das células cancerígenas que crescem fora de controle e continuam a proliferar desordenadamente, formando novas células atípicas que podem se espalhar para outros tecidos e órgãos (INSTITUTO ONCOGUIA, 2017).

Segundo a *World Cancer Report* (2014), o câncer é uma doença oriunda de mutações no genoma que podem surtir efeitos drásticos sobre as células cancerosas, como acelerar o processo de multiplicação da mesma. Nossos genes possuem instruções de crescimento e divisão das células. Os genes responsáveis pela divisão das células são denominados como oncogenes, por outro lado, existem os genes classificados como supressores do tumor, que são responsáveis pelo retardo da divisão celular ou pela morte das células no momento correto (INSTITUTO ONCOGUIA, 2017). O erro genético pode ativar os oncogenes ou apenas inibir os genes supressores do tumor, fazendo assim as células crescerem descontroladamente e se espalharem por outros tecidos pela corrente sanguínea (WORLD CANCER REPORT, 2014).

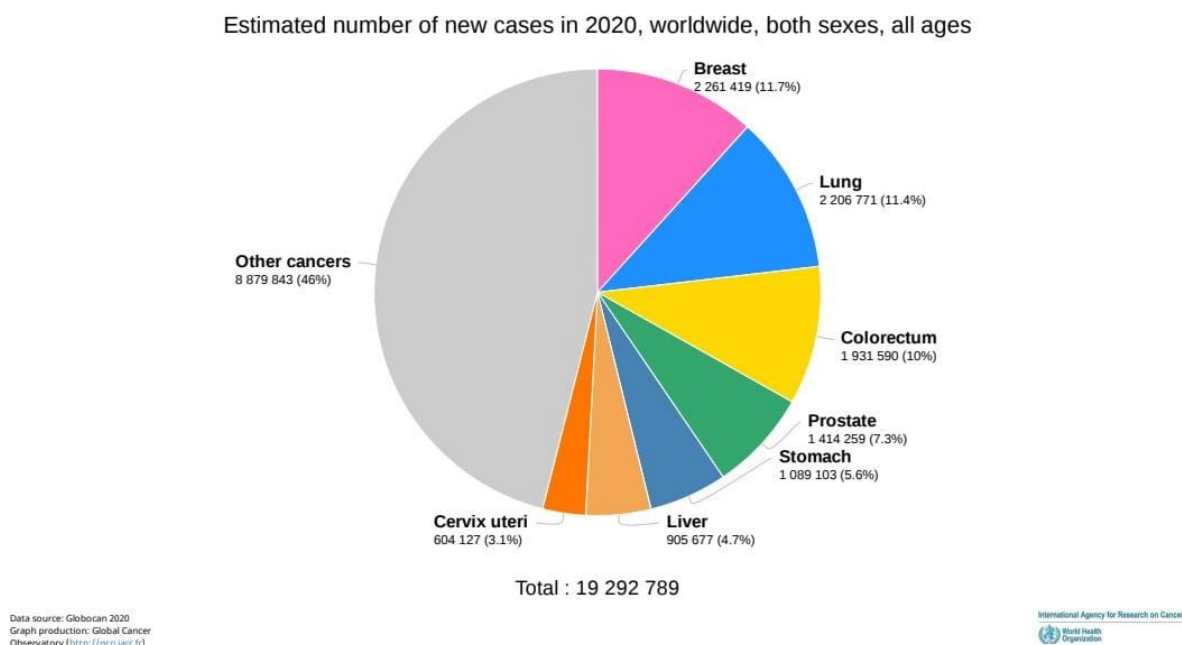
Os tumores podem ser classificados como benignos ou malignos (câncer). Um tumor é classificado como benigno quando não tem a possibilidade de metástase (espalhar para outros tecidos e órgãos), mas com o crescimento que ocorre demasiadamente, pode acabar causando prejuízos ao pressionar outros órgãos, sendo assim removido e na maioria das vezes não volta a manifestar-se (INSTITUTO ONCOGUIA, 2017). Um tumor maligno pode se espalhar para outros

órgãos e tecidos (metástase) e pode ofertar riscos de vida ao paciente, uma vez que não é tão facilmente removido (INSTITUTO ONCOGUIA, 2017), sendo necessário tratamentos invasivos na maioria dos casos, esses tratamentos são necessários para a diminuir a proliferação de células cancerígenas ou para o desarraigamento delas (INCA, 2020). O tipo de tratamento a ser utilizado depende de uma análise clínica e do tipo e local do tumor (BRATEIBACH, *et al.*, 2013).

A categorização do câncer pode ser realizada de acordo com o tipo de células predominantes, que variam de acordo com a localização, podendo ser: carcinomas (células anormais, que crescem na pele e em tecidos que revestem órgãos internos), sarcomas (atingem as chamadas “partes moles”, células de gorduras, músculos, cartilagens, tendões, nervos periféricos, vasos sanguíneos e em outro tecido conjuntivo ou de suporte), leucemias (surgem em células que produzem sangue), linfomas e mielomas (atingem as células do sistema imunológico) e cânceres do sistema nervoso central (INSTITUTO ONCOGUIA, 2017).

De acordo com os dados disponibilizados pelo Observatório Global do Câncer (2020) e assim como pode se observar no gráfico 1, os tipos de câncer mais comuns, sem distinção de sexo e idade são: câncer de mama, pulmão, colorretal, próstata, estômago, fígado, colo do útero e outros cânceres que totalizaram 19.292.789 novos casos em todo mundo no ano de 2020.

GRÁFICO 1 - NÚMERO ESTIMADO DE NOVOS CASOS DE CÂNCER EM 2020 EM TODO MUNDO, SEM DISTINÇÃO DE SEXO E IDADE



Fonte: *Global Cancer Observatory* (2020)

De acordo com a Organização Pan-Americana de Saúde (2018), o câncer é o segundo maior responsável por mortes no mundo. Estima-se que a cada seis mortes, uma seja por algum tipo de câncer, e em sua maior parte, esses óbitos ocorrem em pessoas com nível socioeconômico baixo ou médio. Por consequência da vulnerabilidade social, ocorre o difícil acesso ao diagnóstico precoce e ao tratamento eficaz da doença. O tratamento da doença possui grande impacto financeiro, uma vez que o custo do tratamento é elevado (OPAS/OMS, 2020). No Brasil, pessoas diagnosticadas com câncer podem realizar o tratamento de forma gratuita pelo SUS em hospitais especializados e com estrutura própria para o processo terapêutico (INCA, 2020).

O diagnóstico precoce possui respostas melhores e mais eficazes ao tratamento contra o câncer. O diagnóstico pode ser por: exames físicos (como o de toque, comum para descobrir neoplasias de mama e o exame retal, para descobrir neoplasias vaginais em mulheres e de próstata em homens); exame de imagem, como ressonância magnética e radiografia simples; por marcadores tumorais séricos (marcadores que podem ser encontrados no hemograma); biópsia (amostra de

tecido ou célula para análise laboratorial); graduação (amostra de tecido que apresenta a agressividade tumoral) e exames moleculares (GALE, 2018).

O tratamento do câncer é realizado de forma multiprofissional e com a utilização de equipamentos tecnológicos sofisticados. No geral, faz-se necessário o acompanhamento multiprofissional e contínuo para a avaliação da evolução do tumor, normalmente o tratamento possui alto custo econômico e é realizado de forma complexa (BRATEIBACH, *et al.*, 2013). Os métodos a serem realizados para a erradicação ou diminuição do tumor podem ser: cirurgia, hormonioterapia, radioterapia (RxT), quimioterapia (QT), terapia alvo específica ou a combinação de duas ou mais terapias (INCA, 2020).

A RxT é o método escolhido caso o tumor não possa ser totalmente ressecado, dentro dos sintomas, encontra-se a mucose bucal sendo o mais comum (HERR *et al.*, 2013). A quimioterapia é o tratamento mais comum contra as células cancerígenas e constitui na utilização de um compilado de drogas que atuam no metabolismo e possuem diversos efeitos colaterais, tais como: anemia, fadiga, perda de apetite, entre outros, que podem causar bastante sofrimento no paciente (PEDRO *et al.*, 2005).

Estudos apontam que o tratamento, além de acarretar modificações de vida no paciente após a descoberta de um tumor, pode causar alterações físicas, psíquicas e sociais no indivíduo (SOUZA *et al.*, 2013). Pesquisas mostram que a depressão é algo comum em pacientes após a descoberta, além disso os pacientes com câncer não tendem a conversar com o médico responsável sobre os sintomas depressivos e o oncologista por sua vez não costuma questionar sobre (SOUZA *et al.*, 2013). Isso contribui também para o índice de mortalidade de pessoas com depressão e câncer, nesse contexto, destaca-se a necessidade do acompanhamento psicológico ao longo do tratamento da doença (SOUZA *et al.*, 2013).

2.1.1 Fatores De Risco

O câncer é atualmente considerado um problema de saúde pública, o número de mortes aumenta todos os anos e a doença é responsável por mais de 12% das mortes no mundo (OBSERVATÓRIO NACIONAL DO CÂNCER, 2020). Suas causas podem ser genéticas, ambientais e sociais (GUERRA *et al.*, 2005). De acordo com

as estatísticas atuais, os maiores percentuais de mortalidade encontrados são em países subdesenvolvidos, com pessoas de baixa e média renda, que não possuem acesso adequado ao diagnóstico e ao tratamento (GUERRA *et al.*, 2005). É fato que a maioria das causas ainda são desconhecidas para ciência (SEGAL *et al.*, 2001), mas já existem comprovações que mostram que o câncer pode ser prevenido e isso inclui a mudança de hábitos ao longo da vida (OPAS/OMS, 2020).

São considerados alguns fatores de risco para o câncer: o consumo de álcool e a utilização de tabaco, considerado o maior fator de risco de câncer e responsável por 22% das mortes (GBD RISK FACTORS COLLABORATORS, 2015), o excesso de peso, má alimentação ao longo da vida (com escassez de alimentos ricos em nutrientes, como frutas e verduras), comportamentos sedentários, a contaminação por hepatite e HPV, radiações ionizantes e não ionizantes, poluição e fumaça doméstica (OPAS/OMS, 2020).

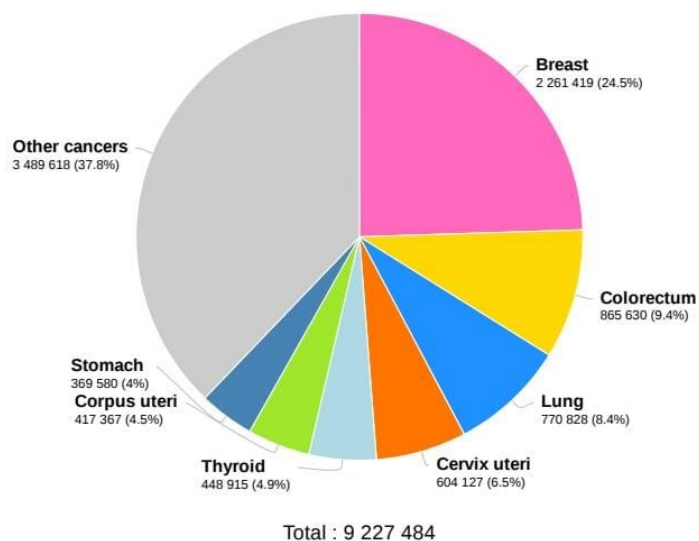
2.1.2 Câncer no Público Feminino

Os gráficos 2 e 3 disponibilizados pela Observatório Global do Câncer (2020) mostram os números estimados de casos de câncer em mulheres em todas as idades no mundo (GRÁFICO 2) e na América latina (GRÁFICO 3). Os números de casos estimados pelo Observatório Global do Câncer (2020) demonstram que o câncer é mais predominante em mulheres, sendo o câncer de mama o caso mais frequente, tanto de maneira global quanto na América Latina.

Em mulheres em situação de pós-menopausa, o câncer de mama também está relacionado aos receptores hormonais (RH), estrógeno (EST) e progesterona (PROG) (SOUZA *et al.*, 2015). Os RHs estão interligados ao câncer de mama quando estão presentes nas células e contribuem para a proliferação do tumor (INSTITUTO ONCOGUIA, 2020). De acordo com Eisenberg e Koifman (2001) cerca de dois terços dos diagnósticos de câncer de mama são positivos para RH. De maneira geral, os resultados encontrados no Reino Unido apontam que mulheres na fase de pós menopausa diagnosticadas com câncer são em sua maior parte mulheres de baixa renda e com maior propensão a vícios, como o uso de tabaco e de álcool (REEVES *et al.*, 2007). Sendo assim, os fatores de risco para o câncer em mulheres em situação de menopausa ou pós menopausa estão interligados a outros fatores biológicos.

GRÁFICO 2 - NÚMERO DE NOVOS CASOS EM 2020 EM TODO MUNDO, MULHERES E SEM DISTINÇÃO DE IDADE

Estimated number of new cases in 2020, worldwide, females, all ages



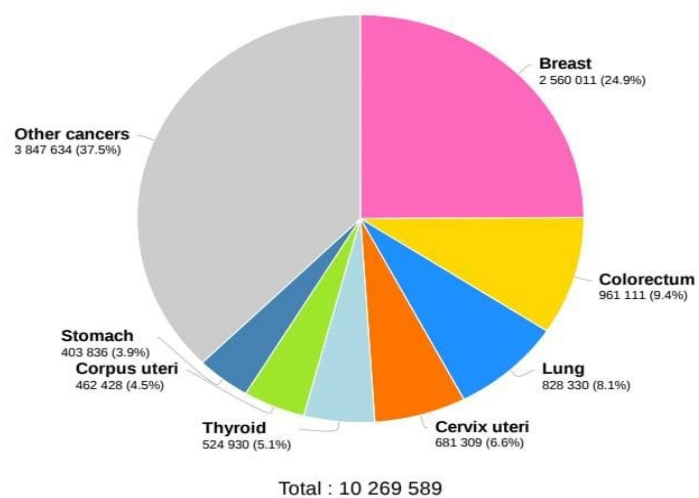
Data source: Globocan 2020
Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr>)

International Agency for Research on Cancer
World Health Organization

Fonte: *Global Cancer Observatory* (2020)

GRÁFICO 3 - NÚMERO ESTIMADO DE NOVOS CASOS EM 2020 NA AMÉRICA LATINA, EM MULHERES DE TODAS AS IDADES

Estimated number of new cases in 2020, Latin America and the Caribbean, worldwide, Brazil, females, all ages



Data source: Globocan 2020
Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr>)

International Agency for Research on Cancer
World Health Organization

Fonte: *Global Cancer Observatory* (2020)

2.2 COMPORTAMENTO SEDENTÁRIO E CÂNCER

Segundo Tremblay *et al* (2017), comportamento sedentário é “qualquer comportamento em vigília caracterizado por um gasto de energia $\leq 1,5$ equivalentes metabólicos (MET's), durante a postura sentada, reclinada ou em pé”. Em muitos momentos do dia, o comportamento sedentário está altamente relacionado a posição sentada, como assistir uma aula, fazer uso de equipamentos eletrônicos como computador e *smartphone*, andar de carro, entre outras atividades diárias. (AMORIM; FARIAS, 2012).

Independente da faixa etária, o nível de comportamento sedentário cresce todos os anos e é inegável que tal comportamento é danoso quando associado a saúde (MENEGUCI *et al.*, 2015). Pesquisas apontam que o sedentarismo é fator desencadeante de doenças metabólicas, cardiovasculares, diabetes mellitus tipo 2, osteoporose e obesidade (HAMILTON *et al.*, 2007). Segundo estudo de Etemadi *et al*, (2012), o excesso de peso em mulheres na infância e no início da fase adulta é predominante em relação aos homens e representava um risco mais elevado para o carcinoma espinocelular de esôfago. Isso se dá pela diferença de atividade física diária entre homens e mulheres na infância e no início da fase adulta, como, por exemplo, o trabalho, em que as profissões com posição sentada tinham como predominância o público feminino (ETEMADI *et al.*, 2012).

Atualmente, a Organização Mundial da Saúde (OMS, 2020) recomenda um mínimo de 150 a 300 minutos de atividade física para adultos (incluindo pessoas com doenças crônicas) e 60 minutos para crianças diariamente para tentar evitar o comportamento sedentário. Segundo essas orientações, a OMS (2020) afirma que milhares de mortes poderiam ser evitadas ao longo dos anos se as pessoas mantivessem uma rotina mais ativa.

O comportamento sedentário é um dos fatores que contribui para a obesidade, uma vez que a inatividade ou insuficiência de atividade física pode ser fator desencadeante para o aumento do acúmulo de gordura corporal central e a elevação do percentual de gordura corporal, fator que está presente de maneira frequente em pacientes oncológicos (FRIEDENRICH *et al.*, 2002). Segundo Silva *et al*. (2016), a experiência de ser diagnosticado com câncer acaba por incentivar que os indivíduos procurem hábitos de vida mais saudáveis, como uma alimentação adequada e estabelecer uma rotina de atividade física. A prática de exercícios

físicos além de contribuir na prevenção do câncer, pode contribuir com a reabilitação de pacientes com câncer, favorecendo positivamente nas respostas ao tratamento e ao retorno as atividades do cotidiano (PEDROSO, *et al.*, 2005).

2.3 VITAMINA D, HISTOLOGIA E CÂNCER

Em 1911, Casimir Funk cria o termo “vitaminas” para substâncias que em déficit na dieta poderiam ser a causa de doenças específicas (Funk, 1911). De acordo com Funk (1911), o termo vitaminas significa “vital amines”, cujo significado do latim seria: *vita* (vida) e *amines* (compostos orgânicos nitrogenados derivados do amônio). Porém, em 1920, Jack Drummond analisou que o “amines” não contemplava de maneira correta todos os macronutrientes encontrados e solicitou a retirada do “e” para evitar futuras confusões (DRUMMOND, 1920). A partir dessa data todos os compostos encontrados seriam denominados a partir de uma letra do alfabeto latino por ordem de sequência (DRUMMOND, 1920).

Como consequência, após alguns estudos detectou-se que o termo vitamina era errôneo quanto a sua classificação, uma vez que a vitamina D poderia ser formada pelo próprio organismo a partir de um intermediário da biossíntese do colesterol, por exposição da pele à luz solar (MARTINS E SILVA, 2007). Posteriormente, na década de 30, constatou que a obtenção de vitamina D poderia ser feita de forma exógena, derivada do ergosterol (calciferol ou vitamina D2) e outra sintetizada na pele/síntese cutânea, por irradiação luminosa, a partir do 7-desidrocolesterol (colecalfiferol ou vitamina D3) (WOLF, 2004), com isso, apesar da nomenclatura ainda ser utilizada, a vitamina D seria cientificamente uma pró-hormona esteroide (MARTINS E SILVA, 2007).

Segundo Bouillon *et al* (2008), a vitamina D é essencial para homeostase óssea e de cálcio. Contudo, ao longo dos anos foi comprovado que a vitamina D também é essencial e está presente em diversas funções celulares vitais, tais como diferenciação e proliferação celular, secreção hormonal (como a secreção de insulina). A vitamina D também possui papel importante na regulação do sistema imunológico e na prevenção e combate de doenças autoimunes (MARQUES *et al.*, 2010), Segundo Bertolini e Tzanno-Martins (2000) a vitamina D possui efeitos moduladores quando observados pelos linfócitos, macrófagos e células citotóxicas

naturais. Isso se dá aos bons resultados obtidos em análises clínicas, temos como exemplo a redução de tumores sólidos (BERTOLINI E TZANNO-MARTINS, 2020).

Com o avanço das pesquisas, a vitamina D pode ser estudada como um possível imunossupressor. Atualmente, pesquisas com vitamina D estão sendo direcionadas a sua eficácia quanto ao tratamento ou prevenção do Covid-19 (SARS-Cov-2) (MOREIRA *et al.*, 2020), por estar presente nas células imunológicas (células B, células T e monócitos) e seu déficit estar relacionado a maior sensibilidade a doenças infecciosas (ARANOW, 2011). Entretanto, ainda não existem estudos que comprovem fielmente que a vitamina D pode ser utilizada como meio de tratamento ou prevenção para o coronavírus (SARS-Cov-2) (MOREIRA *et al.*, 2020)

Atualmente, a hipovitaminose D é considerada como problema de saúde pública e seu déficit está associado a diversas doenças comuns ao nosso meio, tais como obesidade e doenças autoimunes, além de possivelmente ser responsável pela prevalência de doenças como câncer, doenças autoimunes, respiratórias e relacionadas a saúde reprodutiva (RIBAS FILHO *et al.*, 2019). A ingestão diária de vitamina D recomendada é entre 600 e 800 UI/d para indivíduos saudáveis e para grupos de risco ou de baixa exposição solar a suplementação por via oral entre 2.000 e 4.000UI/dia pode ser indicada (RIBAS FILHO *et al.*, 2019).

Como citado anteriormente, o déficit de vitamina D está relacionado a várias doenças. Por conta da vitamina D possuir função endócrina na homeostase de cálcio, fósforo e metabolismo ósseo, sua deficiência também pode causar maior propensão às fraturas nos ossos e aumentar os riscos de um indivíduo desenvolver osteoporose (HOLICK, 2007). Em crianças, eleva-se o risco do desenvolvimento de raquitismo (que possui como sintomas a fraqueza muscular, retardo do crescimento e dores nos ossos) (RIBAS FILHO *et al.*, 2019).

Em relação a obesidade ser fator de risco para a deficiência de vitamina D, de acordo com Ribas Filho *et al.* (2019) é necessário a investigação dos níveis de vitamina D em pessoas obesas, estudos recentes mostram que o aumento do tecido adiposo branco é responsável pelo "sequestro" da 25(OH)D sérica, causando menor síntese cutânea e menor absorção intestinal (RIBAS FILHO *et al.*, 2019), o que mostra uma possível relação entre os fatores de risco para o câncer: obesidade, CS e déficit de vitamina D.

Estudos de biologia molecular e observacionais que buscam relacionar a vitamina D como fator de risco para o câncer, mostram que a vitamina está presente

em diversos processos como de apoptose, diferenciação e proliferação celular e com possíveis propriedades anticâncer (GOHAN et Al., 2007). De acordo com os estudos de Gohan *et al* (2007), maiores concentrações de 25(OH)D são responsáveis pela redução da incidência de câncer colorretal. Segundo Cabral e Gruezo (2010), a partir das funções metabólicas da vitamina D no organismo, "ela tem ação de inibir a proliferação e estimular a diferenciação das células".

De acordo com Ribas Filho *et al* (2019) estima-se que concentrações baixas de vitamina D aumentem a sensibilidade dos tecidos aos efeitos pró-cancerígenos. Atualmente, estudos relacionam uma menor incidência de câncer de mama em mulheres, o câncer de próstata nos homens e o câncer de tireoide em locais com maior exposição solar (RIBAS FILHO *et al.*, 2019). Se faz necessários, novos estudos tanto sobre a prevenção quanto a incidência de alguns tipos de cânceres em pessoas com déficit de 25(OH)D.

Portanto, sugere-se aos sistemas de saúde, programas de conscientização quanto aos fatores de risco de câncer e as modificações nos hábitos de vida das mulheres. Destaca-se assim, a importância dos exames preventivos e de rotina que podem evitar um diagnóstico tardio da doença, além da relevância da prática de atividade física regular e diminuição do comportamento sedentário, e conseqüentemente de outras doenças não transmissíveis relacionadas a esse comportamento.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 DESENHO DO ESTUDO

O presente estudo se caracteriza como uma revisão sistemática, a qual utiliza como fonte de dados a literatura sobre determinado tema (SAMPAIO e MANCINI, 2017). Esse estilo de estudo requer um delineamento de sete passos, são eles: a formulação da pergunta, a localização do estudo (base de dados), a avaliação crítica dos estudos, coleta de dados, a análise e apresentação dos dados, interpretação dos dados e aprimoramento e atualização da revisão (ROTHER, 2007). Para essa pesquisa, também será utilizado o modelo PRISMA-P, uma ferramenta de preparação e orientação de protocolos para revisões sistemáticas que avaliam a eficácia terapêutica (SHAMSEER, 2016). O estudo foi registrado com número de protocolo PROSPERO CRD42021232550.

3.2 DESCRITORES PARA A SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Os descritores em português para a realização da pesquisa foram selecionados a partir dos Descritores da Ciência da Saúde (DeCS) e *Medical Subjects Headings* (MeSH) : neoplasias, câncer, tumor, fatores de risco, obesidade, sobrepeso, comportamento sedentário, estilo de vida sedentário, vitamina D, deficiência de vitamina D e mulheres. Na língua estrangeira inglesa foram selecionados: *neoplasms, cancers, tumors, obesity, overweight, sedentary behavior, sedentary lifestyle, vitamin D, vitamin D deficiency* e *women*.

Como estratégia de pesquisa dos resultados, os descritores foram combinados em português e inglês nas bases de dados selecionadas, como: ((neoplasias OR câncer OR tumor) AND (obesidade OR “comportamento sedentário” OR “estilo de vida sedentário” OR “vitamina D” OR “deficiência de vitamina D” AND mulheres); ((*neoplasms OR cancers OR tumors*) AND (*obesity OR overweight OR "sedentary behaviour" OR "sedentary lifestyle" OR "vitamin D" OR "vitamin D deficiency"*) AND *women*).

3.3 CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Para os artigos, os critérios de inclusão adotados foram: (I) artigos publicados até 2021; (II) apenas artigos originais; (III) estudos observacionais (incluindo estudos de coorte e caso-controle) que objetivaram analisar associações entre os fatores de risco: comportamento sedentário e hipovitaminose D com o câncer em mulheres; (IV) artigos publicados em português, em inglês e espanhol.

Os critérios de exclusão aplicados foram: (I) estudos não relacionados ao tema; (II) estudos com animais; (III) estudos de intervenção; (IV) estudos com suplementação de vitamina D; (V) livros, capítulos de livros, monografias, dissertações, teses e resumos, (VI) estudos apenas com amostra masculina ou que não abordem análises separadas entre os sexos, (VII) mulheres em situação de pós-menopausa e (VIII) estudos que analisaram a recorrência e sobrevivência do câncer.

3.4 BASES DE DADOS E ESTRATÉGIA DE BUSCA

As pesquisas foram realizadas nas seguintes bases de dados bibliográficas eletrônicas em inglês e português: PubMed, Web of Science, Scopus, ScienceDirect, SciELO e LILACS. Nenhum filtro foi utilizado para o período publicado, a seleção dos artigos foi realizada por dois revisores independentemente e de acordo com os critérios de inclusão e exclusão impostos. Em caso de discordância, um terceiro autor foi consultado. A inclusão dos descritores obesidade e excesso de peso é justificada pela sua relação com o CS, sendo excluídos apenas os estudos sobre obesidade/excesso de peso que após a leitura do resumo não analisaram o CS de sua amostra.

3.5 EXTRAÇÃO DOS DADOS

Os revisores extraíram independentemente as seguintes informações sobre a população do estudo: primeiro autor (ano), estágio da doença (descrição do câncer), número de participantes, idade, sexo e resultados primários (instrumento/ferramenta de medida).

3.6 QUALIDADE METODOLÓGICA

A análise da qualidade metodológica realizou-se por meio dos critérios propostos por Downs e Black (1998). Dentre esses critérios encontra-se 27 questões que avaliam os domínios de comunicação, validade externa, validade interna (viés) variáveis de confusão/viés de seleção e poder estatístico. Dessas 27 questões, foram consideradas para o estudo 17 questões, sendo excluídas as questões 4, 8, 9, 10, 13-15, 19, 23 e 24, por serem incompatíveis com a pesquisa (questões que abordam intervenção).

As respostas são pontuadas com o escore 1 (quando o critério que caracteriza qualidade estiver presente) e 0 (quando o critério que caracteriza qualidade estiver ausente), exceto uma questão (5) na qual são permitidas três respostas (pontuação de 0 a 2). Portanto, o máximo de pontos que os estudos podem obter é 18. Assim, estudos de melhor qualidade metodológica atingem maior pontuação.

4 RESULTADOS

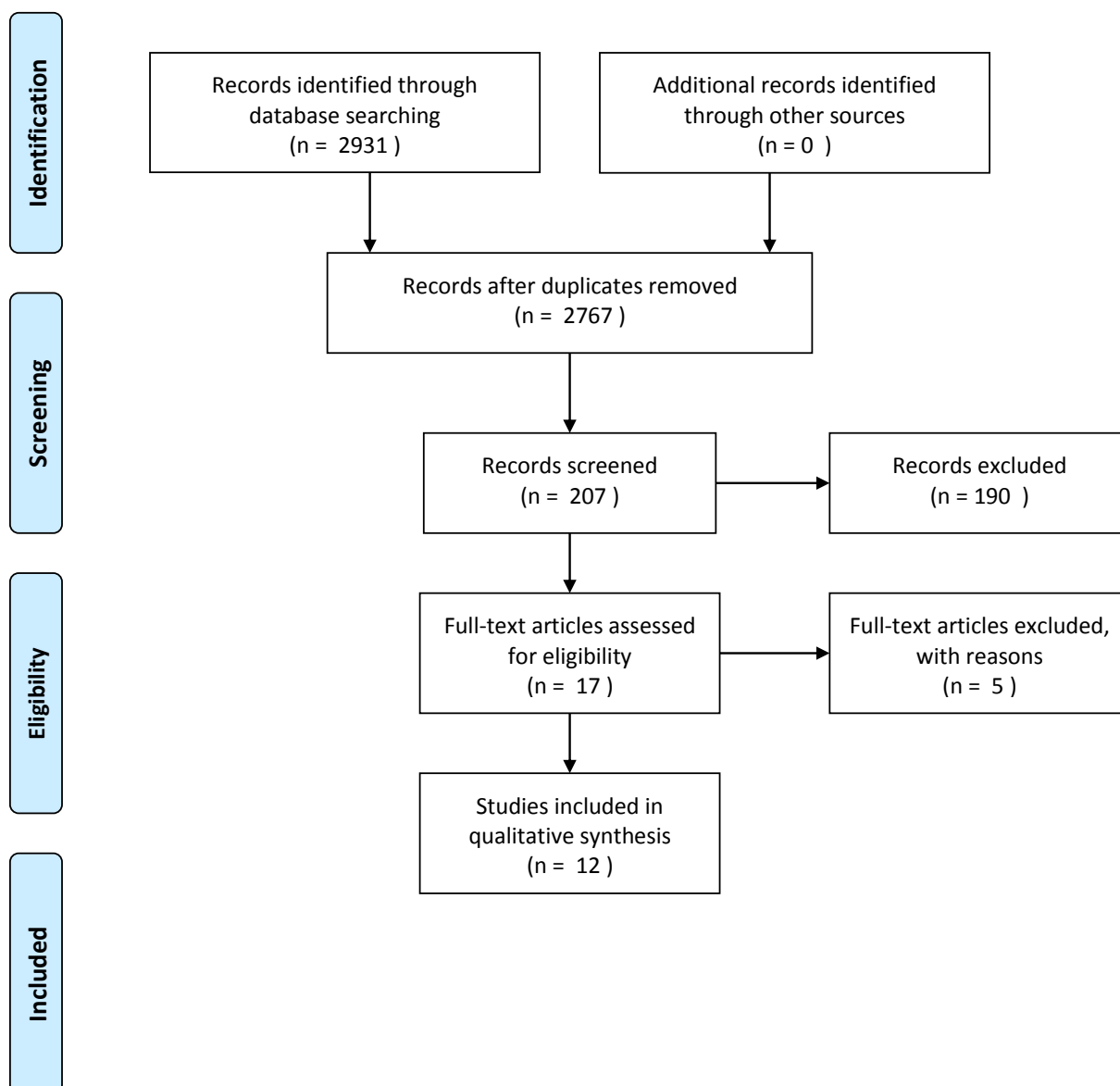
A busca do presente estudo resultou em 2931 artigos nas bases de dados: PubMed (n=1239), Scielo (n=47), Science Direct (n=1256), Lilacs (n=135), Web of Science (n= 239) e Scopus (n=15). Nas bases de dados Lilacs e Scielo não foram encontrados artigos na língua portuguesa. Após a busca, os artigos foram reunidos para a exclusão dos títulos duplicados, da qual restaram 2767 artigos.

A etapa seguinte se deu a partir da leitura de todos os 2767 títulos, excluindo aqueles que não possuíam relação ou não se enquadravam nos critérios previamente estabelecidos para a realização dos estudos, com isso, foram retirados 2560 artigos (92,52%), dos quais: não possuíam relação com o tema (2467), estudos com animais (1), estudos com intervenção (12), estudos com suplementação de vitamina D (22), estudos com homens (1), estudos em francês e em outras línguas não desejadas (26) e tipos de artigos não desejados, como revisões sistemáticas, estudos randomizados, entre outros (38).

Foi realizada a leitura de 207 resumos que sobraram após a exclusão dos títulos e para a exclusão dos resumos, foram utilizados os critérios: não possuíam relação com o tema (105), estudos com animais (1), estudos que consideraram apenas a obesidade (30), estudos com suplementação de vitamina D (3), estudos com homens (12), estudos longitudinais (4) estudos sobre menopausa ou pós menopausa (18), e tipos de artigos não desejados, como revisões sistemáticas, estudos randomizados, entre outros (17). Foram selecionados 17 artigos para a leitura na íntegra e avaliação de qualidade metodológica e excluídos 5 após a leitura na íntegra por não se enquadrarem nos critérios selecionados.

Portanto, 12 artigos foram selecionados para a presente revisão sistemática. A figura 1 apresenta de forma esquemática o fluxograma com as etapas de seleção dos artigos.

FIGURA 1 - FLUXOGRAMA COM AS ETAPAS DE SELEÇÃO DOS ARTIGOS



Para realizar a avaliação metodológica dos 12 artigos selecionados, foi utilizado o *checklist* de Downs e Black (1998) que permite 19 pontos como máximo. Dos 14 artigos analisados, apenas o artigo de Lobe *et al.* (2018) atingiu a pontuação máxima, os outros artigos analisados variaram a sua pontuação entre 12 de Micheletti *et al.* (2020) e Sanchez-Bayona *et al.* (2020) e 16 pontos como nos

estudos de Chandler *et al.* (2015), Shirazi *et al.* (2016), Pahwa *et al.* (2017) e Zhu *et al.* (2018). Todos os artigos analisados obtiveram pontuação máxima nas questões 1 e 2 que abordam se hipótese/objetivo foram claramente descritos e se os principais desfechos a serem medidos foram expostos com clareza na sessão de introdução ou métodos respectivamente. Os critérios que menos foram atingidos pelos estudos selecionados foram 11 e 26, onde apenas 5 artigos em cada sessão pontuaram.

Quanto a análise de CS, apenas três estudos se encontraram nos critérios propostos para serem analisados e ambos os artigos utilizaram questionários para a avaliação da população selecionada, foram eles: Etemadi *et al.* (2011) que além do questionário, também utilizou um pictograma padrão para que os indivíduos do estudo identificassem o tamanho de corpo que melhor se adequava de acordo com as idades propostas, esse estudo obteve pontuação total 13; Sanchez-Bayona *et al.* (2020) que obteve pontuação máxima de 12 na avaliação de qualidade metodológica e Pahwa *et al.* (2017) que alcançou uma das maiores pontuações na análise de qualidade, 16 pontos.

Os estudos encontrados avaliaram o nível de atividade por meio de questionários, que abordaram o estilo de vida e os costumes dos participantes. Em geral, a idade das amostras foi relativamente semelhante (entre 24 e 75 anos). O estudo de Pahwa *et al.* (2017) aborda o CS de acordo com a posição de trabalho que as Diretrizes Nacionais de Aconselhamento Ocupacional (1991) indicam, porém o estudo não mostrou diferenças significativas entre a posição em pé ou sentada e o risco de câncer em homens e mulheres. Enquanto os estudos de Sanchez-Bayona *et al.* (2020) e Etemadi *et al.* (2011) apontaram que o maior tempo de atividade física pode contribuir para a diminuição dos riscos de câncer de mama e carcinoma epidermoide de esôfago.

Referente aos artigos que analisaram a hipovitaminose D relacionados ao risco de câncer, todos tiveram como metodologia a análise de amostras de sangue, três estudos também utilizaram como material, um questionário para descobrir os hábitos de vida como: saúde, aspectos sociodemográficos e histórico de câncer. Foram eles: Sofi *et al.* (2016), Lobe *et al.* (2018) e Zhu *et al.* (2018). Esses estudos receberam uma pontuação de 15, 19 e 16 respectivamente.

O artigo de Zhu *et al.* (2018) concluiu que baixas concentrações de vitamina D estão relacionados a maiores chances da doença, mas não relacionaram ao estágio e/ou mortalidade pelo câncer de mama. Lope *et al.* (2018) evidenciou que as

baixas concentrações de vitamina D foram mais predominantes em tumores triplo-negativos. O estudo de Shirazi *et al.* (2016) não encontrou resultados estatisticamente significativos quanto a relação do câncer com os níveis de vitamina D. Edvardsen *et al.* (2010) não encontrou redução significativa do risco de câncer de mama entre pessoas que viviam em áreas com alta exposição a vit. D e pessoas que não possuíam essa exposição e nem entre pessoas que consumiam alimentos ricos em vitamina D e outras que não consumiam.

Para melhor visualização dos resultados obtidos na avaliação de qualidade metodológica os artigos foram separados de acordo com o ano (de 2010 a 2020) (QUADRO 1) e em seguida os artigos foram separados em tabelas de acordo com a pontuação de qualidade metodológica e assunto (CS – TABELA 1 e hipovitaminose D - TABELA 2) mostrando uma breve síntese de cada um. Os dados expostos estão respectivamente representados pelo autor/data/local, amostra da pesquisa, tipo de câncer, metodologia, resultado e conclusão.

QUADRO 1 - ANÁLISE DE QUALIDADE METODOLÓGICA PELOS CRITÉRIOS PROPOSTOS POR DOWNS E BLACK (1998)

QUESTIONS REPORTING/ EXTERNAL VALIDITY /POWER																			
ARTICLES	1	2	3	5	6	7	10	11	12	16	17	18	20	21	22	25	26	27	TOTAL
Silvagno et al. (2010)	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	1	0	0	0	13
Edvardsen et al. (2010)	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1	1	14
Etemadi et al. (2011)	1	1	1	2	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	1	1	0	0	13
Deschasaux et al. (2015)	1	1	1	2	1	1	1	0	0	1	1	1	1	1	0	1	0	1	15
Chandler et al. (2015)	1	1	1	2	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	16
Shirazi et al. (2016)	1	1	1	2	1	1	1	0	0	1	1	1	0	1	1	1	1	1	16
Sofi et al. (2016)	1	1	1	2	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1	0	0	15
Pahwa et al. (2017)	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	0	1	0	1	1	1	0	1	16
Lope et al. (2018)	1	1	1	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	19
Zhu et al. (2018)	1	1	1	1	1	0	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	16
Micheletti et al. (2020)	1	1	0	0	1	1	1	0	0	1	1	1	1	0	1	0	1	1	12
Sanchez-Bayona et al. (2020)	1	1	1	1	1	0	0	0	1	1	1	0	0	1	1	1	0	1	12

FONTE: A autora (2021)

TABELA 1 - SÍNTESE DOS ARTIGOS SELECIONADOS QUE ABORDAM COMPORTAMENTO SEDENTÁRIO

AUTORIA/ANO/LOCAL	AMOSTRA	TIPO DE CÂNCER	METODOLOGIA	RESULTADOS	PQM
Sanchez-Bayona et al. (2020) Espanha	22.790 participantes 13.999 mulheres 34,7 anos (intervalo interquartil: 26-42 anos)	CM	Questionário de atividade física coletando informações sobre 17 atividades realizadas durante o ano anterior	↑ horas de atividade física = ↓ risco de câncer de mama. ↑ tempo assistindo Tv = ↑ risco de CM (p=0,87)	12
Pahwa et al. (2017) Canada	942.905 mulheres 25 a 74 anos	Câncer colorretal em mulheres	Categoria de posição durante o trabalho foi categorizado de acordo com as diretrizes nacionais de aconselhamento ocupacional (1991)	As posições: em pé, caminhando ou sentado não apresentaram risco reduzido para o câncer em homens (HR = 0,98, IC 95%: 0,91, 1,07) e não observados diferenças significativas em mulheres IC 95%: 0,93, 1,06) e em pé e andando (HR = 0,99, IC 95%: 0,92, 1,7)	16
Etemadi et al. (2011) Irã	Trezentos casos (150 homens e 150 mulheres) e 571 controles (278 homens e 293 mulheres)	Carcinoma epidermoide de esôfago	Coleta de informações demográficas, sociais e relacionada a saúde e aos hábitos Apresentação de um pictograma padrão	↑ tamanho corporal aos 15 anos e estilo de vida sedentário = ↑ risco de CCEE. Necessário mudanças precoces no estilo de vida (P < 0,05)	13

Nota: PQM = pontuação da qualidade metodológica; CM câncer de mama; HC= Razões de risco; IC= confintervalos de distância;
 FONTE: A autora (2021)

TABELA 2 - SÍNTESE DOS ARTIGOS QUE ABORDAM HIPOVITAMINOSE D

(continua)

AUTORIA/ANO/LOCAL	AMOSTRA	TIPO DE CÂNCER	METODOLOGIA	RESULTADOS	PQM
Lope et al. (2018) Espanha	546 casos câncer de mama e 558 controles	CM Estágios I, II, III e IV	Questionário de Frequência Alimentar (QFA) e análise do plasma	Associação inversa significativa entre os níveis séricos de 25 (OH)D e o risco de câncer de mama (p-heterogeneidade = 0,038)	19
Zhu et al. (2018) Australia	3818 participantes (2166 mulheres) idades entre 25 e 84 anos no início do estudo	CM e câncer colorretal	Coleta de amostras de sangue em jejum, questionário sobre o histórico de vida e coleta de medidas antropométricas	↓ níveis de 25 (OH) D, ↑ riscos de câncer colorretal. ↑ níveis de 25 (OH) D, ↓ risco de CM. (p=0,89) Os níveis não foram relacionados a mortalidade	16
Shirazi et al. (2016) Suécia	764 casos e pares de controle com idade média de 64 (±8,0 anos)	CM Invasivo com material tumoral (Ductal, Lobular, Tubular, Linfonodo negativo ou positivo, tamanho do tumor e grau I, II e III)	Questionário sobre fatores socioeconômicos, IMC, coleta de amostra sanguínea e classificação do estado e característica do tumor	Mulheres com tumores malignos obtiveram resultados mais baixos nos níveis de vitamina D, no entanto, não houve resultados estaticamente relevantes (p=0,31)	16
Sofi et al. (2016) Índia	200 mulheres (100 casos e 100 controles) com média de idade de 45 anos (±10 anos)	CM 83% das mulheres estágio II e III	Avaliação antropométrica, amostras de 25 (OH) D e cálcio e questionários sobre status socioeconômico, padrão alimentar e frequência de consumo alimentar.	↓ níveis de vitamina D, obesidade e suas consequências nutricionais foram relacionadas ao ↑ risco de CM. (p < 0,05)	15
Deschasaux et al. (2015) França	233 mulheres com câncer de mama e 466 controles correspondentes a idade média no diagnóstico de: 49,6 (±6 anos)	CM	Avaliação da concentração plasmática total de 25 (OH) D e dos polimorfismos do gene em amostras obtidas no início do estudo.	O ↑ do IMC Q1: 0,46; IC de 95%: 0,23, 0,89; p-tendência = 0,01, p-interação = 0,002], o consumo de bebidas alcoólicas e a insuficiência de vitamina D foram relacionados com o ↑ do risco de câncer de mama. (95% IC: 0,26, 0,95; P = 0,03, p-interação = 0,03)	15

Nota: PQM = pontuação da qualidade metodológica; CM= câncer de mama; IMC= índice de massa corpórea; 25(OH)D= Vitamina D. IC = intervalo de confiança.

FONTE: A autora (2021)

TABELA 2 - SÍNTESE DOS ARTIGOS QUE ABORDAM HIPOVITAMINOSE D

(conclusão)

AUTORIA/ANO/LOCAL	AMOSTRA (média±DP anos)	TIPO DE CÂNCER	METODOLOGIA	RESULTADOS	PQM
Edvardsen et al. (2010) Noruega	41.811 mulheres do estudo prospectivo Norwegian Women and Cancer, com idades entre 40-70 anos, foram acompanhados de 1997/1998 a 2007	CM	Questionário sobre fatores socioeconômicos e sobre a frequência de exposição ao sol e se tomam ou não suplementos de vitamina D e avaliação do IMC	Não foi encontrado risco reduzido de câncer de mama entre mulheres que viveram em áreas com alta dose de VD em comparação com aquelas com baixa dose de VD, nem entre mulheres com alta ingestão de vitamina D em comparação com aquelas com baixa ingestão, ao ajustar para fatores de risco conhecidos. (resultados não mostrados)	14
Chandler et al. (2015) MA, USA	274 casos colorretais e 274 controles com média de 58,8 (8,3)	CÂNCER COLORRETAL E DE MAMA	Coleta de uma amostra de plasma para a análise de vitamina D.	Níveis elevado de 25 (OH) D associados ao IMC normal foram significativos na redução do risco de um câncer de mama. (p= 0,23)	16
Silvagno et al. (2010) Italia	49 mulheres com idades entre 27 a 78 anos	CÂNCER DE OVÁRIO	Análise dos níveis de vit. D em mulheres saudáveis e em mulheres com tumores ovarianos	Níveis ↑ de vitamina D possuem ↑ chances de sobrevida. Correlação dos valores de VDR, plaquetas e estágio (p=0,36)	13
Micheletti et al. (2020) Brasil	147 mulheres portadoras de IDC e 70 mulheres saudáveis para o grupo controle. Média de idade entre 33 e 88 anos	CARCINOMA DUCTAL INFILTRATIVO	Coleta de amostras de sangue periférico, para ter os níveis de 25 (OH) D medidos no plasma	Níveis circulantes de 25 (OH) D no momento do diagnóstico eram baixos em pacientes com câncer de mama. Está relacionada a magnitude do câncer e com mulheres em um alto grau histológico (r=0,47, p=0,04) e quando reduzida pode ser um marcador plausível do prognóstico da doença	12

Nota: PQM = pontuação da qualidade metodológica; CM= câncer de mama; IDC: carcinoma ductal infiltrativo; VD= vitamina D; VDR= receptor de vitamina D.

FONTE: A autora (2021)

5 DISCUSSÃO

Estudos sobre fatores de risco modificáveis para o câncer são de extrema importância, mudanças nos hábitos cotidianos, condutas e procedimentos preventivos podem auxiliar na diminuição dos riscos e/ou no diagnóstico precoce da doença (INUMARU *et al.*, 2011). Desta forma, talvez seja possível evitar a malignidade e a mortalidade por câncer em algumas mulheres. Nesta pesquisa de revisão sistemática de literatura, após realização da busca e a aplicação dos critérios de exclusão e avaliação metodológica, foram selecionados 12 artigos sobre o tema de CS e/ou a hipovitaminose D como fatores de risco para o câncer em mulheres. Dos fatores de risco, 25% dos artigos abordavam sobre CS, os restantes (75%) sobre deficiência ou insuficiência de vitamina D. Destaca-se que cinco dos nove artigos, que abordavam sobre hipovitaminose D, analisaram questionários sobre o estilo de vida e hábitos de rotina, como o consumo de álcool, uso de tabaco e níveis de atividade física. Alguns também incluíram uma avaliação antropométrica para avaliar a composição corporal da amostra recrutada para o estudo.

Observou-se que oito dos doze artigos selecionados apresentaram como estudo o câncer de mama, neoplasia mais incidente em mulheres de todas as idades e no mundo inteiro, representando 24,5% dos casos em 2020 de acordo com os dados do *Global Cancer Observatory* (2020). Quanto aos outros tipos de tumores, dois artigos abordaram sobre câncer colorretal, um artigo abordou sobre câncer de ovário, abordou câncer ductal infiltrativo e um sobre câncer epidermoide de esôfago. Nos próximos tópicos os assuntos serão divididos conforme o fator de risco analisado.

5.1 COMPORTAMENTO SEDENTÁRIO E CÂNCER

O comportamento sedentário pode ocasionar doenças não transmissíveis como diabetes, hipertensão e obesidade (GUERRA *et al.*, 2005). Um indivíduo pode ser caracterizado como sedentário ou inativo quando seu dispêndio de energia é inferior a $\leq 1,5$ equivalentes metabólicos (TREMBLAY *et al.*, 2017). Fatores que de acordo com Meneguci *et al.*, (2015) são nocivos à saúde e podem antecipar a velhice

e aumentar os riscos de mortalidade precoce. Com isso, as síndromes metabólicas e a obesidade são mais predominantes em mulheres, e o IMC elevado também é visto como fator de risco para o câncer epidermoide de esôfago (ETEMADI *et al.*, 2011).

A redução do comportamento sedentário está relacionada a benefícios na saúde em adultos, benefícios que são maximizados quando então em conjunto com a prática de atividade física regular (PITANGA *et al.*, 2019). A obesidade é fator de risco para o câncer, sendo que uma das suas causas é o comportamento sedentário (FRIEDENREICH *et al.*, 2002).

Os estudos de Sanchez-Bayona *et al.* (2020), Pahwa *et al.* (2017) e Etemadi *et al.* (2011) que investigaram o comportamento sedentário como fator de risco para neoplasias em mulheres, demonstraram de maneira geral que o CS pode ser considerado fator de risco e pode também ser o desencadeador de doenças não transmissíveis que também são fatores de risco e fatores que podem ser agravantes para o câncer. O estudo de Pahwa *et al.* (2017) que abordou o CS de acordo com a posição corporal durante o trabalho não encontrou resultados significativos entre as posições e o risco de câncer

De acordo com o estudo de Etemadi *et al.* (2011), que fez uso de pictograma padrão para que os indivíduos da amostra relacionassem o tamanho/tipo do corpo que possuíam em determinada idade, mostrou que mulheres aos 15 anos que possuíam um corpo maior tinham maiores riscos para desenvolver câncer epidermoide de esôfago e destaca a importância das mudanças de hábito e na prática de atividade física logo na adolescência e no início da fase adulta. De acordo com Sanchez-Bayona *et al.* (2020), pessoas que praticam atividade física diária, mas ainda possuem CS com dispêndio de energia baixo no restante do dia, como assistir televisão por algumas horas, possui riscos também de câncer de mama, porém quanto maior o nível de atividade e melhor os resultados antropométricos, os riscos serão menores. Correlacionando o IMC elevado e dos níveis baixos ou insuficientes de vit. D, Chandler *et al.* (2015) obtém como resultado que essas variantes podem elevar os riscos de câncer de mama. Vale ressaltar que o IMC pode ser consequência do comportamento sedentário que também é fator de risco.

5.2 NEOPLASIA DE MAMA E HIPOVITAMINOSE D

Segundos dados estatísticos, o câncer de mama é o câncer mais incidente em todo mundo, e o que mais acomete mulheres (*Global Cancer Observatory*, 2020), principalmente mulheres em estado de menopausa ou pós menopausa, uma vez que os receptores hormonais estão relacionados a proliferação das células cancerígenas (SOUZA *et al.*, 2015). Alguns fatores podem influenciar no desenvolvimento do diagnóstico, entre eles: fatores genéticos (histórico familiar de câncer de mama) (INUMARU *et al.*, 2011) e comportamentais, como o consumo de bebidas alcoólicas e o comportamento sedentário. Condutas de prevenção e o diagnóstico precoce são de extrema importância para aumentar as chances de sobrevivência em um paciente diagnosticado com uma neoplasia de mama (INUMARU *et al.*, 2011). Dentro das condutas de prevenção podemos citar o autoexame e os exames preventivos. O autoexame pode ser realizado pelo próprio indivíduo em casa, seguindo as orientações corretas e pode ser o primeiro passo para o descobrimento de um tumor (INUMARU *et al.*, 2011). Seguido de exames clínicos e de imagem que devem ser realizados de maneira preventiva anualmente (GALE, 2018).

O artigo de Zhu *et al.* (2018) concluiu que baixas concentrações de vitamina D estão relacionados a maiores chances da doença, mas não relacionaram ao estágio e/ou mortalidade pelo câncer de mama. Por outro lado, Lope *et al.* (2018) evidenciou que as baixas concentrações de vitamina D foram mais predominantes em tumores triplo-negativos. Enquanto o estudo de Shirazi *et al.* (2016) não encontrou resultados estatisticamente significativos quanto a relação do câncer com os níveis de vitamina D. Resultados que estão de acordo com Edvardsen *et al.* (2010), o qual não encontrou redução significativa do risco de câncer de mama entre pessoas que viviam em áreas com alta exposição a vit. D e pessoas que não possuíam essa exposição e nem entre pessoas que consumiam alimentos ricos em vitamina D e outras que não consumiam.

Outros cuidados como a prática de exercícios físicos e mudanças nos hábitos alimentares podem reduzir os riscos de câncer de mama (INUMARU *et al.*, 2011). Entre os fatores de risco, os estudos selecionados buscaram a reação entre os níveis de vitamina D e o câncer de mama, dois artigos (SOFI *et al.*, 2016; DESCHASAUX *et al.*, 2015) relacionaram ainda as medidas antropométricas e a

obesidade como fator de risco também. Esses artigos demonstraram que menores concentrações de vitamina D, associados a um IMC elevado (obesidade) elevam os riscos de câncer de mama. Deschasaux *et al.* (2015) associou também o consumo de bebidas alcoólicas entre os fatores.

5.3 HIPOVITAMINOSE D E OUTRAS NEOPLASIAS

Os artigos que utilizaram como base de estudo outros tipos de câncer, como: o de ovário (SILVAGNO *et al.* 2010), câncer colorretal (CHANDLER *et al.* 2015) e câncer ductal infiltrativo (MICHELETTI *et al.* 2020). A metodologia para análise foi de amostra sanguínea para identificar os níveis de vitamina D. Estudos que realizaram coleta em mulheres com idades mais avançadas, fez-se necessário a análise separada dos resultados entre mulheres na pré menopausa, na menopausa e pós menopausa. Fatores que podem influenciar no estudo, uma vez que a menopausa gera diversas alterações hormonais e estão relacionados aos receptores hormonais (RH), estrógeno (EST) e progesterona (PROG) (SOUZA *et al.*, 2015), que de acordo com os estudos do INSTITUTO ONCOGUIA (2020), os receptores hormonais estão ligados a proliferação das células cancerígenas.

Em relação aos resultados obtidos nos estudos, os três estudos demonstram que baixas concentrações de vitamina D influenciam nos riscos de desenvolver uma neoplasia. De acordo com o estudo de Silvagno *et al.* (2010), maiores concentrações de vitamina D estão relacionados a maior sobrevida do câncer. Micheletti *et al.* (2020) também demonstra em seu estudo que a dosagem pode influenciar na magnitude e pode ser um marcador plausível na hora do diagnóstico.

De maneira geral, os artigos que buscaram relacionar o CS e a hipovitaminose D como fatores de risco em seus estudos de caso, demonstraram que seus pacientes possuíam baixas concentrações de vitamina D e muitas vezes relacionadas a medidas antropométricas elevadas no momento do diagnóstico do câncer. Chandler *et al.* (2015) aborda que quanto maiores as concentrações de vitamina D associados ao IMC regular, melhores são as contribuições para a redução dos riscos de câncer de mama em mulheres.

Algumas limitações foram encontradas nessa revisão sistemática, dentre elas: a dificuldade de encontrar estudos que avaliassem o comportamento

sedentário de maneira mais fidedigna, a associação da hipovitaminose D e os riscos de câncer de mama e a análise separada entre mulheres na pós menopausa e pré menopausa. Considerando essas limitações, sugere-se a avaliação do CS de maneira diferente e mais segura do que por meio de questionários, uma vez que os participantes podem não ser fiéis as respostas dadas, reduzindo a credibilidade do estudo. Destaca-se também a necessidade de estudos mais aprofundados quando correlacionado ao câncer de mama, uma vez que alguns estudos ainda são inconclusivos quanto a esse fator.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os artigos selecionados em revisão sistemática sobre o tema de CS e hipovitaminose D, como fatores de risco para os cânceres em mulheres, consideraram que o CS pode ser fator de risco para alguns tipos de cânceres, principalmente por estar relacionado ao desencadeamento da obesidade e a síndrome metabólica, classificadas como fatores de risco para as neoplasias em mulheres. Além disso, a hipovitaminose D também pode estar associada como fator de risco, uma vez em que a maioria das mulheres selecionadas para os estudos encontravam-se com concentrações baixas ou insuficientes de 25(OH)D e ela também está relacionada ao desencadeamento de algumas doenças e em diversos processos como de apoptose, diferenciação e proliferação celular e com possíveis propriedades anticâncer. Destaca-se a importância da criação de mais programas de saúde que visem a informação da população sobre as condutas de prevenção, como a aderência a hábitos mais saudáveis, a prática de atividade física, a exposição solar de maneira segura e adequada, a suplementação de vitamina D quando se fizer necessário e melhorias quanto o acesso da população a exames preventivos para um diagnóstico precoce da doença.

REFERÊNCIAS

AMORIM, P.R.S.; FARIA, FR. Dispendio energético das atividades humanas e sua repercussão para a saúde. **Red de revista Científica de América latina y elCaribem, España y Portugal**, Vila Real, Portugal v. 8, n. 2, p 295– 302, 2012.

ARANOW, C. Vitamin D and the immune system. **Journal of investigative medicine: the official publication of the American Federation for Clinical Research**, 59(6), 881–886, 2011.

BATISTA, D. R. R.; MATTOS, M. DE.; SILVA, S. F. DA. Convivendo com o câncer: do diagnóstico ao tratamento. **Revista de Enfermagem Da UFSM**, 5(3), 499–510, 2015.

BIBLIOTECA VIRTUAL EM SAÚDE. Novo coronavírus (COVID-19): informações básicas. Disponível em: <https://bvsmms.saude.gov.br/novo-coronavirus-covid-19-informacoes-basicas/>. Acesso em 03 de agosto de 2021

BOUILLON, R.; CARMELIET, G.; VERLINDEN, L.; VAN ETEN, E.; VERSTUYF, A.; LUDERER, HF.; LIEBEN, L.; MATHIEU, C.; DEMAY, M. Vitamin D and human health: lessons from vitamin D receptor null mice. **Endocr Rev.** 2008 Oct;29(6):726-76. doi: 10.1210/er.2008-0004. Epub 2008 Aug 11.

BRATEIBACH, V.; LOPES, E.; DOMENICO, B DE.; BERLEZI, E. M.; LORO, M.; LOURDES, C. DE; PIOVESAN, S.; GOMES, J. S.; CRISTINA, A.; KOLANKIEWICZ, B. Sintomas de pacientes em tratamento oncológico Symptoms of patients undergoing oncological treatment. **Revista Ciência & Saúde**, 6, 102–109, 2013.

CABRAL, C. M.; GRUEZO, N.D. Ingestão de Cálcio e Vitamina D e Risco de Câncer Colorretal: uma Revisão Bibliográfica. **Revista Brasileira de Cancerologia**, 56(2), 259–266, 2010

CASADO, E.; JM, Q.; NAVES, M.; et al. Recomendaciones de la SEIOMM en la prevención y tratamiento del déficit de vitamina D. , v. 3, p. 1–14, 2021.

CHANDLER, P. D.; BURING, J. E.; MANSON, J. E.; et al. Circulating Vitamin D Levels and Risk of Colorectal Cancer in Women. **Physiology & behavior**, v. 176, n. 5, p. 139–148, 2016.

DANTAS, É. L. R.; SÁ, F. H. DE L.; CARVALHO, S. M. DE F. DE.; ARRUDA, A. P.; RIBEIRO, E. M. Genética do câncer hereditário. **Revista Brasileira de Cancerologia**, 55(3), 263–269, 2009.

DESCHASAUX, M.; SOUBERBIELLE, J. C.; LATINO-MARTEL, P.; et al. Weight status and alcohol intake modify the association between vitamin D and breast cancer risk. **Journal of Nutrition**, v. 146, n. 3, p. 576–585, 2016.

DIAS, P. C.; HENRIQUES, P.; DOS ANJOS, L.A.; BURLANDY, L. Obesidade e políticas públicas: concepções e estratégias adotadas pelo governo brasileiro. **Cadernos de saúde pública**, v.33. n.7, 2017

DOWNS, S. H.; BLACK, N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health*, n. 52, p. 377–384, 1998.

DRUMMOND, J. C. “*The Nomenclature of the so-called Accessory Food Factors (Vitamins)*.” *The Biochemical journal* vol. 14,5 (1920)

EDVARDESEN, K.; VEIERØD, M. B.; BRUSTAD, M.; et al. Vitamin D-effective solar UV radiation, dietary vitamin D and breast cancer risk. **International Journal of Cancer**, v. 128, n. 6, p. 1425–1433, 2011.

EINSENBURG, A. L. A.; KOIFMAN, S. Breast cancer tumor markers. A literature review. **Revista Brasileira de Cancerologia**, 47(4), 377–388, 2001.

ETEMADI, A.; GOLOZAR, A.; KAMANGAR, F.; FREEDMAN, N. D.; SHAKERI, R.; MATTHEWS, C.; ISLAMI F.; BOFFETTA, P.; BRENNAN, P.; ABNET, C. C.; MALEKZADEH, R.; DAWSEY, S. M. and early adulthood and esophageal squamous cell carcinoma in a high-risk population. **Annals of Oncology**, 23(6), 1593–1600, 2012.

FERRAZ, C. M.; STELUTI, J.; MARCHIONI, D. M. L. The vitamins and minerals related to genomic stability and cancer protection. *Nutrire: rev. Soc. Bras. Alim. Nutr. = J. Brazilian Soc. Food Nutr.*, São Paulo, SP, v. 35, n. 2, p. 181-199, ago. 2010.

FRIEDENREICH, C. M. Review of Anthropometric Factors and Breast Cancer Risk. Calgary: Lippincott Williamns e Wilkins, 2002.

FUNK, C. On the chemical nature of the substance which cures polyneuritis in birds induced by a diet of polished rice. *J Physiol* 1911

GALE, R. P. Diagnóstico de câncer. Manual MDS, 2018. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/profissional/hematologia-e-oncologia/vis%C3%A3o-geral-sobre-c%C3%A2ncer/diagn%C3%B3stico-de-c%C3%A2ncer>. Acesso em: 08 de fevereiro de 2021

GALVÃO, L. L.; TRIBESS, S.; MENEGUCI, J.; CAMILA, E.; SANTOS, D. O.; GOMES, R.; DÓREA, V. R.; JUNIOR, J. S. V.; SANTOS, D. A. T. Arquivos de Ciências do Esporte Valores normativos do comportamento sedentário em idosos *Normative values of sedentary behavior in the elderly*. 6(2), 71–74, 2018.

GUERRA, M.; GOLLO, C.; MENDOLÇA, G. Risco de câncer no Brasil: tendências e estudos epidemiológicos mais recentes. *Revista Brasileira de cancerologia*; 51(3): 227-234, 2005

GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavior al, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016

GLOBAL CANCER OBSERVATORY, 2020. Disponível em: <https://gco.iarc.fr/>

GORHAM E. D.; GARLAND C. F.; GRANT W. B.; MOHR S. B.; LIPKIN M. NEWMARKH L.; GIOVANNUCCI E.; WEI M.; HOLICK M. F. Optimal vitamin D status for colorectal cancer prevention: a quantitative meta-analysis. *Am J Prev Med.* 2007

HAMILTON, M. T., HAMILTON, D. G., & ZDERIC, T. W. Role of low energy expenditure and sitting in obesity, metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. *Diabetes*, 56(11), 2655–2667, 2007.

HOLICK M. F. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357(03): 266–281.

INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA)- Disponível em: <https://www.inca.gov.br/> . Acesso em 07 fev. 2021.

INSTITUTO ONCOGUIA. O que é câncer? 2017. Disponível em: <http://www.oncoguia.org.br/conteudo/cancer/12/1/>. Acesso em 7 de fevereiro de 2021

INUMARU, L. E.; SILVEIRA, É. A.; NAVES, M. M. V. Fatores de risco e de proteção para câncer de mama: uma revisão sistemática Risk and protective factors for breast cancer: a systematic review. 27(7), 1259–1270, 2011.

LOPE, V.; CASTELLÓUMA, ADELA MENA-BRAVOC, A.; AMIANO, P.; et al. Serum 25-hydroxyvitamin D and breast cancer risk by pathological subtype. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, v. 182, n. April, p. 4–13, 2018.

MARONEZZI, G.; PESCE, G. B.; MARTINS, D. C.; CARREIRA, L.; FERNANDES, C. A. M.; JACQUES, A. E. Obesidade é um fator agravante da COVID-19., p. 1–9, 2021.

MARTINS E SILVA, J. Breve história do raquitismo e da descoberta da vitamina D. *Acta Reumatológica Portuguesa*, 32(3), 205–229, 2007

MARQUES, C. D. L.; DANTAS, A. T.; FRAGOSO, T. S.; DUARTE, Â. L. B. P. A importância dos níveis de vitamina D nas doenças autoimunes. *Revista Brasileira de Reumatologia*, v. 50, n. 1, p. 67–80, 2010.

MICHELETTI, P. L.; DE BORBA CECÍLIO DA SILVA, A. P.; RECH, D.; et al. Low Plasmatic 25-hydroxyvitamin D at Diagnosis is Associated with Axillary Invasion, Chemoresistance and Metastasis in Women with Breast Cancer. *Archives of Medical Research*, v. 51, n. 6, p. 542–547, 2020.

MCGUIRE, S. World Cancer Report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, WHO Press, 2015. *Advances in Nutrition*, 7(2), 418–419, 2016.

MCDONNELL, S. L.; BAGGERLY, C.; FRENCH, C. B.; et al. Serum 25-hydroxyvitamin d concentrations ≥ 40 ng/ml are associated with $>65\%$ lower cancer risk: Pooled analysis of randomized trial and prospective cohort study. *PLoS ONE*, v. 11, n. 4, p. 1–15, 2016.

MELO, M. E. Informações sobre doenças- Obesidade. Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia São Paulo, 2020. Disponível em: <https://www.sbemsp.org.br/para-o-publico/informacoes-sobre-doencas#modal-obesidade>. Acesso em 7 de fevereiro de 2021.

MENEGUCI, J.; SANTOS, D. A. T.; SILVA, R. B.; et al. Comportamento sedentário: conceito, implicações fisiológicas e os procedimentos de avaliação. **Motricidade**, v. 11, n. 1, p. 160–174, 2015.

MOREIRA, T. P.; COSTA, V. de S.; FERRETO, L. E. D.; WENDT, G. W. Efeitos da vitamina D na prevenção e tratamento da COVID 19: uma revisão sistemática. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 9, n. 12, p. e32191211174, 2020.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE- OMS. Folha informativa- câncer, 2020. Disponível em: https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5588:folha-informativa-cancer&Itemid=1094. Acesso em: 07 de fevereiro de 2021.

OSÓRIO-COSTA, F.; ROCHA, G. Z.; DIAS, M. M.; CARVALHEIRA, J. B. C. Epidemiological and molecular mechanisms aspects linking obesity and cancer. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 2, p. 213–226, 2009.

PAHWA, M.; HARRIS, M. A.; MACLEOD, J.; et al. Sedentary work and the risks of colon and rectal cancer by anatomical sub-site in the Canadian census health and environment cohort (CanCHEC). **Cancer Epidemiology**, v. 49, p. 144–151, 2017.

PEDRO, E. N. R.; FUNGHETTO, S. S. Concepções de cuidado para os cuidadores: um estudo com a criança hospitalizada com câncer. **Rev. gaúch. enferm**, v. 26, n. 2, p. 210–219, 2005.

PEIXOTO, M. D. R. G.; BENÍCIO, M. H. D. A.; LATORRE, M. D. R. D. D. O.; JARDIM, P. C. B. V. Circunferência da cintura e índice de massa corporal como preditores da hipertensão arterial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 87, n. 4, p. 462–470, 2006.

PITANGA, F. J. G.; BECK, C. C.; PITANGA, C. P. S. Atividade Física e Redução do Comportamento Sedentário durante a Pandemia do Coronavírus. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 114, n. 6, p. 1058–1060, 2020.

PITANGA, F. J. G.; MATOS, S. M. A.; ALMEIDA, M. DA C. C.; et al. Association between leisure-time physical activity and sedentary behavior with cardiometabolic health in the ELSA-Brasil participants. **SAGE Open Medicine**, v. 7, p. 205031211982708, 2019.

PLUMMER, M.; DE MARTEL, C.; VIGNAT, J.; et al. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. **The Lancet Global Health**, v. 4, n. 9, p. e609–e616, 2016.

REEVES GK, PIRIE K.; BERAL V.; GREEN J.; SPENCER E.; BULL D. Incidência e mortalidade de câncer em relação ao índice de massa corporal no Estudo de

Milhões de Mulheres: estudo de coorte. *BMJ*. 2007; 335 (7634): 1134. **Epub**, 6 de novembro de 2007.

RIANE, D.; MATTOS, M.; SILVA, S. Convivendo com o câncer: do diagnóstico ao tratamento. **Revista de Enfermagem UFSM**, Santa Maria. 2015 jul/set .; 5(3):499-500

RIBAS FILHO, D.; DE ALMEIDA, C. A. N.; DE OLIVEIRA FILHO, A. E. Posicionamento atual sobre vitamina D na prática clínica: Posicionamento da Associação Brasileira de Nutrologia (Abran). **International Journal of Nutrology**, v. 12, n. 03, p. 082–096, 2019.

ROTHER, E. T. ENFERM, *Acta Paul*. Revisión sistemática X revisión narrativa. *Acta paul,enferm*, 20: 2, 2007.

SAMPAIO, R.F; MANCINI, M.C. Estudos de revisão sistemática: um guia para síntese criteriosa da evidência científica. *Revista Brasileira de Fisioterapia*, v. 11, n. 1, p.83-89, 2007.

SANCHEZ-BAYONA, R.; GARDEAZABAL, I.; ROMANOS-NANCLARES, A.; FERNANDEZ-LAZARO, C. I. Leisure-time physical activity, sedentary behavior, and risk of breast cancer: Results from the SUN (‘ Seguimiento Universidad De Navarra ’) project. **Preventive Medicine**, v. 148, n. February 2020

SHAMSEER, L.; MOHER, D.; CLARKE, M.; et al. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis Protocols (PRISMA-P) 2015: elaboration and explanation. **British Medical Journal**, v. 354:i4086, 2016.

SHIRAZI, L.; ALMQUIST, M.; BORGQUIST, S.; MALM, J.; MANJER, J. Serum vitamin D (25OHD 3) levels and the risk of different subtypes of breast cancer: A nested case e control study. **The Breast**, v. 28, p. 184–190, 2016.

SILVA, G. A. E.; DE REZENDE, L. F. M.; DA GOMES, F. S.; et al. Modos de vida entre pessoas que tiveram câncer no Brasil em 2013. **Ciencia e Saude Coletiva**, v. 21, n. 2, p. 379–388, 2016.

SILVA, G.M.; PESCE, G.B.; MARTINS, D.C.; CARREIRA, L.; FERNANDES, C.A.; JACQUES, A.E. Obesidade como fator agravante da COVID-19 em adultos hospitalizados: revisão integrativa. **Acta Paul Enferm**. 2021;34:eAPE02321.

SILVAGNO, F.; BAIMA, C.; REALMUTO, C.; et al. Gynecologic Oncology Analysis of vitamin D receptor expression and clinical correlations in patients with ovarian cancer ☆. **Gynecologic Oncology**, v. 119, n. 1, p. 121–124, 2010.

SCHUCH, N.; GARCIA, V. MARTINI, L. Vitamina D e doenças endócrinometabólicas. **Arq Bras Endocrinol Metab**, São Paulo.p. 53/5, 2009

SOFI, N. Y.; JAIN, M.; KAPIL, U.; SEENU, V.; KUMAR, V. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology Nutritional risk factors and status of serum 25 (OH) D levels in patients with breast cancer : A case control study in India. , v. 175, p. 55–59, 2018.

SOUZA, N.; REY, D.; MEIRELES, R.; PINTO, D. O.; SANTOS, Í. O. Associação entre índice de massa corpórea e câncer de mama em pacientes de Salvador , Bahia. **Revista Brasileira Mastologia**, v. 24, n. 3, p. 76–81, 2014.

TAVARES, N. U. L.; COSTA, K. S.; MENGUE, S. S.; et al. Uso de medicamentos para tratamento de doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: resultados da Pesquisa Nacional de Saúde, 2013. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 24, n. 2, p. 315–323, 2015.

TREMBLAY, M. S.; AUBERT, S.; BARNES, J. D.; et al. Sedentary Behavior Research Network (SBRN) - Terminology Consensus Project process and outcome. **International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity**, v. 14, n. 1, p. 1–17, 2017. International Journal of Behavioral Nutrition and Physical Activity.

WOLF G. The discovery of vitamin D: the contribution of Adolf Windaus. *J Nutr* 134:1299-1302, 2004.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Disponível em: <https://www.who.int/>. Acesso em 07 de fevereiro de 2021

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Geneva: World Health Organization; 1995. (WHO Technical Report Series, 854)

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Coronavirus disease (COVID-19) Situation reports- Disponível em: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>. Acesso em 03 de agosto de 2021.

ZHU, K.; KNUIMAN, M.; DIVITINI, M.; et al. Lower serum 25-hydroxyvitamin D is associated with colorectal and breast cancer , but not overall cancer risk : a 20-year cohort study. **Nutrition Research**, v. 67, p. 100–107, 2019.