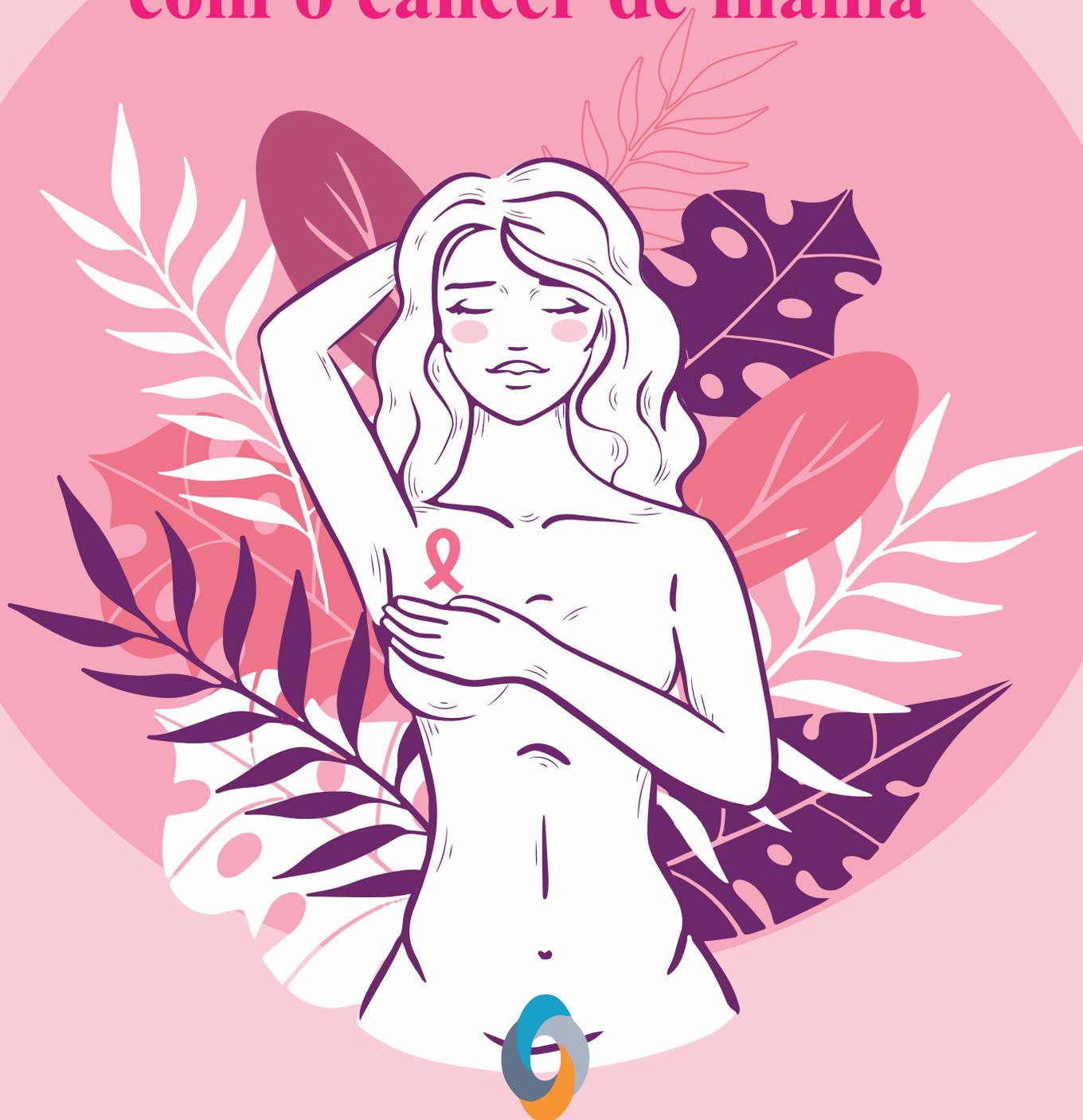


Michelle Prado Cunha Santil

O consumo do leite e sua relação com o câncer de mama



Periodicojs
EDITORA ACADÊMICA

Michelle Prado Cunha Santil

O consumo do leite e sua relação com o câncer de mama

Volume V da Seção Tese e Dissertações na América Latina da Coleção de
livros Estudos Avançados em Saúde e Natureza



Periodicojs
EDITORA ACADÊMICA

Equipe Editorial

Abas Rezaey	Izabel Ferreira de Miranda
Ana Maria Brandão	Leides Barroso Azevedo Moura
Fernado Ribeiro Bessa	Luiz Fernando Bessa
Filipe Lins dos Santos	Manuel Carlos Silva
Flor de María Sánchez Aguirre	Renísia Cristina Garcia Filice
Isabel Menacho Vargas	Rosana Boullosa

Projeto Gráfico, editoração e capa

Editora Acadêmica Periodicojs

Idioma

Português

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

C758 O consumo do leite e sua relação com o câncer de mama – Volume 5. / Michelle Padro Cunha Santil. – João Pessoa: Periodicojs Editora, 2021.

E-book: il. color.

Inclui bibliografia

ISBN: 978-65-89967-21-7

1. Câncer de mama. 2. Doença. 3. Tratamento. I. Santil, Michelle Padro Cunha. II. Título.

CDD 616.994

Elaborada por Dayse de França Barbosa CRB 15-553

Índice para catálogo sistemático:

1. Patologia: Doença - 616.994

Obra sem financiamento de órgão público ou privado

Os trabalhos publicados foram submetidos a revisão e avaliação por pares (duplo cego), com respectivas cartas de aceite no sistema da editora.

A obra é fruto de estudos e pesquisas da seção de Teses e Dissertações na América Latina da Coleção de livros Estudos Avançados em Saúde e Natureza



**Filipe Lins dos Santos
Presidente e Editor Sênior da Periodicojs**

CNPJ: 39.865.437/0001-23

Rua Josias Lopes Braga, n. 437, Bancários, João Pessoa - PB - Brasil
website: www.periodicojs.com.br
instagram: @periodicojs

Prefácio



A obra intitulada de “O consumo do leite e sua relação com o câncer de mama” é fruto da pesquisa da pesquisadora Michelle Prado Cunha Santil. A publicação do trabalho de conclusão de curso na integra junto a Editora Acadêmica Periodicojs se encaixa no perfil de produção científica produzida pela editora que busca valorizar diversos pesquisadores por meio da publicação completa de seus pesquisas. A obra está sendo publicada na seção Tese e Dissertação da América Latina.

Essa seção se destina a dar visibilidade a pesquisadores na região da América Latina por meio da publicação de obras autorais e obras organizadas por professores e pesquisadores dessa região, a fim de abordar diversos temas correlatos e mostrar a grande variedade temática e cultural dos países que compõem a America Latina.

Essa obra escrita pela pesquisadora Michelle Prado Cunha Santil possui significativa relevância ao colocar em destaque o impacto que o uso do leite pode proporcionar ao surgimento de novos casos de câncer de mama. Além da escrita direta e precisa, a autora fundamenta seu texto com excelente recorte teórico e prático, permitindo ao leitor uma leitura aprofundada acerca do tema. Dessa maneira, a nossa editora teve o enorme prazer de divulgar uma pesquisa tão rica e fortalecedora do conhecimento da saúde da mulher e do bem estar das pessoas.

Filipe Lins dos Santos



Editor Sênior da Editora Acadêmica Periodicojs



Sumário



Capítulo 1

DISCUTINDO A PROBLEMÁTICA E METODOLOGIA

12

Capítulo 2

O CÂNCER DE MAMA

15

Capítulo 3

EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE MAMA

31

Capítulo 4

RESULTADOS

34

Considerações Finais

40



Referências Bibliográficas

43



Introdução



O Câncer começa nas células, que são os blocos de construção do corpo. Normalmente, quando necessário, o corpo forma novas células, substituindo as células velhas que morrem. Às vezes, esse processo dá errado. Novas células crescem mesmo quando você não precisa delas, e as células velhas não morrem quando deveriam. Estas células extras podem formar uma massa chamada tumor. As células de tumores podem invadir tecidos próximos, rompendo e se espalhando para outras partes do corpo (NIH).

O câncer é responsável por mais de 12% de todas as causas de óbito no mundo: mais de 7 milhões de pessoas morrem anualmente da doença (INCA). No ano de 2014, foram registradas 1,318,000 mortes por câncer só no Brasil, sendo as maiores mortalidades para o câncer de próstata e de mama (Figura 1) (OMS).

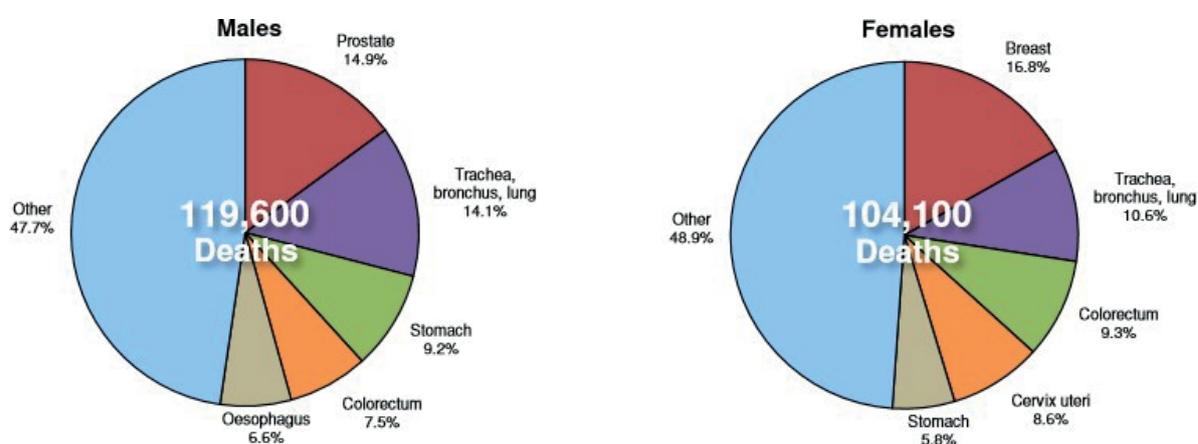


Figura 1. Mortalidade por câncer no Brasil (OMS).



O consumo do leite

Dentre os diferentes tipos de câncer, o câncer de mama é o mais comum dos cânceres entre as mulheres. Classificado como o segundo mais frequente câncer em todo o mundo, no Brasil, 57.120 novos casos foram registrados no ano de 2014 (INCA). Fatores no estilo de vida como dieta, tabaco, condições de trabalho, álcool, poluição e aditivos alimentares são diretamente ligados ao desenvolvimento deste câncer. Além disso, indivíduos que possuam parentes diretos (mães, filhas, irmãos) que já tenham sido diagnosticados com câncer de mama tem probabilidade dobrada do desenvolvimento da doença (DeSantis et al., 2013; Wright et al., 2015).

Têm-se observado que a prevalência do câncer de mama tem aumentado de maneira significativa nos últimos anos (Glade, 2008). As estimativas apresentadas pelo instituto de cancer do Reino Unido revelam que para cada 100 casos de cancer de mama 9 poderiam ser evitados através do consumo de dieta equilibrada. Acredita-se que este resultado está relacionado, entre outros aspectos, ao consumo de componentes na alimentação que passaram a ser adicionados devido a industrialização em massa e o aumento do tempo de prateleira dos alimentos (INCA; Glanz, 1997; Doll, 1950).

Dentre os vários produtos consumidos em larga escala pela população, o leite de vaca e seus derivados possuem atenção especial pelos brasileiros. Conhecido como principal fonte de cálcio na alimentação humana, a sua importância vem sendo relacionada às suas funções no organismo humano, como a formação do tecido ósseo e o aumento da resistência a infecções (Tombini et al., 2012). Devido ao grande consumo de leite e ao crescente mercado cada vez mais competitivo, ao longo das últimas cinco décadas, a produção de leite passou a ser insuficiente. A alta demanda resultou em declínio na fertilidade das vacas leiteiras (Walsh et al., 2011). Como artifício das indústrias produtoras de leite as vacas passaram a ser estimuladas com hormônios com o intuito de estimular a produção de leite de forma ininterrupta (Neves et al., 2010).



O consumo do leite

O aumento contínuo na incidência de alguns tipos de câncer relacionados com o hormônio é de grande preocupação. Apesar de substâncias similares ao estrogênio no ambiente serem culpadas por este aumento, o possível papel dos estrogênios endógenos de alimentos não tem sido amplamente discutido. Particularmente, o leite de vaca, contém uma quantidade considerável de estrogênios. Ao contrário de suas contrapartes alimentados com pasto de 100 anos atrás, vacas leiteiras modernas estão geralmente grávidas e continuam a lactar durante a segunda metade da gravidez, quando a concentração de estrogênios no sangue e, portanto, no leite, os aumenta (Ganmaa & Sato, 2005). Como consequência a alta concentração de estrogênio no leite processado, a ingestão diária de estrógenos totais investigados através do leite é 372 ng, que é dramaticamente mais do que atualmente reconhecido (Malekinejad et al., 2006).

Por se tratar de uma doença de prognóstico nem sempre favorável, responsável por parcela significativa de óbitos e cujo tratamento pode exigir níveis de tolerância bastante elevados, observa-se nas últimas décadas uma enorme mobilização científica e profissional de praticamente todas as ciências da saúde para prevenção e tratamento do câncer.

Apesar de todas as evoluções em pesquisas científicas somadas a tecnologia aplicada a prática médica no tratamento do câncer de mama, a doença continua sendo apontada como a segunda causa de mortalidade no mundo. O conjunto de estudos científicos acumulados até hoje indicam que a maioria dos cânceres tem o seu desenvolvimento influenciado por fatores modificáveis, não hereditários, e que aspectos relacionados com o estilo de vida como hábitos alimentares, atividade física e controle do tabagismo, exercem um papel preponderante na prevenção do câncer.

A dieta de países desenvolvidos é caracterizada pela presença elevada do consumo de alimentos proveniente de origem animal, como leite e carne. Diversos estudos têm demonstrado cons-



O consumo do leite

tante aumento na incidência do câncer de mama relacionado a ingestão de hormônios presentes em alimentos, em especial o leite de vaca, contendor de quantidade considerável de estrogênios.



Capítulo

1

DISCUTINDO A PROBLEMÁTICA E METODOLOGIA



O consumo do leite

A correlação das taxas de incidência e mortalidade com variáveis ambientais nos países em todo o mundo fornece pistas úteis para a etiologia do câncer, e a alimentação tem se tornado tema preocupante e constante entre as variáveis ambientais.

Devido ao atual cenário global, hoje, os alimentos são um importante elemento estratégico na prevenção ou indução do câncer de mama. O câncer da mama é chamado de câncer hormônio-dependente, porque eles não progridem na ausência de hormônios que promovem o seu crescimento. Em 1981, Sir Richard Doll, o epidemiologista do século 20 que estava entre os primeiros a mostrar que o fumo causa câncer de pulmão, estimou que 35% de todas as mortes por câncer são devido à dieta (Demko, 2011, p.4 apud Doll & Peto, 1981, p.1191-1308).

Nos últimos anos atenção redobrada vem sendo direcionada a investigação do consumo do leite como via de exposição hormonal em seres humanos. O leite de vaca possui em sua composição água, lipídios, carboidratos, proteínas, sais, hormônios e uma lista de mistura de constituintes que pode chegar a até 100.000 diferentes tipos de moléculas (Jenness, 1988). A principal finalidade do leite de vaca é o de promover o crescimento. Por esse motivo sua constituição abundante em diferentes substâncias também é detentora de uma série de hormônios capazes de fazer um bezerro de 27 kg chegar a 272 kg em 9 meses (Demko, 2011).

Entre as vias de exposição humana aos estrogênios, o consumo do leite e produtos lácteos é considerada uma das principais fontes de estrogênios derivados de animais na dieta humana, que respondem por 60-70% dos estrógenos consumidos (Ganmaa et al., 2001).

Com o intuito de examinar as informações disponíveis, o presente trabalho realizou revisão das evidências científicas sobre a relação entre a ingestão de produtos lácteos e o risco de câncer de mama.



O consumo do leite

Para examinar as evidências disponíveis, foi realizada análise quantitativa da literatura publicada sobre etiologia e dieta no câncer de mama. Para a revisão foi considerado como critério de inclusão a presença de estimativa específica de risco de câncer de mama associada a ingestão de laticínios e/ou seus derivados.

Devido os diferentes métodos de avaliação utilizados nos diversos artigos avaliados, foi levado em consideração o consumo de leite e seus derivados sem traçar uma quantidade mínima de consumo diário.

Estudos de caso-controle e coorte foram identificadas através da realização de pesquisa da literatura sobre o risco de dieta e câncer de mama ao longo do período de Janeiro de 1966 a Fevereiro de 2015. Publicações sobre o tema foram obtidos a partir da pesquisa MEDLINE, CAPES e PubMed. Pesquisa por monografias, dissertações e teses foram efetuadas pelo banco de dados do Instituto Brasileiro de Informação em Ciência e Tecnologia (BDTD).



Capítulo 2

O CÂNCER DE MAMA



Imunologia tumoral

A composição do nosso corpo abrange diferentes tipos de células que crescem e se dividem de uma forma controlada mantendo assim o equilíbrio do organismo. Em condições normais, os tecidos dos órgãos trocam informações com outros tipos de células através do contato célula-célula, citocinas e da matriz extracelular (ECM), sendo esta, produzida pela colaboração entre os fibroblastos estromais e epiteliais (Cancer Research UK).

A vasculatura endotelial aprovisam nutrientes e oxigênio, e células do sistema imunológico que combatem e removem as células em apoptose. Estes tecidos se comunicam através de uma complexa rede de interações: fisicamente, através do contato direto ou através da intervenção da ECM, e bioquimicamente, através de ambas as moléculas de sinalização solúveis e insolúveis. Em conciliação, estas interações fornecem a informação que é necessária para manter a diferenciação celular e para criar estruturas de tecidos complexos (Figura 2, a) (Bissel & Radisky, 2001).

Ocasionalmente, os sinais intercelulares que definem o contexto normal começam a ser interrompidos, normalmente, estas condições são temporárias e reversíveis. Porém, quando a inflamação é sustentada, um ciclo de feedback se segue. Sob condições inflamatórias persistentes, a contínua regulação positiva das enzimas tais como metaloproteinases de matriz (MMPs) pelos fibroblastos do estroma podem perturbar o ECM, e células invasoras do sistema imune podem produzir mais fatores que promovem a proliferação anormal. Neste processo, a organização normal do órgão é substituída por uma funcional desordem e as novas células formadas podem desenvolver uma massa de tecido chamada tumor, na qual seu microambiente é constituído por etapas limitantes da velocidade durante os vários estágios carcinogênicos (Figura 2, b) (Bissel & Radisky, 2001; Barcellos-Hoff et al., 2013).



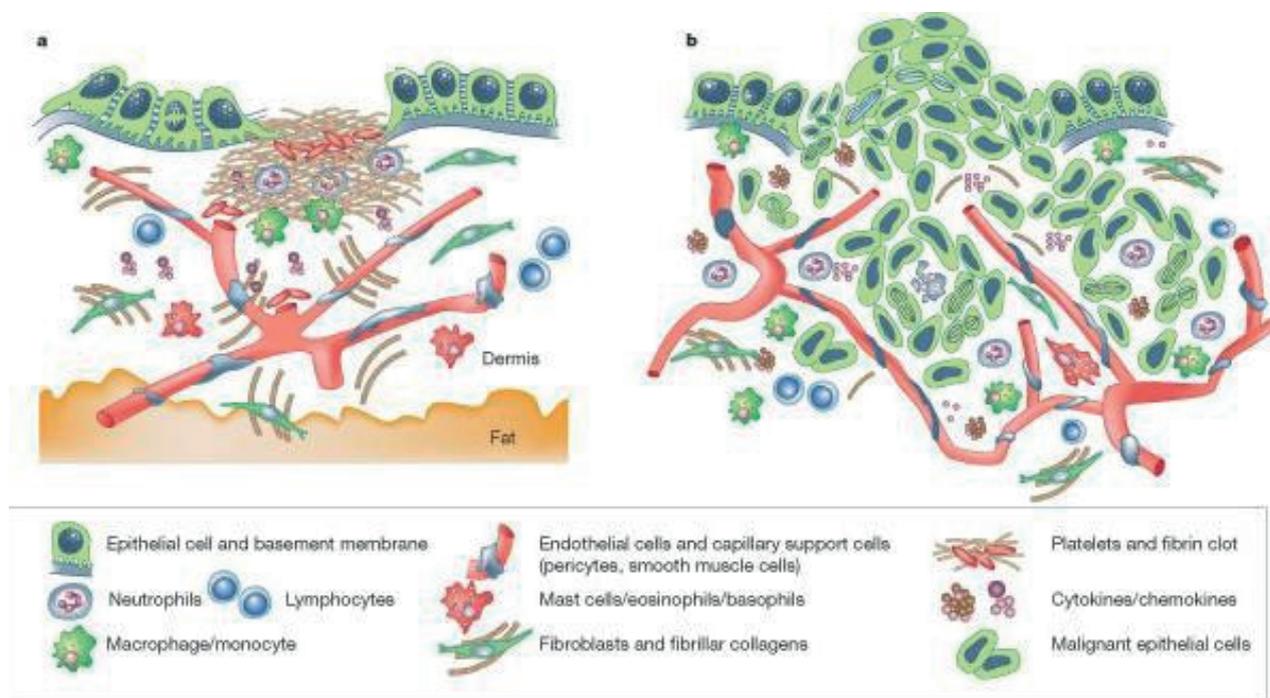


Figura 2. Em (a) um tecido normal da pele tem uma arquitetura altamente organizada e segregada. As células epiteliais sentam-se sobre uma membrana basal separada do compartimento estromal vascularizado (derme). Após ferimento dos tecidos ou agressão, as plaquetas são ativadas e liberam mediadores vasoativos que regulam a permeabilidade vascular, influxo de fibrinogênio no soro, e a formação do coágulo de fibrina. Eles também libertam enzimas proteolíticas necessárias para a remodelação da matriz extracelular. Em combinação, granulócitos, monócitos e fibroblastos são recrutados, a rede venosa restaurada, e ocorre re-epitelização em toda a ferida. As células tipo epiteliais e estromais promovem sinalização recíproca facilitando a cicatrização. Uma vez que a ferida está curada, a sinalização recíproca cessa.

Em (b) um carcinoma invasivo está presente. A arquitetura é menos organizada. Angiogênese e linfangiogênese associada a neoplasia produz uma organização caótica vascular dos vasos sanguíneos e linfáticos de células neoplásicas em que interagem com outros tipos de células (mesenquimatosas, hematopoiético e linfóide) e uma matriz extracelular remodelada. As células neoplásicas produzem uma variedade de citocinas e quimiocinas, que são mitogênicos e quimiotáticos / ou para os granulócitos, mastócitos, monócitos / macrófagos, fibroblastos e células endoteliais. Além disso, os fibroblastos e células inflamatórias infiltrantes segregam enzimas proteolíticas, citocinas e quimiocinas, que são mitogênicos para células neoplásicas, assim como as células endoteliais envolvidas na neoangiogênese e linfangiogênese. Esses fatores potencializam o crescimento do tumor, estimulam a angiogênese, migração de fibroblastos e induzem a maturação, permitindo a propagação metastática via envolvimento tanto com a rede venosa quanto com a rede linfática (Nutricional Oncology).



O consumo do leite

em parte, pode ocorrer como um resultado de imunossupressão estimulada por citocinas derivadas de células tumorais ou do estroma e factores de crescimento. Os tumores são descritos como “feridas que nunca cicatrizam”, devido ao recrutamento contínuo de células efetoras imunes. Há indícios crescentes de que a essas células imunes podem ajudar neste escape de células e subsequentemente promover a proliferação (Figura 4) (Joyce, 2009).

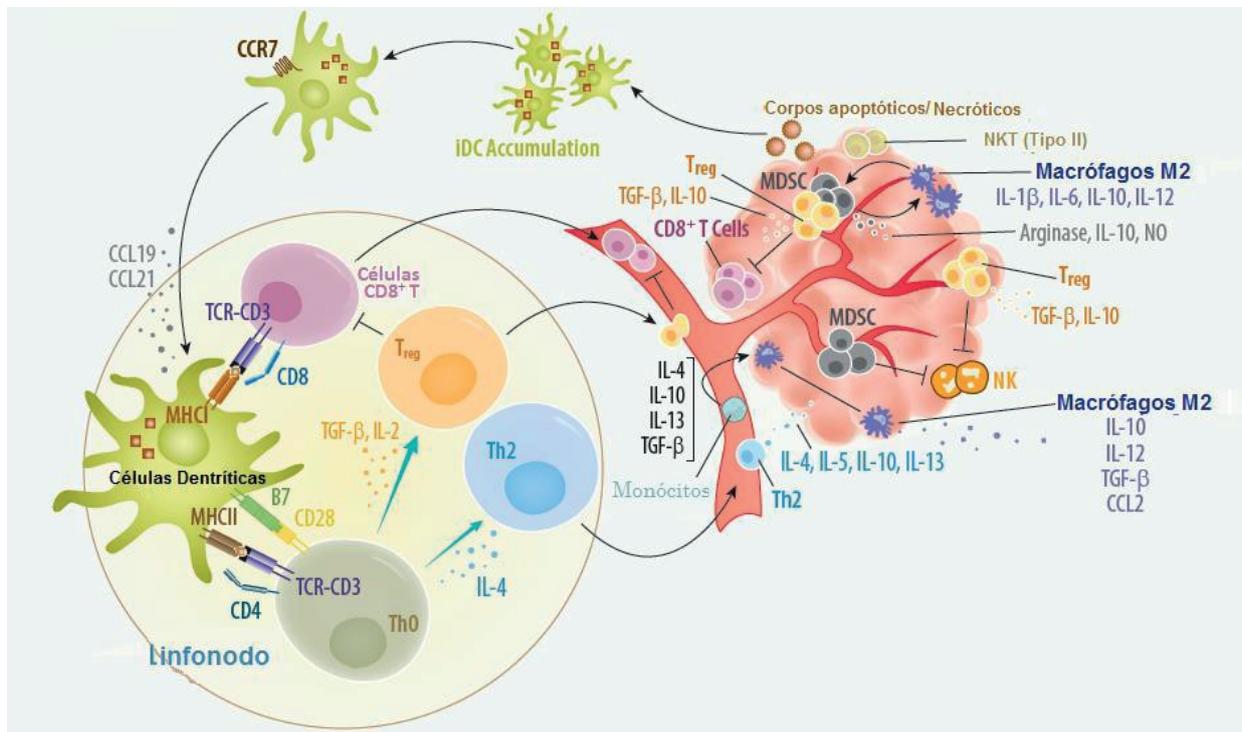


Figura 4. Escape de células cancerígenas (Biobrief, 2010).

A progressão tumoral está associada com polarização Th2 que bloqueia a resposta citotóxica Th1 / CD8 +. Esta ação envolve a ativação de promotores de angiogénese, os macrófagos imunomodulatórios (M2), e enfraquecimento de células dendríticas (IDC), que levam à acumulação de IDC, e recrutamento de células supressoras derivadas de mielóide (MDSCs). Células MDSCs inibem células citotóxicas tipo NK e células T CD8 + e induzem o desenvolvimento de imunossupressores regula-



O consumo do leite

dores das células T reguladoras (Treg). Os mastócitos, neutrófilos, eosinófilos também são recrutados do local do tumor onde eles secretam fatores pro-angiogênicos.

Na figura 4 é demonstrado o processo na qual as células tumorais são formadas. Este processo também é conhecido por carcinogênese (Gabrilovich et al., 2012).

Tumores estabelecidos liberam fatores que podem atuar sobre as células de órgãos distantes criando um microambiente favorável para o crescimento do tumor, angiogênese, invasão, e metástases que são distribuídas pelo organismo como demonstrado na figura 6 (Barcellos-Hoff et al., 2013).

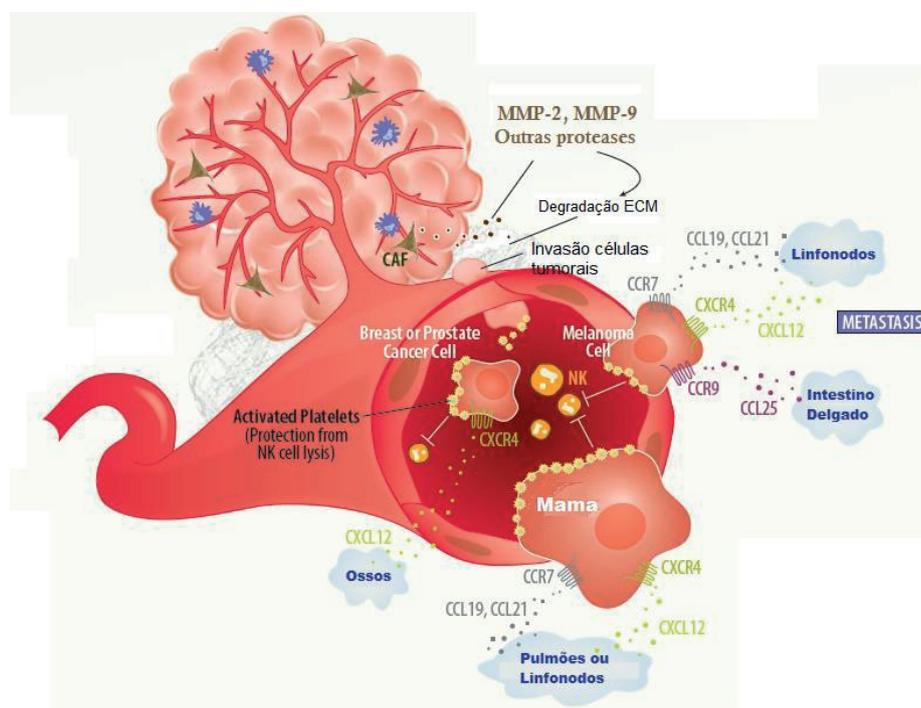


Figura 5. Distribuição de células tumorais (Biobrief, 2010).

Classificação dos neoplasmas mamários

De acordo com Abreu & Koifman (2002), Os neoplasmas de mama podem ser classificados



O consumo do leite

em dois diferentes tipos com base no modo como as células cancerosas são sob a luz do microscópio.

São eles:

Carcinomas: Forma de tumor mais comum originados em células epiteliais ductal ou lobular.

Eles podem ser:

a. **in situ:** Confinados aos ductos de leite ou lóbulos da mama. Eles não se desenvolvem e invadem os tecidos normais dentro ou fora das mamas. Cânceres in situ também são chamados de cânceres não invasivos, carcinomas in situ ou pré-cânceres.

b. **Invasores:** cânceres que crescem e acessam o estroma. A maioria dos cânceres são deste tipo.

c. **Sarcomas:** Originadas em tecidos conjuntivos, músculos ou na gordura (Figura 6).

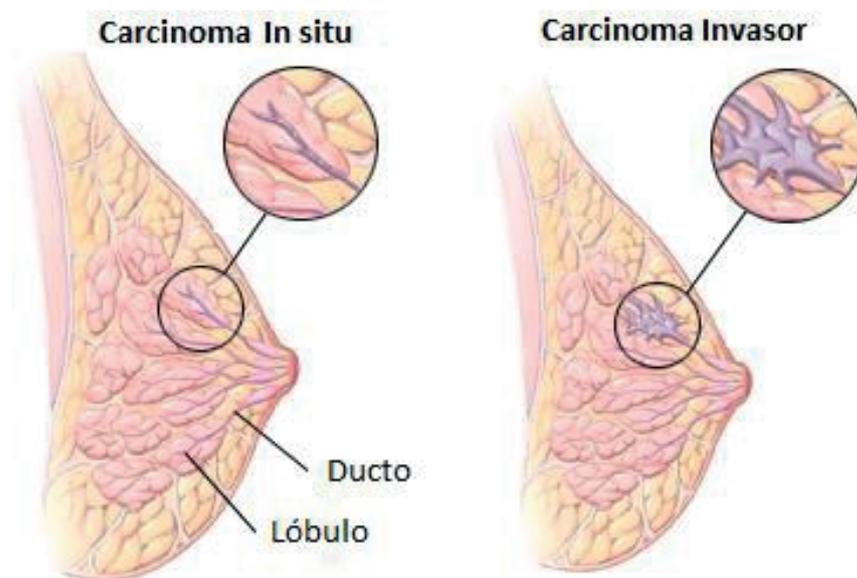


Figura 6. Tipos de carcinomas (Harvard Health Publications).

Em alguns casos, o câncer de mama pode ser invasivo e in-situ. Isso significa que parte do câncer cresce dentro dos tecidos e a outra parte continua estagnada nos ductos e lóbulos mamaros.



Na existência de mais de um tumor, o câncer pode ser classificado como multifocal, na qual ramificações oriundas do tumor original são encontrados na mesma secção da mama, ou multicentrico, onde tumores são formados separadamente e em diferentes áreas da mama.

Métodos de identificação

Exame clínico das mamas – O exame clínico da mama (ECM) é parte fundamental da propedêutica para o diagnóstico de câncer. Deve ser realizado como parte do exame físico e ginecológico, e constitui a base para a solicitação dos exames complementares. Quando realizado por um médico ou enfermeira treinados, pode detectar tumor de até 1 (um) centímetro, se superficial (Precoce Detecção, 2004).

Mamografia diagnóstica - A mamografia é a radiografia da mama que permite a detecção precoce do câncer, por ser capaz de mostrar lesões em fase inicial, muito pequenas. O método inclui imagens da área suspeita e pode mostrar se uma lesão tem probabilidade de ser benigna ou se é necessária a realização de uma biópsia (INCA).

Ressonância magnética da mama - A ressonância magnética é utilizada para diferenciar lesões mamárias benignas de malignas. Ela pode ser realizada junto com mamografias em mulheres com alto risco de desenvolver câncer de mama, ou para avaliar melhor áreas suspeitas encontradas na mamografia (Alvares et al., 2003).

Ultrassonografia mamária – Quando desenvolvida da maneira correta, o ultrassom é uma ferramenta valiosa para uso junto com a mamografia. Normalmente, o ultrassom é utilizado para segmentar uma área específica de interesse encontrada na mamografia e diferenciar



cistos de massas solidas (Jackson et al., 1996).

Marcadores tumorais - Os marcadores tumorais (ou marcadores biológicos) são substâncias presentes no tumor, no sangue ou em outros líquidos biológicos, cujo aparecimento e ou alterações em suas concentrações estão relacionados com a gênese e o crescimento de células neoplásicas. A produção de tais substâncias pode ser proveniente do tumor ou do organismo, em resposta à presença da neoplasia (Eisenberg & Koifman, 2001).

Os marcadores tumorais, em sua maioria, são proteínas ou fragmentos de proteínas, incluindo antígenos de superfície celular, proteínas citoplasmáticas, enzimas e hormônios. Muitos desses marcadores, os quais foram inicialmente identificados através de estudos moleculares ou bioquímicos, podem agora ser localizados em cortes de tecido pelo uso da imuno-histoquímica ou da hibridização insitu. Incluem-se nesta ampla categoria uma variedade de proteínas, algumas das quais estão associadas aos oncogenes e medidores da atividade proliferativa do tumor (Figura 7) (Eisenberg & Koifman, 2001).

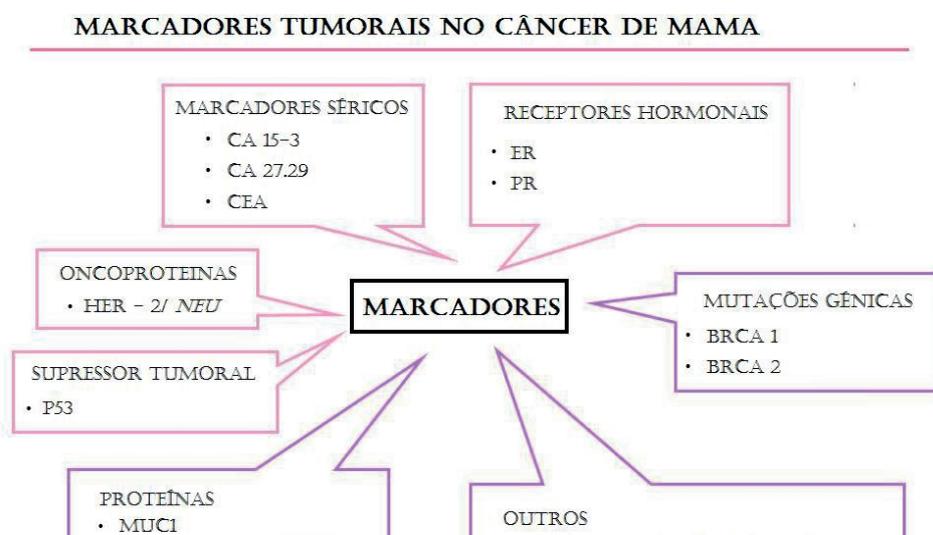




Figura 7. Treze categorias de marcadores tumorais para o câncer de mama.

Fatores de risco

Fatores de risco para o desenvolvimento de doenças são caracterizados por qualquer situação que aumente a probabilidade de ocorrência da mesma. A presença de um ou vários fatores de risco não significa que necessariamente o indivíduo que os apresenta irá desenvolver a doença (Figura 8). Diversos fatores de risco são associados ao câncer de mama, compreendendo fatores internos – de predisposição hereditária ou dependente da constituição hormonal – e fatores externos – ambientais, constituídos pelos agentes físico, químico e biológico capazes de causar danos ao genoma, sejam eles relacionados com o estilo de vida, à vida reprodutiva ou a outros fatores que possam favorecer o desenvolvimento do carcinoma (Veronesi, 2002).



Fatores associados ao câncer

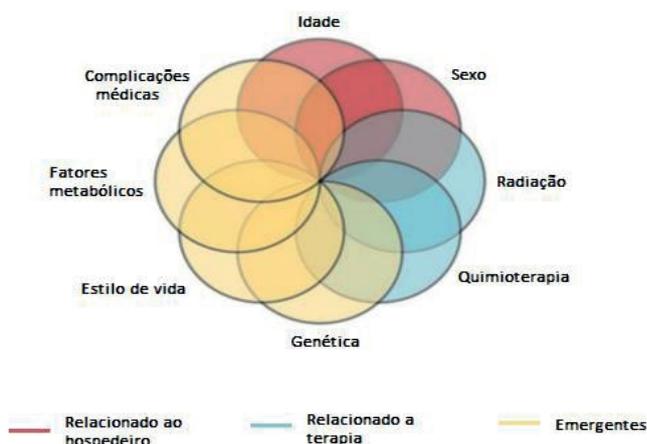


Figura 8. Fatores de risco no desenvolvimento do câncer (Nature reviews).

Fatores Genéticos e histórico familiar

O diagnóstico de câncer de mama relacionado ao agrupamento familiar é um fator epidemiológico de risco bem estabelecido pela literatura, no entanto, fatores hereditários explicam apenas cerca de um quarto do risco relacionado ao câncer de mama (Lee et al., 2015; Zöller et al., 2014; Lichtenstein et al., 2000; Veronesi, 2002).

Nos últimos anos a nossa compreensão da predisposição genética para o câncer de mama tem avançado significativamente. Duas classes de fatores predisponentes, categorizados por seus riscos associados de câncer de mama, são atualmente conhecidos. BRCA1 e BRCA2 são genes de predisposição de câncer de mama de alta penetrância identificadas pela análise de de genoma e clonagem posicional (Figura 9) (Turnbull, 2008).

Mutações do gene BRCA1 / 2 são incomuns, embora ocorra variação de acordo com a etnia e país de origem. A estimativa é que 0,11% e 0,12% da população geral sejam afetados, respectivamente 1 em cada 450 mulheres (Ford et al., 1993).

Alguns outros fatores genéticos associados ao risco de câncer de mama são a Síndrome de Li-Fraumeni ou síndrome de Cowden (alta penetrância rara), mutações nos genes CHEK2, ATM, BRIP1, ou PALB2, TP53, PTEN, CHEK2, BRIP1, PALB2 e os SNPs, na qual 75 diferentes genes já foram identificados (Easton et al., 1999; Long et al, 2013).



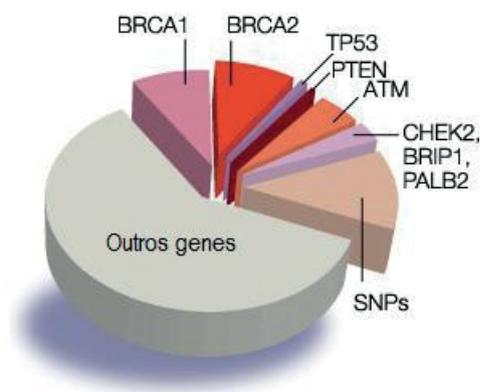


Figura 9. porção de casos explicados por genes conhecidos por conter mutações que predisõem ao câncer de mama e de fatores de risco genéticos comuns (SNPs comuns). (Mayo Clinic's).

Hormônios Endógenos

Os Riscos relacionados ao câncer de mama são parcialmente determinados por diversos fatores hormonais como idade, ciclo menstrual e menopausa. As concentrações de hormônios sexuais são fortemente associadas, especialmente, aos estrogênios, fator pré-estabelecido no desenvolvimento da doença (Mockus et al., 2015).

Outro hormônio produzido por nosso corpo que possui papel direto no desenvolvimento do câncer de mama é o hormônio “fator de crescimento semelhante à insulina de tipo 1” (IGF-1) (Pollak et al., 2004). Relações positivas entre a IGF-I e o câncer de mama são encontrados na literatura. Isso se deve as IGFs promoverem a progressão do ciclo celular e inibirem a apoptose tanto por ação direta com outros fatores de crescimento como por ação indireta interagindo com outros sistemas moleculares intracelulares envolvidos na promoção e/ou progressão do câncer. Além disso, inúmeros estudos epidemiológicos têm sugerido que concentrações elevadas das IGFs, independente das alterações nas IGFbps, podem estar associadas a um aumento no risco de desenvolvimento de determinadas neoplasias (Kaaks et al., 2014)



Fatores Reprodutivos

Estudos epidemiológicos e endocrinológicos sustentam a hipótese de que os fatores reprodutivos que aumentam a duração ou níveis de exposição ovariana aos hormônios, podem estimular o crescimento celular, que está associado ao risco de câncer de mama. Alguns destes fatores incluem início precoce da menstruação, menopausa tardia, idade avançada da primeira gestação e nunca ter dado à luz (Russo et al., 2005; Henderson et al., 1982). No entanto, a gravidez e a amamentação têm efeitos protetivos diretos sobre as células tornando-as mais resistentes, não sendo facilmente transformadas em células cancerosas (Colditz et al., 2006; Britt et al., 2007).

Oral contraceptivo

A associação entre o anticoncepcional hormonal e o câncer de mama tem sido debatida por décadas. Lançado nos anos 1960, o contraceptivo hormonal oral foi um marco histórico no padrão de vida da mulher moderna e seu uso popularizou-se mundialmente, sendo hoje utilizado por milhões. É fato conhecido que o câncer de mama é hormônio dependente e o papel do uso da anticoncepção hormonal no aumento do risco de câncer de mama é amplamente discutido (Schunemann et al., 2011).

Sobrepeso e obesidade

Grande índice de massa corporal, principalmente na área abdominal, é classificado como causa provável de câncer na pós-menopausa. O grande índice de gordura corporal está associado com



níveis mais altos de hormônios sexuais (o tecido adiposo produz mais estrogênio), o que pode em parte explicar a ligação entre gordura corporal e o risco de câncer de mama (Cheraghi et al., 2012).

Câncer anterior

Uma grande quantidade de estudos tem sido publicada tendo como base o risco de um segundo câncer de mama em pacientes que anteriormente já apresentaram diagnóstico positivo para a doença. Em geral, existe uma tendência de alto risco para mulheres jovens que além de apresentarem prognóstico anterior também apresentem fatores genéticos, desequilíbrios hormonais e/ou terapia hormonal favorável ao desenvolvimento da doença. Para esta população, o risco no desenvolvimento de um novo câncer de mama pode chegar a 25% quando comparadas com mulheres sem histórico (Mellemkjaer et al., 2006; Dong et al., 2001; Rubino et al., 2009; Soerjomataram et al., 2001).

Outro fator de risco para o desenvolvimento de câncer de mama, são populações que já tenham desenvolvido Linfoma de Hodgkin, tipo de câncer do sistema linfático. Populações com tal prognóstico possuem probabilidade 8 vezes maior no desenvolvimento de câncer de mama. O risco se torna ainda mais alto em populações jovens tratados com radioterapia ou quimioterapia (Ibrahim et al., 2012).

Sobreviventes de melanoma, e câncer do colo do útero também apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de câncer de mama sendo que, para crianças e adolescentes que já tenham desenvolvido alguma das doenças acima o risco é mais alto de 7-14 vezes (Chuang et al., 2010; Chaturvedi et al., 2009; Jégu et al., 2014; Youlden et al., 2011; Reulen et al., 2012).



Câncer anterior

Uma grande quantidade de estudos tem sido publicada tendo como base o risco de um segundo câncer de mama em pacientes que anteriormente já apresentaram diagnóstico positivo para a doença. Em geral, existe uma tendência de alto risco para mulheres jovens que além de apresentarem prognóstico anterior também apresentem fatores genéticos, desequilíbrios hormonais e/ou terapia hormonal favorável ao desenvolvimento da doença (Ibrahim et al., 2012).

Dieta

Tem sido estimado que fatores nutricionais contribuem de 20-60% no desenvolvimento de cânceres. Muitos estudos têm apoiado, esclarecido e adicionado aos fatores nutricionais específicos o aumento dos riscos de câncer humano. Como sabemos, o câncer é uma doença de estilo de vida, e a dieta representa a atividade central que o define. Fumantes ou não, esportistas ou não, o único fator em comum em toda população é a alimentação e o que comemos promove ou previne as doenças degenerativas (McCullough & Giovannucci, 2004; Doll & Peto, 1981).

Alguns tipos de alimentos, se consumidos regularmente durante longos períodos de tempo, fornecem o ambiente necessário para a célula cancerosa crescer, multiplicar e disseminar. Neste grupo estão incluídos alimentos ricos em gorduras, tais como carnes vermelhas, frituras, maionese, leite integral e seus derivados, bacon, presuntos, salsichas, linguiças, mortadelas, dentre outros (McCullough & Giovannucci, 2004; Caygill et al., 1996).



Álcool

Há evidências consistentes de que o consumo de bebidas alcoólicas aumenta o risco do desenvolvimento de câncer de mama. Estudos epidemiológicos inerentes a relação entre mulheres consumidoras de bebidas alcoólicas e mulheres não consumidoras sugere que através do consumo diário de qualquer bebida alcoólica o risco de desenvolvimento da doença aumenta em 15%(Rinaldi et al., 2006).

Tabaco

Desde a primeira relação estabelecida entre consumo de cigarros e câncer de pulmão no início da década de 50 do século XX, os estudos epidemiológicos têm continuamente identificado novas localizações de câncer com vinculações causais com o uso do tabaco, que hoje ascende a 20 diferentes tipos de tumor (Secretan et al., 2009).

A relação entre tabagismo e câncer mamário tem sido bastante estudada, inclusive pela característica multifatorial da doença. Avaliações relativas ao tabagismo e sua relação entre histórico familiar, existência de gestações e menopausa têm mostrado que a interação entre eles é significativa, aumentando o risco de doença (Wünsch et al., 2010).

Capítulo

3

EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE

MAMA



O consumo do leite

A incidência de câncer é extremamente elevada no mundo. Em 2004 os cânceres foram a terceira causa de morte, atrás somente das doenças cardiovasculares (WHO, 2008). Diferente da década passada, quando o câncer de colo de útero era responsável pela primeira causa de morte por câncer entre as mulheres, a partir de 2008 o cenário mudou de figura caracterizando o câncer de mama como líder de causa de morte entre as mulheres (Jemal et al., 2011).

Cada ano o câncer de mama mata cerca de 500.000 mulheres no mundo. Em locais de pouco recurso, a maioria das mulheres são diagnosticadas em estado avançado, levando a taxa de sobrevivência para menos de cinco anos. O Reino Unido e os EUA possuem as maiores taxas de incidência em todo o mundo (Figura 10), estima-se que em 2020, só nos Estados Unidos, haverá 15 milhões de casos novos anuais (Cancer facts & Figures 2014; INCA, 2009).



Figura 10. Incidência de câncer de mama no mundo para cada 100.000 (world wide breast cancer).

As taxas de incidência de câncer de mama aumentou ligeiramente entre as mulheres afro-americanas; diminuiu entre mulheres hispânicas; e mantiveram-se estáveis entre os brancos, america-



O consumo do leite

nos asiáticos / Ilhas do Pacífico, e índios americanos / nativos do Alasca de 2006 a 2010.

Historicamente, as mulheres brancas tiveram as taxas de incidência mais altas de câncer de mama entre as mulheres com 40 anos ou mais de idade; no entanto, as taxas de incidência são convergentes entre as mulheres brancas americanas e africanas, especialmente entre as mulheres com 50 anos a 59 anos. As maiores taxas de incidência oriundas do uso de estrogênio, são para mulheres mais jovens e brancas, latino- americanas de 60 a 69 anos, e mulheres afro-americanas. Estas tendências divergentes podem refletir heterogeneidade etiológica e os diferentes efeitos de alguns fatores de risco como obesidade e paridade e subtipo de tumor (DeSantis et al. 2013).

No Brasil o câncer de mama é considerado o segundo de maior incidência perdendo apenas para o câncer de pele não melanoma (INCA). A incidência de câncer de mama entre as mulheres no ano de 2014 foi de mais de 60.000 casos, sendo estimado para o ano de 2016 57.960 novos casos (Figura 11).

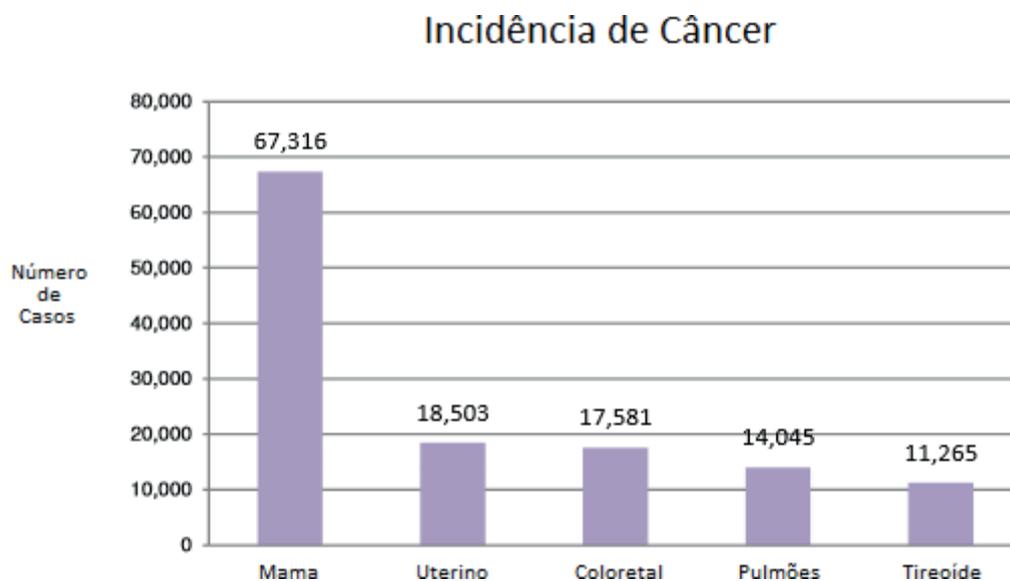


Figura 11. Incidência de câncer no Brasil para o ano de 2014.



Capítulo 4

RESULTADOS



O consumo do leite

Naturalmente, o leite bovino contém uma série de hormônios e fatores de crescimento em concentrações que excedem a aquelas encontradas no plasma materno (Campana & Baumrucker, 1995). Estas substâncias são sintetizadas no tecido mamário assim como transportadas para circulação materno, algumas rapidamente, sem qualquer mudança em sua estrutura e atividade, outras são modificadas através de glicosilação, fosforilação e proteólises dentro da glândula mamária e então transportadas para o plasma. As diferentes substâncias encontradas no leite estão melhor representadas na tabela 1 (Jouan et al., 2006; Malekinejad et al., 2006).

Tabela 1. Substâncias presentes no leite

SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS NO LEITE	
Hormônios pituitários	Hormônios esteroidais
PRL	Estradiol
GH	Estriol
TSH	Progesterona
FSH	Tetosterona
LH	17-Ketosteroides
ACTH	Corticosterona
Ocitocina	Vitamina D
Hormônios hipotalâmicos	Peptídeos Gastrointestinais
TRH	Peptídeos vasoativos intestinais
LHRH	Bombesina
Somatostatina	Colecistocinina
PRL Fator de inibição	Gastrina
PRL Fator de liberação	Gastrina peptídeo inibidor
GnRH	Pancreatina peptídeo Y
GRF	Substância P
	Neurotensina
Fatores de crescimento	Outros
IGF (I e II)	PGE
IGF proteínas ligadoras	PGF _{2α}



EGF e TGF α e β	cAMP
Inibidores de crescimento MDGI e MAF	cGMP
Relaxina	Peptidio Delta indutor do sono
Plaquetas derivadas do fator de crescimento	Transferrina
<hr/>	
Hormônios da tireoide e paratireoide	Lactoferrina
T ₃	Casomorfina
T ₄	Eritropoietina
rT ₃	
Calcitonina	
Parathormônio	
Peptídeos relacionados ao PTH	

(Grosvenor et al., 1993)

Em cerca de um terço dos casos clínicos de câncer de mama o crescimento tumoral é dependente de hormonas estrogênicas. A frequência de câncer de mama em mulheres que nunca tiveram ovários funcionais é de apenas 1% quando comparadas a mulheres com ovários intactos. Assim, estrógenos estão envolvidos, pelo menos inicialmente, em quase todos os cânceres de mama. O papel dos estrogênios endógenos de alimentos tem sido amplamente discutido e substâncias similares ao estrogênio no ambiente vem sendo responsabilizadas pelo aumento contínuo na incidência do câncer de mama (Grosvenor et al., 1993).

Preocupação especial se tem tido em referência ao consumo de leite bovino, que contém uma quantidade considerável de estrogênios. Quando nos referimos ao leite de vaca como uma das importantes vias de exposição humana aos estrogênios, a resposta geral do povo ocidental é que “o homem tem ingerido o leite bovino por cerca de 2000 anos sem danos aparente.” No entanto, o leite consumido nos dias de hoje é bastante diferente do consumido a 100 anos atrás. As vacas leiteiras modernas estão geralmente grávidas no momento da ordenha quando a concentração de estrogênios no sangue é mais alta, conseqüentemente, o leite e os produtos lácteos representam hoje, a principal



O consumo do leite

fonte de estrogênio na alimentação (Ganmaa & Sato, 2005; Maruyama et al.,2010).

A ingestão do leite, apesar de apresentar baixo Índice Glicêmico no organismo, é responsável por estimular a produção de IGF-1 e GH. Estes hormônios são diretamente responsáveis pelos fatores de crescimento peptídicos que apresentam elevado grau de homologia estrutural com a pró-insulina e têm atividade sobre o metabolismo intermediário, a proliferação, o crescimento e a diferenciação celular. O IGF-1 e o GH são produzidos na maioria dos órgãos e dos tecidos do organismo, e sua secreção ocorre à medida que são produzidos. Devido a inexistência de um órgão responsável por seu armazenamento, se estimulados de forma exagerada sua produção é feita em altas concentrações podendo gerar efeito hiperinsulinêmico (Martinelli et al., 2005; Rosenfeld et al., 2002; Melnik et al., 2012).

Os efeitos hiperinsulinêmicos por sua vez promovem crescimento e proliferação de células que são responsáveis por inibir a autofagia de células e tecidos. Esse estímulo é promovido pelo leite de vaca, mas não pelo leite humano, pois esse último é oferecido apenas nos primeiros anos de vida. Com a ingestão crônica do leite de vaca ao longo da vida, há um aumento na produção de hormônios (insulina, IGF-1, GH, mTOR1) e, esta produção exacerbada durante a fase de crescimento e desenvolvimento pode exercer desequilíbrios a longo prazo na saúde (Candyce et al., 2012).

Todos os produtos lácteos contêm níveis consideráveis de metabólitos de estrógenos, no entanto, os níveis destas substâncias são substancialmente mais baixos no leite desnatado quando comparado ao leite inteiro e ao soro de leite coalhado. Os níveis relativamente altos de estrógenos detectados em produtos lácteos apoiam a teoria de que o consumo de leite é uma fonte elevada de hormônios e sua ingestão pode ter uma influência da dieta sobre o risco de câncer (Maruyama et al.,2010).

O consumo de leite durante a infância e a incidência de câncer de mama na vida adulta foi



O consumo do leite

examinado por Hjartåker et al. (2001) em quase 50.000 mulheres norueguesas. Após um seguimento médio de 6,2 anos foram detectados 317 novos casos de câncer de mama correlacionados com informações sobre anteriores hábitos de consumo de leite adquirida através de um questionário que data de 1991 e 1992. Neste caso a associação negativa significativa entre o consumo de leite na infância e a incidência de câncer de mama na idade adulta de 34 a 39 anos foi detectado.

O consumo de leite durante a vida adulta também possui relação com o câncer de mama. Kronke et al (2013), relata que a gordura de produtos lácteos é uma fonte de hormônios estrogênicos, sendo associado ao risco de câncer de mama. Neste estudo, foram avaliadas 1893 mulheres diagnosticadas com câncer de mama (1997-2000). Os resultados obtidos demonstraram que a ingestão de laticínios ricos em gordura durante a vida adulta foi relacionada com maior risco de mortalidade após o diagnóstico de câncer de mama, pelo alto conteúdo de estrogênio, em relação a laticínios com baixo teor de gordura.



CONCLUSÃO



O consumo do leite

Muitos componentes da alimentação têm sido associados com o processo de desenvolvimento do câncer de mama. Estudos epidemiológicos e laboratoriais procuraram identificar elementos da dieta que podem contribuir para o início ou para progressão do câncer de mama. O consumo de gordura, proteína animal e açúcar, bem como a ingestão calórica total alimentares estão entre os mais citados pela literatura.

Este trabalho explorou a relação entre o risco de câncer de mama e o consumo de leite e seus derivados através de diversos estudos epidemiológicos que demonstraram de forma repetitiva a incidência de câncer de mama e sua relação com a ingestão de leite bovino.

Hormônios esteroidais, como o estrogênio e progesterona, são considerados como principais promotores de câncer de mama devido a suas funções fisiológicas que estimulam a glândula mamária. As principais fontes de estrógenos de origem animal na dieta humana são o leite e produtos lácteos. A maioria de leite para consumo humano é obtida a partir novilhas, na segunda metade da gravidez, quando os níveis de estrogênio em vacas são extremamente elevados. Uma vez dentro do organismo, o estrogênio pode ser prontamente convertido em estrona e estradiol.

A relação entre o consumo de leite e as concentrações de estrogênio no plasma são apoiadas por diversos estudos. Além de estrogênios, o leite contém também o fator de crescimento semelhante a insulina I (IGF-I), responsáveis pelo crescimento e incidência de ações mutuamente favoráveis sobre a proliferação de células de cancro da mama.

A correlação entre o cancer de mama e a ingestão de leite não implica necessariamente em uma relação de causalidade. Não existem evidências concretas de que o uso do leite promova cancer de mama, porém, existem evidências de que a soma de diferentes fatores estão diretamente relacionados ao seu desenvolvimento e o consumo de leite vem sendo cada vez vinculado ao desenvolvimento



O consumo do leite

desta doença.

Apesar da constante constatação, o leite e seus derivados ainda são um alimento largamente utilizado pela população. Na dúvida das possíveis consequências da consumação deste produto, a melhor solução é a moderação.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS



O consumo do leite

ABREU, E.; KOIFMAN, S.; Prognostic factors in woman breast câncer. *Revista Brasileira de Cancerologia*, v.48, p.113-131, 2002. Disponível em: http://www.inca.gov.br/rbc/n_48/v01/pdf/revisao.pdf>.

Acesso em: 11 jan. 2015.

BARCELLOS-HOFF, M. H.; LYDEN, D.; WANG, T.C. The evolution of the cancer niche during multistage carcinogenesis. *Nature Reviews Cancer*, v.13, p.511-518, 2013. Disponível em: <<http://www.nature.com/nrc/journal/v13/n7/full/nrc3536.html>>. Acesso em: 22 jan. 2015.

BISSELL MJ; RADISKY, D. Putting tumours in context. *Nature reviews cancer*, v.1, p.46- 54, 2001. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11900251>>. Acesso em: 03 jan. 2015.

BRITO J.R.F.; BRITO M.A.V.P. *Qualidade higiênica do leite*. 1. Ed. Juiz de Fora: EMBRAPA-CNP-GL-ADT, 1998.

BRITT K.; ASHWORTH A.; SMALLEY M. Pregnancy and the risk of breast cancer. *Endocrine Related Cancer*, v.14, p.907–933, 2004. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18045947>>. Acesso em: 23 fev. 2015.

CAMPANA, W.M. AND C.R. BAUMRUCKER. Hormones and growth factors in bovine milk. In: R.G. Jensen (Ed). *Handbook of Milk Composition*. New York: Academic Press, 1995, pp. 476-494.

CAYGILL, C.P.J.; CHARLETT, A.; HILL, M.J. Fat, Fish oil and cancer. *British journal of cancer*, v.74, p.159-164, 1996. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8679451>>. Acesso em: 13 Mar. 2015.



O consumo do leite

CHATURVEDI A.K.; KLEINERMAN R.A.; HILDESHEIM A.; et al. Second Cancers After Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma of the Cervix. *Journal of Clinical Oncology*, v. 27, p.967-73, 2009. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19114696>>. Acesso em: 11 jan. 2015.

CHERAGHI Zahra; POOROLAJAL Jalal; HASHEM Tahereh; et al. Effect of Body Mass Index on Breast Cancer during Premenopausal and Postmenopausal Periods: A Meta- Analysis. *PLoS ONE*, v.7, e51446, 2012. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=23236502>>. Acesso em: 07 jan. 2015.

CHUANG S.C.; SCELO G.; LEE Y-C.A.; et al. Risks of second primary cancer among patients with major histological types of lung cancers in both men and women. *British Journal of Cancer*, v.102, p.1190-95, 2010. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2853101/>>. Acesso em: 24 fev. 2015.

COLDITZ G.A.; BAER H.J.; TAMIMI R.M. Breast cancer. In: Schottenfeld D.; Fraumeni J.F. editors. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2006.

Cancer Research UK. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. 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. *The British Journal of Cancer*, v.87, p.1234-45, 2002. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12439712>>. Acesso em: 17 fev. 2015.

Cancer Research UK. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and



O consumo do leite

hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *The Lancet*, v.347, p.1713 -27, 1996. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8656904>>. Acesso em: 17 fev. 2015.

Cancer Research UK. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58 209 women with breast cancer and 101 986 women without the disease. *Lancet*, v.358, p.1389-99, 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11705483>>. Acesso em: 17 fev. 2015.

Demko, K. Dairy and câncer is there a link? Prostate Awareness Foundation. San Francisco, CA. August, 2011.

DESANTIS Carol; JIEMIN M.A.; BRYAN Leah; et al. Breast cancer statistics, 2013. *A cancer journal for clinicians*, v.64, p.52-62, 2014. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21203/full>>. Acesso em: 11 jan. 2015.

DOLL R.; HILL A.B. Smoking and carcinoma of the lung: preliminary report. *British Medical Journal*, v. 2, p. 739-48, 1950. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14772469>>. Acesso em: 13 fev. 2015.

DOLL Richard; PETO Richard. The causes of cancer: Quantitative Estimates of avoidable risks of cancer in the united states today. *Journal of the National cancer institute*, v.66, p.1191-1308, 1981. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7017215>>. Acesso em: 12 fev. 2015.



O consumo do leite

DONG C.; HEMMINKI K. Second primary neoplasms in 633,964 cancer patients in Sweden, 1958–1996. *International Journal of Cancer*, v.93, p.155-61, 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11410860>>. Acesso em: 13 jan. 2015.

EASTON D.F. How many more breast cancer predisposition genes are there? *Breast Cancer Research*, v.1, p.14 – 17, 1999. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11250676>>. Acesso em: 14 fev. 2015.

FORD D.; EASTON D.F.; STRATTON M. et al. Genetic Heterogeneity and Penetrance Analysis of the BRCA1 and BRCA2 Genes in Breast Cancer Families. *The American*

Journal of Human Genetics, v.62, p.676-89, 1993. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9497246>>. Acesso em: 28 jan. 2015.

GABRILOVICH, D.I.; OSTRAND-ROSENBERG, S.; BRONTE, V. Coordinated regulation of myeloid cells by tumours. *NATURE REVIEWS|IMMUNOLOGY*, v. 12, p. 253, 2012.

GANMAA D.; WANG P.Y.; QIN L.Q.; et al. Is milk responsible for male reproductive disorders? *Medical Hypothesis*, v.57, p.510-514, 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11601881>>. Acesso em: 11 de jan. 2015.

GANMAA, Davaasambuu; SATO, Akio. The possible role of female sex hormones in milk from pregnant cows in the development of breast, ovarian and corpus uteri cancers. *Medical hypotheses*, v. 65, n. 6, p. 1028-1037, 2005.



O consumo do leite

GLADE M.J.; Food, nutrition, Physical Activity and the prevention of cancer: A global perspective. World Cancer Research Fund International, v.24, p. 393-398, 2008. Disponível em: <[http://www.nutritionjrn.com/article/S0899-9007\(08\)00010-5/abstract](http://www.nutritionjrn.com/article/S0899-9007(08)00010-5/abstract)>. Acesso em: 23 fev. 2015.

GLANZ K. Behavioral research contributions and needs in cancer prevention and control: Dietary change. Preventive Medicine, v.26, p.S43-S55, 1997. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9327492>>. Acesso em: 21 fev. 2015.

GROSVENOR C.E.; PICCIANO M.F.; BAUMRUCKER C.R. Hormones and Growth factors in milk. Endocrine reviews, v.14, p.710-728, 1998. Disponível em: <<http://press.endocrine.org/doi/abs/10.1210/edrv-14-6-710>>. Acesso em: 13 mar. 2015.

HJARTAKER A.; LAAKE P.; LUND E. Childhood and adult milk consumption and risk of premenopausal breast cancer in a cohort of 48,844 women – the Norwegian women and cancer study. International Journal of Cancer, v.93, p.888–93, 2001. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11519053>>. Acesso em: 11 fev. 2015.

IBRAHIM E.M.; ABOUELKHAIR K.M.; KAZKAZ G.A.; et al. Risk of second breast cancer in female Hodgkin's lymphoma survivors: a meta-analysis. BioMedCentral Cancer, v.12, p.197, 2012. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2407/12/197/>>. Acesso em: 11 fev. 2015.

INCA – Instituto nacional do cancer. Estimativa 2010: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro; 2009.

International agency for research on cancer. Disponível em: <<http://www.iarc.fr/>>. Acesso em: 07



mar. 2015.

JACKSON et al., 2006 JÉGU J.; COLONNA M.; DAUBISSE-MARLIAC L.; et al. The effect of patient characteristics on second primary cancer risk in France. *BioMed Central Cancer*, v.15, p.1-14, 2014. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/1471-2407/14/94>>. Acesso em: 03 mar. 2015.

JEMAL A.; BRAY F.; CENTER M.M.; et al. Global câncer statistics. *CA: A cancer Journal for Clinicians*, v.61, p.69-90, 2011. Disponível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.20107/full>>. Acesso em : 02 mar. 2015.

JENNESS, Robert. Composition of milk. In: *Fundamentals of dairy chemistry*. Springer US, 1988. p. 1-38.

JOUAN P.; Pouliot Y. ; GAUTHIER S.F.; et al. Hormones in bovine milk and milk products: a survey. *International Dairy Journal*, v.16, p.1408-1414, 2006. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0958694606001506>>. Acesso em: 13 fev. 2015.

JOYCE, Johanna A.; POLLARD, Jeffrey W. Microenvironmental regulation of metastasis. *NATuRE REvIEWs| CanCer*, v. 9, p. 239, 2009.

KAAKS R.; TIKK K.; SOOKTHAI D.; et al. Premenopausal serum sex hormone levels in relation to breast cancer risk, overall and by hormone receptor status - results from the EPIC cohort. *International Journal of Cancer*, v.134, p.1947-1957, 2014. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ijc.28528/abstract?deniedAccessCustomised_Message=&userIsAuthenticated=false>. Acesso em: 27 fev. 2015.



O consumo do leite

KROENKE C.H.; KWAN M.L.; SWEENEY C.I.; et al. High- and low-fat dairy intake, recurrence, and mortality after breast cancer diagnosis. *Journal of the National Cancer Institute*, v.105, p.1761-2, 2013. Disponível em: <<http://jnci.oxfordjournals.org/content/early/2013/03/08/jnci.djt027.abstract>>. Acesso em: 22 fev. 2015.

LEE M.; CZENE K.; REBORA P.; REILLY M. Patterns of changing cancer risks with time since diagnosis of a sibling. *International Journal of Cancer*, v.136, p.1948-56, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25267314>>. Acesso em: 16 jan. 2015.

LICHTENSTEIN P.; HOLM N.; VERKASALO P.; et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark and Finland. *The New England Journal of Medicine*, v.343, p. 78-85, 2000. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10891514>>. Acesso em: 10 fev. 2015. LONG et al., 2013.

MALEKINEJAD, Hassan; SCHERPENISSE, Peter; BERGWERFF, Aldert A. Naturally occurring estrogens in processed milk and in raw milk (from gestated cows). *Journal of agricultural and food chemistry*, v. 54, n. 26, p. 9785-9791, 2006.

MARTINELLI C.E. JR.; AGUIAR-OLIVEIRA M.H. Crescimento normal: avaliação e regulação endócrina. In: Antunes-Rodrigues J; Moreira A.C.; Elias L.L.K; Castro M. editores. *Neuroendocrinologia básica e aplicada*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2005. p. 366-89.

MARUYAMA K.; OSHIMA T.; OHYAMA K.; Exposure to exogenous estrogen through intake of commercial milk produced from pregnant cows. *Pediatrics International*, v.52, p.33–8, 2010. Dispo-



O consumo do leite

nível em: <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1442-200X.2009.02890.x/abstract?deniedAccessCustomisedMessage=&userIsAuthenticated=false>>. Acesso em: 13 fev. 2015.

MCCULLOUGH M.L.; GIOVANNUCCI, E.L. Diet and Cancer prevention. *Oncogene*, v.23, p.639-6364, 2004. Disponível em: <<http://www.nature.com/onc/journal/v23/n38/abs/1207716a.html>>. Acesso em: 03 mar. 2015.

MELLEMKJÆR L.; FRIIS S.; OLSEN J.H. et al. Risk of second cancer among women with breast cancer. *International Journal of Cancer*, v.118, p.2285-92, 2006. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16342146>>. Acesso em: 14 fev. 2015.

MELNIK B.C.; JOHN S.M.; CARRETA-BASTOS P.; et al. The impact of cow's milk-mediated mTOR1 signaling in the initiation and progression of prostate cancer. *Nutrition & Metabolism*, v.9, p.1-24, 2012. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1743-7075-9-74.pdf>>. Acesso em: 17 fev. 2015.

MOCKUS M.; PREBIL L.; EREMAN R.; et al. First pregnancy characteristics, postmenopausal breast density, and salivary sex hormone levels in a population at high risk for breast cancer. *BBA Clinical*, v.3, p.189-195, 2015. Disponível em: <<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2214647415000100>>. Acesso em: 29 jan. 2015.

NHI. National Cancer Institute as the National Institutes of Health. Disponível em: <<http://www.cancer.gov/cancertopics/cancerlibrary/what-is-cancer>>. Acesso em: 20 fev. 2015.

NEVES, J.P.; MIRANDA, K.L.; TORTORELLA, Rodrigo Dorneles. *Progresso científico em repro-*



O consumo do leite

dução na primeira década do século XXI. *Revista Brasileira de Zootecnia*, v. 39, n. sespecial, 2010.

POLLAK M.N.; SCHERNHAMMER E.S.; HANKINSON S.E. Insulin-like growth factors and neoplasia. *Nature Reviews Cancer*, v.4, p.505-18, 2004. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15229476>>. Acesso em: 19 fev. 2015.

REULEN R.C.; FROBISHER C.; WINTER D.L. et al. Long-term risks of subsequent primary neoplasms among survivors of childhood cancer. *The journal of the American Medical Association*, v.305, p.2311-2319, 2011. Disponível em: <<http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=900688>>. Acesso em: 13 jan. 2015.

RINALDI S.; PEETERS P.H.M.; BEZEMER I.D. et al. Relationship of alcohol intake and sex steroid concentrations in blood in pre- and post-menopausal women: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Cause Control*, v.17, p.1033- 43, 2006. Disponível em: <<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10552-006-0041-7>>. Acesso em: 24 jan. 2015.

ROSENFELD RG, COHEN P. Disorders of growth hormone/insulin-like growth factor secretion and action. In: Sperling MA, editores. *Pediatric endocrinology*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2002. p. 211-88.

RUBINO C.; ARRIAGADA R.; DELALOGUE S.; et al. Relation of risk of contralateral breast cancer to the interval since the first primary tumour. *British Journal of Cancer*, v.102, p.213-219, 2009. Disponível em: <<http://www.nature.com/bjc/journal/v102/n1/full/6605434a.html>>. Acesso em: 15 jan. 2015.



O consumo do leite

RUSSO J.; MORAL R.; BALOGH G.; et al. The protective role of pregnancy in breast cancer. *Breast Cancer Research*, v.7, p.131–142, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1143568/>>. Acesso em: 23 fev. 2015.

SCHUNEMANN E.; SOUZA R.T.; DÓRIA M.T. Hormonal contraception and breast câncer. *Femina*, v.39, p.231-235, 2011. Disponível em: <<http://files.bvs.br/upload/S/0100-7254/2011/v39n4/a2488.pdf>>. Acesso em: 11 jan. 2015.

SOERJOMATARAMI I.; LOUWMAN W.J.; LEMMENS V.E.P.P.; et al. Risks of second primary breast and urogenital cancer following female breast cancer in the south of The Netherlands, 1972–2001. *European Journal of Cancer*, v.41, p.2331-37, 2005. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16140007>>. Acesso em: 13 fev. 2015.

SOUZA, L.A. A cor do leite. *Brasil Escola*. Disponível em <<http://brasilecola.uol.com.br/quimica/a-cor-leite.htm>>. Acesso em 19 de janeiro de 2015.

TEIXEIRA, S. R.; RIBEIRO, M. T. De onde vem o leite? Juiz de fora, MG: Embrapa gado de leite. 2000.

TOMBINI, H., DALLACOSTA, M. C., BLEIL, R. A. T., & ROMAN, J. A. (2012). Consumo de leite de vaca e derivados entre agricultores da região oeste do paraná. *Brazilian Journal of Food & Nutrition/Alimentos e Nutri o*, 23(2).

TURNBULL C.; RAHMAN N. Genetic Predisposition to Breast Cancer: Past, Present, and Future. *Genomics and HumanGenetics*, v.9, p.321-45, 2008. Disponível em: <<http://>



O consumo do leite

www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.genom.9.081307.164339>. Acesso em: 09 Mar. 2015.

U.S. National library of medicine. Disponível em: <<http://www.systembio.com/rnai-libraries/pathway-focused/apoptosis/overview>>. Acesso em: 21 fev.02 2015.

VERONESI U. Mastologia oncológica. Rio de Janeiro: Medsi; 2002.

WALSH, S. W.; WILLIAMS, E. J.; EVANS, A. C. O. A review of the causes of poor fertility in high milk producing dairy cows. *Animal reproduction science*, v. 123, n. 3, p. 127- 138, 2011.

WHO. World Health Organization. The global burden of disease: 2004 update. Geneva; 2008.

WHO. World Health Organization. The World Health Report 1998: Life in the 21st century a vision for all. Geneva: WHO; 1998. p.61-111.

WRIGHT C.E.; HARVIE M.; HOWELL A.; et al. Beliefs about weight and breast cancer: an interview study with high risk women following a 12 month weight loss intervention. *Hereditary cancer in clinical practice*, v.13, p.1-9, 2015. Disponível em: < <http://www.hccpjournals.com/content/13/1/1>>. Acesso em: 25 fev. 2015.

WÜNSCH, V.F.; MIRRA A.P.; LÓPEZ R.V.M; ANTUNES L.F. Tobacco smoking and cancer in Brazil: evidence and prospects. *Revista Brasileira de epidemiologia*, v.13, p.175-187, 2010. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbepid/v13n2/01.pdf>>. Acesso em: 23 jan. 2015.

YOULDEN Danny R.; BAADE Peter D. The relative risk of second primary cancers in Queensland,



O consumo do leite

Australia: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*, v.11, p.1-12, 2011. Disponível em: <<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1471-2407-11-83.pdf>>. Acesso em: 17 fev. 2015.

ZÖLLER B.; LI X.; SUNDQUIST J.; SUNDQUIST K.; Familial transmission of prostate, breast and colorectal cancer in adoptees is related to cancer in biological but not in adoptive parents: a nationwide family study. *European Journal of Cancer*, v.50, p.2319- 27, 2014. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24953336>>. Acesso em: 28 fev. 2015.



Sobre o autor



A autora Michelle Prado é fundadora e dona da Clínica Michelle Prado que está a 10 anos no mercado. A Clínica Michelle Prado é conhecida como a clínica com o tratamento mais humano e amigo do mercado, pois clientes se tornam amigos (as). A clínica que foi criada num pequeno quarto, com o passar do tempo se tornou a maior clínica de estética de Minas Gerais, com 4 unidades entregues, além de outras unidades a serem entregues até o fim de 2022.

O nosso diferencial é que o cliente ao entrar é tratado com honestidade, carinho e afeto.

A fundadora da Clínica, a Dra Michelle Prado, prepara profissionais e também é a nossa principal cliente. A clínica fornece os seguintes serviços: Harmonização corporal e facial, Botox , preenchimentos , fios absorvíveis, bioestimuladores, criofrequencia, Criolipolise, crioplaca , Crio-modelagem, lipoenzimática, injeção emagrecedora, ativador metabólico, injeção dos músculos para hipertrofia , injeção local para ganho de massa muscular , glúteo Max , pump up, corrente russa, drenagem linfática, massagem redutora, ventosa, massagem desportiva, Jett plasma, jato de plasma, ultrassom microfocado, ozonioterapia, carboxiterapia, Prp , Microagulhamento, limpeza de pele, depilação a laser indolor, luz pulsada , e o mais famoso bumbum de brasileira(método próprio criado para aumentar bumbum na hora).



Política e Escopo da Coleção de livros Estudos Avançados em Saúde e Natureza



A Estudos Avançados sobre Saúde e Natureza (EASN) é uma coleção de livros publicados anualmente destinado a pesquisadores das áreas das ciências exatas, saúde e natureza. Nosso objetivo é servir de espaço para divulgação de produção acadêmica temática sobre essas áreas, permitindo o livre acesso e divulgação dos escritos dos autores. O nosso público-alvo para receber as produções são pós-doutores, doutores, mestres e estudantes de pós-graduação. Dessa maneira os autores devem possuir alguma titulação citada ou cursar algum curso de pós-graduação. Além disso, a Coleção aceitará a participação em coautoria.

A nossa política de submissão receberá artigos científicos com no mínimo de 5.000 e máximo de 8.000 palavras e resenhas críticas com no mínimo de 5 e máximo de 8 páginas. A EASN irá receber também resumos expandidos entre 2.500 a 3.000 caracteres, acompanhado de título em inglês, abstract e keywords.

O recebimento dos trabalhos se dará pelo fluxo contínuo, sendo publicado por ano 4 volumes dessa coleção. Os trabalhos podem ser escritos em português, inglês ou espanhol.

A nossa política de avaliação destina-se a seguir os critérios da novidade, discussão fundamentada e revestida de relevante valor teórico - prático, sempre dando preferência ao recebimento de artigos com pesquisas empíricas, não rejeitando as outras abordagens metodológicas.

Dessa forma os artigos serão analisados através do mérito (em que se discutirá se o trabalho se adequa as propostas da coleção) e da formatação (que corresponde a uma avaliação do português



e da língua estrangeira utilizada).

O tempo de análise de cada trabalho será em torno de dois meses após o depósito em nosso site. O processo de avaliação do artigo se dá inicialmente na submissão de artigos sem a menção do(s) autor(es) e/ou coautor(es) em nenhum momento durante a fase de submissão eletrônica. A menção dos dados é feita apenas ao sistema que deixa em oculto o (s) nome(s) do(s) autor(es) ou coautor(es) aos avaliadores, com o objetivo de viabilizar a imparcialidade da avaliação. A escolha do avaliador(a) é feita pelo editor de acordo com a área de formação na graduação e pós-graduação do(a) professor(a) avaliador(a) com a temática a ser abordada pelo(s) autor(es) e/ou coautor(es) do artigo avaliado. Terminada a avaliação sem menção do(s) nome(s) do(s) autor(es) e/ou coautor(es) é enviado pelo(a) avaliador(a) uma carta de aceite, aceite com alteração ou rejeição do artigo enviado a depender do parecer do(a) avaliador(a). A etapa posterior é a elaboração da carta pelo editor com o respectivo parecer do(a) avaliador(a) para o(s) autor(es) e/ou coautor(es). Por fim, se o trabalho for aceite ou aceite com sugestões de modificações, o(s) autor(es) e/ou coautor(es) são comunicados dos respectivos prazos e acréscimo de seu(s) dados(s) bem como qualificação acadêmica.

A nossa coleção de livros também se dedica a publicação de uma obra completa referente a monografias, dissertações ou teses de doutorado.

O público terá acesso livre imediato ao conteúdo das obras, seguindo o princípio de que disponibilizar gratuitamente o conhecimento científico ao público proporciona maior democratização mundial do conhecimento



Índice Remissivo



C

Câncer

página 15

página 21

página 25

página 32

página 37

L

Leite

página 35

página 36

página 38

página 41

M

Mulheres

página 28

página 30

página 32

página 33

página 39



Mamas

página 8

página 14

página 22

página 25

página 26

N

Neoplásia

página 20

página 23



Essa obra escrita pela pesquisadora Michelle Prado Cunha Santil possui significativa relevância ao colocar em destaque o impacto que o uso do leite pode proporcionar ao surgimento de novos casos de câncer de mama. Além da escrita direta e precisa, a autora fundamenta seu texto com excelente recorte teórico e prático, permitindo ao leitor uma leitura aprofundada acerca do tema. Dessa maneira, a nossa editora teve o enorme prazer de divulgar uma pesquisa tão rica e fortalecedora do conhecimento da saúde da mulher, e do bem estar das pessoas.



Michelle Prado Cunha Santil



Periodicojs
EDITORA ACADÊMICA