

## ARTIGOS DE REVISÃO

# CONSUMO ALIMENTAR E CÂNCER DE MAMA: REVISÃO DE ESTUDOS PUBLICADOS ENTRE 2000 E 2008

**Food consumption and breast cancer: revision of studies published between 2000 and 2008**

Lélia Cápua Nunes<sup>1</sup>, Isabel Cristina Gonçalves Leite<sup>2</sup>, Wanessa França da Silva Aquino do Carmo<sup>3</sup>

### RESUMO

O câncer de mama representa a segunda neoplasia maligna mais frequente do mundo e a mais comum entre as mulheres. A incidência varia entre os países e diferentes regiões geográficas e esse aspecto pode levar a hipótese de que fatores ambientais e relacionados ao estilo de vida sejam determinantes no surgimento da neoplasia. Dentre esses fatores, encontra-se a dieta e, portanto, o consumo alimentar. Foi realizada uma revisão de publicações recentes sobre a relação entre grupos de alimentos, consumo energético, nutrientes, fibras e flavonóides com o câncer de mama. Embora os resultados dos estudos sejam controversos e variem de acordo com o desenho do estudo empregado e o local, observa-se tendência a maior risco de câncer de mama associado ao consumo de carnes vermelhas e/ou fritas. Provavelmente, atua, como fator de proteção, o consumo de vegetais e frutas, de vitaminas E e C, de produtos lácteos, de soja, e de gordura poli-insaturada, sendo este último especialmente importante entre mulheres na pós-menopausa. Acredita-se que uma alimentação adequada e saudável, rica em frutas e vegetais e com baixo teor de carnes vermelhas e fritas, possa contribuir para a prevenção do câncer de mama.

**PALAVRAS-CHAVE:** Neoplasias da Mama. Consumo de Alimentos. Nutrientes. Saúde Pública.

### ABSTRACT

Breast cancer is the second most frequent malignancy worldwide and the most frequent in women. The incidence varies among countries and different geographic regions, a finding that suggests an influence of environmental and lifestyle-related factors on its etiology. Among these factors, diet and food consumption must be considered. A bibliographic review of recent publications about the relationship of breast cancer with food groups, energy intake, nutrients, fibres and flavonoids was made. Although the results are controversial and variable according to study design and location, there is a trend toward higher breast cancer risk and red and/or fried meat intake. Vegetables, fruit, vitamins E and C, dairy products, soya and polyunsaturated fats are probably protective, the latter chiefly for post-menopausal women. Adequate nutrition is believed to contribute to breast cancer prevention.

**KEY WORDS:** Breast Neoplasms. Food Consumption. Nutrients. Public Health.

<sup>1</sup> Lélia Cápua Nunes, nutricionista, mestre em Saúde Coletiva pela Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), professora da Universidade Presidente Antônio Carlos - E-mail: lelia\_capua@yahoo.com.br

<sup>2</sup> Isabel Cristina Gonçalves Leite, Professora adjunto da UFJF. Doutora em Saúde Pública. Faculdade de Medicina

<sup>3</sup> Wanessa França da Silva Aquino do Carmo, nutricionista, especialista em Políticas e Pesquisa em Saúde Coletiva (UFJF) e Nutrição e Saúde (UFV), professora da Universidade Presidente Antônio Carlos.

## INTRODUÇÃO

O câncer de mama representa a segunda neoplasia maligna mais incidente do mundo (excetuando pele não melanoma) (WORLD HEALTH ORGANIZATION-WHO, 2003) e figura como a mais comum entre as mulheres (MC PHERSON *et al.*, 2000; INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER-IARC, 2002). Em termos mundiais, o número absoluto de casos novos, em 1980, foi de 572100 (WHO, 2003), evoluindo para uma estimativa de 1,15 milhão para 2002 (PARKIN *et al.*, 2005). A mais alta taxa de incidência padronizada por idade é encontrada na América do Norte (99,4/100000) e a menor na África Central (16,5/100000) (PARKIN *et al.*, 2005).

No Brasil, estimativas recentes, para 2008, apontam para a ocorrência de 49400 casos novos de câncer de mama. As maiores taxas brutas de incidência são encontradas nas regiões Sul e Sudeste e as menores no Norte e Nordeste (BRASIL, 2007).

Mesmo considerando a importância da genética no surgimento do câncer de mama, fatores relativos ao estilo de vida também são relevantes (FORSHEE *et al.*, 2003), o que pode ser demonstrado por meio de estudos que evidenciam aumento da incidência da neoplasia entre mulheres que migram de locais de baixa para alta incidência (PARKIN, 2001; KEY *et al.*, 2004; PARKIN *et al.*, 2005).

Dentre os fatores relacionados ao estilo de vida, está a dieta, cujo interesse da associação com o câncer emergiu na década de 70 (WILLET, 2001) e, a partir daí, nas três décadas seguintes, estudos têm investigado essa relação (WHO, 2003). As modificações do risco por fatores dietéticos podem ocorrer em diferentes estágios da neoplasia, reduzindo o efeito de carcinógenos ambientais, protegendo contra danos no DNA e promovendo ou inibindo a progressão da doença (WORLD CANCER RESEARCH FUND-WCRF, 1997).

Com relação ao câncer de mama, Gerber *et al.* (2003) relatam que o desenvolvimento do câncer de mama pode ser causado ou facilitado por fatores dietéticos. Uma dieta inadequada pode atuar como fator de risco (MC PHERSON *et al.*, 2000; PARKIN *et al.*, 2005). Assim, a partir de um melhor conhecimento da relação dos alimentos e nutrientes com a neoplasia, modificações dietéticas podem atuar na prevenção da doença (KEY *et al.*, 2004).

O presente artigo reúne informações da literatura científica, entre os anos de 2000 e 2008, sobre estudos que investigaram ou discutiram a associação entre grupos de alimentos, consumo energético, de nutrientes, de fibras e de flavonóides e a ocorrência de câncer de mama com

objetivo de identificar possíveis fatores de risco e proteção. As investigações - que consideraram mulheres na pré e pós-menopausa ou ambas - partiram das bases de dados Medline, Lilacs e Scielo, publicações de órgãos governamentais e dissertações de mestrado/teses de doutorado disponíveis on line, em português e inglês. As palavras combinadas e utilizadas na busca foram: “câncer de mama”, “nutrição”, “fatores dietéticos”, “consumo alimentar” e “hábitos alimentares”.

### Relação entre grupos de alimentos e a soja com o câncer de mama

A “dieta ocidental”, caracterizada por alimentos altamente calóricos e ricos em proteína e gordura animal, em algumas situações associada a um estilo de vida sedentário, pode aumentar o risco de câncer de mama (WHO, 2003).

Já a “dieta mediterrânea” é geralmente caracterizada por frequente consumo de vegetais, frutas e peixes e reduzido consumo de outros tipos de carne, queijo e laticínios, o que reflete de forma favorável na redução do risco de câncer (LA VECCHIA; BOSETTI, 2006). Em estudo recente, a dieta mediterrânea foi relacionada como fator de proteção para o câncer de mama (MURTAUGH *et al.*, 2008).

Tais considerações corroboram a hipótese de que um elevado consumo de carnes vermelhas aumente o risco de câncer de mama, enquanto dietas ricas em vegetais e frutas tenham efeito inverso; mas o mecanismo pelo qual os alimentos atuam ainda não está totalmente esclarecido (WHO, 2003).

### Carnes

Dois estudos, um de caso-controle conduzido na China (SHANNON *et al.*, 2005) e uma meta-análise de oito estudos de coorte, não encontraram associação entre carnes e câncer de mama (MISSMER *et al.*, 2002). No entanto, outros estudos demonstraram essa associação, que parece variar segundo o modo de preparo desse grupo de alimentos, o tipo - carne vermelha ou branca - e o conteúdo de gorduras. Soma-se, ainda, a hipótese de que essa relação possa se manifestar de forma diferenciada de acordo com o estado menopausal.

Sinha (2002) relata que carnes preparadas a temperaturas elevadas contêm aminas heterocíclicas, que possuem efeito mutagênico e carcinogênico. Adiciona-se a essa afirmação que o consumo de carnes grelhadas ou de churrasco pode aumentar o risco de câncer de mama, pois confirma a exposição a aminas heterocíclicas, como também a

hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, outros agentes carcinógenos potentes (WCRF, 1997). Steck *et al.* (2007) encontraram risco aumentado da doença entre mulheres na pós-menopausa que consumiam, ao longo da vida, carnes grelhadas, de churrasco e defumadas, no mais alto tercil de consumo comparado ao primeiro tercil (Odds ratio (OR)= 1,47 Intervalo de confiança (IC)95%= 1,12; 1,92).

O risco de câncer, segundo Sinha (2002), pode sofrer influência, ainda, do consumo de carnes vermelhas, conforme o conteúdo de gorduras e a forma de preparo. Em relação ao câncer de mama, estudo realizado no Brasil (LIMA *et al.*, 2008) demonstra associação positiva do consumo de carnes fritas com esta neoplasia. Outro estudo conduzido na China (DAI *et al.*, 2002) demonstrou associação direta entre câncer de mama e consumo de carnes vermelhas submetidas ao processo de fritura, sendo encontrada uma razão de chance de 1,92 (IC95%=1,30; 2,83). Esses últimos estudos (DAI *et al.*, 2002; LIMA, 2004) sustentam que o consumo de carne vermelha, independente da forma de preparo, pode ser considerado fator de risco para o câncer de mama.

Nos Estados Unidos (LINOS *et al.*, 2008), um estudo de coorte analisou o consumo de carne vermelha relatado durante a adolescência e o risco de câncer invasivo de mama na pré-menopausa e demonstrou uma associação linear significativa com cada adicional de consumo de 100g/dia de carne vermelha (Risco Relativo (RR)= 1,20 IC95%= 1,00; 1,43). O tecido mamário não estaria totalmente diferenciado até a primeira gravidez e, desta forma, ele poderia estar mais suscetível a influências carcinogênicas durante a adolescência (RUDER *et al.*, 2008).

Entre mulheres na pós-menopausa, um estudo de coorte realizado no Reino Unido (TAYLOR *et al.*, 2007) demonstrou associação entre ingestão de carnes (incluindo carne vermelha e de aves) e risco de câncer de mama (OR=1,63 IC95%=1,13; 2,35), resultado semelhante ao observado por Shannon, Cook e Stanford (2003), para a ingestão de carne vermelha (OR= 2,03 IC95%=1,28; 3,22).

Neste último estudo (SHANNON *et al.*, 2003), os autores também encontraram maior risco de câncer de mama entre mulheres na pós-menopausa que consumiam carnes com maior teor de gordura no quarto quartil de consumo, comparado ao primeiro quartil (OR= 1,75 IC95%= 1,10; 2,79). Em estudo conduzido no Sul do Brasil (DI PIETRO *et al.*, 2007), o consumo de carne gordurosa e banha de porco foi considerado fator de risco para as mulheres que relataram consumo semanal desses alimentos, comparado com aquelas que nunca ou raramente os consumiam.

## Frutas e vegetais

As frutas e vegetais possuem em sua composição substâncias anticarcinogênicas, como fitosteróis, vitaminas C e E e beta-caroteno, que podem atuar como protetoras contra o câncer de mama por seus efeitos antioxidantes no metabolismo do estrógeno e na redução da proliferação celular, entre outros mecanismos (STEINMETZ; POTTER, 1996). Entretanto, resultados do European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC), embora preliminares, não indicaram associação entre o câncer de mama e ingestão de frutas e vegetais (VAN GILS *et al.*, 2005; GONZALEZ, 2006).

Conforme demonstrado, não há um consenso sobre essa relação, tanto para frutas como para vegetais que, inclusive, são analisados de forma isolada em estudos realizados em diferentes regiões do mundo. Um exemplo é uma análise de estudos de caso-controle conduzidos na Itália, entre 1983 e 2004, sobre a relação da dieta com o câncer, na qual foi observada associação inversa entre câncer de mama e ingestão de vegetais, mas não em relação a frutas (LA VECCHIA; BOSETTI, 2006), o que coincide com o demonstrado por um estudo de meta-análise de artigos publicados entre 1973 e 2001 (RIBOLI; NORAT, 2003).

Outras pesquisas também não encontraram o consumo de frutas como fator de proteção, como a de Do *et al.* (2007), que estudou a relação entre alguns fatores dietéticos e câncer de mama entre mulheres coreanas, e a de Malin *et al.* (2003), conduzida entre mulheres chinesas. Mas, ao analisarem as frutas separadamente, os primeiros encontraram associação inversamente proporcional para uva e tomate e os segundos, para frutas cítricas, banana, pêssago e pera.

Ainda analisando de forma específica as frutas, um estudo realizado no Brasil (DI PIETRO *et al.*, 2007) demonstrou que o consumo de maçã (OR=0,30 IC95%=0,09; 0,94), melancia (OR=0,31 IC95%=0,10; 0,93) e tomate (OR=0,16 IC95%=0,03; 0,78) atuou como fator de proteção contra o câncer de mama, comparando-se as categorias de consumo “semanalmente” com “nunca/raramente”.

Lissowska *et al.* (2008), em estudo de caso-controle realizado na Polônia, relataram o consumo de frutas em geral como fator de proteção do câncer de mama para o mais alto quartil de ingestão (OR=0,76 IC95%=0,63; 0,91). Lima (2004) também relata o consumo de frutas e sucos como fator de proteção em estudo conduzido no Brasil (OR= 0,02 IC95%=0,01; 0,12). Entre mulheres japonesas, foi observada associação semelhante na pós-menopausa (OR= 0,61 IC95%=0,41; 0,91) (HIROSE *et al.*, 2003).

Gaudet *et al.* (2004) observaram, em estudo caso-controle nos Estados Unidos, que o consumo de frutas (incluindo sucos) e outros vegetais esteve relacionado com menor risco de câncer de mama entre mulheres na pós-menopausa (OR=0,72 IC95%= 0,53; 0,99), sendo demonstrada proteção, também, para o consumo de vegetais folhosos (OR=0,66 IC95%=0,50; 0,86). Gandini *et al.* (2000), em estudo de meta-análise, encontrou efeito protetor para vegetais (RR=0,75 IC95%= 0,66; 0,85).

Aos estudos sobre consumo de vegetais, somam-se dois outros da Alemanha que demonstraram o consumo desse grupo de alimentos como fator de proteção (HERMANN *et al.*, 2003). Analisados isoladamente, vegetais verde-escuros, cenoura, batata doce, abóbora e vegetais folhosos foram considerados como fatores de proteção contra o câncer de mama na China (MALIN *et al.*, 2003) e Japão (HIROSE *et al.*, 2003).

No Sul do Brasil (OR 0,57; IC95%=0,35-0,92), o consumo de crucíferas foi apontado como fator protetor contra capacidade antioxidante total sérica diminuída (VIEIRA, 2008), o que significaria uma redução nos níveis de estresse oxidativo e, conseqüentemente, uma diminuição do processo de carcinogênese da mama (AHN *et al.*, 2005; VIEIRA, 2008).

Ainda assim, Smith-Warner *et al.* (2001), em análise de oito estudos de coorte, não encontraram associação entre o consumo de vegetais e frutas e o câncer de mama, nem quando analisadas separadamente. Resultados semelhantes foram demonstrados por Shannon *et al.* (2003) entre mulheres americanas na pós-menopausa, ao contrário de um estudo de caso-controle em Shanghai, China, que demonstrou efeito protetor para o câncer de mama em relação ao consumo de vegetais e frutas (acima de 3,8 porções/dia), frutas (acima de 3,0 porções/dia) e vegetais (maior ou igual a 2,6 porções/dia) (SHANNON *et al.*, 2005).

## Soja

A soja é muito investigada em relação ao câncer de mama por ser rica em isoflavonas, tidas como agentes anticarcinogênicos (SHU *et al.*, 2001). Shu *et al.* (2001) verificaram que o consumo de produtos a base de soja, durante a adolescência, foi fator de proteção em relação ao câncer de mama (OR= 0,51 IC95%=0,40; 0,65), comparando-se o quinto com o primeiro quintil de consumo, e essa associação permaneceu quando as mulheres foram divididas por estado menopausal.

Em uma meta-análise de 18 estudos epidemiológicos, foi demonstrada uma associação (OR=0,86 IC95%=0,75;

0,99) entre a ingestão de soja e o risco de câncer de mama. Quando divididas por estado menopausal, a associação foi mais forte entre as mulheres na pré-menopausa (OR= 0,70 IC95%=0,58; 0,85) do que entre as mulheres na pós-menopausa (OR=0,77 IC95%=0,60; 0,98). Entretanto, os autores afirmaram que tais resultados devem ser analisados com cuidado, uma vez que, para essa análise, foram excluídos oito estudos que não estratificaram seus resultados por estado menopausal, e seis desses oito estudos não demonstravam associação (TROCK *et al.*, 2006).

## Leite e derivados

Produtos lácteos são investigados por conter em sua composição gordura saturada e a possível presença de pesticidas, considerados fatores de risco para o câncer de mama e, ao mesmo tempo, vitamina D e cálcio, que estão relacionados como fatores de proteção (KOREN *et al.*, 2001; SHANNON *et al.*, 2003; MOORMAN; TERRY, 2004).

O consumo de leite e derivados foi considerado como fator de proteção para o câncer de mama em estudo conduzido por Lima (2004) no Brasil. McCullough *et al.* (2005) encontraram, em mulheres na pós-menopausa, associação inversa entre o consumo de produtos lácteos e câncer de mama (RR= 0,81 IC95%= 0,69; 0,96), sendo que, ao analisarem produtos de alto e baixo teor de gordura separadamente, encontraram associação também inversa para produtos lácteos de baixa gordura (RR= 0,86 IC95%=0,74; 0,99).

Missmer *et al.* (2002), em uma análise de oito estudos de coorte, não encontraram associação entre produtos lácteos e câncer de mama e Shin *et al.* (2002) demonstraram essa mesma relação entre mulheres na pós-menopausa em um estudo de coorte. Porém, nesse último estudo, os produtos lácteos de baixa gordura foram associados inversamente ao câncer de mama entre mulheres na pré-menopausa (RR=0,76 IC95%=0,61; 0,95), tendência também observada para o consumo de leite (RR=0,73 IC95%=0,56; 0,94).

## Relação entre energia e nutrientes com o câncer de mama

### Energia

O consumo energético elevado associado à inatividade física pode levar a um balanço energético positivo e conseqüente aumento do peso corporal (SILVERA *et al.*, 2006), que se traduz em elevado Índice de Massa Corporal (IMC), o que tem sido associado ao maior risco de câncer de mama

por alguns autores (ATALAH *et al.*, 2000; NORSADAH *et al.*, 2005).

Um estudo de coorte no Canadá (SILVERA *et al.*, 2006), com mulheres entre 40 e 59 anos, demonstrou maior risco de câncer de mama em mulheres que consumiam 2406Kcal/dia e mais, comparado às que consumiam menos que 1630Kcal/dia (Hazard Ratio (HR)= 1,18 IC95%= 1,02; 1,36), sendo tal associação semelhante entre mulheres na pré-menopausa (HR= 1,45 IC95%= 1,13; 1,85). Neste mesmo estudo, foi também encontrado risco aumentado de câncer de mama entre mulheres na pré-menopausa, fisicamente inativas, com  $IMC \geq 25 \text{Kg/m}^2$ , que consumiam 1972kcal/dia e mais, comparado a mulheres com  $IMC < 25 \text{Kg/m}^2$ , fisicamente ativas, que consumiam menos que 1972Kcal/dia (HR=1,60 IC95%= 1,08; 2,37).

### Carboidratos

O consumo elevado de carboidratos foi considerado fator de risco em um estudo de caso-controle realizado no México (ROMIEU *et al.*, 2004), sendo comparados o mais alto quartil (acima de 62% da energia total consumida) com o mais baixo ( $\leq 52\%$  da energia total consumida). A associação persistiu quando a análise foi realizada por estado menopausal, sendo também significativa na pré e pós-menopausa. Outros dois estudos não encontraram associação semelhante (LIMA, 2004; HOLMES *et al.*, 2004).

### Gorduras

A gordura dietética pode influenciar o processo de carcinogênese em várias etapas, como iniciação, promoção, crescimento e metástase (CIBEIRA; GUARAGNA, 2006). Esse nutriente poderia aumentar o risco de câncer de mama pelo aumento da concentração endógena de estrógeno (KEY *et al.*, 2003; VIEIRA, 2008). O estrógeno aumenta a proliferação celular na mama, podendo conduzir ao surgimento de células mal-formadas, mais suscetíveis à ação de carcinógenos (WHO, 2003).

Em contrapartida, a diminuição do consumo de gordura dietética reduziria os níveis de estrógenos circulantes (WU; PIKE; STRAM, 1999; CIBEIRA; GUARAGNA, 2006). Uma meta-análise de 13 estudos de intervenção encontrou redução nos níveis séricos de estradiol de 13,4% (IC95%= -16,6%; -10,0%) associada à redução da gordura dietética (WU; PIKE; STRAM, 1999).

A hipótese de que a ingestão de gordura altere o risco de câncer de mama é sustentada por estudos ecológicos

que correlacionam o consumo de gordura per capita com razões de incidência/mortalidade pela neoplasia (WILLET, 2001). Países com baixa ingestão de gordura possuem baixa mortalidade por câncer de mama comparado aos que apresentam alta ingestão (FORSHEE *et al.*, 2003).

Complementam esse estudo outras metodologias de análise, como uma coorte conduzida na Europa (GONZALEZ, 2006) e uma meta-análise realizada por Boyd *et al.* (2003), cujos resultados indicam o consumo de gordura como um possível fator de risco para o câncer de mama.

Contudo, em dados obtidos por dois outros estudos de coorte (CHO *et al.*, 2003; SIERI *et al.*, 2008) e um de caso-controle (KALLIANPUR *et al.*, 2008), o consumo de gorduras totais não foi associado ao câncer de mama. Sieri *et al.* (2008) também não encontraram associação para gordura saturada ou monoinsaturada ou poli-insaturada.

No entanto, o câncer de mama foi associado ao consumo de gordura saturada (RR= 1,19 IC95%= 1,06; 1,35) em estudo de Boyd *et al.* (2003), assim como entre mulheres na pós-menopausa em estudo realizado nos Estados Unidos (THIÉBAUT *et al.*, 2007). Os ácidos graxos saturados podem induzir a produção de estrógenos endógenos (BALOGH *et al.*, 2000) o que explicaria tais resultados.

Em estudo de caso-controle conduzido no México (ROMIEU *et al.*, 2004), o consumo de gordura saturada e monoinsaturada não foi associado ao risco de câncer de mama, mas a gordura poli-insaturada foi considerada fator de proteção entre mulheres na pós-menopausa (OR= 0,37 IC95%= 0,20; 0,66). Esse resultado coincide com estudo de Bonilla-Fernández *et al.* (2003), também conduzido no México (OR = 0,10 IC95%= 0,02; 0,40) e de Löf *et al.* (2007), realizado na Suécia (HR=0,54 IC95%=0,35; 0,85).

Cabe ressaltar o papel dos ácidos graxos essenciais. Os ácidos graxos ômega-3 têm sido relacionados como fator de proteção por, possivelmente, atuarem na supressão do crescimento de células tumorais e apoptose, dentre outros aspectos (CIBEIRA; GUARAGNA, 2006). O consumo de ácidos graxos ômega-6 tem sido considerado como fator de risco (CHO *et al.*, 2003). A literatura indica que este nutriente teria papel na indução e metástase tumorais (CIBEIRA; GUARAGNA, 2006).

### Vitaminas e Minerais

#### Vitaminas C e E e carotenóides

O efeito protetor do consumo das vitaminas C e E e dos carotenóides contra o câncer de mama pode estar baseado em suas propriedades antioxidantes, que protegem as célu-

las contra espécies reativas de oxigênio (FRANCESCHI, 1997; WHO, 2003), o que levaria a redução de danos no DNA e, conseqüentemente, da possibilidade de ocorrência do processo de carcinogênese (AHN *et al.*, 2005; VIEIRA, 2008).

Malin *et al.* (2003) encontraram associação inversa entre consumo de vitamina E e câncer de mama entre mulheres chinesas, assim como Bonilla-Fernández *et al.* (2003), entre mulheres na pós-menopausa no México. Em estudo de meta-análise, Gandini *et al.* (2000) encontraram efeito protetor da vitamina C (RR= 0,80 IC95%= 0,68; 0,95) em relação ao câncer de mama, o que também foi confirmado por Adzersen *et al.* (2003) na Alemanha. Em comparação, em outros estudos, o consumo de vitamina C não foi associado ao câncer de mama (MALIN *et al.*, 2003; LIMA, 2004; GAUDET *et al.*, 2004).

O licopeno é eficiente como neutralizador de espécies de oxigênio singlete, que é uma das espécies reativas de oxigênio mais potentes em prover mutação do material genético (NKONDJOCK; GHADIRIAN, 2004; VIEIRA, 2008). Estudo de Gaudet *et al.* (2004) demonstrou que mulheres na pós-menopausa que consumiam licopeno, no mais alto quintil, tiveram 34% (IC95%= 0,48; 0,90) a menos de chance de ter câncer de mama comparado às que consumiam no menor quintil.

O beta-caroteno atua na proteção de membranas celulares contra danos por radicais livres e espécies reativas (NKONDJOCK; GHADIRIAN, 2004). Em estudo de caso-controle realizado na Alemanha, o consumo de beta-caroteno foi considerado fator de proteção (ADZERSEN *et al.*, 2003), assim como nos Estados Unidos (CUI *et al.*, 2008), em estudo com mulheres na pós-menopausa. Nkondjock e Ghadirian (2004) não encontraram associação significativa entre o consumo de carotenóides totais ou específicos e o câncer de mama em um estudo de caso controle entre mulheres canadenses, nem quando as análises foram divididas por estado menopausal.

## Folato

O folato se encontra relacionado ao câncer de mama por seu papel na metilação e síntese de DNA (WILLET, 2001; LA VECCHIA; BOSETTI, 2006). Estudo conduzido na China (SHRUBSOLE *et al.*, 2001) encontrou o consumo de folato como fator protetor do câncer de mama (OR= 0,62 IC95%= 0,46; 0,82), inclusive entre mulheres na pós-menopausa. Ainda referente a estado menopausal, outros três estudos, um de coorte na França (LAJOUS *et al.*, 2006a) e outro na Suécia (ERICSON *et al.*, 2007) e um

caso-controle no México (LAJOUS *et al.*, 2006b) demonstraram resultados semelhantes.

Um aspecto relevante é o consumo de álcool, que pode interferir na absorção de folato e aumentar sua excreção (LA VECCHIA; BOSETTI, 2006) e, nessas condições, poderia aumentar o requerimento de ingestão deste micronutriente (ZHANG *et al.*, 2003). Resultados de um estudo de caso-controle aninhado (ZHANG *et al.*, 2003) expõem a associação entre elevados níveis plasmáticos de folato e baixo risco de câncer de mama, sendo mais forte entre mulheres que consumiam álcool em quantidade maior ou igual a 15g/dia (RR=0,11 IC95%=0,02; 0,59)

Em contrapartida, um estudo de coorte realizado nos Estados Unidos (FEIGELSON *et al.*, 2003) não encontrou evidências de interação entre o consumo do folato e do álcool, apesar de demonstrar o consumo de álcool (>15g/dia) como fator de risco para o câncer de mama entre mulheres na pós-menopausa.

## Vitamina D e Cálcio

O cálcio participa da regulação da proliferação e diferenciação celular (LIPKIN; NEWMARK, 1999) e a vitamina D regula o metabolismo do cálcio (MOORMAN; TERRY, 2004). Assim, o efeito protetor do cálcio no câncer de mama pode estar associado a sua relação com a vitamina D (SHIN *et al.*, 2002).

A forma ativa da vitamina D é formada no intestino ou através da pele quando exposta à luz ultra-violeta (UV) (KNIGHT *et al.*, 2007). Portanto, investigar a relação do câncer de mama com a vitamina D é tarefa complexa, pois se deve também obter informações sobre exposições ao sol. Um estudo realizado no Canadá encontrou risco reduzido de câncer de mama entre mulheres que relataram participar de episódios de atividades ao ar livre durante a idade de 10 a 29 anos (OR=0,65 IC95%= 0,50; 0,85) (KNIGHT *et al.*, 2007).

Um estudo conduzido nos Estados Unidos (SHIN *et al.*, 2002), que avaliou o consumo de vitamina D, cálcio e produtos lácteos, encontrou associação inversa entre o consumo de vitamina D total (dietético e suplementos) e risco de câncer de mama em mulheres na pré-menopausa (OR=0,72 IC95%=0,55; 0,94).

Ainda em relação ao consumo de cálcio, McCullough *et al.* (2005) demonstraram que mulheres na pós-menopausa que consumiam esse nutriente no mais alto quintil tinham risco 20% menor de ter câncer de mama, em comparação com as que o faziam no mais baixo quintil (RR=0,80 IC95%=0,67; 0,95). Lin *et al.* (2007) observaram resultado semelhante para

mulheres na pré-menopausa (HR=0,61 IC95%= 0,40; 0,92), assim como Shin *et al.* (2002), sendo que as mulheres com ingestão dietética de cálcio acima de 1000mg/dia apresentaram risco 33% menor de câncer de mama em comparação com aquelas que tinham ingestão de cálcio menor ou igual a 500mg/dia (RR= 0,67 IC95%=0,49; 0,92).

## Relação entre fibras e flavonóides e câncer de mama

### Fibras

O consumo de fibras pode estar associado à redução de estrógeno circulante no plasma, mas ainda é necessário investigar essa relação, que é complexa e pode depender do tipo de fibra (WU *et al.*, 1999). A redução ocorreria pela inibição da reabsorção de estrógeno no cólon, o que levaria a maior excreção do hormônio (GERBER, 1998). Estudo conduzido no Reino Unido (CADE *et al.*, 2007) demonstrou associação inversa entre o consumo de fibras no mais alto quintil (>30g/dia) e câncer de mama entre mulheres na pré-menopausa (OR= 0,48 IC95%= 0,24; 0,96), porém outro estudo realizado na Alemanha não encontrou associação (ADZERSEN *et al.*, 2003).

### Flavonóides

Flavonóides são um grupo de compostos polifenólicos (FINK *et al.*, 2007), presentes em vegetais e frutas, que possuem ação antioxidante, antimitogênica e antiproliferativa (LA VECCHIA; BOSETTI, 2006), além de inibirem a atividade da aromatase e, portanto, a biossíntese e os níveis de estrógeno circulantes (FINK *et al.*, 2007).

Estudo conduzido por Fink *et al.* (2007) demonstrou associação inversa entre câncer de mama e ingestão de flavonóis (OR=0,75 IC95%=0,59; 0,95) e flavonas (OR= 0,73 IC95%=0,57; 0,93). Os autores não encontraram associação entre isoflavonas e câncer de mama, mas relataram a possibilidade de ter ocorrido uma leve subestimação da ingestão de alimentos ricos nesta substância por limitações do questionário utilizado. Um outro estudo, realizado na Holanda, também não encontrou associação entre isoflavonas e câncer de mama (KEINAN-BOKER *et al.*, 2004).

### Considerações finais

A relação entre o consumo de alimentos e nutrientes com o câncer de mama não é conclusiva, mas cabe considerar a diversidade de estudos, que variam segundo locais/regiões de realização e metodologias de análise.

Outro fator importante é que os hábitos alimentares divergem entre os países, o que leva, também, a divergências nos alimentos incluídos no questionário de frequência alimentar - utilizado pela grande maioria dos estudos contidos nesta revisão para avaliar a associação entre os fatores dietéticos e o câncer de mama - assim como nas tabelas de composição de alimentos utilizadas na aferição do consumo.

Mesmo com essas observações, torna-se possível estabelecer algumas tendências na relação do consumo alimentar com o câncer de mama, especialmente no que se refere a alguns grupos de alimentos e nutrientes específicos.

O consumo de carnes preparadas a altas temperaturas, fritas ou de churrasco, especialmente as vermelhas, parecem atuar como fatores de risco para o câncer de mama. E, em contrapartida, o consumo de vegetais, soja e produtos lácteos, especialmente os de baixo teor de gordura, possivelmente está associado a menor possibilidade de ocorrência da doença. As frutas também são tidas como protetoras, mas esse efeito é mais nítido quando esses alimentos são avaliados isoladamente.

Entre os nutrientes, parece haver relação da ingestão de gordura e a neoplasia de mama, e essa relação difere quanto ao tipo de gordura consumida, estando essa afirmação mais presente entre mulheres na pós-menopausa, quando o consumo de gorduras saturadas é considerado risco e o de gorduras poli-insaturadas, proteção. A literatura também relaciona como protetores contra a doença, possivelmente por sua capacidade antioxidante, as vitamina E e D, o licopeno, o folato e o cálcio.

Torna-se difícil estabelecer um valor de ingestão para o limite do risco/proteção dos fatores dietéticos investigados e associados ao câncer de mama, levando em consideração que os estudos divergem quanto aos grupos estudados (pré e/ou pós-menopausa) e que o nível de consumo é categorizado em tercís ou quartis de acordo com a população estudada.

Porém, pode-se concluir que uma alimentação adequada, com consumo abundante e variado de verduras e frutas, de produtos lácteos, de preferência os de baixo teor de gordura, e de soja, assim como o consumo reduzido de carnes vermelhas e/ou submetidas à fritura ou defumadas, contribui para a prevenção do câncer de mama.

## REFERÊNCIAS

ADZERSEN, K. H. *et al.* Raw and cooked vegetables, fruits, selected micronutrients, and breast cancer risk: a case-control study in Germany. **Nutrition Cancer**, Hillsdale, v. 46, n. 2, p. 131-137, 2003.

- AHN, J. *et al.* Associations between breast cancer risk and the catalase genotype, fruit and vegetable consumption, and supplement use. **American Journal of Epidemiology**, Baltimore, v. 162, p. 943-952, 2005.
- ATALAH, E. S. *et al.* Factores de riesgo del cáncer de mama en mujeres de Santiago. **Revista Médica de Chile**, Santiago, v. 128, n. 2, p. 137-143, 2000.
- BALOGH, Z. *et al.* Formation and inhibition of heterocyclic aromatic amines in fried ground beef patties. **Food and Chemical Toxicology**, Oxford, n. 38, p. 395-401, 2000.
- BONILLA-FERNÁNDEZ, P. *et al.* Nutritional factors and breast cancer in Mexico. **Nutrition Cancer**, Hillsdale, v. 45, n. 2, p. 148-155, 2003.
- BOYD, N. F. *et al.* Dietary fat and breast cancer risk revisited: a meta-analysis of the published literature. **British Journal of Cancer**, London, v. 89, n. 9, p. 1672-1685, 2003.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Instituto Nacional de Câncer. Coordenação de Prevenção e Vigilância de Câncer. **Estimativas 2008: incidência de câncer no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2007. 94 p.
- CADE, J. E. *et al.* Dietary fibre and risk of breast cancer in the UK Women's Cohort Study. **International Journal of Epidemiology**, London, v. 36, p. 431-438, 2007.
- CHO, E. *et al.* Premenopausal fat intake and risk of breast cancer. **Journal of National Cancer Institute**, Cary, v. 95, n. 14, p. 1079-1085, 2003.
- CIBEIRA, G. H.; GUARAGNA, R. M. Lipídio: fator de risco e prevenção do câncer de mama. **Revista de Nutrição**, Campinas, v. 19, n. 1, p. 65-75, 2006.
- CUI, Y. *et al.* Selected antioxidants and risk of hormone receptor-defined invasive breast cancers among postmenopausal women in the Women's Health Initiative Observational Study. **Journal of Clinical Nutrition**, Philadelphia, v. 87, p. 1009-1018, 2008.
- DAI, Q. *et al.* Consumption of Animal Foods, Cooking Methods, and Risk of Breast Cancer. **Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention**, Philadelphia, v. 11, p. 801-8, 2002.
- DI PIETRO, P. F. *et al.* Breast cancer in southern Brazil: association with past dietary intake. **Nutricion Hospitalaria**, Madrid, v. 22, n. 5, p. 565-72, 2007.
- DO, M. H. *et al.* Intake of fruits, vegetables, and soy foods in relation to breast cancer risk in Korean women: a case-control study. **Nutrition Cancer**, Hillsdale, v. 57, n. 1, p. 20-7, 2007.
- ERICSON, U. *et al.* High folate intake is associated with lower breast cancer incidence in postmenopausal women in the Malmö Diet and Cancer cohort. **American Journal of Clinical Nutrition**, Philadelphia, v.86, p. 434-3, 2007.
- FEIGELSON, H. S. *et al.* Alcohol, folate, methionine, and risk of incident breast cancer in the American Cancer Society Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. **Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention**, Philadelphia, v. 12, p. 161-4, 2003.
- FINK, B. N. *et al.* Dietary flavonoid intake and breast cancer risk among women on Long Island. **American Journal of Epidemiology**, Baltimore, v. 165, p. 514-23, 2007.
- FORSHEE, R. A.; STOREY, M. L.; RITENBAUGH, C. Breast cancer risk and lifestyle differences among premenopausal and postmenopausal African-American Women and White Women. **Cancer**, Philadelphia, v. 97, Suppl. 1, p. 280-288, 2003.
- FRANCESCHI, S. Micronutrients and breast cancer. **European Journal of Cancer Prevention**, Oxford, v. 6, n. 6, p. 535-539, 1997.
- GANDINI, S. *et al.* Meta-analysis of studies on breast cancer risk and diet: the role of fruit and vegetable consumption and the intake of associated micronutrients. **EJC**, Oxford, v. 36, p. 636-646, 2000.
- GAUDET, M. M. *et al.* Fruits, vegetables, and micronutrients in relation to breast cancer modified by menopause and hormone receptor status. **Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention**, Philadelphia, v. 13, n. 9, p. 1485-94, 2004.
- GERBER, B. *et al.* Nutrition and lifestyle factors on the risk of developing breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, Dordrecht, v. 79, p. 265-76, 2003.

- GERBER, M. Fibre and breast cancer. **European Journal of Cancer Prevention**, Oxford, v. 7, Suppl. 2, p. 63-67, 1998.
- GONZALEZ, C. A. The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). **Public Health Nutrition**, Wallingford, v. 9, n. 1A, p. 124-126, 2006.
- HERMANN, S.; LINSEISEN, J.; CHANG-CLAUDE, J. Nutrition and breast cancer risk by age 50: a population-based case-control study in Germany. **Nutrition Cancer**, Hillsdale, v. 44, n. 1, p. 23-34, 2002.
- HIROSE, K. *et al.* Dietary factors protective against breast cancer in Japanese premenopausal and postmenopausal women. **International Journal of Cancer**, New York, v. 107, n. 2, p. 276-282, 2003.
- HOLMES, M. D. *et al.* Dietary carbohydrates, fiber, and breast cancer risk. **American Journal of Epidemiology**, Baltimore, v. 159, p. 732-739, 2004.
- INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. **Breast cancer screening**. Lyon, France: IARC, 2002. IARC Handbooks of cancer prevention.
- KALLIANPUR, A. R. *et al.* Dietary animal-derived iron and fat intake and breast cancer risk in the Shanghai Breast Cancer Study. **Breast Cancer Research and Treatment**, Dordrecht, v. 107, n. 1, p. 123-132, Jan. 2008.
- KEINAN-BOKER, L. *et al.* Dietary phytoestrogens and breast cancer. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 79, p. 282-288, 2004.
- KEY, T. J. *et al.* Nutrition and breast cancer. **The Breast**, New York, v. 12, p. 412-416, 2003.
- KEY, T. J. *et al.* Diet, nutrition and the prevention of cancer. **Public Health Nutrition**, Wallingford, v. 7, n. 1A, p. 187-200, 2004.
- KNIGHT, J. A. *et al.* Vitamin D and reduced risk of breast cancer: a population-based case-control study. **Cancer Epidemiology, Biomarkers Prevention**, Philadelphia, v. 16, n. 3, p. 422-429, 2007.
- KOREN, R. *et al.* Vitamin D is a prooxidant in breast cancer cells. **Cancer Research**, Baltimore, v. 61, p. 1439-1444, 2001.
- LAJOUS, M. *et al.* Folate, vitamin B12 and postmenopausal breast cancer in a prospective study of French women. **Cancer Causes and Control**, Oxford, v. 17, n 9, p. 1209-1213, 2006a.
- LAJOUS, M. *et al.* Folate, vitamin B6, and vitamin B12 intake and the risk of breast cancer among mexican women. **Cancer Epidemiology, Biomarkers Prevention**, Philadelphia, v. 15, n. 3, p. 443-448, 2006b.
- LA VECCHIA, C.; BOSETTI, C. Diet and cancer risk in Mediterranean countries: open issues. **Public Health Nutrition**, Wallingford, v. 9, n. 8A, p. 1077-1082, 2006.
- LIMA, F. E. L. **Fatores dietéticos e câncer de mama na Paraíba: um estudo caso-controle**. 2004 . 143 f. Tese (Doutorado em Saúde Pública) - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004.
- LIMA, F. E. L. *et al.* Diet and câncer in Northeast Brazil: evaluation of eating habits and food group consumption in relation to breast cancer. **Cadernos de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 24, n. 4, p. 820-828, 2008.
- LIN, J. *et al.* Intakes of calcium and vitamin D and breast cancer risk in women. **Archives of Internal Medicine**, Chicago, v. 167, n. 10, p. 1050-1059, 2007.
- LINOS, E. *et al.* Red meat consumption during adolescence among premenopausal women and risk of breast cancer. **Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention**, Philadelphia, v. 17, n. 8, p. 2146-2151, 2008.
- LIPKIN, M.; NEWMARK, H. L. Vitamin D, calcium and prevention of breast cancer: a review. **Journal of the American College of Nutrition**, New York, v. 18, n. 5, p. 392S-397S, 1999.
- LISSOWSKA, J. *et al.* Intake of fruits, and vegetables in relation to breast cancer risk by hormone receptor status. **Breast Cancer Research and Treatment**, Dordrecht, v. 107, n. 1, p. 113-117, Jan. 2008.
- LÖF, M. *et al.* Dietary fat and breast cancer risk in the Swedish women's lifestyle and health cohort. **British Journal of Cancer**, London, v. 97, p. 1570-1576, 2007.
- MALIN, A. S. *et al.* Intake of fruits, vegetables and selected micronutrients in relations to the risk of breast cancer.

- International journal of cancer**, New York, v. 105, n. 3, p. 413-18, 2003.
- MC PHERSON, K. *et al.* Breast Cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. **British Medical Journal**, London, v. 321, p. 624-628, 2000.
- MC CULLOUGH, M. L. *et al.* Dairy, calcium, and vitamin D intake and postmenopausal breast cancer risk in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. **Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention**, Philadelphia, v. 14, n. 12, p. 2898-904, 2005.
- MISSMER, S. A. *et al.* Meat and dairy food consumption and breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. **International Journal of Epidemiology**, London, v. 31, p. 78-85, 2002.
- MOORMAN, P. G.; TERRY, P. D. Consumption of dairy products and the risk of breast cancer: a review of the literature. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 80, p. 05-14, 2004.
- MURTAUGH, M. A. *et al.* Diet patterns and breast cancer risk in Hispanic and non-Hispanic white women: the Four-Corners Breast Cancer Study. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 87, n. 4, p. 978-984, 2008.
- NKONDJOCK, A.; GHADIRIAN, P. Risk factors and risk reduction of breast cancer. **Medical Science**, Philadelphia, v. 21, n. 2, p.175-180, 2004.
- NORSA'ADAH, B. *et al.* Risk factors of breast cancer in women in Kelantan, Malaysia. **Singapore Medical Journal**, Singapore, v. 46, n. 12, p. 698-705, 2005.
- PARKIN, M. Global Cancer Statistics in the Year 2000. **Lancet Oncology**, London, v.2, p. 533-543, 2001.
- PARKIN, M. *et al.* Global Cancer Statistics, 2002. CA: **Cancer Journal for Clinicians**, New York, v. 55, p.74-108, 2005.
- RIBOLI, E.; NORAT, T. Epidemiologic evidence of the protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 78, p. 559S-69S, 2003.
- ROMIEU, I. *et al.* Carbohydrates and the risk of breast cancer among Mexican women. **Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention**, Philadelphia, v. 13, n. 8, p. 1283-89, 2004.
- RUDER, E.H. *et al.* Examining breast cancer growth and lifestyle risk factors: early life, childhood, and adolescence. **Clinical Breast Cancer**, Dallas, v. 8, n. 4, p. 334-42, 2008.
- SHANNON, J.; COOK, L. S.; STANFORD, J. L. Dietary intake and risk of postmenopausal breast cancer (United States). **Cancer Causes and Control**, Oxford, v.14, p.19-27, 2003.
- SHANNON, J. *et al.* Food and botanical groupings and risk of breast cancer: a case-control study in Shanghai, China. **Cancer Epidemiology Biomarkers Prevention**, Philadelphia, v. 14, n. 1, p. 81-90, 2005.
- SHIN, M-H. *et al.* Intake of dairy products, calcium, and vitamin D and risk of breast cancer. **Journal of National Cancer Institute**, Cary, v. 94, n. 7, p. 1301-1311, 2002.
- SHRUBSOLE, M. J. *et al.* Dietary folate intake and breast cancer risk: results from the Shanghai breast cancer study. **Cancer Research**, Baltimore, v. 61, p. 7136-7141, 2001.
- SHU, X. O. *et al.* Soyfood intake during adolescence and subsequent risk of breast cancer among Chinese women. **Cancer Epidemiology, Biomarkers Prevention**, Philadelphia, v. 10, p. 483-8, 2001.
- SIERI, S. *et al.* Dietary fat and breast cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. **American Journal of Clinical Nutrition**, Bethesda, v. 88, n. 5, p. 1304-12, 2008.
- SILVERA, S. A. N. *et al.* Energy balance and breast cancer risk: a prospective cohort study. **Breast Cancer Research and Treatment**, Dordrecht, v. 97, p. 97-106, 2006.
- SINHA, R. An epidemiologic approach to studying heterocyclic amines. **Mutation Research**, Amsterdam, p. 506-507, p. 197-204, Sep. 2002.
- SMITH-WARNER, S. A. *et al.* Intake of fruits and vegetables and risk of breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. **JAMA**, Chicago, v. 285, n. 6, p.769-776, 2001.
- STECK, S. E. *et al.* Cooked meat and risk of breast cancer-lifetime versus recent dietary intake. **Epidemiology**, Baltimore, v. 18, n. 3, p. 373-382, 2007.

STEINMETZ, K. A.; POTTER, J. D. Vegetables, fruit, and cancer prevention: a review. **Journal of the American Dietetic Association**, Chicago, v. 96, n. 10, p. 1027-1039, 1996.

TAYLOR, E. F. *et al.* Meat consumption and risk of breast cancer in the UK Women's Cohort Study. **British Journal of Cancer**, London, v. 96, p. 1139-1146, 2007.

THIÉBAUT, A. C. M. *et al.* Dietary fat and postmenopausal invasive breast cancer in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study Cohort. **Journal of National Cancer Institute**, Cary, v. 99, p. 451-462, 2007.

TROCK, B. J.; HILAKIVI-CLARKE, L.; CLARKE, R. Meta-analysis of soy intake and breast cancer risk. **Journal of National Cancer Institute**, Cary, v. 98, n. 7, p. 459-71, 2006.

VAN GILS, C.H. *et al.* Consumption of vegetables and fruits and risk of breast cancer. **JAMA**, Chicago, v. 293, n. 2, p. 183-193, 2005.

VIEIRA, F. G. K. **Características sócio-demográficas, reprodutivas, clínicas, nutricionais e de estresse oxidativo de mulheres com câncer de mama.** 2008. 130 f. Dissertação (Mestrado em Nutrição) - Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina, 2008.

WILLET, W. C. Diet and cancer: one view at the start of the millennium. **Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention**, Philadelphia, v. 10, p. 3-8, 2001.

WORLD CANCER RESEARCH FOUNDATION. **Food, nutrition and prevention of cancer: a global perspective.** Washington: WCRF, 1997.

WORLD HEALTH ORGANIZATION; STEWART, B.; KLEIHUES, P. (Ed.). **World Cancer Report.** Lyon: WHO, 2003. 342p.

WU, A. H.; PIKE, M. C.; STRAM, D. O. Meta-analysis: dietary fat intake, serum estrogen levels, and risk of breast cancer. **Journal of National Cancer Institute**, Cary, v. 91, p. 529-534, 1999.

ZHANG, S. M. *et al.* Plasma folate, vitamin B6, vitamin B12, homocysteine, and risk of breast cancer. **Journal of National Cancer Institute**, Cary, v. 95, p. 373-380, 2003.

---

Submissão: fevereiro de 2009

Aprovação: agosto de 2009

---