



**CÂNCER DE MAMA
FATORES DE RISCO E PREVENÇÃO**

Thenille Faria Machado do Carmo

Brasília – 2001

**Centro Universitário de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Licenciatura em Ciências Biológicas**

**CÂNCER DE MAMA
FATORES DE RISCO E PREVENÇÃO**

Thenille Faria Machado do Carmo

Monografia apresentada à Faculdade de Ciências da Saúde do Centro Universitário de Brasília como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Licenciado em Ciências Biológicas.

Orientadora: Prof^a Dr^a Helena Luna

Brasília – 2001

Dedico

À minha mãe Cássia, pelo amor, dedicação e incentivo de sempre e por me mostrar que os sonhos são possíveis.

Ao meu pai Ângelo, pelo amor, apoio e incentivo que recebo e por ter mostrado a evolução do ser humano fora do contexto biológico.

A minha irmã Thalita e a meus tios, avós, super padrinhos e primos pelo carinho, incentivo, confiança e pela torcida constante.

Agradeço especialmente

À Professora Helena Luna, pelos conhecimentos transmitidos, dedicação, apoio e incentivo durante a orientação.

Ao padrinho e Professor Cláudio Henrique Cerri e Silva (pai da Sofia e Catarina), pela dedicação e pelo apoio durante a co-orientação.

Agradecimentos

Aos meus amigos, pelos ombros, choros, diversões, apoio e pelo tanto que sorri.

Aos meus professores por todos os ensinamentos, credibilidade e incentivo.

À toda equipe do Labocien, pelas oportunidades e pela colaboração durante a realização deste trabalho.

Aos meus colegas de faculdade, pela confiança, respeito e pelos momentos que juntos passamos até o presente momento.

E a Deus pelas oportunidades e por ter me guiado até aqui.

Resumo

O câncer de mama é uma das principais causas de morte entre as mulheres de todo o mundo, perdendo apenas para doenças coronárias e acidentes do dia-a-dia. Fatores reprodutivos, dieta, estilo de vida e sobretudo, a hereditariedade – inclusive à luz da farmacogenética, tão pesquisadas atualmente - têm sido considerados premissas fundamentais para avaliação de risco. Desta forma, os fatores de risco para o desenvolvimento da doença decorrem de uma estreita relação entre genética e meio ambiente, sendo que neste último caso podem ser evitados a partir de mudanças no estilo de vida. Tais mudanças englobam, dentre outros, alimentação balanceada, prática de exercícios físicos, abstinência do consumo de cigarro e bebidas alcoólicas e exposição mínima a agentes cancerígenos, como radiações ionizantes. Trabalhos exaustivamente explorados na área de reprodução, como a menarca precoce, menopausa tardia, idade do primeiro parto, paridade e reposição hormonal, têm evidenciado que estes fatores mantêm uma estreita relação com o câncer de mama. A história familiar e raça também constituem fatores extremamente importantes, uma vez que genes já bem caracterizados em determinadas famílias, ou mesmo distribuídos, com alta frequência, em algumas populações podem favorecer o aparecimento da doença. Complementando, ainda, às mudanças relacionadas ao estilo de vida, testes de triagem, como a mamografia, exame clínico e auto-exame podem proporcionar um aumento da expectativa de vida e redução da morbi-mortalidade das mulheres. Portanto, tanto a mudança do estilo de vida, quanto a periodicidade dos exames aconselhados, dependem de medidas educacionais informativas que visam o aprendizado dos métodos preventivos, visto que grande parte da população não tem acesso aos mesmos. A valorização destes hábitos, tanto por meio das autoridades governamentais como por iniciativa própria, seguramente visam a promoção da saúde da mulher dentro de seu contexto familiar e social.

Sumário

1.0	Introdução	06
2.0	Fatores de risco	13
2.1	Idade	14
2.2	Aborto	16
2.3	Uso de Anticoncepcional	16
2.4	Terapia de Reposição Hormonal	17
2.5	Raça	18
2.6	Altura	19
2.7	Peso Corpóreo	20
2.8	Tabagismo	21
2.9	Álcool	22
2.10	Alimentação	23
2.11	Exposição a Pesticida	25
2.12	Exposição a Radiações Ionizantes	26
2.13	Fatores Ocupacionais	27
2.14	Fatores Genéticos	28
2.15	Fatores Psicológicos	29
2.16	Nível Social	30
3.0	Prevenção	30
3.1	Alimentação	31

3.1.1 Gorduras	31
3.1.2 Frutas	32
3.1.3 Vegetais	33
3.1.4 Fibras	35
3.1.5 Vitaminas	35
3.1.6 Chás e Café	38
3.2 Bloqueio dos Receptores Estrogênicos	38
3.3 Prática de Exercícios Físicos	40
3.4 Dietas Populacionais	41
3.5 Exames Preventivos	42
3.5.1 Auto-exame	42
3.5.2 Mamografia	44
3.5.3 Testes Genéticos	45
3.6 Mastectomia Profilática	46
4.0 Perspectivas	46
5.0. Conclusão	48
Referências Bibliográficas	49

1.0 - Introdução

Câncer é uma palavra bastante impactante, isto se deve ao fato de a mesma ser considerada uma doença fatal e que proporciona bastante sofrimento. Entretanto, o que poucos sabem é que das doenças crônicas, que apresentam um quadro evolutivo lento, o câncer é a mais curável (Oliveira & Faria, 1998). Apesar do câncer ser tratado como uma única doença, a palavra abrange cerca de 120 tipos de doenças as quais variam de acordo com o local e modo de desenvolvimento, e como denominador comum possuem apenas a divisão desordenada e descontrolada das células (Instituto Nacional do Câncer – INCA 2000).

Embora o câncer seja hoje a doença crônica com maior possibilidade de cura, no Brasil, é também uma das que mais causam mortes. Desde 1998 o câncer vem aumentando assustadoramente e segundo o Ministério da Saúde, no ano de 2001 serão registrados 305.330 novos casos de câncer e cerca de 117.550 óbitos devido a doença. Sabe-se que a incidência dos tipos de câncer varia de acordo com a região em que se vive e com estilo de vida adotado. No Brasil, o câncer que mais acomete a população é o câncer de pele, não melanoma (54.460 casos) seguido pelas neoplasias de mama feminina (31.590 casos), estômago, pulmão e próstata. Quando se analisa a incidência de câncer por sexo, o que acometerá um maior número de indivíduos do sexo masculino será o câncer de pele, enquanto no sexo feminino o câncer de mama continua sendo o mais freqüente e o que acarreta as maiores taxas de mortalidade (INCA-2001).

O processo de malignização celular envolve múltiplos eventos tendo como premissas fundamentais alterações qualitativas e/ou quantitativas no DNA, geradas na célula original e que lhes conferem vantagens adaptativas quanto sua capacidade de proliferação celular.

Assim, a carcinogênese se dá quando uma célula perde os controles normais de crescimento e diferenciação, e para que um tumor seja visualizado três são os estágios necessários: o primeiro conhecido por estágio de iniciação se dá quando as células sofrem lesões em decorrência do contato de seu DNA com agentes

cancerígenos; o estágio de promoção é o segundo e ocorre quando a célula é transformada em célula maligna, o que ocorre de forma lenta e apenas se houver um contato longo e contínuo com os agentes cancerígenos; por último tem-se o estágio de progressão no qual a divisão desordenada ocorre e as primeiras manifestações clínicas da doença podem ser constatadas (Junqueira & Carneiro, 1995). Segundo Jorde *et al.*, (2000), a perda dos controles se deve a danos em genes específicos. Tais danos, ou mutações podem ocorrer tanto em células germinativas o que acarretará na transmissão desta característica a gerações futuras, ou em células somáticas as quais não transmitirão estas mutações à próxima geração.

Nos últimos anos pesquisas na área citogenética/molecular têm ocupado lugar de destaque no entendimento conceitual das doenças genéticas humanas e em especial, o câncer. Tais pesquisas têm contribuído para a caracterização (diagnóstico, prognóstico e tratamento) de tumores que muitas vezes se apresentam com alterações cromossômicas; numéricas (monossômicos e/ou polissômicos), ou estruturais como são os casos de translocações, inversões, deleções ou ampliações. Estes últimos têm sido relacionados com a própria instabilidade cromossômica, que por sua vez se associa com a deficiência na capacidade de reparo de DNA frente a agentes clastogênicos (Vashard *et al.*, 1983). Outros autores consideram que células tumorais apresentam mecanismo de reparo mais lento que células normais o que acarreta um acúmulo de células com lesões no DNA (Grant, *et al.*, 1986). Estudos feitos, relacionando instabilidade cromossômica, idade e possível relação com o câncer de mama, revelaram um aumento na frequência de células com associações teloméricas (Vinhaes & Luna, 1997). Por outro lado, quando se induziu alterações cromossômicas por agente clastogênico em linfócitos mantidos em cultura, provenientes de pacientes com diagnóstico de câncer de mama, verificou-se um índice maior de quebras cromossômicas quando comparados com linfócitos oriundos de indivíduos sadios (Vinhaes, 2000).

Existem basicamente duas classes de genes envolvidos no processo de carcinogênese: os oncogenes ou genes do câncer que se originam a partir de mutações dos proto-oncogenes os quais estão envolvidos na regulação do ciclo celular; e os

supressores tumorais que ajudam a controlar o crescimento e a proliferação celular. A maioria dos oncogenes não apresenta mutações em linhagens germinativas o que acarreta no aparecimento de cânceres somáticos diferentemente do que ocorre com os supressores tumorais. Uma outra diferença entre estas duas classes de genes é que na primeira a maioria dos genes atua como mutações dominantes de ganho de função enquanto com os supressores tumorais, as mutações fazem com que haja uma inativação dos mesmos permitindo então a proliferação desordenada das células (Jorde *et al.*, 2000).

Processos epigenéticos como é o caso da metilação, também podem implicar no surgimento do câncer de mama. Um exemplo é o gene p16 INK 4a que é um potente gene supressor de tumor, fotoevidenciado pelo seu efeito negativo no ciclo celular e pela perda de suas funções por meio de alterações estruturais. Em muitos tumores, a presença da metilação na região promotora do gene p16, se relaciona ao aumento da angiogênese – aumento da neo-formação vascular para nutrição do tumor. Hui et al (2000), demonstraram uma elevada expressão do p16 INK 4a associado com alto grau de malignização do tumor de mama, sobretudo, naqueles com comprometimento de linfonodos e negativos para receptores de estrogênio. Assim, a alta expressão deste gene, pode estar associada com a falta de resposta hormonal no câncer de mama. Inclusive, a presença do DNA deste gene metilado no plasma, poderia estar associada a origem do tumor (Silva, *et al.*, 2000).

Há três décadas, o campo de oncologia vem cada vez mais se consolidando, sobretudo graças ao relato de Harris et al (1969) que observaram a existência de genes supressores tumorais por meio da observação da perda da capacidade de indução de tumores em camundongos “nude”, em células neoplásicas hibridizadas em células normais, de onde inferiram tratar-se da perda do gene selvagem. Após outros trabalhos apontarem a recessividade da natureza maligna dos tumores, não muito distante, Knudson, 1971, com base em dados epidemiológicos, propôs a hipótese de “two hit” para explicar o desenvolvimento do retinoblastoma (RB). Assim, para o desenvolvimento do câncer familiar, o indivíduo já seria portador de um dos genes de susceptibilidade a doença (RB) -mutado na linhagem germinativa – enquanto que

para desencadear o processo seria necessário que a segunda cópia sofresse mutação na célula somática, o que não ocorreria para os casos esporádicos onde as duas cópias sofreriam mutação na linhagem somática. Diferentemente do passado, onde o gene supressor era restrito aos genes de susceptibilidade à doença, atualmente, o mesmo passou a ser considerado gene que procura impedir o desencadeamento da doença, pois, novos genes já foram identificados e clonados em outros tipos de tumores (Fearon, 1997).

Quando se trata do câncer de mama herdado, dois são os principais genes que atuam como supressores tumorais envolvidos no aparecimento da doença, *BRCA1* e *BRCA2* (Borg, 2001), estes foram identificados em 1990 e estão associados principalmente com o câncer unilateral e com a síndrome do câncer de mama e ovariano (Tonin, 2000). Mutações nestes genes contribuem com aproximadamente 5 a 6% do surgimento da doença (Bennett, Gattas, Teh, 2000), sendo que segundo Vinhaes *apud* Andersen, (1996), o *BRCA1* encontra-se mutado em aproximadamente 50% dos casos de cânceres familiares enquanto o *BRCA 2* em aproximadamente 35%. Além do câncer de mama, mulheres que apresentam mutações no *BRCA1* têm ainda uma incidência elevada de câncer ovariano, enquanto o risco de câncer de mama masculino em famílias as quais possuem mutações do *BRCA 2* também aumenta (Jorde *et al.*, 2000). As taxas de mutações no *BRCA1* e *BRCA2* variam ainda de acordo com a descendência como demonstra o trabalho de Levy-Lahad *et al.*, (1997), onde mulheres descendentes de judeus Ashkenai apresentaram mais de 50% de chance de desenvolverem o câncer de mama quando tinham mutações nos genes *BRCA1* e *BRCA2*, até os 70 anos. A idade, dentre outros fatores, também influencia no desenvolvimento do câncer, sobretudo, em mulheres portadoras desses genes mutados. Apesar dos genes *BRCA1* e *BRCA2* não apresentarem semelhanças significativas na sequência de DNA, ambos se apresentam ativos em importante via de reparo de DNA, sendo assim, a inativação dos mesmos contribui para a instabilidade genômica (Jorde *et al.*, 2000). Além dos principais genes responsáveis pelo câncer de mama herdado, existem ainda outros genes que também contribuem para o desenvolvimento da neoplasia, dentre eles tem-se: o PTEN, o p53, e o ATM

sendo estes três responsáveis pelo aparecimento de outras síndromes como a de Li-Fraumeni (proliferação generalizada de tumores), a doença de Cowden e a Ataxia telangectasia (Síndrome de instabilidade cromossômica), respectivamente; o gene receptor de androgênio (AR) e o gene receptor de estrogênio podem participar também do desenvolvimento da doença, embora em escala menor (Bennett *et al.*, 1999; Tonin, 2000).

O gene p53 codifica uma fosfoproteína nuclear, caracterizada tanto como oncogene quanto como supressor. Pode ativar a transcrição de genes supressores de proliferação celular, inibindo assim a progressão do ciclo. Em casos de células com DNA lesado, o p53 pode acionar um programa de morte celular, evitando que uma eventual célula portadora de alteração ative alguma via oncogênica, pois como é bem estabelecido pela literatura, protooncogenes são genes que controlam processos considerados vitais à biologia da célula normal. Estes podem estar relacionados a malignização no caso de sofrerem mutação, amplificação ou translocação que conduzem a expressão alterada de proteínas por eles codificadas (Farming *et al.*, 1992).

Embora pareça que o câncer é exclusivamente genético, o meio ambiente juntamente com o estilo de vida, desempenham também um papel de suma importância no aparecimento da doença. De acordo com John-Thompson e Guthrie (2000), o ambiente é responsável por aproximadamente 50% dos riscos de se desenvolver o câncer de mama, e no Brasil, pesquisas realizadas pelo Hospital do Câncer A. C. Camargo em São Paulo, demonstram que fatores ambientais são responsáveis por 80% dos casos de câncer, destes, 35% estão relacionados aos hábitos alimentares, 45% se distribuem entre os demais fatores enquanto 20% estão relacionados a fatores genéticos. São inúmeros os trabalhos que apontam para uma incidência aumentada de câncer de mama de acordo com a dieta, com o peso, prática de exercícios físicos, consumo de álcool e cigarro dentre outros fatores relevantes que podem estar correlacionados com a incidência do câncer, (Tompa *et al.*, 2000; Trentham-Dietz *et al.*, 2000). Estes dados indicam que o ambiente parece ser o grande vilão, mas a verdade é que ao se fazer uma análise torna-se possível constatar

que estes riscos podem ser diminuídos por meio de mudanças de hábitos, como tem demonstrado a literatura (Weisburger, 1978; Willet, 2001).

Para um melhor entendimento de como os riscos de ter câncer podem ser diminuídos, já que muitos são os trabalhos a relacionarem tais riscos com o tamanho e a anatomia da mama, torna-se necessário conhecer a anatomia e o funcionamento do órgão atingido. A mama, palavra proveniente do latim, quer dizer mãe e estruturalmente é uma proeminência bilateral da parede anterior do tórax a qual estende-se da segunda a sexta costela sendo formada por: tecidos glandular, conjuntivo e adiposo. A mama é bastante vascularizada, sendo sua inervação feita pelos nervos intercostais e por fibras autônomas que se estendem para as fibras musculares lisas e aos vasos sanguíneos; a rica vascularização é que permite o processo de metástase em casos de câncer de mama. Nos seres humanos, a bimastia, ou seja, presença de duas mamas corresponde a normalidade e em cada uma delas tem-se o corpo da mama o qual engloba a glândula da mama e todas as estruturas secretoras ou não a ela relacionada, a papila da mama ou mamilo: proeminência pigmentada onde estão localizados os orifícios dos ductos lactíferos e a aréola da mama que circunda o mamilo que contém glândulas sebáceas e areolares responsáveis pela lubrificação e proteção da pele durante a amamentação. As glândulas mamárias constituem o tecido secretor da mama e internamente cada glândula é composta por cerca de 15 a 20 lobos organizados radialmente e separados por tecido adiposo e por faixas de tecido conjuntivo conhecidas por ligamentos de Cooper que sustentam as mamas. Cada lobo é constituído por lóbulos menores nos quais se encontram células secretoras de leite (fig 01). A secreção de leite é transportada por meio de ductos que terminam nas papilas mamárias e não está associada a quantidade de leite secretado (Di Dio, 1999; Ellis, 1999; Tortora, 2000).

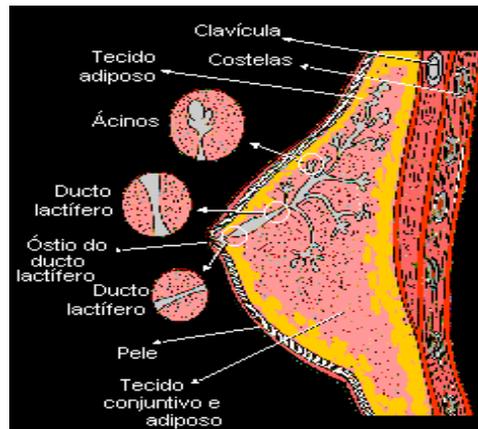


Figura. 01 - retirada da página do INCA.

Variações nas mamas ocorrem tanto em relação ao tamanho podendo ocorrer a megalomastia (mama grande) ou a micromastia (mama pequena) quanto em relação a morfologia podendo aparecer de forma discóide, hemisférica, cônica e cilindrocônica. Estas variações ocorrem de acordo com o sexo, idade, biotipo, raça e estado funcional do organismo. Nos homens, as mamas são rudimentares, em contrapartida, nas mulheres elas apresentam um estágio de hipotrofia durante a infância, começam a desenvolver na puberdade, atingem a capacidade funcional após a gravidez e são novamente atrofiadas na menopausa. Durante a gravidez ocorre a proliferação dos ductos lactíferos, a maior pigmentação dos mamilos e a expansão das aréolas originando a aréola secundária (Di Dio, 1999). Estas modificações ocorrem devido a ação de determinados hormônios. Os estrogênios e a progesterona que são os responsáveis pelo desenvolvimento das estruturas mamárias dentre outras funções, são secretados pela placenta durante a gravidez, já o hormônio de crescimento (hGH) pode gerar um efeito permissivo no aumento da produção de leite enquanto o lactogênio placentário (hPL) parece facilitar o desenvolvimento mamário efetuado pelos esteróides sexuais. No processo de lactogênese os hormônios responsáveis são a prolactina, que exerce um papel fundamental na preparação, estimulação e manutenção da glândula mamária; a insulina, responsável por gerar a capacidade das glândulas mamárias em produzir leite e a oxitocina responsável pelo

estímulo da eliminação de leite. Outros hormônios necessários são a gastrina e a colecisticinina que junto aos outros são responsáveis pela persistência da secreção láctea (Douglas, 1999).

Além das mamas serem responsáveis pela lactação e amamentação são ainda atributos da feminilidade, sendo consideradas elementos erógenos tanto para os homens quanto para as mulheres, portanto, quando sintomas patológicos aparecem, a apreensão e o medo são constantes. A perda da mama para uma mulher afeta não apenas o lado estético, mas principalmente o psicológico e, sabendo-se que a neoplasia maligna da mama é a maior causadora de morte entre as mulheres, o presente trabalho tem por objetivo verificar os diversos fatores que fazem com que a incidência do câncer de mama aumente e mostrar alguns modos de preveni-lo de acordo com dados obtidos da literatura. Por outro lado, a etiologia do câncer de mama no homem ainda é considerada absurda, embora o aumento de risco tenha sido associado à síndrome de Klinefelter ($2n = 47xxy$), desordens testiculares, doenças de câncer benigno da mama – também válido entre as mulheres – incluindo ginecomastia, uso de estrógenos exógenos, radiações e história familiar de câncer de mama em homens ou mulheres (Hsing *et al.*; 1998). Trabalhos futuros poderão ser realizados no sentido da elaboração de um questionário voltado às mulheres que sofrem ou sofreram com o câncer de mama, objetivando verificar os fatores que mais influenciam, tanto para o aparecimento da doença quanto para a prevenção da mesma.

2.0 – Fatores de Risco

São inúmeros os fatores a serem correlacionados com o Câncer de mama na mulher. A idade, a altura e a raça são alguns dos quais não podem ser evitados, entretanto, existem outros associados ao estilo de vida como a prática de exercícios e a boa alimentação que dependem de escolhas individuais.

2.1 - Idade

O processo do envelhecimento é um fenômeno impossível de ser reproduzido em laboratório, pois trata-se de processos multidimensionais onde ocorrem eventos moleculares instáveis, cujas causas são altamente dependentes do estilo de vida e como escreveu um biólogo “não podemos estudar o envelhecimento, ele simplesmente ocorre” (Jazwinsk, 1996).

Diferentes mecanismos genéticos observados no genoma nuclear estão sendo relacionados com o processo de envelhecimento, incluindo a redução dos telômeros, mutações somáticas e expressão diferencial dos genes (Machado, 1999).

Dentre os diversos fatores que influenciam no desenvolvimento da neoplasia maligna de mama, a idade é de suma importância já que a mesma está ligada a fatores biológicos da doença. A mulher apresenta um desenvolvimento complexo e a cada período de sua vida, grandes mudanças, tanto físicas quanto psíquicas, ocorrem devido à ação de hormônios, que influenciam na diminuição ou no aumento do risco de desenvolver o câncer de mama. Estudos demonstram que 70% dos casos de câncer de mama ocorrem em mulheres com mais de 50 anos, enquanto apenas 2% dos casos estão relacionados a mulheres com menos de 30 anos (Vinhaes *apud* Stewart & Foster, 1989; Vinhaes *apud* Price, 1999).

Durante a infância, até aproximadamente 9 anos, os níveis de estrogênio na urina - hormônio que acentua depósito de gordura nos seios - são quase inexistentes. Já na puberdade, fase em que ocorre a primeira menarca, o estrogênio já elaborado em caráter cíclico apresenta elevação junto aos androgênios que são responsáveis pelo desenvolvimento dos órgãos genitais e das mamas, principalmente quando se refere à expressão gênica permitindo a proliferação celular e o desenvolvimento da capacidade metabólica. A fase de maturidade sexual corresponde à época de reprodução quando os níveis de estrogênio também variam. Esta fase dura em média trinta anos. Após a fase de maturidade sexual tem-se o climatério, fase, em que as gônadas femininas cessam a sua função. O climatério pode ser dividido em três etapas de acordo com as mudanças ocorridas no comportamento das glândulas

endócrinas. A primeira é a pré-menopausa caracterizada pelo desaparecimento de ovulações regulares e a formação do corpo lúteo, nesta fase os estrogênios continuam a ser secretados, porém, em quantidades variáveis e a menstruação ocorre de forma mais espessada. A menopausa é a segunda fase do climatério e é determinada pela ocorrência do último sangramento cíclico, isto devido a diminuição dos níveis de estrogênio. Na pós-menopausa, última fase do climatério, a biossíntese de estrogênio regride progressivamente, a reserva folicular encontra-se esgotada e o organismo se adapta a nova condição, o climatério está então encerrado (Douglas, 1999).

Pesquisas mostram que o surgimento do câncer de mama varia de forma individual, porém, muitas vezes relacionado à maturidade sexual e à idade da mulher. Evidências clínicas e epidemiológicas mostram que o câncer de mama está associado com a função ovariana prolongada que resulta em níveis elevados de hormônios circulantes, principalmente o estrogênio sendo assim, associado com a menarca precoce e com a menopausa tardia. Mulheres cujo ciclo menstrual se inicia antes dos 12 anos apresentam um risco maior quando comparadas àquelas cujo ciclo tenha ocorrido após esta idade; em relação a menopausa, o risco de se ter a doença é 34% maior nas mulheres cuja menopausa se deu por volta dos 54 anos quando comparadas àquelas que a menopausa tenha ocorrido por volta dos 45 anos (Rockhill *et al.*, 1998; Magnusson *et al.*, 1999; Monnikhof *et al.*, 1999; Russo, *et al.*, 2001). Ao se comparar os riscos de se ter câncer de mama na pré-menopausa e na pós-menopausa, diferenças significativas não foram encontradas, entretanto diversos são os fatores que podem levar mulheres na pós e na pré-menopausa a desenvolverem este tipo de câncer (Gomes *et al.*, 2001; Hirose *et al.*, 2001).

Quando se trata da vida reprodutiva da mulher, a idade do primeiro parto parece ter também um importante papel no surgimento da doença. Segundo Alberts *et al.*, (1994), quanto mais tarde a mulher tiver o primeiro filho, maior será a probabilidade de se ter câncer de mama. Não só a idade avançada do primeiro parto, como também a nuliparidade contribui para um aumento da incidência de câncer sugerindo novamente que a exposição a determinados hormônios reprodutivos em especial o estrogênio, pode promover o aparecimento do câncer. Pesquisas realizadas

no Japão, cuja incidência e mortalidade por essa enfermidade é relativamente baixa, constataram que mulheres nulíparas apresentaram um risco seis vezes maior quando comparadas às múltiparas. Estudos laboratoriais evidenciam que a primeira gravidez pode gerar mudanças epigenéticas nas células da mama fazendo com que as respostas aos hormônios sejam também modificadas. Por outro lado, cerca de 8 a 11% dos casos de câncer de mama constatados durante a gravidez, aparecem em mulheres por volta dos 40 anos; no entanto, o prognóstico não é afetado pela gravidez (Hu *et al.*, 1997; Davies *et al.*, 2001; Fentiman, 2001).

2.2 – Aborto

O aborto está entre os itens que geram controvérsias, pois, apesar de existirem hipóteses sobre o aumento do risco do câncer de mama, inúmeros são os trabalhos que demonstram que tanto o aborto espontâneo quanto o induzido têm muito pouca ou nenhuma relação com a incidência do câncer de mama (Newcomb *et al.*, 2000; Sanderson *et al.*, 2001). Entretanto, alguns trabalhos sugerem que o risco pode aumentar em casos de mulheres que nunca tiveram filhos, cujo aborto tenha ocorrido antes de nove semanas de gestação. Um aumento de 20% pode ser observado ainda entre mulheres que já abortaram, quando comparadas àquelas que nunca abortaram e já tiveram pelo menos um filho (Daling *et al.*, 1996; Tang *et al.*, 2000).

2.3 – Uso de Anticoncepcional

As pílulas anticoncepcionais são de fácil acesso e utilização e de grande eficácia na prevenção de gravidez, porém, foram vários os estudos feitos afim de

demonstrar se as mesmas poderiam estar correlacionadas com o aumento da incidência do câncer de mama. Westhoff (1999) e Moorman *et al.*, (2001) atestam que há um aumento de risco quase insignificante entre as mulheres que usam contraceptivos orais, e isto ocorre principalmente entre mulheres mais jovens, e segundo Westhoff, este risco permanece igual por cerca de dez anos após a interrupção do uso e o efeito cumulativo é inexistente. Entretanto, há pesquisadores que afirmam que o uso de anticoncepcionais não pode ser associado ao câncer de mama, segundo eles, os contraceptivos orais trazem apenas benefícios, como a proteção contra a gravidez indesejada, regulação do ciclo menstrual, diminuição de aproximadamente 80% dos riscos de se ter câncer ovariano e 40 a 50% de câncer endometrial (Shulman, 2000; Burkman *et al.*, 2001).

2.4 – Terapia de Reposição Hormonal

A terapia de reposição hormonal (TRH) vem sendo usada há muitos anos em mulheres que se encontram na fase de pós-menopausa quando os níveis de hormônios, principalmente estrógenos e progesteronas, caem drasticamente. Esta terapia é utilizada a fim de diminuir os problemas provenientes das mudanças ocorridas nesta fase. Segundo os médicos, a utilização da reposição hormonal propicia uma melhor qualidade de vida tanto psicologicamente quanto fisicamente. Para as mulheres a terapia proporciona a melhoria dos sintomas gênero-urinários proporcionando a diminuição do ressecamento de mucosa vaginal e infecções urinárias; a melhoria do sistema cardiovascular - promovendo a diminuição da mortalidade por doenças cardiovasculares e por enfarte agudo do miocárdio, queda da incidência de doenças crônicas e a diminuição dos índices de acidentes vasculares encefálicos, além de promover a diminuição das taxas de osteoporose e do desconforto próprio dessa fase (Chagas, 2000).

Mesmo com todos os benefícios demonstrados, são vários os trabalhos acerca do aumento do risco de se desenvolver o câncer de mama com a utilização da TRH,

principalmente, quando esta é utilizada de forma combinada (TRH + estrógenos e progesteronas). O risco com o uso da TRH aumenta cerca de 2.3% a cada ano de utilização e se apresenta em alto nível após 10 anos de utilização. Este risco é comparado ao que se tem com o adiamento da menopausa. Afirma-se ainda, que com o cessar da TRH o risco diminui e pode ser considerado próximo a zero após 5 anos (Colditz, 1998; Genazzani, 2001; Vecchia, 2001). Segundo Weber & Armstrong, em artigo publicado na ASCO, a TRH influencia principalmente em tipos de cânceres mais específicos como o câncer invasivo ductal e o lobular. Nestes casos, o risco aumenta em 38% para as mulheres que utilizam a TRH sendo que Weber & Armstrong demonstraram que este risco começa a aumentar a partir de 5 anos de uso.

Utilizar ou não a TRH? Esta vem sendo a pergunta de muitas mulheres junto a seus médicos. A dúvida a respeito da terapia é constante, visto que a mesma apresenta riscos e benefícios bem definidos. Há médicos que afirmam que os riscos são ínfimos quando comparados aos benefícios, já que a maior causa de morte se dá devido a doenças cardiovasculares e o aumento do risco de câncer, segundo alguns médicos, é pequeno. Entretanto, na análise de riscos e benefícios, a história pessoal de cada mulher deve ser levada em conta, pois casos de câncer de mama na família, dentre outros fatores, possibilitam um risco maior de se desenvolver a doença. Para determinadas mulheres os sintomas da pós-menopausa podem ter uma representação pequena quando comparados ao câncer de mama.

2.5 - Raça

Independentemente da raça todas as mulheres podem apresentar mutações em suas células e, portanto, todas poderão estar sujeitas a desenvolverem o câncer de mama. Entretanto, algumas raças apresentam uma maior susceptibilidade a determinados tipos de câncer do que outra. Segundo Neuhausen (1999), isto pode ser explicado por diferenças genéticas causadas por mutações em genes susceptíveis ao câncer. Características próprias de cada raça podem conduzir a realização de triagens

populacionais para a avaliação dos graus de risco ou susceptibilidade ao câncer de mama o que tende a facilitar a elaboração de estratégias mais específicas e eficazes para o tratamento e prevenção. Exemplo disto pode ser observado no caso dos cânceres hereditários de mama e ovário, cujas mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 poderiam estar associadas a origem étnica. Por outro lado, um estudo realizado com 304 mulheres portadoras de câncer de mama, cujo objetivo era analisar o polimorfismo genético da N-acetiltransferase 2, mostrou um fenótipo de baixa acetilação entre mulheres brancas, o que por si só não implicaria em aumento de risco para o câncer de mama se não fosse associado a presença de certos carcinógenos e alterações hormonais (Ambrosone *et al.*, 1996). Além das diferenças genéticas entre as raças, alguns estudos demonstram que fatores ambientais assim como sócio-econômicos também estão associados às diferenças nas taxas de incidência e mortalidade pelo câncer de mama. Enquanto mulheres brancas apresentam um maior índice de câncer de mama, as negras apresentam uma taxa de mortalidade devido a doença, maior e um índice de cura menor, quando comparadas com as caucasianas. E apesar dos fatores sócio-econômicos não serem suficientes para explicar esta diferença, eles mostram que mulheres negras têm um acesso menor a exames preventivos e a tratamentos, quando comparadas às brancas (Lannin *et al.*, 1998; Hunter, 2000; Mancino *et al.*, 2001).

2.6 – Altura

Segundo Palmer *et al.*, (2001) a altura da mulher também pode, influenciar na incidência do câncer de mama. Por meio de seus estudos com mulheres afro-americanas eles constataram que mulheres, cuja altura era superior a 1,75cm tinham maior chance de desenvolverem câncer de mama quando comparadas a mulheres mais baixas, principalmente, entre mulheres que estavam na fase de pré-menopausa. Entretanto, outras pesquisas consideram inexistente esta correlação, embora estudos realizados no Brasil tenham sido conduzidos em mulheres com estaturas inferiores

àquelas onde a associação ao câncer de mama foi positiva (de Vasconcelos *et al.*, 2001; Herrinton *et al.*, 2001). Embora haja controvérsias entre a associação ou não do câncer de mama com a altura, é interessante salientar que a secreção espontânea do hormônio somatotrófico, ou hormônio de crescimento (GH) é dependente em grande parte dos níveis de esteróides sexuais tanto androgênicos quanto estrogênicos; o GH é ainda um estimulador da Somatomedina IGF que junto a outros fatores de crescimento, determina o crescimento tecidual e estimula a síntese de DNA e a proliferação celular (Douglas, 1999). Talvez esses fatores possam estar associados ao desenvolvimento do câncer de mama vindo a corroborar então com os estudos que associam altura ao aparecimento da doença.

2.7 – Peso Corpóreo

O peso corpóreo é um fator que pode ser correlacionado com inúmeras enfermidades, dentre elas o câncer de mama. A obesidade pode estar associada tanto a um fator genético quanto a um fator comportamental, e em ambos os casos deve ser tratada, a fim de evitar problemas mais sérios. São vários os autores que mostram a correlação do peso com o câncer de mama. A mulher tende a ganhar peso com o passar da idade, isto devido às flutuações dos níveis de hormônio sexuais que ocorrem em seu organismo, este ganho de peso se dá principalmente durante a menopausa quando há um aumento do índice de gordura, sobretudo, na parte abdominal (Lovejoy, 1998; Astrup, 1999).

A idade associada ao ganho de peso, também é um fator que deve ser relevado. Mulheres na pré-menopausa, por exemplo, apresentam um aumento na incidência do câncer mais relacionada à altura do que ao peso, enquanto o risco para mulheres na pós-menopausa está relacionado ao aumento de todos os índices antropométricos tais como altura, peso, índice de massa corpórea, relação cintura/quadril, circunferência da cintura e ganho de peso. Outra diferença entre mulheres em fases distintas é que na pré-menopausa o aumento do peso não está

associado à taxa de mortalidade por câncer de mama o que parece ser diferente em mulheres na pós-menopausa. Estudos sugerem ainda, que o ganho de peso durante a adolescência até a vida adulta pode apresentar uma incidência maior de cânceres agressivos na fase adulta, sendo que o aumento de peso aos 30 anos eleva o risco de morte por esta enfermidade. (Coates *et al.*, 1999; Kumar *et al.*, 2000; Friedenreich, 2001; Chang *et al.*, 2001).

A obesidade é um dos fatores responsáveis pelo aumento dos níveis de hormônios sexuais endógenos circulantes e IGF, sendo a insulina e o IGF responsáveis pelo estímulo da proliferação de células mamárias. Com o aumento dos mesmos, o índice de câncer de mama também se eleva. Outro aspecto gerado pela obesidade é o aumento do tecido adiposo o qual armazena toxinas que servirão como fonte contínua de fatores carcinogênicos (Jernstrom *et al.*, 1999; Friedenreich, 2001; La Guardia *et al.*, 2001).

2.8 – Tabagismo

Segundo Pisani (1993), 20% das mortes ocasionadas por câncer poderiam ser reduzidas com a eliminação do cigarro. Outros estudos corroboram com o trabalho de Pisani e fazem outras correlações. Couch *et al.*, (2001), demonstraram que o risco de câncer de mama em famílias com casos da doença, principalmente naquelas que aparentam ter uma forte predisposição ao câncer, o cigarro pode aumentar ainda mais este risco. Mulheres que fumaram antes da primeira gravidez, ou permanecem fumando durante esta fase em que o tecido mamário apresenta um crescimento pronunciado simultaneamente à proliferação celular, apresentam uma incidência maior de câncer. Esta taxa pareceu aumentar também quando correlacionada ao tempo de uso e quantidade de consumo, porém quanto a fumantes ativas e passivas, trabalhos mostram muitas controvérsias sobre o assunto. Assim, alguns autores relatam que embora haja um aumento na incidência quando correlacionada ao tempo de uso e quantidade consumida, não mostram diferenças

significativas entre fumantes ativas e passivas. Por outro lado, autores sugerem uma fraca associação entre fumantes passivas e câncer de mama, principalmente, em mulheres na fase de pré-menopausa (Lash *et al.*, 1999; Johnson *et al.*, 2000; Khuder & Sunion, 2000; Innes *et al.*, 2001). Segundo Gammon (1999), as mutações na proteína p53 estão associadas à presença de diversos tumores como o de mama, e a detecção da mesma pode estar associada à exposição a diversos carcinógenos como o cigarro.

Apesar das evidências demonstradas sobre os efeitos deletérios do cigarro, são inúmeros os trabalhos que não associam o ato de fumar com a presença de câncer de mama. Há relatos de que os receptores de estrógeno podem contribuir para um efeito anti-estrogênico da fumaça do cigarro que serve como ligante antagonista (Ghardirian *et al.*, 1998; Meek & Feinchn, 1999; Wartenberg *et al.*, 2000). Estas controvérsias sugerem que novos estudos devem ser realizados objetivando um melhor esclarecimento dos efeitos provocados pelo cigarro em relação ao câncer de mama.

2.9 – Álcool

O consumo de álcool como fator de risco para o câncer de mama vem sendo comprovado a cada trabalho realizado. O álcool é convertido em acetaldeído após o consumo, produto responsável pelo aparecimento de câncer em animais de laboratório. O consumo de álcool faz com que o corpo diminua a capacidade de utilizar o ácido fólico o que afeta a síntese normal dos genes. O álcool auxilia ainda no aumento de níveis de estrogênios livres o que implica em concentrações maiores de estrógenos a se ligarem aos receptores das células da mama, além de influenciar negativamente na integridade da membrana celular, na comunicação célula - célula e nos mecanismos de reparo de DNA (Arnot, 1998; Jain *et al.*, 2000; Purohit, 2000; Singletary *et al.*, 2001). Segundo estes autores o risco aumenta à medida que o consumo aumenta, Arnot (1998) explica que com o consumo exagerado, doenças

hepáticas podem surgir e com estas, o fígado fica incapacitado de retirar o estrogênio da circulação gerando um aumento significativo do mesmo na corrente sanguínea. Estudos revelam que o efeito do álcool é ainda pior em mulheres na faixa de 30 anos, quando os níveis de estrogênio são mais altos. Estima-se que para essas mulheres um drinque diário aumente o risco de câncer de mama em 11%. Quando se trata de mulheres na pós-menopausa, apesar do risco ser existente principalmente quando o consumo vai de dois ou mais drinks por dia, pode haver um efeito benéfico àquelas que apresentam alta susceptibilidade a doenças coronárias. Entretanto, a quantidade a ser ingerida deve ser avaliada (tabela 01) já que em excesso pode provocar um novo aumento na incidência de doenças cardíacas (Arnot, 1998; Dorgan *et al.*, 2001).

Tabela 01: **ÁLCOOL E RISCOS PARA A SAÚDE (POR PORCENTAGEM)**

Doença	Nenhum drinque	Menos de 1 drinque por dia	1 drinque por dia	2-3 drinks por dia
Cirrose	4	4,3	7,7	10,4
Câncer de mama	30	33	37	45
Doença cardíaca sem risco conhecido	78	62	59	67
Doença cardíaca com risco conhecido	276	200	156	170

Fonte: “A Dieta de Prevenção do Câncer de Mama”.

2.10 - Alimentação

Os alimentos são fonte de energia para o nosso organismo, sem eles as funções básicas não poderiam ser realizadas, contudo, alguns são mais benéficos do que outros, pois além de gerarem energia não causam nenhum risco à nossa saúde. É sabido que o consumo de determinados alimentos varia de acordo com a população e

com o local onde se vive. Com base neste fato, estudos mostram que o índice de câncer de mama aumenta de acordo com o consumo de determinados alimentos como carne vermelha, alimentos ricos em gorduras, alimentos acrescidos de conservantes, dentre outros (La Guardia *et al.*, 2000).

As carnes, principalmente as vermelhas e provenientes de animais confinados, contêm altas doses de estrógenos químicos os quais se inserem nos receptores da mama fazendo com que suas células se multipliquem. Além dos estrogênios químicos, ao cozinhar a carne, ocorre liberação de quantidades altas de amins heterocíclicas, substâncias capazes de danificar o DNA, promovendo assim, o surgimento do câncer. Estas substâncias são liberadas tanto em carnes vermelhas quanto em aves e ou peixes, quando as mesmas são submetidas a altas temperaturas. Estima-se que mulheres que consomem carne vermelha em larga escala tem o risco aumentado em cerca de 25 a 70%. Este fato foi observado também entre os homens, nos quais o câncer de mama não apresenta uma frequência elevada. No Chile, já foi reportado um aumento que variava de 230 a 770%, talvez este risco viesse da própria proteína animal (Ronco *et al.*, 1996; Arnot, 1998; Hsing *et al.*, 1998; Vikse *et al.*, 1999).

A gordura tem sido vista como o principal promotor da carcinogênese. Os ácidos graxos ômega 6, também conhecidos por poliinsaturados, agem como propulsores da proliferação celular, sendo que o consumo dos mesmos faz com que o risco aumente cerca de 69% a incidência de câncer de mama. Estes ácidos graxos são encontrados em vários alimentos utilizados principalmente pela população ocidental. Dentre eles tem-se a maionese, a margarina, temperos para saladas, óleo de milho, óleo de soja, óleo de amendoim, óleo de gergelim e óleo de primula. Os ácidos graxos hidrogenados são ainda piores, pois foram alterados quimicamente e auxiliam a conservar os alimentos por mais tempo. Estes ácidos graxos diminuem a produção da prostaglandina saudável, responsável por inibir o efeito propulsor nas células do tecido mamário. O consumo desses ácidos graxos proporciona um aumento de aproximadamente 40% na incidência do câncer de mama; e estes podem ser encontrados principalmente em alimentos fritos e assados comercialmente. Outra

gordura perigosa é a saturada, pois esta tem a capacidade de aumentar os níveis de insulina no sangue, fator que como já foi demonstrado faz com que os riscos de câncer de mama se elevem. Este tipo de gordura é encontrado principalmente em derivados de leite e carnes vermelhas (Rose, 1997a; Arnot, 1998).

Dado a quantidade de trabalhos que a literatura tem mostrado abordando sobre dieta rica em gorduras e o desenvolvimento do câncer, Hilakivi & Clarke (1998) desenvolveram um estudo sobre a relação dos níveis de gordura ingerida durante a gestação em ratos e sua influência no risco do desenvolvimento do câncer de mama, considerando que a glândula mamária é particularmente sensível aos estrógenos durante o desenvolvimento fetal. Os autores sugeriram, que a dieta rica em gorduras pode ser um importante fator no aumento da atividade estrogênica durante a gravidez. É relevante ressaltar que seus achados encontram suporte em dados epidemiológicos, os quais afirmam que altos níveis de estrógeno materno propiciam um maior risco de câncer de mama nos filhos.

O efeito deletério dos alimentos acima citados pode ser observado claramente quando se realiza um estudo comparativo entre a incidência de câncer em mulheres ocidentais e orientais. As primeiras apresentam um índice bem maior, isto devido a alimentação mais rica em gorduras e carnes vermelhas que proporciona um ganho de peso e uma energia metabólica maior proporcionando um aumento dos níveis de hormônios esteróides (Jasienska *et al.*, 2000; La Guardia *et al.*, 2001).

2.11 – Exposição a Pesticidas

A exposição a pesticidas pode ocorrer diariamente já que os mesmos podem estar presentes em alimentos consumidos freqüentemente. O organoclorano (DDT), por exemplo, é encontrado em alimentos como a carne, o leite e os vegetais. O DDT permanece no meio ambiente por muito tempo e tem a capacidade de ser armazenado

em tecido adiposo. O DDT tem ainda a capacidade de mimetizar o estrogênio enganando os receptores estrogênicos do organismo, com isso o risco para o câncer de mama pode aumentar. Estudos revelam a efetiva correlação entre pesticidas e o câncer de mama, já que pesticidas como o DDT e os PCBs – bifenilas policloradas - foram encontrados em concentrações mais altas em tecidos cancerosos do que em amostras de tecidos de tumores benignos da mama. (Smith, 2000; Jaga *et al.*, 2001; Snedeker, 2001). Quando se trata de pesticidas, a busca por alimentos saudáveis deve ser cuidadosa, pois esses, não são destruídos nem excretados e se alojam tanto em organismos animais quanto humanos (Smith, 2000).

2.12 – Exposição a Radiações Ionizantes.

As radiações ionizantes são consideradas fatores de risco para o câncer de mama por apresentarem a capacidade de promover mutações. A mutação induzida por radiação foi comprovada pela primeira vez em 1927 em um experimento realizado com *Drosophila melanogaster* por Muller (Vogel & Motulsky, 1997). A partir daí vários foram os experimentos feitos, inclusive com humanos, para que os tipos de radiações e os efeitos por elas causados pudessem ser mais bem entendidos. No dia-a-dia todos os seres humanos estão expostos a diferentes tipos de radiações. Estudos mostram que os raios cósmicos são fatores carcinogênicos já que aeromoças apresentaram um elevado índice de câncer de mama. Os raios cósmicos podem ainda gerar danos nas células germinativas sendo estes associados a um aumento de câncer de mama em aproximadamente 50% ; isto se deve ao fato de que tais danos podem gerar mudanças epigenéticas (transmissão de padrões de expressão gênica que não tem base em alterações da seqüência de DNA) como o *imprinting*, modificações da expressão gênica conseqüentes a efeitos ambientais que atuaram sobre o gene antes do mesmo ser herdado. (Juckett *et al.*, 1997; Azevêdo, *et al.*, 1999; Rafnsson *et al.*, 2001). Alguns autores evidenciam que adolescentes que receberam radiações ionizantes entre 10 e 19 anos apresentaram um risco elevado na fase adulta assim

como crianças tratadas com radioterapia para um câncer de pele, demonstrando, portanto a relação da idade com o risco elevado de câncer de mama (Lundell *et al.*, 1996; Marcus *et al.*, 2000).

2.13 – Fatores Ocupacionais

O tipo de profissão vem sendo considerado como um provável fator de risco para o desenvolvimento do câncer de mama. Algumas profissões requerem a exposição a agentes cancerígenos como radiações ionizantes, campos eletromagnéticos e compostos químicos. Embora novos trabalhos sejam necessários para certificar o aumento do câncer de mama relacionado a atividades profissionais, trabalhos mostram que uma maior incidência da doença ocorreu entre cabeleireiras, telefonistas, operadoras de rádio, técnicas em áreas científicas e entre aquelas expostas a radiações ionizantes (Burnett *et al.*, 1999; Kliukiene *et al.*, 1999; Pollan *et al.*, 1999; Weiderpass *et al.*, 1999; Caplan *et al.*, 2000; Forssen *et al.*, 2000).

Um trabalho realizado por Tompa *et al.*, (1999) com enfermeiras que eram expostas a óxido de etileno (EtOX) em um hospital na Hungria, mostrou que o EtOX é um outro composto capaz de gerar mutações e possivelmente estar correlacionado com a incidência elevada do aparecimento do câncer de mama entre aquelas enfermeiras. Entretanto, percebeu-se que a incidência era elevada devido à exposição ao EtOX junto a água da torneira que era radioativa.

Profissões realizadas no período noturno também parecem estar relacionadas à incidência do câncer de mama. Ao que parece, se deve ao fato de que quando há exposição contínua a luz durante a noite, a produção de melatonina cai já que a síntese da mesma ocorre neste período. A melatonina é um hormônio sintetizado pela glândula pineal e retina (em caso de aço local) e que para muitos pesquisadores apresenta qualidades essenciais de um agente anticancerígeno. Embora, haja relatos sobre maior incidência de câncer de mama em mulheres cegas, devido à baixa exposição de luz, estudos mostram que países onde a taxa de câncer de mama é alta, os níveis de melatonina são baixos e o inverso é observado em países

cujo índice da doença é menor, sendo a síntese de melatonina medida pela quantidade de sais de cálcio depositados na pineal (Smith, 2000; Davis *et al.*, 2001). Estes, são exemplos que explicam como pessoas provenientes de diferentes locais e com diferentes profissões apresentam incidência de câncer de mama distinta.

2.14 – Fatores Genéticos

Embora grande parte dos cânceres de mama seja adquirida, a história familiar é um aspecto relevante quando se trata de mulheres que apresentam a doença. Vários são os estudos que demonstram a incidência elevada de câncer de mama em mulheres cuja mãe, irmã ou prima de primeiro grau sofreram da doença. Estes estudos apontam ainda que quando parentes foram diagnosticadas com câncer de mama antes dos 40 anos, os riscos não só de câncer de mama como também em outros órgãos eram maiores. Entretanto, é importante ressaltar que a predisposição ao câncer não é uma certeza do desenvolvimento da doença já que os genes não determinam por si só o surgimento da mesma (Hirose *et al.*, 1997; Bennett *et al.*, 1999; Cerqueira *et al.*, 1999; Li *et al.*, 2001).

De maneira geral, quando se fala em câncer logo se associa ao fator hereditariedade, entretanto, 90% dos cânceres de mama, por exemplo, são do tipo familiar (existência de inúmeros casos na família, porém sem apresentar um padrão de herança identificável), ou esporádico (ocorrência na família é menor quando comparada à população em geral). A hereditariedade é responsável por cerca de 5 a 10% dos cânceres de mama sendo o modo de herança autossômico dominante o mais observado. A mutação ocorre principalmente em dois supressores tumorais, BRCA1 e BRCA2 os quais estão localizados no cromossomo 17q-21 e 13q12-13 respectivamente. Outros genes como o p53 localizado no cromossomo 17p-13 e o ATM também apresentam correlação com a incidência de câncer de mama, assim como estão relacionados à Síndrome de Li Fraumeni e Ataxia telangiectasia. Vale ressaltar que as mutações podem ser herdadas tanto pelo lado materno quanto pelo

paterno (Wooster *et al.*, 1994; Cerqueira *et al.*, 1999; Tonin, 2000; Angele *et al.*, 2001; Carter, 2001; Srivastava, 2001).

Cerca de 90% dos cânceres hereditários são originados por mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, isto devido às funções por eles exercidas. Ambos estão associados ao reparo de DNA e a perda desta função pode gerar a instabilidade genômica o que acarretaria na formação de tumores. A perda do BRCA1 sugere uma proliferação celular inapropriada a qual está relacionada a carcinogênese. Uma diferença entre estes genes é que mutações no BRCA1 parece elevar não só o risco do câncer de mama como também o ovariano o que não ocorre quando se trata do BRCA2 (Wooster *et al.*, 1994; Bertwistle *et al.*, 1999; Carter, 2001).

Outro supressor tumoral importante é o p53. Mutações neste gene estão presentes em cerca de 50% dos cânceres de mama invasivos. O p53 desempenha importante papel no reparo de DNA já que possui a capacidade de parar o ciclo celular na fase G1 permitindo o reparo de DNA antes que este seja replicado, além de gerar a apoptose celular não permitindo assim a proliferação de uma célula danificada (Ashfaque *et al.*, 2000; Lewin, 2000).

Para que haja um melhor entendimento a respeito do papel dos genes no desenvolvimento do câncer de mama, Cerqueira *et al.*, (1999) mostram que uma, entre cada oito mulheres desenvolverá a doença (12,5%). Destas, apenas 5% apresentará o câncer de mama hereditário. Portanto, ao considerar toda a população, seis dentre mil mulheres terão câncer hereditário - resultado do produto entre a probabilidade de se ter câncer e a probabilidade do mesmo ser hereditário ($0.125 \times 0.05 = 0.00625$). Enquanto, 118 será o número de mulheres a apresentar o câncer de mama não hereditário - resultado da probabilidade de se ter câncer, multiplicada pela probabilidade do mesmo não ser hereditário ($0,125 \times 0.95 = 0.11875$). Estes dados demonstram que existe sim uma correlação entre genes e desenvolvimento da doença, embora, eles não signifiquem a sentença da mesma.

2.15 – Fatores Psicológicos

Embora haja especulações a respeito de que o estado emocional da pessoa esteja relacionado ao surgimento do câncer, quando se trata de câncer de mama, trabalhos apontam apenas que fatores psicológicos assim como religiosos, influenciam na melhoria da qualidade de vida de mulheres as quais já foram diagnosticadas com a doença, e que estão passando pelo difícil período de tratamento e recuperação. Associações entre estresse, personalidade e desenvolvimento do câncer de mama não puderam ser comprovadas, contudo, a forma de pensar e agir das pacientes com câncer de mama, podem influenciar na melhoria da qualidade de vida das mesmas (Bryla, 1996; McKeena *et al.*, 1999; Wilkinson *et al.*, 2000; Lillberg *et al.*, 2001).

2.16 – Nível Social

O nível sócio-econômico das mulheres está relacionado ao câncer de mama pelo fato de que mulheres com níveis educacional e econômico mais baixos não recebem as mesmas instruções sobre a doença quando comparadas a mulheres de níveis mais elevados. Além disso, mulheres da periferia e com baixa renda não possuem o mesmo acesso a exames preventivos e tratamentos como aquelas cujas rendas são mais elevadas, fatores estes que levam a um índice de mortalidade mais alto entre a população carente (Donovan *et al.*, 2000; Arndt *et al.*, 2001; Cabrera *et al.*, 2001; Garcia *et al.*, 2001). Estes dados demonstram a necessidade da realização de trabalhos educativos junto a disponibilização de exames preventivos gratuitos às populações mais carentes. Em contrapartida, um estudo conduzido a partir de 178 homens que foram a óbito devido ao câncer de mama, demonstrou um alto risco associado a níveis econômicos mais elevados (Hsing *et al.*, 1998).

3.0 – Prevenção

Sendo o ambiente o maior responsável pelo desenvolvimento do câncer de mama, são vários os estudos a demonstrar como a mudança no estilo de vida pode diminuir a incidência da doença. Todavia, é necessário entender que a mudança não envolve apenas um item e sim um conjunto, como a mudança na alimentação, a prática de exercícios físicos e a periodicidade na realização dos exames preventivos.

3.1 – Alimentação

Assim como o tipo de dieta pode influenciar o organismo na promoção da carcinogênese, certos nutrientes podem exercer grande influência na prevenção. A mudança da alimentação é um dos principais fatores para a diminuição das taxas de câncer de mama e esta, engloba o consumo de alimentos bastante diversificados os quais serão essenciais para um desenvolvimento sadio.

3.1.1 - Gorduras

A troca de gordura ou o consumo de um teor de gordura menor é responsável pela menor incidência da doença. Gorduras poliinsaturadas e ácidos graxos ômega 6 devem ser trocados por gorduras monoinsaturadas ou ácidos graxos ômega 9 e ômega 3 os quais substituíram os ômega 6 presentes no tecido adiposo da mama abaixando assim o efeito propulsivo de estrogênio (Arnot, 1998).

Os ácidos graxos ômega 9 mais encontrados estão presentes no azeite de oliva e no óleo de canola. Estudos mostram que a utilização de uma dieta onde o uso de gorduras poliinsaturadas é baixo e o consumo de azeite de oliva e óleo de canola é maior como ocorre na Grécia, os riscos caem cerca de 50% para o desenvolvimento do câncer de mama. O azeite de oliva pode ser usado como substituto de gorduras e

carboidratos, podendo ser acrescentado a sopas, saladas e alimentos em geral. Assim como outras gorduras, o azeite pode melhorar o sabor do alimento além de servir como antioxidante (Trichopoulos *et al.*, 1992; Arnot, 1998).

O ácido graxo ômega 3 é um potente modificador da gordura mamária; são vários os mecanismos envolvidos na quimioprevenção realizada pelo ômega – 3 dentre eles tem-se: inibição do crescimento celular, indução a apoptose e supressão da transformação neoplásica (Rose, 1997; de Deckere, 1999; Rose *et al.*, 1999). Com um consumo diário durante três meses, os ácidos graxos ômega 6 que demorariam cerca de três anos para serem eliminados são substituídos pelos bons ácidos graxos; de acordo com pesquisas realizadas o consumo diário de 20% de ômega 3 teria um efeito inibidor no desenvolvimento da doença. Os peixes são as principais fontes desses ácidos , sendo que o produto mais utilizado é o óleo do peixe. Para pessoas que não gostam de peixes existem ainda os suplementos, entretanto, a melhor opção é o ômega - 3 proveniente do peixe, pois além de ser melhor absorvido contém outros nutrientes. Mesmo conhecendo todos os benefícios alguns cuidados devem ser tomados, como por exemplo, a dose a ser ingerida. Médicos sugerem a ingestão de 2g por dia à mulheres cujo risco de desenvolver o câncer é baixo, e 10 g àquelas com risco mais elevado, isto por que um alto consumo pode gerar sangramento além do aparecimento de pêlos. Um outro cuidado é a escolha do peixe a ser consumido, pois alguns oferecem maior quantidade de ômega 3. Dentre eles tem-se os óleo de Menhaden, Salmão, Fígado de Bacalhau e Arenque, além do atum, da cavala e da truta sendo os três últimos com menor concentração de ômega 3. (Arnot, 1998; Mukutmoni – Norris, 2000).

Segundo Arnot, (1998) o ômega 3 além de demonstrar eficiência na prevenção do câncer de mama por meio de estudos feitos com mulheres esquimós cujos índices da doença são bastante reduzidos devido ao consumo de peixe em larga escala, são também eficazes no tratamento de doenças como esclerose múltipla, reumatismo e doenças cardiovasculares.

3.1.2 – Frutas

As frutas são alimentos importantes, embora haja divergências quanto a redução do risco de câncer de mama com o consumo das mesmas. Alguns trabalhos sugerem a efetiva relação de diminuição do risco enquanto outros sugerem uma redução modesta. Entretanto, são as frutas as responsáveis pelo fornecimento de grande parte da vitamina C, além de possuírem capacidade antioxidante, e de baixarem a taxa de insulina e gordura, fatores que proporcionam o desenvolvimento do câncer de mama. Algumas frutas têm maior capacidade antioxidante (tabela 02) e segundo a Dr^a Zora Djuric citada no livro de Arnot (1998) o ideal seria consumir duas frutas com capacidade antioxidante e duas outras frutas diariamente (Bartsch *et al.*, 1999; Maskarinec *et al.*, 1999; Gandini *et al.*, 2000).

Tabela 02: CAPACIDADE ANTIOXIDANTE DE FRUTAS SELECIONADAS

Fruta	Capacidade antioxidante
Morango	15,36
Ameixa	9,49
Laranja	7,50
Uva vermelha	7,39
Kiwi	6,02
Grapefruit rosa	4,83
Uva branca	4,46
Banana	2,21
Maçã	2,18
Tomate	1,89
Pêra	1,34
Melão	0,97

Tabela adaptada do *Journal of Agricultural and Food + Chemistry* 44 (1996):701-705

3.1.3 – Vegetais

O consumo de vegetais é uma das principais medidas a serem tomadas para que o risco de se desenvolver o câncer de mama diminua. É nos vegetais que encontramos a maior fonte de minerais e vitaminas. Além destes, as hortaliças possuem ainda os carotenóides, pigmentos responsáveis pela coloração das mesmas. O betacaroteno e o licopeno são os mais associados à prevenção do câncer de mama. Isto se deve à capacidade antioxidante que eles possuem, fazendo com que o estresse oxidativo sofrido pelo DNA seja reduzido. Médicos afirmam que o consumo dos mesmos em porções distribuídas ao longo do dia tem a capacidade de diminuir o risco do desenvolvimento da doença em aproximadamente 48%. Isto devido ao aumento das taxas de carotenóides no sangue após as refeições (Arnot, 1998; Maskarinec *et al.*, 1999; Ambrosone, 2000; Fowke, 2000; Gandini, 2000; Toniolo, 2001). Assim como as frutas, os vegetais também apresentam capacidade antioxidante, e os representantes do gênero *Brassica* como o brócolis, são os melhores exemplos (tabela 03).

Tabela 03: CAPACIDADE ANTIOXIDANTE DE VERDURAS E HORTALIÇAS SELECIONADAS

Hortaliça	Capacidade antioxidante
Alho	19,4
Couve	17,7
Espinafre	12,6
Couve-de-bruxelas	9,8
Broto de alfafa	9,3
Brócolis (flor)	8,9
Beterraba	8,4
Pimentão vermelho	7,1
Cebola	4,5
Milho	4,0

Berinjela	3,9
Couve-flor	3,9
Batata	3,1
Batata-doce	3,0
Repolho	3,0
Folha de alface	2,6
Cenoura	2,1
Feijão-de-corda	2,0
Abóbora amarela	1,5
Aipo	0,6
Pepino	0,5

Tabela adaptada do *Journal of Africultural and Food + Chemistry* 44 (1996): 3426-3431

3.1.4 – Fibras

Embora poucos estudos correlacionem a ingestão de fibras com a diminuição da incidência de câncer de mama, os alimentos como os cereais, devem ser levados em consideração por aqueles que buscam uma dieta saudável. Ao ingerir fibras o organismo fica saciado, com isto, a fome diminui, o peso acaba sendo reduzido e, conseqüentemente, alimentos gordurosos acabam perdendo lugar na dieta, o que gera a diminuição de estrógenos livres no organismo. Ao se ingerir um volume maior de fibras solúveis, o bolo fecal aumenta fazendo com que os movimentos peristálticos também aumentem o que acarreta uma digestão mais rápida impedindo assim que as toxinas fiquem expostas ao organismo por muito tempo. As fibras são responsáveis ainda, pela retenção de açúcar no estômago fazendo com que esta seja liberada à corrente sanguínea mais lentamente. A recomendação é de que seja ingerido cerca de 12 a 50g de fibra diariamente, a qual pode ser encontrada, em cereais, frutas, legumes, verduras, farinhas de milho, trigo e centeio, pães, biscoitos dentre outros. É válido dizer que existem dois tipos de fibras: as insolúveis ou estruturais como as celulosas e ligninas responsáveis pela captura dos estrogênios no

intestino, e as solúveis ou naturais como as mucilagens e pectinas as quais controlam a fome, a taxa de glicose no sangue e o colesterol. Conhecendo a diferença entre as duas fica mais fácil realizar um controle da alimentação visando um maior benefício (Arnot, 1998; Birt, 1998; Zile, 1998; Slavin, 2000; Smith, T. J, 2000).

3.1.5 – Vitaminas

As células são equipadas de unidades altamente sensíveis que as sintonizam com o meio ambiente captando e transmitindo informações de modo a adaptar as condições intracelulares aos fatores externos. Com o metabolismo basal, das células aeróbicas, constantemente há uma produção de formas reativas de oxigênio (radicais livres), tais como o ânion superóxido (O_2^-), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o radical hidroxila (OH), que são continuamente inativados por antioxidantes, de modo a manter a integridade estrutural e funcional das biomoléculas correspondentes das células, enfim do organismo como um todo. Se este sistema for desequilibrado em favor da formação de espécies reativas, instala-se o que se caracteriza de “estresse oxidativo celular” (Sies, 1986). Fenômeno que pode acometer sérias lesões nas biomoléculas como DNA, lipídeos, proteínas e carboidratos. Portanto, os processos de carcinogênese e mutagênese podem estar intimamente ligados ao surgimento do câncer. Para garantir a integridade das células frente aos constantes ataques dos radicais livres, o organismo munuiu-se de defesas que incluem: sistema de reparo – como por exemplo do DNA – e de proteção antioxidante como é o caso principalmente das enzimas (superóxido desmutase) - podendo ser dependentes do cobre, zinco ou manganês (mitocôndrias) Gutteridge & Halliwell, 1994; catalase (dependente do ferro) Halliwell & Gutteridge, 1989; e ainda a glutatona peroxidase (dependente do selênio) Féher *et al*, 1987. Há ainda, duas outras glutatonas como a redutase e a glutatona s-transferase (GSH S-transferase) sendo que estas constituem um grupo de enzimas multi-funcionais localizadas principalmente no fígado, que estão envolvidas nos processos de biotransformação e detoxificação de xenobióticos

(Halliwell & Gutteridge, 1989). As vitaminas constituem os antioxidantes não enzimáticos desempenhando papel fundamental na proteção de macromoléculas contra eventuais lesões oxidativas, especialmente onde há poucas defesas enzimáticas.

As vitaminas são substâncias essenciais para o metabolismo embora não forneçam energia ao organismo. Podem ser hidrossolúveis ou lipossolúveis e são de origem fundamentalmente dietética. Quando se trata de câncer de mama as principais vitaminas associadas são a C, a D e a E, sendo a segunda a mais importante.

Embora vários estudos não demonstrem uma diminuição da incidência de câncer de mama com o consumo de vitamina C ou ácido ascórbico, esta tem influência na síntese de esteróides assim como no controle do colesterol os quais estão envolvidos no desenvolvimento da doença. As principais fontes de vitamina C são as frutas dentre elas, a acerola, o tomate e as frutas cítricas e os vegetais. Estudos a respeito da vitamina C demonstram que cuidados devem ser tomados quanto ao consumo desta, pois o excesso pode gerar um estresse oxidativo (Arnot, 1998; Zhang *et al.*, 1999; Douglas, 1999/2000; Moorman *et al.*, 2001).

A vitamina D é proveniente principalmente de animais como peixes de água salgada, cereais enriquecidos, leite e luz solar. Existem diversos estudos mostrando como a vitamina D tem efeito inibidor - cerca de 36% - no desenvolvimento do câncer de mama para mulheres que ingerem doses diárias de aproximadamente 200UI de vitamina D. A vitamina D, além de inibir o crescimento e desenvolvimento celular auxilia ainda no amadurecimento das células da mama, proporcionando assim, uma menor vulnerabilidade às toxinas causadoras do câncer. Para adquirir a quantidade necessária de vitamina D é muito simples, 15 min de exposição ao Sol já oferecem 75% da quantidade necessária da vitamina por dia, um copo de leite de aproximadamente 230mL corresponde à 100UI enquanto 30g de cereal equivale a 50UI de vitamina D (Arnot, 1998; Hansen *et al.*, 2001; Hisatake *et al.*, 2001).

A principal função da vitamina E, quando se trata do câncer de mama é o poder antioxidante que esta possui, esteja inibindo a produção de radicais livres ou sequestrando os pré-existentes. As principais fontes da vitamina em questão são as

gorduras, portanto, é grande o cuidado a ser tomado no que tange o seu consumo, já que a ingestão de gorduras ruins podem gerar efeitos prejudiciais ao invés de benéficos (Douglas, 1999). Lacava & Luna (1994), demonstraram ainda a capacidade de proteção da vitamina E contra alterações cromossômicas produzidas por agentes clastogênicos em camundongos.

Outras substâncias importantes além das vitaminas são os minerais sendo o selênio, o zinco e o cobre os principais antioxidantes dessa categoria que aumentam o poder das enzimas responsáveis pela neutralização dos radicais livres. Como o organismo não consegue produzir tais elementos os mesmos devem ser ingeridos e segundo Smith (1999) o consumo ideal diário é de 1 a 3 mg de cobre, 100 a 300mg de selênio e 15 a 50 mg de zinco para homens e mulheres adultas e que não estejam grávidas.

3.1.6 – Chás e Café

Inúmeros estudos vêm sendo realizados acerca do consumo de bebidas como o café e os chás. Enquanto alguns autores afirmam que o consumo dessas bebidas não interferem na incidência do câncer de mama, muitos são os autores que sugerem uma diminuição do câncer de mama principalmente quando se trata do consumo de chá verde, já que até o momento não houve evidências sobre o consumo de chá preto com a diminuição para os riscos do câncer. Segundo os autores, os polifenóis – substâncias encontradas no chá – têm a habilidade de inibir o crescimento das células cancerígenas além de promover a apoptose das mesmas e de restringir a distribuição destas para outros órgãos. As substâncias presentes no chá verde, agem ainda, como bloqueadores da interação entre hormônios, promotores de tumor e seus receptores. Embora os autores sugiram a realização de novos trabalhos com essas substâncias, os mesmos indicam a eficácia do chá verde na prevenção do câncer de mama dentre outros (Komori *et al.*, 1993; Araki *et al.*, 1995; Goldbohm *et al.*, 1996; Suganuma *et al.*, 1999; Fujiki, 1999; Inoue *et al.*, 2001; Michels *et al.*, 2002).

3.2 - Bloqueio de Receptores Estrogênicos

Bloquear os receptores estrogênicos consiste em mimetizá-los por meio da utilização de soja, linhaça ou ainda pílulas quimiopreventivas, como o tamoxifeno e o raloxifeno que visam a inibição ou reversão do processo carcinogênico no estágio pré-maligno. Com o bloqueio dos receptores, os estrogênios perdem parte de seus efeitos.

Foram vários os estudos realizados com a soja sendo a maioria favorável ao seu consumo, mostrando inclusive que o consumo desta, não deve iniciar somente na pré-menopausa e sim na adolescência, quando um elevado consumo da mesma parece reduzir o risco em uma fase mais adiantada da vida. Alguns produtos da soja contêm uma substância denominada genisteína (estrogênio fraco) cuja molécula é semelhante a do estrogênio e, portanto se acopla aos seus receptores impedindo que os maus estrogênios o façam. Estudos comprovam que dietas a base de soja reduzem cerca de 20% dos níveis de estrogênio circulante e aproximadamente 33% dos níveis de progesterona, sendo que com esta redução o risco para o desenvolvimento da doença também diminui. Sugere-se que o consumo de soja não ultrapasse 100g diárias, pois o excesso pode ter efeito contrário sobrecarregando o organismo com estrógenos fracos. Vários são os alimentos que podem ser consumidos, dentre eles tem-se: a farinha, o feijão, o tofu, o leite e os alimentos de nova geração como os “shakes” de soja e os hambúrgueres. A quantidade de alimentos a serem consumidos pode se estender, contudo, existem aqueles não recomendados como o óleo, os molhos e a genisteína pura, já que estudos continuam sendo feitos e demonstram que altas doses de genisteína podem aumentar o crescimento de células mamárias. Alguns dos alimentos com a maior concentração de genisteína são o feijão de soja tostado, o tofu, o tempeh, a pasta de feijão, o arroz e feijão de soja, “o cachorro quente” de soja e o iogurte de tofu. Sem correlacionar a presença de genisteína, a soja por si só já possui um efeito benéfico às mamas, proporcionando uma menor densidade a elas o que

acaba facilitando um diagnóstico precoce por meio das leituras das mamografias (Arnot, 1998; Lu, 2001; Shu *et al.*, 2001).

Embora existam poucos estudos com a linhaça, esta vem se mostrando um excelente alimento no combate ao câncer de mama. Isto se deve ao fato de possuir estrógenos fracos combinados a ácidos graxos ômega 3. Tal combinação é a responsável pela diminuição de estrógenos nas células adiposas. Estima-se que o consumo deve ser de aproximadamente 25g por dia, sendo que as sementes devem ser moídas para que haja a digestão, processo pelo qual a produção do bloqueador é realizada. Um fator de diferença entre o consumo da linhaça e da soja é o fato de a primeira não apresentar contra-indicações como a segunda (Arnot, 1998).

Os outros bloqueadores estrogênicos são o tamoxifeno e o raloxifeno, ambos sintéticos. Após alguns anos de estudo, pesquisadores concluíram que a utilização do tamoxifeno reduz em até 86% a chance de desenvolver o câncer de mama para mulheres de alto risco conforme o tipo de neoplasia. Entretanto, estudos mostram que ainda que haja a redução para o câncer de mama, a utilização do mesmo gera um aumento no câncer uterino além de aumentar as coagulações sanguíneas e os derrames. Além disso, dúvidas existem quanto a real função do medicamento, pois não se sabe se ele age como preventivo ou se trata o câncer no estágio inicial antes que seja detectado. Outra controvérsia é a respeito da efetiva redução do risco, pois estudos europeus não mostraram riscos reduzidos como mostraram estudos americanos. Estas controvérsias indicam, portanto, que novas atitudes devem ser tomadas a respeito da utilização da droga a fim de observar o risco/benefício trazido para as mulheres (Arnot, 1998; Burstein, 1998; American Society of Clinical Oncology-ASCO, 1999; Neven *et al.*, 2001).

Assim como o tamoxifeno, a utilização do raloxifeno também apresenta redução na incidência de câncer de mama. A diferença é que além de reduzir os riscos em até 90%, o raloxifeno não gera um aumento na incidência de câncer uterino por bloquear os estrógenos também no útero, e gera efeitos positivos para os ossos e coração em mulheres na pós-menopausa. O que pode ocorrer é um aumento das coagulações, porém, tal aumento parece ser equivalente ao ocorrido com a TRH.

Mesmo o raloxifeno sendo considerado um bom bloqueador, estudos continuam sendo feitos com a finalidade de produzir drogas quimiopreventivas mais efetivas e com menos riscos para as mulheres (Arnot, 1998; Burstein, 1998; American Society of Clinical Oncology (ASCO), 1999; Neven *et al.*, 2001; O’regan *et al.*, 2001).

Quando se trata de receptores de estrogênio, é importante ressaltar a existência de uma associação entre ausência de receptores de estrógenos e aneuploidia, ambos sugestivos de um mau prognóstico (Pestana *et al.*, 1991).

3.3 – Prática de Exercícios Físicos

A prática do exercício físico aparece como um ótimo redutor de câncer de mama, pois gera ainda outros benefícios à saúde da mulher. O exercício físico é responsável pela diminuição da gordura corpórea junto a recidiva das taxas de insulina e o bloqueio da produção de estrogênio o que acarreta uma menarca tardia. Estudos comprovam que a prática de exercício durante duas horas diárias reduz as chances de desenvolver a doença em até 37 %, mas a sugestão é de que se pratique quatro horas semanais do exercício de maior preferência, pois a intensidade parece não afetar nas taxas de incidência da doença. Um fator que parece ter relevância é a idade, enquanto para mulheres na pré-menopausa os exercícios parecem não alterar o risco, foi demonstrado que os riscos podem ser diminuídos no avançar da idade, quando a prática se dá durante a fase de adolescência. A verdade é que a prática de exercícios ao longo de todas as faixas etárias tem a capacidade de promover uma vida mais saudável durante as mais diversas fases da mulher (Arnot, 1998; Drake, 2001; Friedenreich *et al.*, 2001; Hofvind *et al.*, 2001; Kaaks, 2001).

3.4 – Dietas Populacionais

Ao observar diferentes populações é possível verificar a disparidade existente entre as taxas de câncer de mama. Isto ocorre devido a diversos fatores culturais distintos, sendo um deles a dieta adotada. Alimentação do ocidente proporciona um alto risco no desenvolvimento da doença enquanto a oriental mostra uma incidência muito mais baixa. As dietas mais recomendadas quando o objetivo é ter uma vida mais saudável é a Asiática e a do Mediterrâneo (Arnot, 1998).

Em países asiáticos como China e Coréia, a alimentação é extremamente saudável sendo constituída basicamente de fibras, vegetais e a soja tendo como um de seus piores alimentos o arroz branco, devido aos seus altos índices glicêmicos. Esta alimentação além de proporcionar uma queda nas taxas de câncer de mama (a mais baixa do mundo) propicia ainda uma vida mais longa e com menos problemas de saúde (Arnot, 1998).

A dieta mediterrânea é constituída por fibras oriundas de frutas e vegetais, e carboidratos proveniente de grãos, sendo baixo o teor de glicose. Apesar desta dieta ser constituída por um alto teor de gordura - cerca de 30% - esta continua sendo preventiva já que a gordura é proveniente principalmente do azeite de oliva, responsável pela diminuição de agentes oxidantes, pela troca de LDL por HDL (lipoproteínas de baixa e alta densidades) e pelo controle da glicose o que gera uma maior proteção à mama. Antigamente a população mediterrânea apresentava um índice de câncer de mama mais baixo do que o observado na atualidade, e isto só vem a corroborar com o fato de que a dieta é de fundamental importância na prevenção do câncer, pois hoje em dia, o consumo de proteína animal e gordura tem aumentado consideravelmente entre as pessoas dessa região (Arnot, 1998; Alarcon *et al.*, 2001).

Ao longo do envelhecimento, eventos moleculares inevitáveis que delibitam o organismo, fatores nutricionais têm mostrado substancial contribuição para a etiologia de muitas doenças próprias da faixa etária. A literatura tem mostrado que a restrição de dieta de forma a não causar desnutrição em animais de laboratório os

conferiam uma maior longevidade quando comparados aos que receberam alimentos “*ad libitum*” inclusive a diminuição de tumores (Lipschitz, 1992; Tucker, 1997).

3.5 – Exames Preventivos

3.5.1 – Auto-exame

Resultados de cura são bem mais freqüentes quando exames preventivos são realizados com periodicidade, isto por que um diagnóstico precoce, gera maior facilidade nos tratamentos a serem feitos. Alguns dos principais exames a serem feitos são: o auto-exame, o exame clínico, a mamografia, a ultra-sonografia e a punção aspirativa por agulha fina, dentre outros que devido ao alto custo não são realizados, como exames de prevenção, pela grande maioria das mulheres.

O auto-exame não substitui o exame clínico, contudo, a maior parte das alterações mamárias é descoberta pelas próprias mulheres durante a realização deste exame. O mesmo deve ser feito mensalmente logo após o período da menstruação e para mulheres que não menstruam mais, em dias aleatórios. O auto-exame deve ser feito em posições diversas visando a percepção de alguma alteração mamária (fig 02). Tanto durante o banho quanto na posição deitada o objetivo é verificar a presença de caroços nas mamas ou secreções (Figuras retiradas da página referente ao INCA).

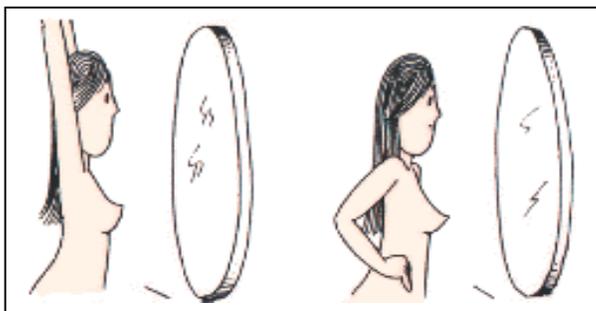


Fig 02-A: diante do espelho as mulheres devem levantar os braços e procurar deformações mamárias como retrações, abaulações e feridas nos mamilos e aréolas.

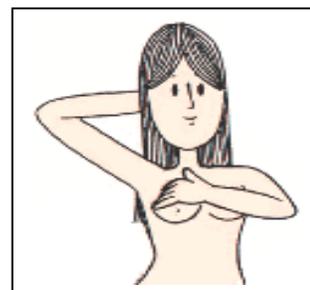


Fig 02-B: durante o banho, a mulher deve apalpar a mama esquerda até a axila com a mão direita e vice-versa.

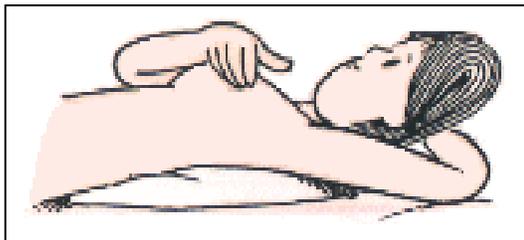


Figura 02-C: deitada e com um travesseiro sob um dos lados do corpo a mulher deve levantar uma das mãos e com a outra apalpar a mama, repetir o procedimento invertendo o

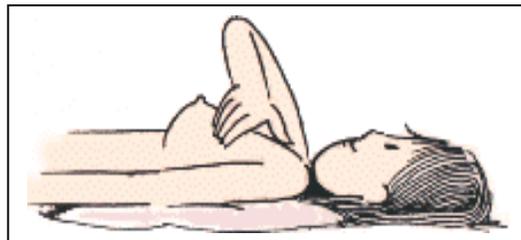
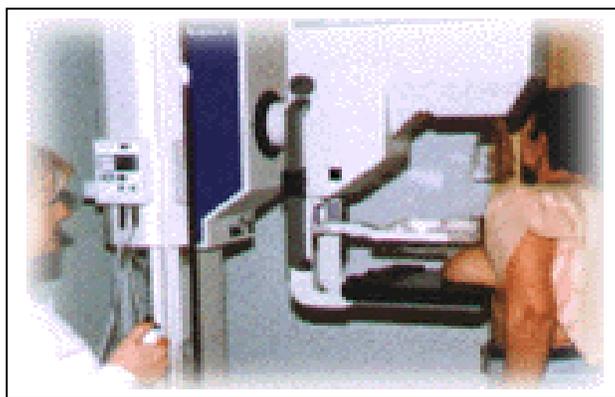


Figura 02-D: agora sem o travesseiro e com o corpo esticado repita o procedimento anterior apalpando a parte interna das mamas.

3.5.2 – Mamografia

A mamografia é realizada com a utilização de um aparelho (fig 03-www.cancerdemama.com) e é o exame mais utilizado em todo o mundo. Apresenta alta acurácia, embora algumas vezes não detecte tumores. É aconselhável para mulheres acima de 30 anos já que as mamas de mulheres mais jovens apresentam alta densidade, fator este que dificulta a detecção de um possível tumor. Segundo o INCA o exame clínico realizado por um mastologista - médico especializado em no tratamento e prevenção de doenças mamárias, - deve ser feito a cada três anos para mulheres até 35 anos, a cada dois anos para mulheres entre 35 e 39 anos, anualmente para aquelas entre os 40 e 49 anos, e anualmente ou semestralmente para mulheres na faixa etária de 50 e 70 anos.



Figu03: mamografia – www.cancerdemama.com

A ultra-sonografia assim como a punção aspirativa não substitui a mamografia, mas podem ser combinadas a ela. Esta tem a capacidade de diferenciar nódulos sólidos de cistos além de poder complementar o diagnóstico de mamas com maior densidade. A punção aspirativa realizada com anestesia local retira as células a fim de avaliar a benignidade ou malignidade tornando-se importante para avaliar o tratamento a ser utilizado (www.sitemedico.com.br).

Segundo Keit *et al* (2001), um outro método que pode detectar o câncer de mama antes mesmo da realização da mamografia, é um marcador para o câncer relacionado a mudanças do ciclo circadiano. Segundo os autores, mudanças termais e outros distúrbios foram detectados no ritmo circadiano e nos tumores.

3.5.3 – Testes genéticos

Testes genéticos para identificar mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 vem sendo realizados com objetivo de indicar mulheres que têm a predisposição para o câncer de mama. Estes testes podem ser úteis para mulheres as quais apresentem elevado risco de desenvolver a doença, todavia além do alto custo podem gerar problemas sérios na vida de quem os procura sem orientação médica adequada.

Um aconselhamento genético para mulheres que participam deste teste é de fundamental importância para haver um esclarecimento sobre o real diagnóstico. É relevante salientar, por exemplo, que mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 não sentenciam o desenvolvimento da doença, assim como casos de câncer de mama na família também não são indicativos certos. O mesmo é válido para mulheres cujo resultado foi negativo, pois ainda que não apresentem predisposição à doença podem vir a sofrer da mesma, devido a mutações causadas pela exposição excessiva a fatores carcinógenos do meio ambiente.

Ao decidir fazer este tipo de teste é necessário procurar Centros Clínicos adequados onde haja aconselhamento genético e pessoas preparadas para dar suporte a paciente submetida ao exame. Outro fator importante é o comportamento da família diante do resultado positivo, já que ao tomar conhecimento sobre a predisposição à doença, as mais diversas reações podem surgir assim como iniciativas de prevenção. Um problema freqüente é o medo da discriminação genética principalmente no que tange emprego e seguro-saúde. Um apoio psicológico nestes casos é sempre bem vindo considerando a elevação dos níveis de ansiedade, medo, bem como os de depressão, fatores estes que influenciam no bem estar, saúde e se necessário em um futuro tratamento das pacientes (Grann *et al.*, 1999; Matloff *et al.*, 2000; Lawrence *et al.*, 2001; Lodder *et al.*, 2001).

3.6 – Mastectomia Profilática

Alguns médicos sugerem à pacientes, com alto risco de desenvolver a doença, a realizarem a mastectomia bilateral profilática. De acordo com o artigo publicado no New England Journal of Medicine, a diminuição do risco é de 90%. Apesar deste elevado índice de redução e da demonstração onde apenas 1,4% de mulheres, cujo risco era alto, e que realizaram a cirurgia, desenvolveram o câncer, comparadas a 38.7% das suas irmãs que não se submeteram a mastectomia; esta intervenção cirúrgica também apresenta fatores negativos. Isto se deve ao fato do estudo em consideração ter sido realizado com 639 mulheres e dessas apenas duas morreram o que é de suma importância, mas cerca de 621 mulheres poderiam ter continuado vivas sem passar pela experiência traumática de perder as mamas. Esta medida drástica de prevenção deve ser muito discutida antes de sua tomada, pois são inúmeros os fatores psicológicos envolvidos na perda de uma mama (Abeloff, 1999; Sakorafas, 2000).

4.0 – Perspectivas

São inúmeros os estudos realizados a fim de prevenir e ou curar o câncer de mama. Entre os fatores preditivos de resposta à terapêutica podemos citar a expressão ou ausência de receptores de estrógeno e progesterona (a presença se associa a um prognóstico favorável) em amostra do tumor, no caso de hormonioterapia ou ainda a indicação de quimio-sensibilidade tumoral em relação à quimioterapia. Por outro lado, a identificação de genes expressos diferencialmente, em estudos comparativos de população de células normal e tumoral, bem como a intensidade de expressão destes poderiam trazer um maior entendimento para tratamentos relacionados a resistência ao uso de determinadas drogas, possibilitando as pacientes se beneficiarem de outros tipos de agentes quimioterápicos. O oncogene *erb-B2*, atualmente tem se destacado como orientador do prognóstico da doença bem como da terapêutica, pois o mesmo determina a resistência a determinados quimioterápicos (Thor et al., 1998). Ainda neste sentido, pesquisas desenvolvidas objetivando esclarecer aspectos da biologia tumoral como a proliferação de células mamárias normais e tumorais, mantidas em culturas, poderiam indicar a utilização de drogas potencialmente quimiopreventivas (Katayama *et al.*, 2000). A identificação de mutações específicas no tecido tumoral mamário de mulheres com predisposição ao câncer, independente da presença de mutações nos genes *BRCA*, não somente poderá possibilitar um melhor entendimento do desenvolvimento destes tumores, como também poderá ser utilizada como marcadores genéticos na constatação de mulheres susceptíveis ao câncer ou ainda, na detecção e diagnóstico do câncer de mama em fases precoces ou iniciais. Estes conhecimentos, associados a informações farmacogenéticas, ou seja, a polimorfismo genético de enzimas responsáveis por metabolização e eliminação de drogas, poderão auxiliar na escolha de métodos preventivos e terapêuticos mais eficientes para o caminho da cura da doença, ou mesmo esclarecer certos pontos inconsistentes como é o caso de se considerar o cigarro como fator de risco para o câncer de mama. Ambrosone *et al.*, (1996) estudando uma possível associação entre polimorfismo genético da N-acetil

transferase 2, carcinógeno e câncer de mama, sugeriram que o cigarro pode ser considerado como um forte fator de risco para mulheres na pós-menopausa e que apresentam decrescida capacidade de detoxicação de aminas aromáticas presentes na fumaça do cigarro. Segundo Harris, (1987), o processo de modulação da biotransformação é geneticamente determinado, sendo uma das premissas básicas da variabilidade individual na susceptibilidade aos carcinógenos. Por outro lado, pesquisas estão sendo realizadas com a finalidade de se encontrar proteínas-tumor específicas objetivando a efetivação da terapia gênica. Nos casos de câncer de mama adquirido a terapia gênica pode vir a funcionar como uma ferramenta ímpar, enquanto que para os casos hereditários a prole continuaria recebendo as mutações, já que a terapia germinativa, por problemas éticos, encontra maior dificuldade de aplicação (Vogel & Motulsky, 1997; Wells, 1999).

5.0 – Conclusão

Para que a incidência do câncer de mama seja realmente diminuída, trabalhos de prevenção mais abrangentes são necessários, já que a população mais carente não dispõe de acesso as informações necessárias. E apesar dos avanços médico-tecnológicos a cura e a prevenção do câncer de mama ainda não apresentam 100% de eficácia, portanto a mudança no estilo de vida continua sendo a melhor forma de não vir a sofrer da doença. Uma mudança que parece ser difícil, aos poucos pode ser alcançada quando se pensa na qualidade de vida a se desfrutar.

Referências Bibliográficas

- Abeloff, M. Prophylactic Mastectomy Proves Beneficial for Severely At-Risk Patients. American Society of Clinical Oncology-ASCO, 1999.
- Alarcon de laLastra, C.; Barranco, M. D.; Motilva, V.; Herrerias, J. M. *Mediterranean diet and health: biological importance of olive oil*. *Curr Pharm Des* 2001 Jul; 7(10): 933-50.
- Alberts, B.; Bray, D.; Lewis, J.; Raff, M.; Roberts, K.; Watson, J. D. *Effects of childbearing on the risk of breast cancer*. 1994 (www.ncbi.nlm.nih.gov).
- Ambrosone, C. B.; Fredenheim, J. L.; Graham, S.; Marshall, J. R.; Vera, J. R.; Bragure, J. R.; Michalek, A. M.; Langhlim, R.; Nemoto, T.; Gillenwater, K. A. *Cigarette smoking, N-acetyl transferase 2 polymorphisms and breast cancer risk*. *JAMA* 1996; 276 (18): 1494-501.
- Ambrosone, C. B. *Oxidants and antioxidants in breast cancer*. *Antioxid redox Signal* 2000 Winter; 2(4): 903-17.
- Angele, S.; Taniere, P.; Hall, J. *What do we know about ATM protein expression in breast tissue?* *Bull Cancer* 2001 Jul; 88(7): 671-5.
- Araki, R.; Inoue, S.; Osborne, M. P.; Telang, N. T. *Chemoprevention of mammary preneoplasia. In vitro effects of a green tea polyphenols*. *Ann N Y Acad Sci* 1995 Sep 30;768: 215-22.
- Arndt, V.; sturner, T.; Stegmaier, C.; Ziegler, H.; Dhom, G.; Brenner, H. *Socio-demographic factors, health behavior and late-stage diagnosis of breast cancer in Germany. A population-based study*. *J Clin Epidemiol* 2001 Jul; 54(7): 719-27.
- Arnot, R. *A Dieta de Prevenção do Câncer de Mama*. 1ª ed. 1998, ed Objetiva. Rio de Janeiro-RJ 257 p.

- Ashfaqe, R.; Yardley, D. A; Frenkel, E. P.; Arun, B. *Bcl-2 and p53 Expression in Breast Cancer and Metastatic Lymph Nodes*. American Society of Clinical Oncology-ASCO 2000.
- Astrup, A. *Physical activity and weight gain and fat distribution changes with menopause: current evidence and research issues*. *Med Sci Exerc* 1999 Nov; 31(11 Suppl): S564-7.
- Azevêdo, E. S.; Cerqueira, E. M. M. *Hereditariedade E Ambiente*. *Médicos* Jan/Fev 1999; 43-46.
- Bartsch, H.; Nair, J.; Owen, R. W. *Dietary polyunsaturated fatty acids and cancers of the breast and colorectum: emerging evidence for their role as risk modifiers*. *Carcinogenesis* 1999 Dec; 20(12): 2209-18.
- Bennet IC.; Gattas M.; The BT.. *The genetic basis of breast cancer and its clinical implications*. *Aust N Z J Surg* 1999 Feb; 69(2): 95-105.
- Bertwistle, D.; Ashworth, A. *The pathology of familial breast cancer: How do the function of BRCA 1 and BRCA 2 relate to breast tumor pathology?* *Breast Cancer Res* 1999; 1(1): 41-7.
- Birt, D. F.; Markin, R. S.; Blackwood, D.; Harvell, D. M.; Shull, J. D.; Pennington, K. L. *Dietary lignin, and insoluble fiber, enhance uterine cancer but did not influence mammary cancer induced by N-methyl-N-nitrosourea in rats*. *Nutr Cancer* 1998; 31(1): 24-30.
- Borg, A. *Molecular and pathological characterization of inherited breast cancer*. *Semin Cancer Biol* 2001 Oct;11(5):375-385.
- Burkman, T. T.; Collins, J. A.; Shulman, I. P.; Williams, J. K. *Current perspectives on oral contraceptive use*. *Am J Obstet Gynecol* 2001 Aug; 185(2 Suppl): S4-12
- Burnett, C.; Robinson, C.; Walker, J. *Cancer mortality in health and science technicians*. *Am J Ind Med* 1999 Jul; 36(1): 155-8.

- Burstein, H. J. *FDA Approves Tamoxifen To Reduce Risk of Breast Cancer: Choice Is Not Clear*. American Society of Clinical Oncology-ASCO, 2001.
- Bryla, C. M. *The relationship between stress and the development of breast literature review*. *Oncol Nurs Forum* 1996 Apr; 23(3): 441-448.
- Cabrera, C.; Helgesson, O.; Wedel, H.; Bjorkelund, C.; Bengtsson, C.; Lissner, L. *Socioeconomic status and mortality in Swedish women: opposing trends for cardiovascular disease and cancer*. *Epidemiology* 2001 Sep; 12(5): 532-6.
- Caplan, L. S.; Schoenfeld, E. R.; O'Leary, E. S.; Leske, M.C. *Breast cancer and electromagnetic fields-a review*. *Ann Epidemiol* 2000 Jan; 10(1): 31-44.
- Carter, R. F. *BRCA 1, BRCA 2 and breast cancer: a concise clinical review*. *Clin Invest Med* 2001 Jun; 24(3): 147-57.
- Cerqueira, E. M. M.; Azevedo, E. E. S. *A incorporação do conceito de gene na percepção do corpo e sua relação saúde-doença: aspectos biológicos e éticos*. *Sitientibus*, Feira de Santana, n.20, p. 69-79, jan/jun. 1999.
- Chagas, C. R. *TRH e Câncer de Mama E se tivermos que esperar até 2007?* *Femina* 2000 Jul vol.28 n 6.
- Chang, S.; Alderfer, J. R.; Asmar, L.; Buzdar, A.U. *Inflammatory breast cancer survival: the role of obesity and menopausal status at diagnosis*. *Breast Cancer Res Treat* 2000 Nov; 64(2): 157-63.
- Coates, R. J.; Hall, H. I.; Potischman, N.; Brinton, L. A.; Ballard-Barbash, R.; Gammon, M. D.; Brogan, D. R.; Daling, J. R.; Malone, K. E.; Schoenberg, J. B.; Swanson, C. A. *Risk of breast cancer in young women in relation to body size and weight gain in adolescence and early adulthood*. *Br J Cancer* 1999 Sep; 81(1): 167-74.
- Colditz, G. A. *Relationship between estrogen levels, use of hormone replacement therapy, and breast cancer*. *J Natl Cancer Inst* 1998 Jun 3; 90(11): 814-23.

- Couch, F. J.; Cerhan, J. R.; Vierkant, R. ^a; Grabrick, D. M.; Therneau, T. M.; Pankratz, V. S.; Hartmann, L. C.; Olson, J. E.; Vachon, C. M.; Sellers, T. A. *Cigarette smoking increases risk for breast cancer in high risk breast cancer families*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001 Apr; 10(4):327-32.
- Daling, J. R.; Brinton, J. A. Voigt, L. E.; Weiss, N. S.; Coates, R. J.; Malone, K. E.; Schoenberg, J. B.; Gammon, M. *Risk of breast cancer among white women following induced abortion*. *Am J Epidemiol* 1996 Aug 15; 144(4): 373-80.
- Davies, N.; Duff, M. *Breast cancer screening for older women with intellectual disability living in community group homes*. *J Intellect Disabil Res* 2001 Jun; 45(pt 3): 253-7.
- Davis, S.; Mirick, D. K.; Stevens, R. G. *Night shift work, light at night, and risk of breast cancer*. *J Natl Cancer Inst* 2001 Oct 17;93(20):1557-62.
- De Deckere, E. A. *Possible beneficial effect of fish and fish n-3 polyunsaturated fatty acids in breast and colorectal cancer*. *Eur J Cancer Prev* 1999 Jul; 8(3): 213-21.
- De Vasconcelos, A. B.; Azevedo e Silva Mendonça, G.; Sichieri, R. *Height, weight, weight change and risk of breast cancer in Rio de Janeiro, Brazil*. *São Paulo Med J* 2001 Mar; 119(2): 62-6.
- Di Dio, L. J. A. *Tratado de Anatomia Aplicada*. 2 ed, 1999, ed Poluss, São Paulo-SP; p:941-947.
- Donovan, K. A.; Tucker, D. C. *Knowledge about genetic risk for breast cancer and perceptions of genetic testing in a sociodemographically diverse sample*. *J Behav Med* 2000 Feb; 23(1): 15-36.
- Douglas, C. R. *Tratado de Fisiologia Aplicada à Ciência da Saúde*. 4 ed, 1999, ed Robe, São Paulo-SP; p:1183-1193.

- Dorgan, J. F.; Baer, D. J.; Albert, P. S.; Judd, J. T.; Brown, E. D.; Corle, D. K.; Campbell, W. S.; Hartman, T. J.; Tejpar, A. A.; Clevidence, B. A.; Giffen, C. A.; Chandler, D. W.; Stanczyk, F. Z.; Taylor, P, R. *Serum hormones and the alcohol-breast cancer association in postmenopausal women*. J Natl Cancer Inst 2001 May 2; 93(9): 710-5.
- Drake, D. A. *A longitudinal study of physical activity and breast cancer prediction*. Cancer Nurs 2001 Oct; 24(5): 371-7.
- Ellis, H. *Anatomia Clínica*. 9 ed. 1999, ed Guanabara Koogan, Rio de Janeiro-RJ; p:101-103.
- Fentiman, I. S. *Fixed and modifiable risk factors for breast cancer*. Int J Clin Pract 2001 Oct; 55(8): 527-30.
- Forssen, U. M.; Feychting, M.; rutqvist, L. E.; Floderus, B.; Ahlbom, A. *Occupational and residential magnetic field exposure and breast cancer in females*. Epidemiology 2000 Jan; 11(1):24-9.
- Fowke, J. H.; Longcope, C.; Herbert, J. R. *Brassica vegetable consumption shifts estrogen metabolism in healthy postmenopausal women*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2000 Aug; 9(8): 773-9.
- Freneaux, P.; Stoppa-Lyonnet, D.; Mouret, E.; Kambouchner, M.; Nicolas, A.; Zafrani, B.; Vincent-Salomon, A.; Fourquet, A.; Magdelenat, H.; Sastre-Garau, X. *Low expression of bcl-2 in Brca 1-associated breast cancers*. Br J Cancer 2000 Nov; 83(10): 1318-22.
- Friedenreich, C. M.; *Review of anthropometric factors and breast cancer risk*. Eur J Cancer Prev 2001 Feb; 10(1): 15-32.
- Friedenreich, C. M.; Bryant, H. E.; Courneya, K. S. *Case-control study of lifetime physical activity and breast cancer risk*. Am J Epidemiol 2001 Aug 15; 154(4): 336-47.

- Fujiki, H. Two stages of cancer prevention with green tea. *J Cancer Res Clin Oncol*. 1999 Nov;125(11):589-97.
- Furberg, H.; Newman, B.; Moorman, P.; Millikan, R. *Lactation and breast cancer risk*. *Int J Epidemiol* 1999 Jun; 28(3): 396-402.
- Gammon, M. D.; Hibshoosh, H.; Terry, M. B.; Bose, S.; Schoenberg, J. B.; Brinton, L. A.; Bernstein, J. L.; Thompson, W. D. *Cigarette smoking and other risk factors in relation to p53 expression in breast cancer among young women*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999 Mar; 8(3): 255-63.
- Gandini, S.; Merzenich, H.; Robertson, C.; Boyle, P. *Meta-analysis of studies on breast cancer risk and diet: the role of fruit and vegetable consumption and the intake of associated micronutrients*. *Eur J Cancer* 2000 Mar; 36(5): 636-46.
- Gannt, R. R.; Pashard, R.; Price, F. M.; Sanford, K. K. *Biochemical evidence for deficient DNA repair leading to enhanced G2 chromatid radiosensitivity and susceptibility to cancer*. *Rad. Res* 1986, 108:117-26.
- Garcia Cruz, C.; Sanchez, H.; Escobar Rodriguez, A.; Ponce Saavedra, A.; Rodriguez Guzman, L. M. *Prevalence of self-examination in health workers. Facts associated with its correct performance*. *Ginecol Obstet Mex* 2001 Apr; 69: 155-60.
- Genazzani, A.R.; Gadducci, A.; Gambacciani, M. *Controversial issues in climateric medicine II. Hormone replacement therapy and cancer. International Menopause Society Expert Workshop. 9-12 June 2001, Opera del Duomo Pisa, Italy*. *Climateric* 2001 Sep; 4(3): 181-93.
- Ghadirian, P.; Lacroix, A; Perret, C.; Maisonneuve, P.; Boyle, P. *Sociodemographic characteristics, smoking, medical and family history, and breast cancer*. *Cancer Detect Prev* 1998; 22(6): 485-94.
- Gomes, A. L.; Guimaraes, M. D.; Gomes, C. C.; Chaves, I. G.; Gobbi, H.; Camargos, A. F. *Risk factors for Breast Cancer among Pre-or-Post-Menopausal Women in Belo Horizonte, Brazil*. *Gynecol Obstet Invest* 2001; 52(3): 173-9.

- Grann, V. R. Genetic screening and prophylactic surgery may improve survival among Ashkenasi Jewish women. American Society of Clinical Oncology-ASCO Feb 1999.
- Goldbohm, R. A.; Hertog, M. G.; Brants, H.A.; van Poppel, G.; van den Brandt, P. A. *Consumption of black tea and cancer risk: a prospective cohort study.* J Natl Cancer Inst 1996 Jan 17; 88(2): 93-100.
- Gusterson, B. A.; Gerber, R. D.; Goldhiksch, A. *et al. Prognostic importance of C-erb B-2 expression in breast cancer.* J. clin. Oncol. 1992; 1049–56.
- Gutteridge, J. M. C.; Halliwell, B. *Antioxidants in nutrition health and disease.* Oxford: Oxford... Press 1994 pp. 110.
- Halliwell & Gutteridge, J. M. C. *Free Radicals in Biology and Medicine.* Oxford: Claredon Press 1989. pp 542.
- Harris, C. C. *Tobacco smoke and lung disease: who is susceptible?* Am Intern Med 1987;105: 607-609.
- Hansen, C. M.; Rohde, L.; Madse, M. W.; Hansen, D.; Colston, K. W.; Piriano, G.; Holm, p. K.; Binderup, L. *MCF-7/VD(R); A new vitamin D resistant cell line.* J Cell Biochem 2001; 82(3): 422-36.
- Herrinton, L. J.; Husson, G. *Relation of childhood height and later risk of breast cancer.* Am J Epidemiol 2001 Oct 1; 154(7): 618-23.
- Hilakivi – Clarke, L.; Clarke, L. *Turning of dietary fat exposure and mammary tumorigenesis: role of estrogen receptor and protein kinase activity.* Mol – cell. Biochem 1998; 188(1-2): 5-12.
- Hirose, K.; Tajima, K.; Hamajima, N.; Kuroishi, T.; Miura, S.; Tokudome, S. *Impact of family history on the risk of breast cancer among the Japanese.* Jpn J Cancer Res 1997 Dec; 88(12): 1130-6.

- Hirose, K.; Tajima, K.; Hamajima, N.; Takezaki, T.; Inoue, M.; Kuroishi, T.; Miura, S.; Tokudome, S. *Association of family history and other risk factors with breast cancer risk among Japanese premenopausal and postmenopausal women*. *Cancer Causes Control* 2001 May; 12(4): 349-58.
- Hisatake, J.; O'Kelly, J.; Ushokokovic, M.R.; tomoyasu, S.; Koeffler, H. P. *Novel vitamin D(3) analog, 21-(3-methyl-3-hydroxy-butyl)-19 nor D(3), that modulates cell growth, differentiation, apoptosis, cell cycle, and induction of PTEN in leukemic cells*. *Blood* 2001 Apr 15; 97(8): 2427-33.
- Hofvind, S. S.; Thoresen, S. O. *Physical activity and breast cancer*. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2001 Jun 20; 121(16): 1892-5.
- Hsing, A. W.; Mc Laughing, J. K.; Cocco, P.; Co chien, H. T.; Fraumeni, J. F. Jr. *Risk factors for male breast cancer. (United States)*. *Cancer Causes Control* 1998; 9(3): 269-75.
- Hunter, C. P. *Epidemiology, stage at diagnosis, and tumor biology of breast carcinoma in multiracial and multiethnic populations*. *Cancer* 2000 Mar 1; 88(5 Suppl): 1193-202.
- Innes, K. E.; Byers, T. E. *Smoking during pregnancy and breast cancer risk in very young women (United States)*. *Cancer Causes Control* 2001 Feb; 12(2); 179-85.
- Inoue, M.; Tajima, K.; Mizutani, M.; Iwata, H.; Iwase, T.; Miura, S.; Hirose, K.; Hamajima, N.; Tominaga, S. *Regular consumption of green tea and the risk of breast cancer recurrence: follow-up study from the Hospital-based Epidemiologic Research Program at Aichi Cancer Center (HERPACC), Japan*. *Cancer Lett* 2001 Jun 26; 167(2): 175-82.
- Jain, M. G.; Ferrenc, R. G.; Rehm, J. T.; Bondy, S. J.; Rohan, T. E.; Ashley, M. J.; Cohe, J. E.; Miller, A. B. *Alcohol and breast cancer mortality in a cohort study*. *Breast Cancer Res Trat* 2000 Nov; 64(2): 201-9.
- Jaga, K.; Duvvi, H. *Risk reduction for DDT toxicity and carcinogenesis through dietary modification*. *J R Soc Health* 2001 Jun; 121(2):107-13.

- Jasienska, G.; Thune, I.; Ellison, P. T. *Energetic factors, ovarian steroids and the risk of breast cancer*. Eur J Cancer Prev 2000 Aug; 9(4):231-9.
- Jernstrom, H.; Barret-Connor, E. *Obesity, weight change, fasting insulin, proinsulin, C-peptide and insulin-like growth factor-1 levels in women with and without breast cancer: the Rancho Bernardo Study*. J Womens Health Gend Based Med 1999 Dec; 8(10): 1265-72.
- Johnson, K. C.; Hu, J.; Mao, Y. *Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada 1994-97. The Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group*. Cancer Causes Control 2000 Mar; 11(3): 211-21.
- Jonson-Thompson MC, Guthrie J. *Ongoing research to identify environmental risk factors in breast carcinoma*. Cancer 2000 Mar 1;88(5 Suppl):1224-9,
- Jorde; Carey; Bamshaad; White. *Genética Médica*. 2 ed. 2000, ed Guanabara Koogan, Rio de Janeiro-RJ;p:197-208.
- Juckett, D. A.; Rosenberg, B. *Time series analysis supporting the hypothesis that enhanced cosmic radiation during germ cell formation can increase breast cancer mortality in germ cell cohorts*. Int J Biometerol 1997 Jun; 40(4): 206-21.
- Junqueira, L. C. & Carneiro, J. *Histologia Básica* 8^a ed. 1995 Guanabara Koogan Rio de Janeiro-RJ p.44-45.
- Kaaks, R. *Plasma insulin, IGF-I and breast cancer*. Gynecol Obstet Fertil 2001 Mar; 29(3): 185-91.
- Katayama M.L.H., Folgueira, M. A. A. K., Snitcovsky, I.M.L., Garcia, E.F., Apolinário, D., Bortman, P., Brentani, M.M. *HC11 mouse mammary cells are growth inhibited by EB1089 and KH1060 with a late induction of TGF-beta expression whether HC11 Há-ras transformed cells proliferation is not affected by these coupounds*. 11 th Workshop on vitamin D 2000. Abstract. p. 78.
- Keit, L. G.; Ollszczuk, J. J.; Laguens, M. *Circadian rhythm chaos: a new breast cancer marker*. Int. J. Fertil. Women 2001; 46(5): 238-47.

- Khuder, S. A. & Simon, V. J. *Is there any association between passive smoking and breast cancer?* Eur. J. Epidemiol. 2000; 16(12): 1117 – 21
- Kliukiene, J.; Tynes, T.; Martinsen, J. I.; Blaasaas, K. G.; Andersen, A. *Incidence of breast cancer in a Norwegian cohort of women with potential workplace exposure to 50 Hz magnetic fields.* Am J Ind Med 1999 Jul; 36(1): 147-54.
- Komori, A.; Yatsunami, J.; Okabe, S.; Abe, S.; Hara, K.; Sukanuma, M.; Kim, S. J.; Fujiki, H. *Anticarcinogenic activity of green tea polyphenols.* Jpn J Clin Oncol 1993 Jun; 23(3): 186-90.
- Kumar, N. B.; Cantor, A.; Allen, K.; Cox, C. E. *Android obesity at diagnosis and breast carcinoma survival: Evaluation of the effects of anthropometric variables at diagnosis, including body composition and body fat distribution and weight gain during life span, and survival from breast carcinoma.* Cancer 2000 Jun 15; 88(12): 2751-7.
- Lacava, F. G. M. & Luna, H. *The anticlastogenic effect of tocoferol in peritoneal macrophagy of benznidazole-treated and ovariectomized mice.* Mutat. Res 1994; 305: 145 – 150.
- Lannin, D. R.; Mathews, H. F.; Mitchell, J.; Swanson, M. S.; Swanson, F. H.; Edwaqrds, M. S. *Influence of socioeconomic and cultural factors on racial differences in late-stage presentation of breast cancer.* JAMA 1998 Jun 10; 279(22): 1801-7.
- La Guardia, M.; Giammanco, M. *Breast cancer and obesity.* Panminerva Med 2001 Jun; 43(2):123-33.
- Lash, T. L.; Aschengrau, A. *Active and passive cigarette smoking and the occurrence of breast cancer.* Am J Epidemiol 1999 Jan 1; 149(1): 5-12.
- Lawrence, W. F.; Peshkin, B. N.; Liang, W.; Isaacs, C.; Lerman, C.; Mandelblatt, J. S. *Cost of genetic counseling and testing for BRCA 1 and BRCA 2 breast cancer susceptibility mutations.* Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2001 May; 10(5): 475-81.

- Levy-Lahad, E., Catane, R.; Eisenberg, S.; Kaufman, B.; Hornreich, G.; Lishinsky, E.; Shohat, M.; Weber, B. L.; Beller, U.; Lahad, A.; Halle, D. *Founder BRCA1 and BRCA2 mutations in Ashkenazi Jews in Israel: frequency and differential penetrance in ovarian cancer and in breast-ovarian cancer families*. Am J Hum Genet. 1997 May; 60(5): 1059-67.
- Lewin, B. *Genes VII*. Artmed Editora, 2001 Porto Alegre-RS. p. 837-867.
- Li, R.; Gilliland, F. D.; Baumgartner, K. B.; Samet, J. *Family history and risk of breast cancer in hispanic and non-hispanic women: the New Mexico Women's Health Study*. Cancer Causes Control 2001 Oct; 12(8): 747-53.
- Lillberg, K.; Verkasalo, P. K.; Kaprio, J.; Teppo, L.; Helenius, H.; Koskenvuo. *Stress of daily activities and risk for breast cancer: a prospective study in Finland*. Int J Cancer 2001 Mar 15; 91(6): 888-893.
- Lodder, L.; Frets, P. G.; Trijsburg, R. W.; Meijers-Heijboer, E. J.; Klijn, J. G.; Duivendoorn, H. J.; Tibben, A.; Wagner, A.; van der Meer, C. A.; van den Ouweland, A. M.; Niermeijer, M. F. *Psychological impact of receiving a BRCA1/BRCA2 test result*. Am J Med Genet 2001 Jan 1; 98(1): 15-24.
- Lovejoy, J. C. *The influence of Sex hormones on obesity across female life span*. J Womens Health 1998 Dec; 7(10): 1247-56.
- Lu, L. J.; Anderson, K. E.; Grady, J. J.; Nagamani, M. *Effects of an isoflavone-free soy diet on ovarian hormones in premenopausal women*. J Clin Endocrinol Metab 2001 Jul; 86(7): 3045-52.
- Lundell, M.; Mattsson, A.; Hakulinen, T.; Holm, L. E. *Breast cancer after radiotherapy for skin hemangioma in infancy*. Radiat Res 1996 Feb; 145(2): 22 5-30.
- Machado, R. C.; Prado, V. F.; Pena, S. D. J. *Aspectos genéticos do envelhecimento em: clínica e cirurgia geriátrica*. Patroianu, A & Pimenta, L. G. 1999; pg. 42-47.

- Magnusson, C. M.; Persson, I. R.; Baron, J. A.; Ekblom, A.; Bergstrom, R.; Adami, H. O. *The role of reproductive factors and use of oral contraceptive in the aetiology of breast cancer in women aged 50 to 74 year*. *Int J Cancer* 1999 Jan; 80(2):231-6.
- Mancino, A. T.; Rubio, I. T.; Henry-Tillman, B.; Smith, L. F.; Landes, B.; Spencer, H. J.; Erkman, L.; Klimberg, V. S. *Racial differences in breast cancer survival: the effect of residual disease*. *J Surg Res* 2001 Oct; 100(2): 161-5.
- Marcus, P. M.; Newman, B.; Millikan, R. C.; Moorman, P. GT.; Baird, D. D.; Qaqish, B. *The association of adolescent cigarette smoking, alcoholic beverage consumption, environmental tobacco smoke, and ionizing radiation with subsequent breast cancer risk (United States)*. *Cancer Causes Control* 2000 Mar; 11(3):271-8.
- Maskarinec, G.; Chan, C. L.; Meng, L.; Franke, A. A.; Cooney, R. V. *Exploring the feasibility and effects of a high-fruit and vegetable diet in healthy women*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999 Oct, 8(10): 919-24.
- Matloff, E. T.; Shappell, H.; Brierley, K.; Bernhardt, B. A. McKinnon, W.; Peshkin, B. N. *What would you do? Specialists' perspectives on cancer genetic testing prophylactic surgery, and insurance discrimination*. *J Clin oncol* 2000 Jun; 18(12): 2484-92.
- McCredie, M.; Paul, C.; Skegg, D. C.; Williams, S. *Reproductive factors and breast cancer in New Zealand*. *Int J Cancer* 1998 Apr 13; 76(2): 182-8.
- McKenna, M. C.; Zevon, M. A.; Corn, B.; Rounds, J. *Psychological factors and the development of breast cancer: a analysis*. *Health Psychol* 1999 Sep; 18(5): 520-531.
- Melin, Michelle. *Considering the Breast Cancer Gene Test*. American Society of Clinical Oncology-ASCO, 2001.
- Michels, K. B.; Holmberg, L.; Bergkvist, L.; Wolk, A. *Coffee, tea and caffeine consumption and breast cancer incidence in a cohort of Swedish women*. *Ann Epidemiol* 2002 Jan; 12(1): 21-6.

- Monninkhof, E. M.; van der Schouw, Y. T.; Peeters, P. H. *Early age at menopause and breast cancer: are leaner women more protected? A prospective analysis of the Dutch DOM cohort*. Breast Cancer Res Treat. 1999 Jun;55(3):285-91.
- Moorman, P. G.; Millikan, R. C.; Newman, B. *Oral contraceptives and breast cancer among African-american women and white women*. J Natl Med Assoc 2001 Sep; 93(9): 329-34.
- Moorman, P. G.; Ricciuti, M. F.; Millikan, R. C.; Newman, B. *Vitamin supplement use and breast cancer in a North Carolina population*. Public Health Nutr 2001 Jun; 4(3): 821-7.
- Mukutmoni-Norris, M.; Hubbard, N. E.; Erickson, K. L. *Modulation of murine mammary tumor vasculature by dietary n-3 fatty acids in fish oil*. Cancer Lett 2000 Mar 13; 150(1): 101-9.
- Neuhausen, S. L. *Ethnic differences in cancer risk resulting from genetic variation*. Cancer 1999 Dec 1; 86(11 Suppl): 2575-82.
- Neven, P.; Vergote, I. *Tamoxifen, screening and new oestrogen receptor modulator*. Best pract Res Clin Obstet Gynaecol 2001 Jun; 15(3): 365-80.
- Newcomb, P. A.; Mandelson, M. T.; *A record-based evaluation of induced abortion and breast cancer risk (United States)*. Cancer Causes Control 2000 Oct; 11(9): 777-81.
- Oliveira, J. A.; Faria, S. L. *Câncer*. 1 ed, 1998, ed. Contexto, São Paulo-SP; 63p.
- O'regan, R. M.; Gradishar, W. J. *Selective estrogen-receptor modulators in 2001*. Oncology (Huntingt) 2001 Sep; 15(9): 1177-85, 1189-90.
- Palmer, J. R.; Rao, R. S.; Adams-Campbell, L. L.; Rosenberg, L. *Height and breast cancer risk: results from the Black Women's Health Study (United States)*. Cancer Causes Control 2001 May; 12(4): 343-8.

- Pisani, P.; Parkin, D. M.; Ferlay, J. *Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985. Implications for prevention and projections of future burden.* Int J Cancer 1993 Dec 2; 55(6): 891-903.
- Pollan, M.; Gustavsson, P. *High-risk occupations for breast cancer in the Swedish female working population.* Am J Public Health 1999 Jun; 89(6): 875-81.
- Purohit, V. *Can alcohol promote aromatization of androgens to estrogens? A review.* Alcohol 2000 Nov; 22(3):123-7.
- Rafnsson, V.; Tulinius, H.; Jonasson, J. G.; Hrafnkelsson, J. *Risk of breast cancer in female flight attendants: a population based study (Iceland).* Cancer Causes Control 2001 Feb; 12(2): 95-101.
- Rockhill, B.; Moorman, P. G.; Newman, B. *Age at menarche, time to regular cycling and breast cancer (North Carolina – USA).* Cancer Causes Control, 1998; 9: 477-53.
- Ronco, A.; De Stefani, E.; Mendilaharsu, M.; Deneo-Pellegrini, H. *Meat, fat and risk of breast cancer: a case-control study from Uruguay.* Int J Cancer 1996 Jan 26;65(3):328-31.
- Rose, D. P. *Dietary Fat, Fatty Acids and Breast Cancer.* Breast Cancer 1997a Mar 25; 4(1): 7-16.
- Rose, D. P. *Dietary fatty acids and prevention of hormone-responsive cancer.* Proc Soc Exp Biol Med 1997b Nov; 216(2): 224-33.
- Rose, D. P.; Connolly, J. M.; *Omega-3 fatty acids as cancer chemopreventive agents.* Pharmacol Ther 1999 Sep; 83(3): 217-44.
- Russo, J.; Hu, Y. F.; Tahin, Q.; Mihaila, D.; Slater, C.; Lareef, M. H.; Russo, I. H. *Carcinogenicity of estrogens in human breast epithelial cells.* APMIS 2001 Jan; 109(1): 39-52.

- Sakorafas, H. H.; Tsiotou, A. G. *Prophylactic mastectomy: evolving perspectives*. Eur J Cancer 2000 Mar; 36(5):567-78.
- Sanderson, M.; Shu, X.O.; Jin, F.; Dai, Q.; Wen, W.; Hua, Y.; Gao, Y. T.; Zheng, W. *Abortion history and breast cancer risk: results from the Shanghai Breast Cancer Study*. Int J Cancer. 2001 Jun 15;92(6):899-905.
- Shu, X. O.; Jin, F.; Dai, Q.; Wen, W.; potter, J. D.; Kushi, L. H.; Ruan, Z.; Gao, Y.; Zheng, W. *Soyfood intake during adolescence and subsequent risk of breast cancer among Chinese women*. Cancer Epidemiol Bomarkers Prev 2001 May; 10(5): 483-8.
- Shulman, L. P. *Oral contraceptives risks*. Obstet Gynecol Clin North Am 2000 Dec; 27(4): 695-704, v-vi.
- Sies, H. *Oxidative stress: from basic research to clinical application*. Am J. Med. 1998 (Suppl. 3C), 31S – 38S.
- Silva, J. M.; Dominguez, G.; Garcia, J. M.; Gonzalez, R.; Villahueva, M. J.; Navarro, F.; Provencio, M.; San Martin, S.; Espana, P.; Bunilla, F. *Presence of tumor DNA in plasma of breast cancer patients clinicopathological correlations*. Cancer Res. 1999; 59(13) 3251-6.
- Singletary, K. W.; Frey, R. S, Yan, W. *Effect of ethanol on proliferation and estrogen receptor-alpha expression in human breast cancer cells*. Cancer Lett 2001 Apr 26; 165(2): 131-7.
- Slavin, J. L. *Mechanisms for the impact of whole grain foods on cancer risk*. J Am Colt Nutr 2000 Jun; 19(3 Suppl): 300S-307S.
- Smith, T. J. *A Revolução Antienvhecimento*. 1ª ed, 2000. Editora CAMPUS, Rio de Janeiro-RJ. 614p.
- Snedeker, S. M. *Pesticides and Brest Cancer Risk: A review of DDT, DDE and Diledrin*. Environmental Health Perspectives 2001 March; vol.109. suppl. (1).

- Srivastava, A.; McKinnon, W.; Wood, M. E. *Risk of breast and ovarian cancer in women with strong family histories*. *Oncology (Huntingt)* 2001 Jul; 15(7): 889-902.
- Stewart, J. A.; Foster, R. S. Jr. *Breast cancer and aging*. *Semin Oncol*. 1989 Feb;16(1):41-50. Review.
- Suganuma, M.; Okabe, S.; Sueoka, N.; Sueoka, E.; Matsuyama, S.; Imai, K.; Nakachi, K.; Fujiki, H. *Green tea and cancer chemoprevention*. *Mutat Res* 1999 Jul 16;428(1-2): 339-44.
- Tang, M. T.; Weiss, N. S.; Malone, K. E. *Induced abortion in relation to breast cancer among parous women: a birth certificate registry study*. *Epidemiology* 2000 Mar; 11(2): 177-80.
- Thor, A. D.; Beny, D. A.; Buchman, D. R.; Kute, T.; Henderson, I. C.; Barros, M.; Cirrincione, C.; Edgerton, S.; Alfred, C.; Norton, L.; Lin, E. T. *erb B – 2, p53, and efficacy of adjuvant therapy in lymphnode – positive breast cancer*. *J. Mall. Cancer Inst*. 1998 90: 1346 – 1360.
- Tompa A.; Major J.; Jakab MG. *Is breast cancer cluster influenced by environmental and occupational factors among hospital nurses in Hungary?*
- Tonin PN. *Genes implicated in hereditary breast cancer syndromes*. *Semin Surg Oncol* Jun 2000, 18 (4): 281-6.
- Toniolo, P.; Van kappel, A. L.; Akhmedkhanov, A. Ferrari, P.; Kato, I.; Shore, R. E.; Riboli, E. *Serum carotenoids and breast cancer*. *Am J Epidemiol* 2001 Jun 15; 153(12): 1148-50; discussion 1151.
- Tortora, G. J. *Corpo Humano – Fundamentos de Anatomia e Fisiologia*. 4 ed, 2000,ed. Artmed, São Paulo-SP; p:53-538.
- Trentham Dietz,A.; Newcomb PA.; Storer BE.;Remington PL. *Risk factors for carcinoma in situ of the breast*. *Cancer epidemiol Biomarkers Prev* 2000; jul; 9(7): 697 – 703.

- Trichopoulou, A.; Katsouyanni, K.; Stuver, S.; Tzala, L.; Gnardellis, C.; Rimm, E.; Trichopoulos, D. *Consumption of olive oil and specific food groups in relation of breast cancer risk in Greece*. J Natl Cancer Inst 1995 Jan 18; 87(2): 110-6.
- Tucker, M. J. *The effect of long-term food restriction on tumours- in rodents*. Int. J. Cancer. 1979; 23: 803 – 807.
- Van Zee, M. J.; Calvano, J. E.; Bisogna, M. *Hypomethylation and increased gene expression of p16INK4a in primary and metastatic breast carcinoma as compared to normal breast tissue*. Oncogene 1998 May 28; 16(21): 2723-7.
- Vecchia, C. L.; Brinton, L. A.; McTiernan, A. *Menopause, hormone replacement therapy and cancer*. Maturitas 2001 Aug 25; 39(2): 97-115.
- Vinhaes, F. C. *Estudo Citogenético em Pacientes com Câncer de Mama, Câncer de Colo Uterino e Portadores do Papiloma Virus Humano [HPV], sob o Efeito da Bleomicina em Cultura Temporária de Linfócitos*. Jan, 2000.
- Vinhaes, F. C. & Luna, H. *Instabilidade cromossômica, idade e a possível relação com o câncer de mama de caráter herdado ou casual*. Braz. J. of genetics 1997; Vol 20(3). P. c 224.
- Vikse, R.; Reistad, R.; Steffensen, I. L.; Paulsen, J. E.; Nyholm, S. H.; Alexander, J. *Heterocyclic amines in cooked meat*. Tidsskr Nor Laegeforen 1999 Jan 10; 119(1): 45-9.
- Vogel, F.; Motulsky, A. G. *Genética Humana*. 3ª ed, 2000. ed Guanabara Koogan. Rio de Janeiro-RJ 355-405p.
- Wartenberg, D.; Calle, E. E.; Thun, M. J.; Heath, C. W. Jr., Lally, C.; Woodruff, T. *Passive smoking exposure and female breast cancer mortality*. J Natl Cancer Inst 2000 Oct 18; 92(20):1666-73.
- Weber, B. L.; Armstrong, K. *Weighing the Risks of Hormone Replacement Therapy and Breast Cancer*. Cancer in the News (www.asco.org/people).

- Wells, W. *Vaccinating against cancer-1999*. (<http://www.accessexcellence.org/AB/BA/antigens/>) 4/09/2001.
- Weiderpass, E.; Pukkala, E.; Kauppinen, T.; Mutanen, P.; Paakkulainen, H.; Vasama-Neuvonen, K.; Boffetta, P.; Partanen, T. *Breast cancer and occupational exposures in women in Finland*. *Am J Ind Med* 1999 Jul; 36(1): 48-53.
- Weisburger, J.H. *Environmental cancer: on the causes of the main human cancers*. *Tex rep Biol Med* 1978;37:1-20.
- Westhoff, C. L. *Breast cancer risk: perception versus reality*. *Contraception* 1999 Jan (1 Suppl): 25S-28S.
- Wilkinson, S.; Kitzinger, C. *Thinking differently about thinking positive: a discursive approach to cancer patients' talk*. *Soc Sci Med* 2000 Mar; 50(6): 797-811.
- Willet , W.C. *Diet and cancer: one view at the start of the millennium*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001 Jan; 10(1):3-8.
- Wooster, R.; Neuhausen, S. L.; Mangion, J.; Quirk, Y.; Ford, D.; Collins, N.; Nguyen, K.; Seal, S.; Tran, T.; Averbil, D.; *et al.*. *Localization of a breast cancer susceptibility gene BRCA 2, to chromosome 13q12-13*. *Science* 1994 Sep 30; 265(5181): 2088-90.
- Zhang, S.; Hunter, D. J.; Forman, M. R.; Rosner, B. A.; Speizer, F. E.; Colditz, G. A.; Manson, J. E.; Hankinson, S. E.; Willett, W. C. *Dietary carotenoids and vitamins A, C, and E and risk of breast cancer*. *J Natl Cancer Inst* 1999 Mar 17; 91(6): 547-56.
- Zile, M. H.; Welsch, C. W., Welsch, M. A. *Effect of wheat bran fiber on the development of mammary tumors in female intact and ovariectomized rats treated with 7,12-dimethylbenz(a)anthracene and in mice with spontaneously developing mammary tumors..* *Int J Cancer* 1998 Jan 30; 75(3): 439-43.

1