

**Resumo**

A alimentação tem sido, durante décadas, largamente estudada como um possível fator ambiental relevante na prevenção do cancro da mama, porém, apesar de se ter obtido várias informações valiosas, a relação entre o cancro da mama e muitos dos nutrientes permanece controversa.

Realizei uma revisão sistemática de vários estudos que abordam a relação entre o cancro da mama e a nutrição, publicados após 2004, através da pesquisa na pubmed, science direct e b-on. O presente artigo de revisão tem como objetivo aprofundar os conhecimentos sobre a relação entre o cancro da mama e diversos nutrientes/micronutrientes/alimentos, assim como os mecanismos subjacentes, de modo a conseguirmos um suporte para definição de futuras estratégias, nomeadamente, otimizações do plano alimentar, que visam a prevenção do cancro da mama.

Apesar dos estudos animais, assim como, os mecanismos subjacentes sugerirem uma associação entre os diversos nutrientes e o cancro da mama, apenas existe evidência de o cancro da mama estar associado positivamente com a obesidade/excesso de peso, ganho de peso e álcool. A obesidade/excesso de peso e ganho de peso estão associados a um maior risco de cancro da mama na pós menopausa. O consumo de qualquer tipo de álcool, inclusive ligeiro a moderado, aumenta o risco de cancro da mama nas mulheres pré e pós menopausicas. Existem várias razões para a controvérsia existente, devendo estas ser consideradas em próximos estudos, no entanto, propõe-se uma dieta mediterrânica e exercício físico como estratégia preventiva do cancro da mama.

**Palavras-chave:** Nutrição, dieta, cancro da mama, suplementos alimentares, obesidade, ácidos gordos, fibras, fitoestrogénios, álcool, stress oxidativo.

**Abstract**

For decades, food has been studied as a possible important environmental factor for breast cancer prevention. Despite the studies, the relation between some food nutrients and breast cancer remains controversial.

The following article is a systematic review of several studies published after 2004, by researching on Pubmed, science direct e b-on. The studies approach the relation between breast cancer and nutrition. The following article has been written to evaluate and to study the actual knowledges about the relation between breast cancer and the several nutrients/micronutrients/food as well all the underlying processes, in order to realize new strategies, for example, diet plan optimizations that could avoid breast cancer.

Despite the animal studies and the fact the underlying processes suggest a connection between some nutrients and breast cancer, in reality there is only one evidence that breast cancer is related positively to overweight/obesity and alcohol. Obesity/overweight and weight gain are associated with an increased risk of breast cancer in postmenopausal women. The consumption of any type of alcohol, including light to moderate, increases the risk of breast cancer in pre and postmenopausal women. There are some reasons for the actual controversy, which should be considered on future studies. However, a mediterranean diet plan and exercise are surely a preventive strategy for avoiding breast cancer.

**Key-words:** Nutrition, diet, breast cancer, dietary supplements, obesity, fatty acids, fibers, phytoestrogens, alcohol, oxidative stress.

## Introdução

O cancro da mama é o cancro mais frequente e a segunda causa de morte por cancro, nas mulheres, a nível dos EUA. Em 2012, estima-se que surjam 226.870 novos casos de cancro da mama, o que corresponde a 29% de todos os novos casos de cancro, e 39,510 mortes por cancro da mama, ou seja, 14% de todos os casos de morte por cancro, nos EUA [Siegel R et al (2012)]. A nível mundial, a taxa de incidência do cancro da mama tem diminuído desde 2000, após um pico de 142 por cada 100000 mulheres em 1999, tendo havido uma descida brusca de 7% entre 2002 e 2003, que foi atribuída à redução do uso da terapêutica hormonal de substituição. Desde 2004 até 2008, a taxa de incidência de cancro da mama tem-se mantido estável. Em relação à taxa de mortalidade por cancro da mama, desde 1990 que esta tem diminuído, a nível mundial, sendo esta redução atribuída à deteção precoce, melhoria dos tratamentos e provavelmente, devido à redução da incidência [American cancer society (2012)].

Apesar da importância do cancro da mama, um tumor maligno com origem nas células mamárias, a sua etiologia e patogénese permanece ainda, em parte, desconhecida. As elevadas concentrações de estrogénio têm uma importância bem estabelecida na etiologia do cancro da mama e, vários fatores de risco atuam mediante esta via [Hankinson SE et al (2004)]. As mutações genéticas causadas por ação de espécies reactivas do oxigénio, formadas pelo metabolismo endógeno dos estrogénios, podem ser importantes na etiologia do cancro da mama. Além disso, os estrogénios ligam-se a recetores nucleares, estimulando a síntese de DNA e proteínas, divisão celular e proliferação celular do cancro da mama [Taylor VH et al (2009)]. Por aumentar a proliferação celular, os estrogénios podem impedir a reparação do DNA danificado, promovendo o aparecimento de mutações [Hankinson SE et al (2004)]. A progesterona também se liga aos seus recetores, de um modo semelhante [Taylor VH et al

(2009)]. Adicionalmente aos estrogénios, outros fatores de crescimento, como o IGF-1 parecem contribuir para o aumento do risco do cancro da mama, porém, esta relação ainda não está estabelecida. A reparação do DNA e a apoptose também parecem ser importantes na carcinogénese em geral, pois constituem um mecanismo de defesa relativo ao desenvolvimento do cancro, mas o modo como os fatores exógenos influenciam este processo, no contexto de cancro da mama, ainda não é conhecido. Alguns mecanismos que ligam determinados fatores de risco ao cancro da mama são conhecidos, no entanto, o grau de certeza acerca destes varia [Hankinson SE et al (2004)].

O cancro da mama pode expressar ou não recetores hormonais de estrogénio e progesterona, resultando daí diferenças clínicas e biológicas. Os fatores de risco mais fortemente associados aos tumores com recetores positivos, como por exemplo, a menarca precoce e a menopausa tardia podem envolver mecanismos relacionados com a exposição a estrogénios e progesterona, enquanto a etiologia dos tumores sem estes recetores pode ser independente da exposição hormonal [Taylor VH et al (2009)].

Existem vários fatores de risco para o cancro da mama, nomeadamente, o sexo feminino, a idade, a presença de familiares do primeiro grau com cancro da mama, menarca precoce (antes dos 12 anos) e menopausa tardia (após os 54 anos), nuliparidade, primeira gravidez tardia (após 30 anos), antecedentes de cancro da mama ou de doença benigna da mama, terapêutica hormonal de substituição etc. Muitos destes fatores de risco são difíceis de modificar, no entanto, os hábitos alimentares, cuja relação com o cancro da mama tem sido largamente estudada, são modificáveis [Hankinson SE et al (2004)].

A notória variedade geográfica da incidência do cancro da mama a nível global, sendo esta incidência maior nos países desenvolvidos, foi uma das primeiras observações que sugeriram que o cancro da mama poderia estar relacionado com o meio, nomeadamente, com

os hábitos alimentares. Além disso, esta hipótese foi reforçada pelo efeito da migração no risco do cancro da mama, já que nas mulheres japonesas ex-residentes no Japão, com um baixo risco de cancro da mama, que migraram para Los Angeles, São Francisco e Hawaii, a taxa de incidência de cancro da mama tornou-se maior do que nas mulheres residentes no Japão. Esta taxa de incidência, na 3.<sup>a</sup> geração das mulheres que migraram, tornou-se igual às mulheres que vivem nos EUA. Estas diferenças sugerem que o meio, nomeadamente, os hábitos alimentares podem ter alguma influência na etiologia do cancro da mama, apesar de não se saber quais os alimentos da dieta ocidental que lhe estão associados [Nelson NJ (2006)].

A relação entre os diversos alimentos/nutrientes e o cancro da mama tem sido extensamente estudada, desde há décadas, no entanto, os resultados não têm sido completamente conclusivos.

O presente artigo tem como objetivo aprofundar os conhecimentos sobre a relação entre o cancro da mama e a nutrição, assim como, os mecanismos subjacentes, de modo a conseguirmos um suporte para definição de futuras estratégias, nomeadamente, otimizações do plano alimentar, com vista à prevenção do cancro da mama.

## **Metodologia**

Foi realizada uma revisão sistemática de vários estudos que abordam a relação entre o cancro da mama e a nutrição, publicados após 2004, através da pesquisa na pubmed, science direct e b-on, utilizando as seguintes palavras-chave: Nutrição, dieta, cancro da mama, suplementos alimentares, obesidade, ácidos gordos, fibras, fitoestrogénios, álcool, stress oxidativo.

## Desenvolvimento

### ➤ **Influência dos nutrientes e alimentos no desenvolvimento do cancro da mama**

#### **A - Macronutrientes**

##### a) Hidratos de carbono

A relação entre os hidratos de carbono e o cancro da mama tem sido alvo de vários estudos, no entanto, os resultados têm sido inconclusivos [Nielsen TJ et al (2005), Mulholland HG et al (2008), Wen W et al (2009)].

Nielsen et al não encontraram nenhuma associação entre o risco de cancro da mama e o consumo dos diferentes hidratos de carbono (glicose, frutose, sacarose, maltose, lactose e amido), consumo total de hidratos de carbono, índice glicémico ou carga glicémica, nas mulheres pós menopausicas [Nielsen TJ et al (2005)]. Também Mulholland et al, através de um estudo de revisão, não verificaram nenhuma associação significativa entre o índice glicémico e o risco de cancro da mama nas mulheres pré menopausicas (RR 1.14, 95% CI 0.95 – 1.38) e pós menopausicas (RR 1.11, 95% CI 0.99 – 1.25), assim como não verificaram nenhuma associação entre a carga glicémica e o risco de cancro da mama nas pós menopausicas (RR 1.03, 95% CI 0.94 – 1.12) e pré menopausicas (RR 1.02, 95% CI 0.89– 1.16) [Mulholland HG et al (2008)]. Contrariamente, Wen et al encontraram apenas uma associação positiva significativa entre o consumo elevado de hidratos de carbono e o risco de cancro da mama (RR 2.01 95% CI 1.26-3.19) nas mulheres pré menopausicas, havendo uma associação similar entre a carga glicémica e o risco de cancro da mama nas mulheres pré menopausicas e inexistindo associação significativa entre o índice glicémico e o risco de cancro da mama [Wen W et al (2009)]. Em alguns estudos onde se utilizaram métodos de

determinação da dieta mais fiáveis, verificou-se uma associação positiva entre o cancro da mama e o índice glicémico [Mulholland HG et al (2008)].

O elevado consumo de hidratos de carbono, nomeadamente com alto índice glicémico e carga glicémica, podem levar a hiperglicémias com consequente insulinoresistência e hiperinsulinémia [Wen W et al (2009)]. A hiperinsulinémia crónica pode ser causa de cancro de mama pois é sabido que a insulina aumenta a bioatividade da IGF-I, quer através da estimulação da sua síntese mediada pela hormona de crescimento, quer através da diminuição da produção da IGFBP (IGFBP 1, 2 e 3) [Kaaks R et al (2001)] e tanto a insulina, através dos seus recetores existentes nas células mamárias malignas e benignas [Wen W et al (2009)], como o IGF-1 promovem o desenvolvimento do cancro da mama, através da inibição da apoptose e estimulação da proliferação celular. 90% da IGF I permanece na circulação ligada a IGFBP-3, o que diminui a sua bioatividade pois esta ligação impede a passagem de IGF I pela barreira capilar e consequente atingimento dos tecidos, logo, quanto menor a concentração de IGFBP, promovida pela hiperinsulinémia, maior a quantidade de IGF-1 disponível para ultrapassar a barreira capilar e atingir o tecido mamário. Além disso, a nível dos tecidos, a diminuição dos IGFBP promovida pela hiperinsulinémia, impede que estas proteínas se liguem ao IGF-I, logo haverá um aumento da concentração do IGF-I disponível para se ligar aos seus recetores, com consequente aumento das suas ações, acima referidas. Adicionalmente, alguns estudos in vitro sugerem que a IGFBP-3 pode, independentemente da IGF-I, ligar-se a recetores membranares e estimular a apoptose de células malignas da mama [Kaaks R et al (2001)].

Para além dos mecanismos já referidos, a hiperinsulinémia e o IGF-I estimulam a síntese de hormonas sexuais e inibem a síntese de SHBP, o que aumenta a biodisponibilidade destas hormonas sexuais para os tecidos, com consequente aumento de risco do cancro da mama

[Kaaks R et al (2001)]. Tem sido sugerido que o IGF-1 e os estrogénios atuam sinergicamente, uma vez que o IGF-1, além de atuar nos seus recetores também atua nos recetores de estrogénio, estimulando o crescimento e proliferação celular das células malignas mamárias [Nielsen TJ et al (2005)]. Além disso, alguns estudos sugerem que a possível associação positiva entre a concentração plasmática de IGF-I o risco de cancro da mama é mais relevante nas mulheres pré menopausicas, uma vez que pensa-se que os estrogénios estimulem a ação do IGF-I na mama [Renehan AG et al (2006), Wen W et al (2009)].

Realmente, estudos animais têm mostrado que baixos níveis de IGF-I circulante, atrasam a formação do cancro da mama, quimicamente ou geneticamente induzidos [Renehan AG et al (2006)].

Tendo em conta que a insulinoresistência e a hiperinsulinémia estão aumentadas nos obesos/excesso de peso e que a obesidade está relacionada com a etiologia do cancro da mama, alguns estudos investigaram se relação entre o consumo de hidratos de carbono e o risco de cancro da mama é influenciada pelo excesso de peso/obesidade, sendo que alguns estudos confirmam esta influência, e outros negam [Mulholland HG et al (2008), Wen W et al (2009)].

#### b) Lípidos

A relação entre os lípidos e o cancro da mama tem sido estudada ao longo de décadas, mas a controvérsia permanece [Romieu I et al (2009)]. Grande parte dos estudos caso-controlo e de coorte têm sido inconclusivos quanto esta relação, como o mostrou Boyd et al, em 2003, numa meta análise que reunia todos os estudos caso-controlo e estudos de coorte previamente existentes que tivessem examinado a associação entre o consumo de gordura e o risco de

cancro da mama, tendo concluído que o risco relativo de cancro da mama, comparando as pessoas com maior consumo de total de gordura, com as de menor consumo é de 1.13 (95% CI: 1.03-1.25), sendo este risco relativo ainda maior quando se estuda apenas a associação entre a gordura saturada e o cancro da mama (RR 1.19 95% CI: 1.06 – 1.35). Já no caso dos ácidos gordos monoinsaturados e polinsaturados, não existe associação significativa [Boyd NF et al (2003)]. Outro estudo reforça esta associação, mostrando um risco relativo de cancro da mama de 1.11 (95% CI:1.00-1.24), aquando da comparação entre as mulheres com maior consumo total de gordura e as com menor consumo [Thiébaud AC et al (2007)]. No entanto, outros estudos afirmam não haver associação entre o risco de cancro da mama e o consumo total de gorduras [Gago-Dominguez M et al (2003), Kim EH et al (2006)].

O suporte para uma influência da gordura consumida no cancro da mama provém de estudos animais que têm mostrado que uma dieta rica em gorduras induz a carcinogénese mamária [Romieu I et al (2009)].

Para além do consumo total de gorduras, também tem sido estudada a relação entre o risco de cancro da mama e os diversos tipos de ácidos gordos, sendo os resultados igualmente inconclusivos [Boyd NF et al (2003), Kim EH et al (2006), Thiébaud AC et al (2007)]. Alguns concluem que existe uma associação positiva para os vários tipos, nomeadamente, ácidos gordos saturados, monoinsaturados e polinsaturados [Thiébaud AC et al (2007)], enquanto que, outros afirmam que apenas os ácidos gordos saturados estão associados positivamente ao risco de cancro da mama [Boyd NF et al (2003)] ou que nenhum dos vários tipos de ácidos estão associados [Kim EH et al (2006)].

A associação entre o cancro da mama e o consumo de ácidos gordos polinsaturados tem sido mais estudada do que os restantes ácidos gordos, no entanto, a associação permanece controversa [Boyd NF et al (2003), Kim EH et al (2006), Thiébaud AC et al (2007)]. Uma das

razões apontadas para esta controvérsia é o facto dos estudos efetuados não conseguirem quantificar exatamente o consumo ou de não terem em conta que os ácidos gordos polinsaturados são divididos em dois tipos principais, nomeadamente, os ácidos gordos ómega-3 e ómega-6, os quais parecem ter um efeito oposto, sendo o primeiro protetor e o segundo deletério, no que diz respeito ao desenvolvimento do cancro da mama, como é defendido por Gago-Dominguez quando afirmou que o alto consumo de ácidos gordos ómega-3, diminui o risco de cancro da mama em 26%, em relação ao baixo consumo [Gago-Dominguez M et al (2003)]. Neste mesmo estudo, concluiu-se, também, que apesar de este não ter mostrado uma associação positiva entre os ácidos ómega-6 e o risco de cancro da mama, verificou-se que em mulheres que consomem baixos níveis de ácidos gordos ómega-3, o alto consumo de ácidos gordos ómega-6 aumenta o risco de cancro da mama, sugerindo que o efeito estimulatório dos ácidos gordos ómega-6 na carcinogénese mamária depende dos níveis de ácidos gordos ómega-3 consumidos [Gago-Dominguez M et al (2003)]. Uma das principais fontes de ácidos gordos ómega-3 é o peixe e, realmente, alguns estudos mostram haver uma associação inversa entre o consumo deste e o risco de cancro da mama, nomeadamente, estudos efetuados com Esquimós, cuja alimentação é muita rica em ácidos gordos ómega-3, uma vez que estes consomem grande quantidade de peixe, sendo as suas taxas de cancro da mama baixas [Gago-Dominguez M et al (2003)]. Adicionalmente, a diminuição do consumo de peixe e aumento do consumo de óleos vegetais ricos em ácidos gordos ómega-6, nas mulheres japonesas, nas últimas décadas, têm sido acompanhados de um aumento das taxas de cancro da mama [Larsson et al (2004)]. A suportar esta hipótese, existem estudos animais que mostram que os ácidos gordos ómega-3 inibem tumores mamários quimicamente induzidos em ratos, assim como também inibem o crescimento celular de células cancerígenas humanas em ratos [Gago-Dominguez M et al (2003)]. Apesar de, em estudos animais e in vitro, estar a surgir um aumento da evidência de que os ácidos

ómega-3, presentes no peixe ou óleos de peixe, inibem a carcinogénese, os estudos epidemiológicos de coorte e caso controlo não têm obtido conclusões claras sobre o efeito protetor do consumo de peixe ou ácidos gordos ómega-3, contra o cancro, nomeadamente, o cancro da mama [Larsson et al (2004)]. Também no caso dos ácidos gordos ómega-6, alguns estudos animais têm mostrado que uma dieta rica nestes ácidos gordos, promove a carcinogénese mamária, em ratos expostos a carcinogénese química mamária [Rose DP (1997)].

O mecanismo através do qual os ácidos gordos ómega -3 e 6 exercem o seu efeito oposto no desenvolvimento do cancro da mama não é conhecido. No entanto, existem algumas hipóteses:

**1. Inibição (ácidos ómega-3) e estimulação (ácidos gordos ómega-6) da síntese dos eicosanoides resultantes do metabolismo do ácido araquidónico [Larsson et al (2004)].**

Como já foi referido, dentro dos ácidos gordos polinsaturados existem os ácidos gordos ómega-3 e ómega-6 [Larsson et al (2004)]. Os principais ácidos gordos ómega 3 são o ácido alfa-linolénico e o ácido eicosapentaenóico (EPA) sendo que o último resulta de processos de alongação e dessaturação a partir do primeiro. Relativamente aos ácidos ómega-6, os principais são o ácido linoleico e o ácido araquidónico, sendo que este último resulta de processos de alongação e dessaturação a partir do primeiro [Rose DP (1997)].

Os ácidos gordos polinsaturados estão incorporados nas membranas fosfolipídicas, sendo libertados da membrana a partir da ação das fosfolipases. O ácido araquidónico e EPA libertados da membrana são substratos da cicloxigenase (COX-1 – enzima constitutiva – e COX-2 – enzima induzida), lipoxigenase e citocromo P450 monoxigenase. A partir da

cicloxiogenase obtêm-se prostaglandinas e tromboxanos, enquanto que a partir da lipoxigenase obtêm-se leucotrienos, ácidos gordos hidroxi e lipoxinas, e a partir do citocromo P450 monoxigenase obtêm-se ácidos gordos hidroxi , dihidroxi e epoxi [Larsson et al (2004)]. No entanto, os produtos resultantes da ação destas enzimas, nos dois substratos, EPA e ácido araquidónico, são diferentes, sendo que, por um lado, a partir do ácido araquidónico obtêm-se prostanoides da série 2 (prostaglandinas e tromboxanos) e leucotrienos da serie 4 e, por outro lado, a partir do EPA obtêm-se prostanoides da série 3 e leucotrienos da série 5. Os primeiros, ou seja, os produtos gerados pelo metabolismo do ácido araquidónico, nomeadamente, a PGE2, leucotrieno B4 e tromboxano A2 têm sido associados positivamente à carcinogénese, ao contrário dos produtos derivados do metabolismo dos ácidos ómega-3, nomeadamente do EPA. Por exemplo, a PGE2 tem um efeito antiproliferativo a nível das células do sistema imunitário, nomeadamente, das células B e T, assim como, diminuem a atividade citotóxica das células NK, logo esta imunossupressão pode contribuir para a tumorigénese mamária [Howe LR et al (2001)]. Contrariamente, no caso das células tumorais, promove a sobrevivência celular tumoral, através da estimulação da proliferação celular e inibição da apoptose, sendo encontrada em maiores concentrações nas células tumorais do que em células normais. Adicionalmente, tem-se sugerido que a PGE2 também estimula a angiogénese tumoral. Outro exemplo, o leucotrieno B4, por um lado, aumenta a produção de espécies reativas de oxigénio, aumentando a probabilidade de haver lesão do DNA com consequente iniciação tumoral e, por outro lado, estimula a adesão celular, com consequente aumento do potencial metastático. Também os produtos originados a partir do metabolismo do ácido araquidónico por ação do citocromo p450 têm sido associados a um potencial carcinogénico, através da influência a nível da proliferação celular e apoptose [Larsson et al (2004)].

Estudos animais têm sugerido que o consumo elevado de ácidos gordos ómega-3 diminui o risco de cancro da mama, através da inibição da síntese dos eucosanoídes produzidos a partir

dos ácidos gordos ómega-6 [Rose DP (1997)]. A inibição da produção dos eicosanoides, resultantes do metabolismo do ácido araquidónico, pode ser provocada pelo elevado consumo dos ácidos ómega-3, a três níveis: A) os ácidos gordos ómega-3 competem com o ácido araquidónico pela sua posição na membrana fosfolipídica celular, substituindo-o, com consequente diminuição da proporção do ácido araquidónico em relação aos ácidos ómega-3 na membrana e, uma vez que a escolha do ácido gordo sobre o qual a fosfolipase irá atuar depende desta proporção, esta irá libertar mais ácidos ómega-3 e haverá menos ácido araquidónico disponível para ser substrato da cicloxigenase, lipoxigenase e citocromo p450 monoxigenase, com consequente diminuição dos eicosanoides carcinogénicos derivados do ácido araquidónico e aumento da produção dos derivados do metabolismo da EPA [Rose DP (1997)]. B) Os ácidos gordos ómega-3, além de competirem com os ácidos ómega-6 pelas dessaturases e alongases, também tem uma maior afinidade por estas enzimas, diminuindo assim a produção do ácido araquidónico e, consequentemente, dos seus metabolitos. C) Os ácidos ómega-3, por um lado, inibem a atividade da COX-2 [Larsson et al (2004). e, por outro lado, inibem competitivamente a ação da cicloxigenase sobre o ácido araquidónico, com consequente diminuição da produção dos eicosanoides derivados deste último [Rose DP (1997)]. Tem-se sugerido que os ácidos ómega-3 inibem principalmente a COX-2. Esta, normalmente, não é expressa no tecido mamário, no entanto, são encontrados níveis elevados desta em vários casos de cancro da mama. A expressão da COX-2 parece ser estimulada em resposta a fatores de crescimento, promotores tumorais e ácidos gordos ómega-6 [Howe LR et al (2001)]. Estudos animais têm mostrado que os ácidos ómega-6, ao contrário dos ómega-3, aumentam a expressão da COX-2, assim como a COX-1, esta de um modo menos acentuado [Larsson et al (2004)], promovendo a carcinogénese mamária e proliferação celular tumoral através do aumento da síntese dos produtos resultantes do metabolismo do ácido araquidónico pela cicloxigenase e lipoxigenase [Gago-Dominguez M et al (2003)]. A COX-2 parece,

realmente, ter influência na etiologia do cancro da mama, visto vários estudos animais terem mostrado que inibidores seletivos da COX-2, assim como inibidores não seletivos, diminuem a incidência, multiplicidade e volume do cancro da mama [Howe LR et al (2001)].

## **2. Regulação da expressão dos genes**

Verificou-se que o tratamento com ácidos gordos omega-3 (EPA e DHA), em células tumorais da mama, pode aumentar a expressão de mRNA dos genes BRCA1 e BRCA2, dois importantes genes supressores tumorais, enquanto que, nenhuma variação foi verificada com o tratamento com ácidos gordos ómega-6. Já no caso das células normais da mama, tratadas com ácidos gordos polinsaturados, não se verificou nenhuma variação na expressão do mRNA dos genes BRCA1 e BRCA2. Todavia, no que concerne ao nível de proteínas codificadas pelos genes BRCA1 e BRCA2, não se verificou nenhuma alteração, tanto nas células mamárias tumorais como normais. Posto isto, sugere-se a presença de uma possível regulação transcricional ou pós-transcricional do BRCA1 e BRCA2, após o tratamento com ácidos gordos polinsaturados ómega-3, nas células tumorais mamárias, que, por um lado, induz o aumento da expressão do mRNA do genes BRCA1 e BRCA2, mas por outro, impede que este aumento de expressão se traduza no aumento das proteínas [Bernard-Gallon DJ et al (2002)].

## **3. Diminuição da produção de radicais livres e espécies reativas de oxigénio**

Estudos animais mostraram que os genes que codificam algumas enzimas antioxidantes, como por exemplo, a glutathione e a superóxido dismutase, estão estimulados em ratos com dieta rica em óleo de peixe, o que sugere que os ácidos ómega-3 têm um efeito protetor contra a produção de espécies reativas de oxigénio, podendo inibir, deste modo, a iniciação tumoral, apesar de ainda não existirem estudos neste domínio relativos ao cancro da mama. Além

disso, sugere-se que a inflamação aumente a produção de radicais livres e espécies reativas de oxigénio, logo, por um lado, os ácidos ómega-3 ao inibirem a inflamação poderão diminuir a produção destes últimos, inibindo o desenvolvimento tumoral, enquanto que os ácidos ómega-6 estimulam a inflamação, aumentando a produção das espécies reativas de oxigénio e radicais livres, com consequente estimulação do desenvolvimento tumoral [Larsson et al (2004)].

#### **4. Alteração do metabolismo dos estrogénios**

Como é conhecido, concentrações elevadas de estrogénios promovem a proliferação de tecidos sensíveis aos estrogénios, com consequente aumento do risco de cancro hormonodependentes, nomeadamente, cancro da mama [Larsson et al (2004), Thiébaud AC et al (2007)]. Tem sido mostrado que a prostaglandina E2, produto do metabolismo do ácido araquidónico, estimula a atividade da aromatase P450, enzima responsável pela produção de estrogénios. Inversamente, a prostaglandina E3, produto do metabolismo da EPA, não ativa a aromatase P450. Logo, espera-se que um aumento do consumo de EPA ou do seu precursor, ácido linolénico provoque um aumento da produção de prostaglandina E3 e uma diminuição da produção da prostaglandina E2, com consequente diminuição da produção de estrogénios e, portanto, diminuição do estímulo celular proliferativo mamário mediado pelos estrogénios[Larsson et al (2004)].

#### **5. Aumento da sensibilidade à insulina**

Outros mecanismos, menos estudados, através dos quais os ácidos gordos ómega-3 podem modular a carcinogénese mamária envolvem o efeito na sensibilidade à insulina, pois estudos efetuados em ratos têm mostrado que o EPA aumenta a sensibilidade à insulina, tendo sido

propostos a PPAR alfa e PPAR gama, como possíveis mediadores deste aumento de sensibilidade [Larsson et al (2004)].

#### **6. Estimulação da angiogénese pela COX-1 e COX-2**

Recentemente, tem surgido cada vez mais evidência de que tanto a COX-2 como a COX-1 estão envolvidas na angiogénese, como tem sido mostrado em vários estudos animais e in vitro, onde se verifica que a administração de antiinflamatórios não esteroides ou inibidores selectivos da COX-2 diminui a angiogénese. Aparentemente, a COX-2 está envolvida na produção de fatores pró angiogénicos, como por exemplo, o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), porém não se conhecem os mecanismos subjacentes [Howe LR et al (2001)].

### **B - Micronutrientes**

#### a) Fibras

O consumo de fibras tem sido associado a uma diminuição do risco de cancro da mama, sendo que, vários estudos têm sido realizados para clarificar esta relação, no entanto, os resultados tem sido inconsistentes [Cade JE et al (2007); Park Y et al (2009); Wen W et al (2009)]. Segundo Cade JE et al, existe uma relação inversa significativa entre o cancro da mama e o consumo de fibras, nas mulheres pré menopausicas, sendo que, as mulheres pré menopausicas, com maior consumo de fibras tem um RR de 0.48 (95% CI: 0.24–0.96) em relação às com menor consumo, enquanto que nas mulheres pós menopausicas não foi encontrada nenhuma associação significativa [Cade JE et al (2007)]. Já ParK et al. apesar de concordarem com a relação inversa entre o consumo de fibras e cancro da mama, mostrando

um RR de 0.87 (95% CI: 0.77-0.98), acrescenta que esta relação também ocorre nas mulheres pós menopausicas [Park Y et al (2009)]. Por outro lado, outro estudo, afirma não haver associação significativa entre o consumo de fibras e o risco de cancro da mama (RR: 1.09 95% CI: 0.84-1.40), independentemente do estado menopausico [Wen W et al (2009)].

Alguns autores atribuem a controvérsia existente ao facto de muitos estudos não terem em conta se o cancro da mama tem recetores hormonais positivos ou negativos, existindo poucos estudos que focam este item, como por exemplo, Park et al que afirmam haver uma relação inversa mais forte entre o consumo de fibras e os tumores da mama com recetores hormonais negativos (RR: 0.56 95% CI: 0.35, 0.90) do que com os tumores da mama com recetores hormonais positivos (RR: 0.95 95% CI: 0.76, 1.20), acrescentando haver necessidade de mais estudos [Park Y et al(2009)].

Para além da variável denotada anteriormente, também a fonte alimentar das fibras parece ter relevância visto alguns estudos afirmarem que apenas certas fontes de fibras reduzem o risco de cancro, como por exemplo, Cade JE et al que afirmam haver um efeito protetor contra o cancro da mama por parte das fibras provenientes dos cereais, principalmente, e da fruta [Cade JE (2007)], porém, Park et al afirmam haver uma relação inversa apenas no caso de fibras provenientes de frutas [Park Y et al (2009)].

Existem três hipóteses propostas para os mecanismos através dos quais as fibras podem diminuir o risco de cancro da mama:

a) Redução da circulação enterohepática dos estrogénios, por um lado, através da ligação das fibras aos estrogénios não conjugados, impedindo que estes sejam absorvidos no intestino e, por outro lado, através da alteração da flora intestinal ao estimularem a presença de bactérias com baixa atividade P-glucoronidase com consequente aumento da conjugação entre os

estrogénios e ácido glucorónico que leva à diminuição da absorção de estrogénios no intestino. Portanto, há um aumento da excreção fecal de estrogénios, diminuição da excreção urinária e redução dos níveis plasmáticos de estrogénios [Gerber M (1996)]. Realmente, alguns estudos têm afirmado que a dieta rica em fibra está associada a uma diminuição dos níveis plasmáticos de hormonas sexuais [Wang C. e tal (2005);]. Esta diminuição de hormonas sexuais, nomeadamente estrogénios, tem como consequência um menor risco de cancro da mama [Key T et al (2002)].

b) Inibição da insulinoresistência e hiperinsulinémia com consequente diminuição da biodisponibilidade do IGF-I e síntese dos estrogénios [Gerber M (1996); Park Y et al (2009)].

Em relação ao tipo de fibra, solúvel ou insolúvel, que afeta o risco de cancro da mama também não há consenso, havendo estudos que dizem que apenas as fibras solúveis estão inversamente associadas ao risco de cancro da mama [Park Y et al (2009)], enquanto que, outros estudos afirmam que a junção de fibras solúveis (psílio) e insolúveis (farelo de trigo) em proporções semelhantes é mais eficaz na inibição dos tumores mamários induzidos quimicamente em ratos, do que apenas um dos tipos de fibras, uma vez que o psílio é o melhor supressor da atividade P-D-Glucuronidase e o farelo de trigo é um eficiente capturador dos estrogénios não conjugados [Gerber M (1996)].

A inconsistência dos estudos existentes sobre a dieta rica em fibra pode dever-se à necessidade de haver uma combinação de nutrientes importantes como vitaminas antioxidantes ou baixo índice glicémico induzido pelos hidratos de carbono [Cade JE et al (2007)].

#### b) Vitamina D

A vitamina D pode ser obtida, através do consumo de alimentos ricos em vitamina D (produtos láteos, peixes gordos, ovos) e do consumo de suplementos vitamínicos, no entanto, a maior fonte de vitamina D provém da radiação ultravioleta, que transforma o 7-deidrocolesterol em vitamina D, na pele [Lin JE e tal (2007)]. Esta é depois convertida em 25- hidroxicolecalciferol (25(OH)D) no fígado e, posteriormente, sofre uma conversão em 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25(OH)2D) - a forma ativa da vitamina D – primariamente no rim, mas também no tecido mamário. A (1,25(OH)2D) vai ligar-se aos recetores da vitamina (VDR), existentes em vários sítios, nomeadamente nas células mamárias normais e neoplásicas. Estudos laboratoriais têm demonstrado que esta ligação anterior provoca um efeito potenciador da diferenciação, antiproliferativo, inibidor do crescimento e indutor da apoptose das células malignas. Além disso, estudos animais constataram que em ratos em que se administraram carcinogenios mamários, a incidência de cancro da mama foi maior naqueles que tinham deficiência de VDR [Levi F et al (2001)]. Têm sido identificados polimorfismos do VDR e, estes têm sido associados a um aumento do risco de cancro da mama. Outros estudos animais mostraram que ratos com uma dieta pobre em vitamina D desenvolvem mais tumores mamários experimentais do que os ratos com uma dieta adequada em vitamina D [Lin JE e tal (2007)].

Portanto, estes estudo sugerem que se houver uma diminuição da concentração de 25(OH)D e, conseqüentemente da 1,25(OH)2D, ou alguma alteração dos VDR, haverá um aumento do risco de cancro da mama [Levi F et al (2001)].

Vários estudos epidemiológicos humanos defendem uma associação inversa entre o consumo de vitamina D e o risco de cancro da mama, nomeadamente, um que conclui que o consumo aumentado de vitamina D está moderadamente associado a uma diminuição do risco de cancro da mama na mulher pré menopausica. Esta relação inversa não se verificou nas

mulheres pós menopausicas. Além disso, em termos de características tumorais, os níveis de vitamina D associam-se inversamente aos tumores mamários com recetores de estrogénio ou de progesterona positivos, nas mulheres pré menopausicas [Lin JE et al (2007)].

Já outro estudo afirma que um consumo de vitamina D maior do que 800 IU/dia, como por exemplo, através de suplementos, parece estar associado a uma pequena redução de risco de cancro da mama entre as mulheres pós menopausicas, em relação às que consomem menos de 400IU/dia, sendo a associação mais forte entre mulheres com tumores com recetores de estrogénio negativos ou progesterona negativos [Robien K et al (2007)].

Porém há que ter algum cuidado na interpretação destes estudos, pois estes, assim como muitos outros, determinam o consumo de vitamina D a partir de inquéritos efetuados aos participantes sobre os alimentos e suplementos consumidos, sem terem em conta a exposição solar, a maior fonte de vitamina D, responsável por 90% da vitamina D corporal [Lin JE e tal (2007), Robien K et al (2007)]. Aliás, estudos ecológicos mostram que a concentração de vitamina D aumenta com a redução das latitudes, assim como a incidência de cancro da mama diminui, no entanto os resultados não são consistentes [Levi F et al (2001)].

Recentemente, soube-se que a concentração plasmática do 25- hidroxicolecalciferol é o melhor indicador do consumo de vitamina D e da vitamina D formada pela exposição solar [Bertone-Johnson ER et al (2005), Lin JE e tal (2007)], sendo o metabolito predominante da vitamina D uma vez que tem um semivida maior – 2 a 3 semanas - e não é tão rigorosamente controlada como a 1,25(OH)2D [Levi F et al (2001)]. Já a 1,25(OH)2D tem uma semivida curta e é rigorosamente controlada pelos rins, de modo a manter as concentrações requeridas de cálcio extracelular e, portanto, mantém níveis plasmáticos que não refletem o status da vitamina D, logo é um pobre preditor de cancro da mama [Levi F et al (2001), Bertone-Johnson ER et al (2005)]. Posto isto, vários estudos começaram a estabelecer a relação entre

os níveis de 25 – hidroxivitamina D no plasma e o risco de cancro da mama, como por exemplo, [Bertone-Johnson ER et al (2005)] que afirma que há uma redução moderada do risco de cancro da mama nas mulheres com maiores níveis plasmáticos de 25 – hidroxicolecalciferol. Uma meta-análise elaborada em 2007 concluiu que em mulheres cujos níveis plasmáticos de 25(OH)D são de 52ng/ml, existe uma diminuição do risco de cancro da mama em 50 % em relação às mulheres com níveis plasmáticos inferiores a 13 ng/ml. Este nível plasmático corresponde a 4000 IU/ dia de consumo de vitamina D, que excede o limite máximo de consumo (2000 IU/dia) recomendado pela National Academy of Sciences, contudo tem havido propostas para alterar este limite máximo para 4000 IU/dia [Garland CF et al (2007)]. Outra metanálise avaliou estudos epidemiológicos relativos a relação entre os níveis plasmáticos de 25(OH)D e o risco de cancro da mama, chegando à conclusão de que, enquanto, os estudos caso controlo sugerem uma associação inversa, já os estudos prospetivos não sugerem nenhuma associação estatisticamente significativa. Em suma, mais estudos são necessários para estabelecer a relação entre a vitamina D e o risco de cancro da mama e clarificar se existe algum período da vida em que esta exposição é mais relevante [Levi F et al (2001)].

A falta de consenso acerca da relação entre o cancro da mama e a vitamina D pode dever-se a várias razões, nomeadamente, estudos que não tem em conta o uso de suplementos vitamínicos ou a exposição solar [Levi F et al (2001)].

### c) Vitamina A

A vitamina A é um antioxidante lipossolúvel que aparece na natureza sob duas formas: a vitamina A (ou retinol) proveniente de fonte animal e a provitamina A (carotenoides)

provenientes de fonte vegetal, sendo que esta última origina a vitamina A (ou retinol) a nível do epitélio intestinal. Os carotenoides têm poder antioxidante, logo protegem as células das espécies reativas de oxigénio impedindo, assim, a danificação do DNA [Willett WC (2001)]. Além disso, o retinol regula a diferenciação e crescimento celular e pode prevenir a emergência de células com o fenótipo maligno [Willett WC (2001)], mas não tem poder antioxidante [Tamimi RM et al (2005)].

Realmente, estudos *in vitro* mostram que os carotenoides e o retinol inibem o crescimento e proliferação de células malignas da mama com recetores de estrogénio negativos ou positivos [Prakash P (2001), Tamimi RM et al (2005)].

Num estudo prospetivo desenvolvido por Tamimi et al, onde examinaram a relação entre os níveis de oito micronutrientes plasmáticos e o cancro da mama, verificou-se uma associação significativa inversa para altos níveis de alfa-caroteno (OR=0.64 95% CI, 0.47-0.48), beta-caroteno (OR=0.73 95% CI, 0.53-1.02), luteína /zeaxantina (OR=0.74 95% CI, 0.55-1.01) e carotenoides totais (OR=0.76 95% CI, 0.55-1.05), sugerindo assim que altos níveis plasmáticos de carotenoides estão associados a uma diminuição do risco de cancro da mama [Tamimi RM et al (2005)].

Além deste estudo, outro mostrou que baixos níveis plasmáticos de vitamina A provenientes de amostras de sangue colhidas antes do diagnóstico estão associadas a um risco duas vezes maior de cancro da mama [Michels KB et al (2007)].

Porém outros estudos mostram não haver uma associação significativa entre os níveis plasmáticos de retinol e carotenoides e o risco de cancro da mama nas mulheres [Epplein M et al (2009)].

Em suma, apesar de teoricamente a vitamina A ter potencialidades para prevenir o cancro da mama e dos estudos sugerirem um efeito protetor, ainda não existe evidência consistente [Michels KB et al (2007)].

d) Vitamina E

A vitamina E (tocoferóis e tocotrienóis) é um antioxidante lipossolúvel que constitui, juntamente com outros antioxidantes, a defesa primária do organismo contra a danificação oxidativa celular (peroxidação lipídica, desnaturação das proteínas e danificação dos ácidos nucleicos), nomeadamente no tecido mamário, provocada pelas espécies reativas do oxigénio endógenas (provenientes do metabolismo) ou exógenas (tabaco, poluentes). Posto isto, postula-se que, a vitamina E ao inibir a danificação oxidativa celular, impede a iniciação ou promoção tumoral, nomeadamente mamária, agindo como um agente quimiopreventivo. Além disso, potencia a resposta imunológica e reduz os nitritos, inibindo a formação de carcinogénios como nitrosaminas e nitrosamidas [Kimmick GG et al (1997)].

Para além do efeito a nível da iniciação tumoral, estudos in vitro com células tumorais malignas mamárias, sugerem que a vitamina E, nomeadamente o alfa-tocoferol, reduz em 95 % a proliferação das mesmas, impedindo assim a sua progressão [Kimmick GG et al (1997)].

A evidência de que o consumo de vitamina E pode diminuir o risco de cancro da mama é forte, tanto a nível teórico como a nível de estudos animais, no entanto, os estudos epidemiológicos humanos continuam inconsistentes [Kimmick GG et al (1997)]. Segundo um estudo caso-controlo efetuado por Singh et al, existe uma relação inversa forte entre o risco de cancro da mama e a vitamina E, com uma redução de 77% no risco de cancro da mama por cada aumento de uma unidade de vitamina E [Singh P et al (2005)]. Alguns estudos reportam

que baixos níveis plasmáticos de vitamina E estão significativamente associados a um maior risco de cancro da mama. A média do nível de vitamina E nos casos e controlos foi 4.7mg/l e 6.0mg/l, respetivamente, sendo o risco de cancro da mama, nas mulheres com menores níveis plasmáticos de vitamina E, 5 vezes maior do que nas mulheres com maiores níveis plasmáticos [Wald NJ et al (1988)].

No entanto, na maioria dos estudos prospetivos, não existe uma associação significativa, ou esta é nula, entre vitamina E e o cancro da mama. [Nagel G et al (2010)].

A interação entre os diversos constituintes alimentares parece ter alguma relevância, visto que, em estudos animais, nomeadamente em ratos onde se induziu quimicamente o cancro da mama, verificou-se que o consumo baixo de vitamina E, em ratos com alimentação rica em gorduras, aumenta a incidência de cancro da mama, porém, em ratos com alimentação pobre em gorduras, nenhum efeito foi notado na incidência do cancro da mama. Apesar de se estudar muitas vezes os antioxidantes em separado, a verdade é que os antioxidantes interagem e a capacidade antioxidante geral do organismo é provavelmente mais importante do que o nível de cada um dos nutrientes. Esta ideia é suportada por dois conhecimentos: existência de interação bioquímica entre o selénio e a vitamina E e a existência de estudos animais em que se verificou que em ratos privados do selénio (antioxidante) e com alto consumo de vitamina E, esta não preveniu os tumores mamários e vice-versa [Kimmick GG et al (1997)].

Perante a hipótese colocada de que a interação entre os diferentes antioxidantes e fibras seria mais importante do que o efeito individual de cada nutriente, foram realizados vários estudos com o intuito investigar a relação entre o cancro da mama e alimentos que reúnem estes nutrientes, nomeadamente, os frutos e vegetais, no entanto, os resultados têm sido inconsistentes [Smith-Warner SA et al (2001), Van Gils CH et al (2005)].

e) Fitoestrogenios

Os fitoestrogenios são compostos polifenóis com origem em plantas, que são divididos em quatro principais grupos: isoflavonas (genisteína, daidzeína, biochanina A), lignans (enterolactona e enterodiol), coumestans (coumestrol) e estilbenos (resveratrol). Podem ser encontrados em frutos e vegetais (lignans), produtos de soja (isoflavonas) ou nos amendoins e vinho vermelho (estilbenos) [Limer JL et al (2004)].

Um dos aspetos a favor do efeito protetor dos fitoestrogenios, no cancro da mama, resulta da existência de estudos que mostram que na Ásia, onde o consumo de fitoestrogenios é muito maior do que no mundo ocidental, a incidência de cancro da mama e a concentração de estrogénios plasmáticos é muito menor do que no Ocidente e, para além disso, a segunda ou terceira geração das mulheres que migraram da Ásia para o Ocidente, tem um risco de cancro da mama semelhante aos das mulheres naturais do mundo Ocidental, sugerindo que o meio, como por exemplo, os fitoestrogenios, podem ser importantes na génese do cancro da mama [Limer JL et al (2004), Mense SM et al (2008)]. Atualmente, os estudos são contraditórios quanto ao papel protetor ou deletério dos fitoestrogenios em relação ao cancro da mama, sendo os estudos inconclusivos relativamente à associação entre o consumo de fitoestrogenios e o risco de cancro da mama [Horn-Ross PL et al (2001), Limer JL et al (2004), Mense SM et al (2008)], Messina M et al (2009)].

Todos os fitoestrogenios têm uma estrutura semelhante à hormona esteroide 17 $\beta$ -oestradiol do mamífero, com ambos a apresentar grupos hidroxilo e um anel fenólico necessários para se ligarem aos recetores de estrogénio alfa e beta [Limer JL et al (2004)]. Portanto, uma vez que os fitoestrogenios são similares aos estrogénios, também irão ligar-se

aos seus recetores alfa e beta, no entanto, os fitoestrogenios têm uma menor afinidade que os estrogénios. Além disso, a afinidade dos fitoestrogenios parece ser maior para os recetores beta, cujo efeito parece ser o oposto aos dos recetores alfa, inibindo o crescimento e proliferação celular do tecido mamário e, portanto, o resultado da ligação seria uma diminuição da proliferação e crescimento celular, no entanto, existem estudos contraditórios em que os fitoestrogenios estimulam a proliferação e crescimento celular do tecido mamário normal ou maligno através, quer da ligação as recetores alfa, quer da ligação aos recetores beta, uma vez que a sua ação protetora ou deletéria dependerá da concentração de fitoestrogenios [Mense SM et al (2008)].

Além deste mecanismo, tem-se sugerido que os fitoestrogenios inibem as enzimas envolvidas na síntese dos estrogénios, nomeadamente a citocromoP450 19 aromatase (cyp19) e 17B-hidroxiesteroide desidrogenase, com consequente diminuição dos níveis de estrogénios plasmáticos. Sugere-se também que haja um aumento da duração dos ciclos menstruais com consequente diminuição do número de ciclos menstruais ao longo da vida e, logo, uma diminuição da exposição de estrogénios ao tecido mamário [Mense SM et al (2008)].

Outro mecanismo de atuação sugerido para os fitoestrogenios, mas menos estudado, consiste na inibição da expressão e atividade das duas principais enzimas envolvidas no metabolismo dos estrogénios, através da interferência com o fator de transcrição (AhR) responsável pela expressão destas enzimas, com consequente alteração da via de metabolização dos estrogénios, nomeadamente com uma diminuição dos metabolitos genotoxicos dos estrogénios [Mense SM et al (2008)] e aumento de metabolitos anticancerigenos como o 2-hidroxiestrone [Limer JL et al (2004)].

Para além destes mecanismos hormonodependentes, sugere-se que os fitoestrogenios possam diminuir o risco de cancro da mama através de mecanismos hormonoindépendentes,

menos estudados, nomeadamente através da estimulação da apoptose por aumento de proteínas pró apoptóticas como a Bax e p53 ou através da inibição da proteína tirosina cinase, que está envolvida em muitas vias de crescimento e proliferação celular. No entanto os níveis plasmáticos requeridos para o efeito pró apoptótico são elevados e difíceis de atingir [Limer JL et al (2004)].

Estudos têm sugerido que o efeito protetor dos fitoestrogénios em relação ao cancro da mama depende da ingestão destes na adolescência [Limer JL et al (2004)], uma vez que o desenvolvimento mamário ocorre principalmente durante a adolescência e, portanto, sugere-se que será a altura em que o tecido mamário estará mais suscetível aos carcinogénios [Shu XO et al (2001)]. Shu et al estudaram a relação entre o risco de cancro da mama na vida adulta e o consumo de produtos alimentares de soja durante a adolescência, tendo concluído que existe uma relação inversa, com OR de 0.51 (95% CI, 0.40 – 0.65) para as adolescentes com maior consumo, em relação às com menor consumo, após ajustamento para o consumo atual de produtos alimentares de soja. No entanto, ainda existem poucos estudos epidemiológicos a estudarem esta relação uma vez que é difícil que as mulheres em idade adulta se lembrem da quantidade de alimentos consumidos na adolescência [Shu XO et al (2001)]. Em estudos efetuados em ratos adolescentes, a administração de fitoestrogénios diminuiu a incidência de cancro da mama induzido quimicamente, assim como aumentou o tempo de latência, sendo que os tumores resultantes eram mais diferenciados [Limer JL et al (2004)]. Pensa-se que a exposição de fitoestrogénios na adolescência favoreça a maturação do tecido mamário [Mense SM et al (2008)].

## **C - Alimentos**

a) Carne vermelha

A relação entre o consumo de carne e o cancro da mama tem sido objeto de várias investigações epidemiológicas, no entanto ainda não há consenso científico sobre se realmente a carne vermelha aumenta o risco do cancro da mama. Esta hipótese tem ganho peso perante as altas taxas de cancro da mama em países ocidentais, onde o consumo de carne vermelha é alto [Linos E et al (2009)].

Pala et al apresentaram resultados obtidos a partir de dados da European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) que demonstraram não haver uma associação significativa entre a carne vermelha e o risco de cancro da mama, visto que comparando as mulheres com maior consumo de carne vermelha com as com menor consumo, o risco relativo de cancro da mama é de 1.06 (95% CI 0.98 - 1.14) [Pala V et al (2009)]. Estes dados são concordantes com os apresentados em 2007 pela World Cancer Research Fund [World cancer research fund (2007)] e pelo estudo realizado por Kabat et al que reforçam não haver associação entre o consumo de carne vermelha e o risco de cancro da mama [Kabat GC et al (2009)].

No entanto, a associação positiva entre o consumo de carne vermelha e o risco de cancro da mama é defendida por alguns estudos [Linos E et al (2008), Fu Z et al (2011)].

Tendo em conta a hipótese da carcinogénese mamária poder ser induzida pelas aminas heterocíclicas e os hidrocarbonetos policíclicos, produzidas durante a alta temperatura da confeção alimentar, como por exemplo, no caso dos grelhados e fritos, vários estudos foram feitos avaliando a relação entre o risco de cancro da mama e a confeção alimentar em altas temperaturas, sendo que em alguns estudos não houve associação [Kabat GC et al (2009)] e noutros houve [Pala V et al (2009)]. Também tem sido estudada a relação entre a carne

vermelha bem passada e o risco de cancro da mama, no entanto, os resultados têm sido também inconclusivos ([Kabat GC et al (2009)], Fu Z et al (2011)).

A carcinogénese mamária provavelmente desenvolve-se ao longo de décadas, o que implica que os estudos de coorte necessitem de ter longa duração para permitir avaliar várias vezes o consumo de carne e assim identificar melhor o seu nível de consumo. Acontece que, existem poucos estudos com estas características, podendo ser esta a razão da controvérsia entre a relação do cancro da mama e o consumo de carne vermelha [Linós E et al (2009)]. Além disso, Linós et al colocaram a hipótese de que esta controvérsia poderá dever-se à raridade de estudos que têm em consideração os hábitos alimentares da adolescência, acrescentando que as exposições entre menarca e a primeira gravidez podem ser extremamente importantes na determinação do risco de cancro da mama uma vez que o tecido mamário desenvolve-se durante a puberdade mas não sofre formação lobulveolar e diferenciação terminal até ao início da gravidez, em preparação para a lactação. Estudos animais suportam a teoria de que existe uma janela de susceptibilidade aumentada para a carcinogénese mamária na idade jovem da mulher [Linós E et al (2008)].

Realmente, existem várias evidências epidemiológicas nos humanos que suportam a ideia de que existe uma maior suscetibilidade para a carcinogénese mamária durante a idade jovem da mulher. Por exemplo, um aumento marcado no risco de cancro da mama foi verificado nas mulheres com menos de 20 anos que sobreviveram à Bomba de Hiroshima e Nagasaki, enquanto que, não se verificou nenhum aumento do risco de cancro da mama, nas mulheres com mais de 35 anos, na altura da bomba [Land CE (1995), Land CE et al (2003)].

Perante esta hipótese, Linós et al, publicaram, em 2008, um estudo prospetivo que tem em conta os hábitos alimentares da adolescência, cuja conclusão é de que o consumo elevado de carne vermelha na adolescência pode aumentar o risco de cancro da mama na pré menopausa.

Neste estudo, mostrou-se que, em comparação com as mulheres com menor consumo de carne vermelha durante a adolescência, as mulheres com maior consumo de carne vermelha têm um risco 34% maior de desenvolver cancro da mama na pré menopausa, havendo uma associação linear significativa para cada aumento adicional de 100g no consumo diário de carne vermelha (RR: 1.20 95% CI 1.00-1.43). Existem ainda poucos estudos que têm em conta a alimentação na adolescência, devido aos viéses que esta informação pode acarretar, pois os participantes têm que ceder informação acerca dos hábitos alimentares que tinham há 30-40 anos antes do inquérito e, portanto, a interpretação destes casos deve ser feita com alguma reserva [Linus E et al (2008)].

Outra variável de confundimento consiste na negatividade ou positividade dos recetores do cancro da mama. Recentemente, têm aparecido cada vez mais estudos epidemiológicos, embora poucos, a estudar a relação entre o consumo de carne vermelha e o risco de cancro da mama, tendo em conta a positividade ou negatividade dos recetores hormonais. Linus et al afirmam haver uma associação positiva no caso dos tumores com recetores hormonais positivos (RR: 1.36 95% CI 1.08-1.70), enquanto que, no caso dos tumores com recetores hormonais negativos, a associação é nula (RR: 0.99 95% CI 0.61-1.61) [Linus E et al (2008)]. Porém, Larsson et al afirmam haver uma associação mais forte entre o consumo de carne vermelha e os tumores com ambos os recetores hormonais negativo (RR 1.12; 95 % CI 0.70, 1.79) do que entre a carne vermelha e os tumores com recetores hormonais positivos (RR 1.10; 95 % CI 0.90-1.34) [Larsson SC et al (2009)].

Vários mecanismos biológicos têm sido propostos, embora não confirmados nos estudos humanos, no sentido de explicar como a carne vermelha pode induzir a carcinogénese mamária:

1. As aminas heterocíclicas e hidrocarbonetos poliaromáticos formados durante a confeção da carne vermelha, a altas temperaturas, podem atuar como carcinogénios mamários [Linos E et al (2008), Linos E et al (2009), Kabat GC et al (2009)]. Ambos induzem a carcinogénese mamária em estudos animais [Kabat GC et al (2009)]. Além da temperatura, a produção destes carcinogénios também depende da duração da confeção. Entre os diferentes países, existe uma diferença no risco de cancro da mama atribuído ao consumo de carne vermelha, o que pode ser explicado pela maior ou menor tendência dos países para confeccionarem a carne vermelha em altas temperaturas, sendo que estudos tem mostrado que o risco de cancro da mama está associado positivamente ao consumo de carne vermelha, nos países onde a confeção da carne vermelha é feita em altas temperaturas [Linos E et al (2009)].

Estudos têm demonstrado que os ratos alimentados com dieta rica em HCA, desenvolvem cancro da mama. As lesões mostram alterações em genes, nomeadamente o Ha-ras, tendo-se sugerido que estas alterações possam dever-se ao seguinte mecanismo: os HCA são oxidados a derivados hidroxiamino, através da ação da citocromo P450, que posteriormente, são convertidos a formas esterificadas, pela acetiltransferase e sulfotransferase. Estes irão produzir “DNA adducts”, ou seja, ligações covalentes entre o carcinogénio e o DNA, através da formação de ligações N-C nas bases da guanina. No entanto, tem sido sugerido que o risco de cancro depende do polimorfismo genético da enzima acetiltransferase, sendo este risco maior quando as enzimas são rápidas acetiladoras [Sugimura T et al (2004)].

A ingestão destas aminas heterocíclicas e hidrocarbonetos poliaromáticos pode ser reduzida ao evitar-se confeções alimentares prolongadas e a altas temperaturas, como no caso dos fritos. Além disso, deve-se retirar as partes carbonizadas dos alimentos,

nomeadamente, quando se realiza grelhados. Por fim, o uso do microondas é uma boa alternativa [Sugimura T et al (2004)].

2. As altas concentrações de ferro na carne vermelha podem promover a carcinogénese mamária [Linos E et al (2009)]. Tem sido sugerido que o ferro pode contribuir para a etiologia do cancro da mama através das vias do stress-oxidativo, pois sabe-se que o ferro é um catalisador das reações autoxidantes ou Fenton/Haber-Weiss, que levam à formação de espécies reativas de oxigénio e peroxidação lipídica, assim como os seus produtos, que originam aldeídos mutagénicos, como 4-hidroxinonal. O ferro, juntamente com elevadas concentrações de estrogénios na mama, pode catalisar ciclos de oxidação-redução dos metabolitos dos catecol-estrogenios (quinone e semiquinone), com consequente produção de espécies reativas de oxigénio que contribuem para a carcinogénese induzida pelos estrogénios, uma vez que estas espécies reativas de oxigénio irão provocar danos no DNA. Além disso, é sabido que as ROS ativam a via da proteína cinase, a via AP-1 e a via do fator nuclear-kB, ou seja, vias envolvidas não só na transformação celular, mas também, na proliferação e crescimento celular [Huang X (2008)]. Existem alguns estudos caso-controlo que suportam a ideia de que a mutação no gene HFE, responsável pela Hemacromatose Hereditária, existe em maior percentagem entre os pacientes com cancro da mama [Linos E et al (2008)].
3. As hormonas exógenas promotoras do crescimento, administradas no gado, para aumentar a massa muscular e a produção de leite, podem passar para os consumidores de carne vermelha e estimular o cancro da mama hormono sensível. [Linos E et al (2008), Linos E et al (2009)].
4. Ácidos gordos, nomeadamente saturados, presentes na carne vermelha, podem promover a carcinogénese mamária [Linos E et al (2008), Zheng W e tal (2009)].

Apesar da inconsistência dos resultados entre o risco de cancro da mama e a carne vermelha, há que ter em conta que existem várias causas, já mencionadas, para esta controvérsia e que existem boas razões para o baixo consumo de carne vermelha, visto esta provocar efeitos nocivos na doença cardiovascular, Diabetes Mellitus tipo 2 e cancro colorectal [Linós E et al (2009), Fu Z et al (2011)].

#### b) Álcool

O álcool é um fator de risco estabelecido para o cancro da mama [Hamajima N et al (2002), Tan DJ et al (2006), Deandrea S et al (2008), Beasley JM et al (2010)] que, ao contrário de outros fatores de risco, como a idade e história familiar de cancro da mama, é modificável [Tan DJ et al (2006)]. Foi estimado que, de todos os casos de cancro da mama existentes na Europa, em 2002, 7,7% eram atribuíveis ao consumo de álcool [Boyle P et al (2009)].

Vários estudos têm reforçado esta associação causal entre o álcool e cancro da mama, nomeadamente, uma metanálise de 53 estudos epidemiológicos que concluiu, por um lado, que o risco relativo de cancro da mama aumenta 7.1% por cada aumento 10g de álcool no consumo diário e, por outro lado, que em comparação com as mulheres que nunca consumiram álcool, o risco relativo de cancro da mama é 1.32 (95% CI 1.19 – 1.45) para um consumo de álcool de 35 – 44 g por dia e 1.46 (95% CI 1.33 – 1.61) para um consumo de álcool  $\geq 45$  g por dia [Hamajima N et al (2002)]. Também Beasley et al afirmam que, em comparação com as mulheres que não consomem álcool, as que consomem têm um risco de cancro da mama aumentado em 25 %. Embora a magnitude do risco varie entre os vários estudos, sabe-se que existe uma relação dose-resposta, ou seja, quanto maior a quantidade

álcool ingerida, maior o risco de cancro da mama [World cancer research fund (2007)], sendo que o risco existe mesmo para uma quantidade baixa a moderada de álcool [Boyle P et al (2009), Romieu I et al (2009)]. Esta dose dependência é reforçada por vários estudos, nomeadamente um que afirma que, comparando com as mulheres não consumidoras de álcool, as mulheres que consomem 10 a 19, 20 a 34 e 35 ou mais g/dia, tem um risco aumentado de 13%, 23% e 35%, respectivamente [Lew JQ et al (2009)].

Cancer Research Fund concluiu que há evidência convincente de que o consumo de álcool aumenta o risco de cancro da mama, tanto nas mulheres pós menopausicas, como nas pré menopausicas [World cancer research fund (2007)], sendo esta associação positiva independente do tipo de bebida alcoólica (cerveja, vinho branco, vinho tinto, whisky etc...)[Tan DJ et al (2006)] e mais forte ou restrita ao cancro da mama com recetores de estrogénio positivos [Deandrea S et al (2008)].

Relativamente a possíveis interações entre alimentos, sabe-se que o consumo de folato atenua um pouco o aumento do risco de cancro da mama provocado pelo álcool [World cancer research fund (2007)].

Os mecanismos subjacentes à associação entre o cancro da mama e o álcool são desconhecidos, porém existem algumas hipóteses:

- a) Aumento da produção de acetaldeído, que é um carcinogenio resultante da metabolização do álcool, nomeadamente no tecido mamário. Estudos mostram a sua capacidade em promover alterações genéticas e cromossómicas em células humanas [Tan DJ et al (2006)].
- b) Aumento da atividade da CYP2E1, enzima secundária que metaboliza o etanol em acetaldeído, induzida pelo álcool. Esta enzima metaboliza potenciais carcinogenios

mamários humanos, como as N-nitrosaminas, em metabolitos carcinogénios e/ou mutagénicos, assim como, também ativa procarcinogénios como o benzeno que é um conhecido carcinogénio mamário em ratos. Além disso produz espécies reativas de oxigénio que poderão danificar o DNA [Tan DJ et al (2006)].

- c) Aumento da acumulação de ferro induzido pelo consumo crónico de álcool, uma vez que o ferro parece estar associado a um aumento de vários cancros, incluindo o cancro da mama, em humanos [Tan DJ et al (2006)].
- d) Efeito inibitório do álcool na clearance hepática de carcinogénios [Tan DJ et al (2006)].
- e) Efeito inibitório do álcool na reparação do DNA [Tan DJ et al (2006)].
- f) Deficiência de folato provocada pelo álcool, uma vez que este último interfere com o transporte, metabolismo, absorção intestinal e armazenamento do folato, tornando-o menos disponível para os tecidos. A deficiência de folato leva a uma diminuição da S-adenosil-metionina (SAM), o que provoca uma hipometilação do DNA com consequente ativação dos protooncogénios. Para além disso, a deficiência de folato impede a integração do uracil na síntese do DNA e impede a reparação do DNA [Tan DJ et al (2006)].
- g) Aumento da susceptibilidade da glândula mamária aos carcinogénios por alterar o desenvolvimento estrutural da glândula mamária e estimular a proliferação celular [Tan DJ et al (2006)].
- h) Alteração do metabolismo dos estrogénios com um aumento dos níveis plasmáticos de estrogénios por aumento da atividade da aromatase e diminuição das SHBG (sex hormone binding globulin). Por outro lado, o álcool inibe a expressão do gene de supressão tumoral BRCA1 - importante inibidor dos recetores de estrogénio alfa – aumentando a resposta dos recetores aos estrogénios, o que leva a proliferação das

células da mama, com conseqüente acumulação de danos genéticos e carcinogenese [Tan DJ et al (2006)].

Atualmente, desconhece-se se a diminuição ou abandono do consumo de álcool diminui ou anula o aumento do risco de cancro da mama já existente [Boyle P et al (2009)].

### Obesidade/excesso de peso/ganho de peso

A obesidade, o excesso de peso ou o ganho de peso são fatores de risco confirmados para o cancro da mama nas mulheres pós menopausicas [Lorincz AM et al (2006), Cleary MP et al (2009), Kev TJ et al (2009)]. Esta relação é forte nas mulheres que não usam terapêutica hormonal de substituição mas não é tão evidente entre as mulheres que a usam, sendo que, estudos afirmam que para um aumento no IMC de 10kg/m<sup>2</sup>, o risco é 40% maior para cancro da mama na pós menopausicas que nunca usaram terapia hormonal de substituição [Kev TJ et al (2009)].

Segundo Key et al, 16% dos cancros da mama nas mulheres pós menopausicas que não usam terapêutica hormonal de substituição do Reino Unido são imputáveis a obesidade e excesso de peso [Kev TJ et al (2009)].

Apesar do risco proveniente da obesidade (RR 1.1-2.5) ser menor do que o risco proveniente da existência de mutações nas linhas germinais BRCA1 (RR 2.00), existe alguma evidência que sugere que nas mulheres pós menopausicas com história familiar, a obesidade aumenta o risco de desenvolver cancro da mama, em comparação com mulheres com história familiar de cancro mas magras [Lorincz AM et al (2006)].

É de realçar que enquanto que, por um lado, a obesidade e excesso de peso aumentam o risco de cancro da mama nas mulheres pós menopausicas, por outro lado, diminui o risco de cancro da mama nas mulheres pré menopausicas [Kev TJ et al (2009), Romieu I et al (2009)], como é confirmado por vários estudos, nomeadamente, um estudo de revisão, de vários estudos de coorte, que conclui que o risco relativo de cancro da mama nas mulheres com IMC maior ou igual a 33kg/m<sup>2</sup>, quando comparadas com mulheres com IMC menor do que 21kg/m<sup>2</sup>, é de 0.58 (95% CI: 0.34-1.00) nas mulheres pre menopausicas e de 1.27 (95%CI: 1.03-1.55) nas mulheres pós menopausicas [Romieu I et al (2009)]. Segundo Reeves et al, nas mulheres pré menopausicas com um aumento de 10kg/m<sup>2</sup> no IMC, o risco relativo de cancro da mama é de 0.86 [Reeves GK et al (2007)]. Esta relação inversa entre o cancro da mama nas mulheres pré menopausicas e o IMC parece dever-se à diminuição da exposição a progesterona devido a existência de ciclos menstruais anovulatórios, provocados pela obesidade [Kev TJ et al (2009)].

O mecanismo principal da associação positiva entre o excesso de peso/obesidade/ganho de peso e o risco de cancro da mama na mulher pós menopausica consiste no aumento da concentração plasmática de estrogénios, assim como, no aumento da produção local de estrogénios. Na mulher pós menopausica obesa/excesso de peso, o tecido adiposo é a principal fonte de síntese de estrogénios, sendo que o principal mediador desta síntese é a aromatase que transforma os androgénios produzidos no córtex adrenal e ovário pós menopausico em estrogénios. Esta enzima encontra-se também no tecido adiposo presente no tecido mamário normal e neoplásico e existe em maior quantidade nas pessoas obesas/excesso de peso, logo produz maior quantidade de estrogénios [Cleary MP et al (2009)]. Efetivamente, a maioria dos estudos têm mostrado que o risco de cancro da mama aumenta com o aumento da concentração plasmática de estrogénios, nas mulheres pós menopausicas [Cleary MP et al (2009)], uma vez que os estrogénios são essenciais para o normal desenvolvimento da mama

e desempenham uma papel crucial no desenvolvimento e progressão do cancro da mama [Lorincz AM et al (2006)].

Relativamente ao tipo de cancro da mama, verifica-se que obesidade/excesso de peso/ganho de peso estão associados a um aumento de risco de cancro da mama com ER+ e PR+ [Cleary MP et al (2009)].

Para além deste mecanismo, que pensa-se ser o mais relevante, atualmente existem outras hipóteses sobre outros fatores ligados a obesidade que poderão atuar, independentemente ou em conjugação com os estrogénios, no desenvolvimento e progressão do cancro da mama, nomeadamente, a leptina, a adiponectina, TNFalfa, IL-6 e hiperinsulinemia [Cleary MP et al (2009)].

A leptina, uma conhecida neurohormona que atua a nível do hipotálamo, entre outras funções, como reguladora do apetite, é secretada pelos adipócitos, de um modo proporcional à quantidade de adipócitos e, atualmente tem sido muito estudada, pois supõe-se que esteja associada a um aumento do risco de cancro da mama em alguns estudos. Segundo vários estudos, a leptina, por um lado, atua nos seus próprios recetores, nomeadamente o ObRL, com consequente estimulação das vias Jak/stat3, ERK1/2 e fosfatidilinositol 3-cinase, expressão da ciclina D1 e a hiperfosforilação da proteína do retinoblastoma que promovem a antiapoptose, a proliferação celular e o crescimento do cancro da mama. Por outro lado, a leptina estimula a expressão da aromatase, com consequente aumento da síntese de estrogénios, a partir da aromatização dos androgénios. Além de aumentar a síntese de estrogénios, com consequente aumento da ligação destes aos seus recetores existentes no tecido mamário, a própria leptina também se liga diretamente a estes mesmos recetores. Adicionalmente a todas estas ações, a leptina também estimula a expressão de VEGF/VEGF receptor 2 [Surmacz E (2007)].

A relevância da leptina na génese do cancro da mama é reforçada pelo facto, desta e dos seus recetores, estarem aumentados no cancro da mama em comparação com o tecido mamário normal ou tumor mamário benigno. Além disso, estudos animais têm mostrado que a leptina é necessária para o desenvolvimento do cancro da mama. Portanto, tendo em conta todos estes efeitos, tem-se testado o efeito de antagonistas dos recetores da leptina [Surmacz E (2007)].

Além da leptina, a adiponectina, uma hormona exclusivamente excretada pelos adipócitos, e a sua diminuição tem sido muito estudada como possível mediadora do aumento do risco de cancro da mama nos obesos, uma vez que esta hormona está diminuída nos obesos e tem uma ação inibitória na proliferação e crescimento celular do epitélio mamário, assim como, uma ação estimulante da diferenciação. Sugere-se que estas ações resultem da ligação da adiponectina aos seus recetores, AdipoR1 e AdipoR2, com consequente ativação da via PPAR-alfa que ativa a transcrição de diversos genes envolvidos na regulação da proliferação, crescimento e diferenciação celular, como se tem demonstrado em alguns estudos. Além disso, a adiponectina parece inibir a angiogénese. Portanto, tendo em conta que a adiponectina tem efeitos benéficos no desenvolvimento do cancro da mama, que a secreção desta diminui com o aumento do IMC e que a obesidade aumenta o risco de cancro da mama nas mulheres pós menopausicas, pensa-se que a diminuição da adiponectina possa contribuir para o desenvolvimento do cancro da mama [Lorincz AM et al (2006)].

Outro mecanismo proposto para o aumento de risco de cancro da mama, nas mulheres pós menopausicas, provocado pela obesidade está relacionado com o aumento da secreção de TNF-alfa e IL-6 nos obesos. O TNF-alfa é uma citocina inflamatória que tem sido proposta como estimulador da insulinoresistência por inibição da via de sinalização estimulada aquando da ligação da insulina ao seu recetor. Além disso, sugere-se que o TNF- $\alpha$  estimule os

adipócitos a produzirem mais IL-6 e estrogénios por aumento da expressão da aromatase. Relativamente a IL-6, altos níveis desta, inibem a apoptose, aumentam a síntese de estrogénios ao estimularem a expressão da aromatase e estimulam a migração celular ao ativarem a via MAPK [Lorincz AM et al (2006)].

Outro mecanismo de ação está relacionado com o facto de a obesidade estar geralmente associada a insulinoresistência, com conseqüente aumento da glicemia e insulinémia. Como já foi referido, aquando da abordagem aos hidratos de carbono, pensa-se que a hiperinsulinémia e conseqüente aumento dos níveis de IGF-I estejam relacionados com o aumento do risco de cancro da mama [Lorincz AM et al (2006)].

O aumento da incidência da obesidade e excesso de peso, a nível mundial, que tem transformado a obesidade na epidemia do século XXI, é um assunto extremamente preocupante, em vários aspetos, nomeadamente em relação ao aumento do número de mulheres em risco de desenvolver cancro da mama que poderão daí advir [Cleary MP et al (2009)]. Vários estudos têm demonstrado que a redução de peso, através de uma restrição calórica, exercício ou de cirurgia como o bypass gástrico, provoca uma diminuição da concentração plasmática de estrogénios e, portanto, uma vez que estes estão subjacentes a etiologia do cancro da mama, pensa-se que a redução de peso poderá reduzir a incidência deste cancro [Lorincz AM et al (2006), Cleary MP et al (2009)].

## Conclusão

Pela análise dos dados epidemiológicos disponibilizados nesta revisão podemos afirmar que existe uma associação causal entre o cancro da mama e o excesso ponderal/obesidade/ganho de peso e entre o consumo de álcool, mesmo moderado, e o cancro da mama.

Relativamente ao excesso de peso/obesidade, o aumento de risco apenas foi verificado em mulheres após a menopausa, podendo este risco ser reduzido com a perda de peso.

No caso do álcool, verifica-se que o aumento do risco de cancro da mama ocorre independentemente do tipo de bebida alcoólica, do estado pré ou pós menopausa e inclusive para quantidades ligeiras a moderadas.

No que concerne à relação entre os outros nutrientes/micronutrientes e o cancro da mama, a evidência demonstrada pelos estudos é inconsistente, existindo dúvidas acerca da possível associação causal entre estes e o cancro da mama. Contudo, podemos apontar um conjunto de fatores que podem contribuir para esta incerteza. É o caso de em muitos estudos não terem considerado a identificação de recetores hormonais nas células tumorais, e sabemos que existem fatores de risco para o cancro da mama cujos mecanismos de acção passam pela ativação dos recetores hormonais. Uma outra razão relaciona-se com o facto de a carcinogénese desenvolver-se ao longo de décadas, pelo que seria fundamental os estudos desenvolverem-se ao longo dos anos com registos temporais múltiplos relativos aos nutrientes alvo. Também, o facto de a maioria destes estudos não ter em conta os hábitos alimentares da adolescência, altura em que pensa-se que exista uma maior susceptibilidade para a carcinogénese mamária, pode contribuir para esta incerteza. A grande maioria dos estudos não reúne este conjunto de características. Nestas circunstâncias precisamos de mais e melhores

estudos que versem sobre a relação entre o cancro da mama e nutrição para assim podermos construir estratégias de intervenção mais eficazes tendo como objetivo a prevenção deste cancro.

Perante o conhecimento, existente atualmente, acerca da relação entre o cancro da mama e nutrição, deve-se propor as seguintes estratégias, com o intuito de diminuir o risco de cancro da mama:

- a) Manter peso saudável.
- b) Manter-se fisicamente ativo ao longo da vida
- c) Fazer uma alimentação saudável:
  1. Escolher alimentos e bebidas em quantidade que permitam manter ou recuperar um peso saudável.
  2. Ingerir cinco porções de uma grande variedade de vegetais e fruta.
  3. Escolher cereais menos processados.
  4. Limitar o consumo de carne vermelha e carne processada.
  5. Limitar o consumo de bebidas alcoólicas.

Em suma podemos dizer que todos devemos optar por uma alimentação com as características da “Dieta Mediterrânica”.

**Referências/Bibliografia**

American Cancer Society (2012) Cancer Facts & Figures 2012. Atlanta: American Cancer Society.

Beasley JM, Coronado GD, Livaudais J et al (2010) Alcohol and risk of breast cancer in Mexican women. *Cancer causes & control* 21(6):863-70.

Bertone-Johnson ER, Chen WY, Holick MF et al (2005) Plasma 25 Hydroxyvitamin D and 1,25-Dihydroxyvitamin D and Risk of Breast Cancer. *Cancer epidemiology and biomarkers & prevention* 14(8):1991-7.

Boyd NF, Stone J, Vogt KN et al (2003) Dietary fat and breast cancer risk revisited: a meta-analysis of the published literature. *British Journal of Cancer* 89(9):1672-85.

Boyle P, Boffetta P (2009) Alcohol consumption and breast cancer risk. *Breast cancer research* 11:s3.

Cade JE, Burley VJ, Greenwood DC (2007) Dietary fibre and risk of breast cancer in the UK Women's Cohort Study. *International journal of epidemiology* 36(2):431-8.

Cleary MP, Grossmann ME (2009) Obesity and Breast Cancer: The Estrogen Connection. *Endocrinology*. 150: 2537–2542.

Deandrea S, Talamini R, Foschi R et al (2008) Alcohol and breast cancer risk defined by estrogen and progesterone receptor status: a case-control study. *Cancer epidemiology biomarkers & prevention* 17:2025-8.

Bernard-Gallon DJ, Vissac-Sabatier C, Antoine-Vincent D et al (2002) Differential effects of n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids on BRCA1 and BRCA2 gene expression in breast cell lines. *The british journal of nutrition* 87(4):281-9.

Epplein M, Shvetsov YB, Wilkens LR et al (2009) Plasma carotenoids, retinol, and tocopherols and postmenopausal breast cancer risk in the Multiethnic Cohort : a nested case control study. *Breast cancer research* 11(4):R49.

Fu Z, Deming SL, Fair AM et al (2011) Well-done meat intake and meat-derived mutagen exposures in relation to breast cancer risk: the Nashville Breast Health Study. *Breast cancer research and treatment.* 129(3):919-28.

Gago-Dominguez M, Yuan JM, Sun CL et al (2003) Opposing effects of dietary n-3 and n-6 fatty acids on mammary carcinogenesis: The Singapore Chinese Health Study. *British Journal of Cancer* 89(9):1686-92.

Garland CF, Gorham ED, Mohr SB (2007) Vitamin D and prevention of breast cancer: Pooled analysis. *The journal of steroid biochemistry and molecular biology* 103(3-5):708-11.

Gerber M (1996) Fiber and Breast Cancer: Another Piece of the Puzzle—But Still an Incomplete Picture. *Journal of the national cancer institute* 88(13):857-8.

Hamajima N, Hirose K, Tajima K et al (2002) Alcohol, tobacco and breast cancer—collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *British journal of cancer* 87(11):1234-45.

Hankinson SE, Colditz GA, Willett WC (2004) Towards an integrated model of breast cancer etiology. The lifelong interplay of genes, lifestyle and hormones. *Breast Cancer Research* 6(5): 213–218.

Horn-Ross PL, John EM, Lee M et al (2001) Phytoestrogen consumption and breast cancer risk in a multiethnic population. *American journal of epidemiology* 154(5):434-41.

Howe LR, Subbaramaiah K, Brown AM et al (2001) Cyclooxygenase-2: a target for the prevention and treatment of breast cancer. *Endocrine-Related Cancer* 8(2):97-114.

Huang X (2008) Does iron have a role in breast cancer? *Lancet Oncology*, 9(8):803-7.

Kaaks R, Lukanova A (2001) Energy balance and cancer: the role of insulin and insulin-like growth factor-I. *The proceedings of the nutrition society* 60(1):91-106.

Kabat GC, Cross AJ, Park Y et al (2009) Meat intake and meat preparation in relation to risk of postmenopausal breast cancer in the NIH-AARP diet and health study. *International journal of cancer* 124(10):2430-5.

Kev TJ, Spencer EA, Reeves GK (2009) Symposium 1: Overnutrition: consequences and solutions Obesity and cancer risk. *Proceedings of the Nutrition Society* , 69(1): 86–90.

Key T, Appleby P, Barnes I et al (2002) Endogenous Sex Hormones and Breast Cancer in Postmenopausal Women: Reanalysis of Nine Prospective Studies. *Journal of the national cancer institute* 94(8):606-16.

Kim EH, Willett WC, Colditz GA et al (2006) Dietary Fat and Risk of Postmenopausal Breast Cancer in a 20-year Follow-up. *American Journal of Epidemiology*. 164(10): 990-997.

Kimmick GG, Bell RA, Bostick RM (1997) Vitamin e and breast câncer: a review. *Nutrition and cancer* 27(2):109-17.

Land CE (1995) Studies of Cancer and Radiation Dose Among Atomic Bomb Survivors. The example of breast cancer. *The journal of the American of medical association* 274(5):402-7.

Land CE, Tokunaga M, Koyama K et al (2003) Incidence of female breast cancer among atomic bomb survivors, Hiroshima and Nagasaki, 1950-1990. *Radiation Research* 160(6):707-17.

Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A (2009) Long-term meat intake and risk of breast cancer by oestrogen and progesterone receptor status in a cohort of Swedish women. *European journal of cancer* 45(7):3042-6.

Larsson SC, Kumlin M, Ingelman-Sundberg M et al (2004) Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 79(6):935-45.

Levi F, Pasche C, Lucchini F et al (2001) Dietary intake of selected micronutrients and breast cancer risk. *International journal of cancer* 91(2):260-3.

Lew JQ, Freedman ND, Leitzmann MF et al (2009) Alcohol and risk of breast cancer By histologic type and hormone receptor status in postmenopausal women: the NIH-AARP Diet and Health Study. *American journal of epidemiology*. 170(3):308-17.

Limer JL, Speirs V (2004) Phytoestrogens and breast cancer chemoprevention. *Breast cancer research* 6(3):119-127.

Lin J, Manson JE, Lee IM (2007) Intakes of Calcium and Vitamin D and Breast Cancer Risk in Women. *Archives of internal medicine* 167(10):1050-9.

Linos E, Willett W (2009) Meat, dairy, and breast cancer: do we have an answer? *The American journal of clinical nutrition*, 90(3):455-6.

Linos E, Willett WC, Cho E et al (2008) Red meat consumption during adolescence among premenopausal women and risk of breast cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 17(8):2146-51.

Lorincz AM, Sukumar S (2006) Molecular links between obesity and breast cancer. *Endocrine related cancer* 13(2):279-92.

Mense SM, Hei TK, Ganju RK et al (2008) Phytoestrogens and breast cancer prevention: possible mechanisms of action. *Environmental health perspectives* 116(4):426-33.

Messina M, Wu AH (2009) Perspectives on the soy- breast cancer relation. *The American journal of clinical nutrition* 89(5):1673-1679.

Michels KB, Mohllajee AP, Roset-Bahmanyar E et al (2007) Diet and breast cancer. *Cancer Supplement* 109:12.

Mulholland HG, Murray LJ, Cardwell CR (2008) Dietary glycaemic index, glycaemic load and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *British journal of cancer* 99(7):1170-5.

Nagel G, Linseisen J, Van Gils CH (2010) Dietary beta-carotene, vitamin C and E intake and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Breast cancer research and treatment* 119(3):753-65.

Nelson NJ (2006) Migrant studies aid the search for factors linked to breast cancer risk. *Journal of the National Cancer Institute* 98(7):436-38.

Nielsen TJ, Olsen A, Christensen J (2005) Dietary carbohydrate intake is not associated with the breast cancer incidence rate ratio in postmenopausal danish women. *The journal of nutrition* 135:124 –128.

Pala V, Krogh V, Berrino F, et al (2009) Meat, eggs, dairy products, and risk of breast cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *The American Journal of Clinical Nutrition* 90(3):602–12.

Park Y, Brinton LA, Subar AF et al (2009) Dietary fiber intake and risk of breast cancer in postmenopausal women: the National Institutes of Health–AARP Diet and Health Study. *The American journal of clinical nutrition* 90(3):664-71.

Prakash P, Russell RM, Krinsky NI (2001) In vitro inhibition of proliferation of estrogen-dependent and estrogen independent human breast cancer cells treated with carotenoids or retinoids. *The journal of nutrition* 131(5):1574-80.

Reeves GK, Pirie K, Beral V et al (2007) Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ* 335(7630):1134.

Renehan AG, Harvie M, Howell A (2006) Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and breast cancer risk: eight years on. *Endocrine related cancer* 13(2):273-8.

Robien K, Cutler GJ, Lazovich D (2007) Vitamin d intake and breast cancer risk in postmenopausal women: the iowa womens health study. *Cancer causes and control* 18(7):775-82.

Romieu I, Lajous M (2009) The role of obesity, physical activity and dietary factors on the risk for breast cancer: Mexican experience. *Salud pública de mexico* 51:172-80.

Rose DP (1997) Dietary fatty acids and cancer. *American Journal of clinical nutrition* 66:998S-1003S.

Shu XO, Jin F, Dai Q et al (2001) Soyfood intake during adolescence and subsequent risk of breast cancer among chinese women. *Cancer epidemiology biomarkers & prevention* 10(5):483-8.

Siegel R, Naishadham D, Jemal A (2012) *Cancer statistics 2012*. CA: *Cancer journal of clinicians* 62(1):10-29.

Singh P, Kapil U, Shukla NK et al (2005) Association between breast cancer and vitamin C, vitamin E and selenium levels : results of a case- control study in India. *Asian Pacific Journal of Cancer prevention* 6(2):177-80.

Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS et al (2001) Intake of fruits and vegetables and risk of breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *The journal of the American Medical Association* 285(6):769-76.

Sugimura T, Wakabayashi K, Nakagama H et al (2004) Heterocyclic amines: Mutagens/carcinogens produced during cooking of meat and fish. *Cancer Science* 95(4):290-9.

Surmacz E (2007) Obesity hormone leptin: a new target in breast cancer. *Breast cancer research* 9(1):301.

Tamimi RM, Hankinson SE, Campos H et al (2005) Plasma carotenoids, retinol, and tocopherols and risk of breast cancer. *American journal of epidemiology* 161(2):153-60.

Tan DJ, Barber SJ, Shields PG (2006) Alcohol drinking and breast cancer. *Breast Cancer Online* 9(4).

Taylor VH, Misra M, Mukherjee SD (2009) Is red meat intake a risk factor for breast cancer among premenopausal woman. *Breast cancer research and treatment* 117(1):1-8.

Thiébaud AC, Kipnis V, Chang SC et al (2007) Dietary fat and postmenopausal invasive breast cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study cohort. *Journal of the National Cancer Institute* 99(6):451-62.

Van Gils CH, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB et al (2005) Consumption of vegetables and fruits and risk of breast cancer. *The journal of the American medical association* 293(2):183-93.

Wald NJ, Nicolaidis-Bouman A, Hudson GA (1988) Plasma retinol, f-carotene and vitamin E levels in relation to the future risk of breast cancer. *British journal of cancer* 57(2):235.

Wang C, Catlin DH, Starcevi B et al (2005) Low-fat high-fiber diet decreased serum and urine androgens in men. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90(6):3550 – 3559.

Wen W, Shu XO, Li H et al (2009) Dietary carbohydrates, fiber, and breast cancer risk in Chinese women. *The American journal of clinical nutrition* 89(1):283-9

Willett WC(2001) diet and breast cancer. *Journal of internal medicine* 249: 395–411.

World cancer research fund/American institute for cancer research (2007) Alcohol and drinks. In *Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective*, pp165-168. Washington DC.

World cancer research fund/American institute for cancer research (2007) Meat, poultry, fish and eggs. In *Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective*, pp116. Washington DC.

Zheng W, Lee SA (2009) Well-done meat intake, heterocyclic amine exposure, and cancer risk. *Nutrition and cancer*. 61(4):437-46.