

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ  
FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM  
DEPARTAMENTO DE ENFERMAGEM  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

MÍRIA CONCEIÇÃO LAVINAS SANTOS

EVENTOS DE VIDA PRODUTORES DE ESTRESSE E  
CÂNCER DE MAMA FEMININO: metanálise

FORTALEZA

2008

MÍRIA CONCEIÇÃO LAVINAS SANTOS

EVENTOS DE VIDA PRODUTORES DE ESTRESSE E CÂNCER DE  
MAMA FEMININO: metanálise

Tese submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Enfermagem do Departamento de Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, para obtenção do Título de Doutor em Enfermagem.

Área de concentração: Enfermagem na Promoção da Saúde

Linha de Pesquisa: Enfermagem no Cuidado e na Promoção da Saúde.

Orientadora:  
Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ana Fátima Carvalho Fernandes

FORTALEZA  
2008

S236e Santos, Míria Conceição Lavinias

Eventos de vida produtores de estresse e câncer de mama feminino: metanálise/ Míria Conceição Lavinias Santos. 2008.

90 f. : il.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ana Fátima Carvalho Fernandes

Tese (Doutorado)-Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Fortaleza, 2008.

1. Acontecimentos que Mudam a Vida. 2. Estresse. 3. Neoplasias da Mama. 4. Metanálise. I. Fernandes, Ana Fátima Carvalho (Orient.). II. Título.

CDD 616.99449

MÍRIA CONCEIÇÃO LAVINAS SANTOS

EVENTOS DE VIDA PRODUTORES DE ESTRESSE E CÂNCER DE  
MAMA FEMININO: metanálise

Tese submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Enfermagem do Departamento de Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, para obtenção do Título de Doutor em Enfermagem.

Aprovada em 07 /03/ 2008

BANCA EXAMINADORA

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>.Ana Fátima Carvalho Fernandes (Orientadora)  
Universidade Federal do Ceará – DENF/UFC

---

Prof. Dr. Bernardo Lessa Horta (Membro Efetivo)  
Universidade Federal de Pelotas – DMS/UFPEL

---

Prof. Dr. João Joaquim Freitas do Amaral (Membro Efetivo)  
Universidade Federal do Ceará – DSMI/UFC

---

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Marta Maria Coelho Damasceno (Membro Efetivo)  
Universidade Federal do Ceará – DENF/UFC

---

Prof. Dr. João Macedo Coelho Filho (Membro Efetivo)  
Universidade Federal do Ceará – DMC/UFC

*Para Patrícia e Victor,  
meus filhos queridos, pelo permanente carinho  
e incentivo, essenciais para a conclusão deste  
trabalho.*

*Ao Paulo,  
meu marido e companheiro, pela paciência no  
dia-a-dia, pelo carinho, amizade e por todos os  
momentos que passamos juntos.*

## **AGRADECIMENTOS**

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ana Fátima Carvalho Fernandes, pela amizade, confiança e companheirismo.

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Paula Frassinetti Castelo Branco Camurça Fernandes pela inestimável colaboração e pelo aprendizado por mim compartilhado.

À Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Violante Augusta Batista Braga, pelos anos de amizade e por ter me estimulado a percorrer este caminho.

Às Prof<sup>as</sup>. Dr<sup>as</sup>. Maria Dalva Santos Alves e Maira Di Cícero Miranda, pela disponibilidade, carinho e apoio dispensado.

Aos Prof<sup>s</sup>. Dr<sup>s</sup>. do Departamento de Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, por terem me proporcionado oportunidade de aprendizado nesta caminhada.

Ao Prof. Dr. Cesar Gomes Victora, pela disponibilidade e atenção.

Ao Prof. Dr. João Joaquim Freitas do Amaral, pelo auxílio na construção deste estudo.

Ao Prof. Dr. Bernardo Lessa Horta, pelas contribuições na realização deste estudo.

Ao Prof. M.S. Paulo Roberto Santos, pelo carinho e apoio contínuo.

Ao Instituto Nacional do Câncer (INCA), instituição a qual pertenço, por possibilitar-me alcançar este grau acadêmico.

*... no fundo, do real em si não conhecemos nada [...].*

*Claude Lévi - Strauss*

## RESUMO

**Introdução:** Vários fatores de risco para câncer de mama estão bem estabelecidos, entretanto o papel do estresse como um desses fatores requer comprovação. **Objetivo:** Verificar associação de eventos de vida produtores de estresse com incidência primária do câncer de mama entre mulheres. **Método:** Revisão sistemática nas bases de dados MEDLINE/Pubmed, LILACS e Biblioteca Cochrane Library, no período de 2006 a 2007, sem restrição de idioma. A seleção dos estudos foi realizada por três pesquisadores, e abrangeu os seguintes critérios de inclusão: pacientes maior de 18 anos; estudos observacionais primários; primeira ocorrência de câncer de mama; mensuração do estresse por categorias, intensidade e frequência dos eventos; resultados expressos como risco relativo (RR) com intervalo de confiança (IC). A qualidade metodológica foi avaliada pelos critérios de Downs e Black, enquanto o nível de evidência pela classificação de Melnyk e Fineout-Oveholt. Para metanálise os estudos foram agrupados em três análises: duas análises em virtude das categorias viuvez e divórcio, e uma análise considerando a intensidade autopercebida e frequência de eventos. Na aplica metanálise foi realizada pelo programa Data Analysis and Statistical Software-Stata, versão 9.0. com aplicação do teste Q para estimar a heterogeneidade e do modelo de efeito randômico para cálculo do efeito combinado. As análises de sensibilidade e viés não foram realizadas devido ao pequeno número de estudos. **Resultado:** Oito estudos foram incluídos de uma amostra inicial de 621 artigos. A metanálise contou com seis estudos caso-controle e dois de coorte. Os escores da qualidade metodológica dos estudos variaram entre 14 e 20 (mediana=17), todos com nível de evidência IV. Não foi encontrada associação para os eventos estressores viuvez e divórcio, para grau/intensidade de estresse o resultado do estudo sugere que pode haver uma associação. O RR em relação à viuvez foi igual a 1,04 (0,75-1,44; p= 0,800); em relação a divórcio 1,03 (0,72-1,48; p=0,850), e em relação a grau intensidade/frequência de estresse 1,73 (0,98-3,05; p=0,059). **Conclusão:** Não houve associação entre eventos de vida produtores de estresse e câncer de mama. O pequeno número de estudos incluídos, reduzindo o poder estatístico, não permite eliminar a possibilidade de associação entre grau/intensidade de estresse e câncer de mama.

Palavras-chave: Acontecimentos que Mudam a Vida. Estresse. Neoplasias da Mama. Metanálise



## ABSTRACT

**Introduction:** Several risk factors for breast cancer are well established, however the role of stress as one of these factors requires proof. **Objective:** Verify the association of life events which produce stress with the primary incidence of breast cancer among women. **Method:** Systematic review in the data bases MEDLINE/Pubmed, LILACS and Cochrane Library, in the period between 2006 and 2007, with no language restriction. The selection of studies was carried out by three researchers and included the following inclusion criteria: patients over 18 years old, primary observational studies, first occurrence of breast cancer, measurement of stress according to categories, intensity and frequency of events, results expressed as relative risk (RR) with interval of confidence (IC). The methodological quality was evaluated by Downs and Black's criteria, while the level of evidence was evaluated by Melnyk and Fineout-Oveholt's classification. For meta-analysis the studies were grouped in three analyses: two analyses owing to the categories widowhood and divorce, and one analysis considering the intensity self perceived and frequency of events. The meta-analysis was carried out by the program Data Analysis and Statistical Software-Stata, version 9.0. with application of the test Q to estimate heterogeneity and random effects model to calculate the combined effect. Analyses of sensibility and bias were not carried out due to the small number of studies. **Result:** Eight studies were included in an initial sample of 621 articles. The meta-analysis consisted of six case-control studies and two of cohort. The scores of methodological quality varied between 14 and 20 (average=17), all of them with evidence level IV. No association was found for stressing events, widowhood and divorce. However, the result of the study suggests that there may be an association for stress degree/intensity. The RR regarding widowhood was 1,04 (0,75-1,44; p=0,800); regarding divorce 1,03 (0,72-1,48; p=0,850), and regarding degree, intensity/frequency of stress 1,73 (0,98-3,05; p=0,059). **Conclusion:** There was no association of stressing life events with breast cancer. The small number of studies included, what reduced the statistical power, does not permit us to eliminate the possibility of association of stress degree/intensity and breast cancer

Key-words: Life Change Events. Stress. Breast Neoplasms. Meta-analysis



## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Tabela 1	Resumo dos oito estudos incluídos na revisão sistemática de eventos de vida produtores de estresse e associação do câncer de mama na população feminina.....	55
Figura 1	Estratégia de busca aplicada à base de dados do MEDLINE.....	40
Figura 2	Estratégia de busca aplicada à base de dados do LILACS.....	41
Figura 3	Riscos relativos e efeito combinado de câncer de mama em virtude da ocorrência de viuvez.....	57
Figura 4	Riscos relativos e efeito combinado de câncer de mama em virtude da ocorrência de divórcio .....	58
Figura 5	Riscos relativos e efeito combinado de câncer de mama em virtude da ocorrência de estresse de alta intensidade.....	59
Quadro 1	Estudos encontrados nas bases de dados MEDLINE, LILACS e Biblioteca Cochrane sobre eventos de vida produtores de estresse e câncer de mama, 1982 a 2007.....	47
Quadro 2	Estudos excluídos na revisão sistemática sobre eventos de vida produtores de estresse e câncer de mama, segundo o primeiro autor, ano de publicação e razão de exclusão.....	48
Quadro 3	Avaliação da qualidade metodológica de estudos observacionais primários (estudo de caso-controle e coorte) incluídos na revisão sistemática e metanálise, segundo o modelo de Downs e Black (1998).....	56

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>2 OBJETIVO .....</b>	<b>26</b>
<b>3 REFERENCIAL TEÓRICO.....</b>	<b>27</b>
<b>3.1 Prática baseada em evidências (PBE).....</b>	<b>27</b>
<b>4 REFERENCIAL METODOLÓGICO.....</b>	<b>31</b>
<b>4.1 Revisão sistemática e metanálise.....</b>	<b>31</b>
<b>5 MÉTODO.....</b>	<b>38</b>
<b>5.1 Critérios para considerar os estudos para revisão sistemática.....</b>	<b>38</b>
5.1.1 Pergunta da pesquisa.....	38
5.1.2 Tipo de estudo.....	38
5.1.3 Tipo de participante.....	38
5.1.4 Tipo de desfecho.....	38
5.1.5 Critério de inclusão dos estudos.....	39
5.1.6 Critérios de exclusão dos estudos.....	39
<b>5.2 Estratégia de busca para identificação dos estudos.....</b>	<b>40</b>
<b>5.3 Estratégia de seleção e coleta de dados dos estudos.....</b>	<b>41</b>
<b>5.4 Qualidade metodológica dos estudos incluídos.....</b>	<b>42</b>
<b>5.5 Análise estatística (metanálise).....</b>	<b>44</b>
<b>6 RESULTADOS.....</b>	<b>47</b>
<b>6.1 Resultado dos estudos coletados.....</b>	<b>47</b>
<b>6.2 Descrição dos estudos incluídos .....</b>	<b>50</b>
<b>6.3 Qualidade metodológica dos estudos incluídos.....</b>	<b>55</b>
<b>6.4 Metanálise.....</b>	<b>56</b>
<b>7 DISCUSSÃO.....</b>	<b>60</b>
<b>8 CONCLUSÃO.....</b>	<b>64</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>65</b>
<b>APÊNDICE.....</b>	<b>79</b>
<b>ANEXO.....</b>	<b>87</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Em âmbito mundial, o câncer de mama no sexo feminino constitui a segunda neoplasia mais incidente e causa relevante de morte. No mundo ocidental, essa doença é considerada um dos principais problemas de saúde pública (BRASIL, 2007; PARKIN; BRAY; DEVESA, 2001).

A doença apresenta uma distribuição universal, mas com extensa variabilidade nas taxas de incidência. Em países industrializados das Américas, Europa e Austrália a incidência é alta, enquanto que na África, Ásia e parte da América do Sul é baixa. Nos últimos anos, os Estados Unidos e o Reino Unido conseguiram reduzir em cerca de 30% as mortes por câncer de mama, aliando o diagnóstico precoce ao tratamento adequado. Entretanto, existe uma tendência de elevação de taxas em países asiáticos, por exemplo, o Japão (IARC, 2001; GLOBOCAN, 2000).

Embora as maiores taxas de incidência de câncer de mama sejam encontradas em países desenvolvidos, os países em desenvolvimento vêm apresentado aumento significativo num reflexo da disseminação dos hábitos individuais de padrões ocidentais, fortemente determinados socialmente. Este aumento reflete-se também nas estatísticas referentes aos países latino-americanos (BRASIL, 2006).

No Brasil, entre 1997-2000, ocorreu considerável aumento na taxa de mortalidade, de 5,8/100.000 para 9,7/100.000 casos de câncer de mama entre as mulheres. Dados estimados pelo Ministério de Saúde do Brasil mostram que o câncer de mama feminino é o primeiro em incidência, e o número de óbitos e de casos novos esperados para o ano de 2008 na população feminina é de 49.400, com um risco estimado de 51 casos a cada 100 mil mulheres (BRASIL, 2008).

Na região Nordeste do Brasil a estimativa para o ano de 2008 na população feminina é de 7.630 casos a cada 100 mil mulheres, e no Estado do Ceará o dado estimado é de 1.540 casos (BRASIL, 2008).

Genericamente, risco refere-se à probabilidade de algum evento indesejado. Na epidemiologia, risco é usado num sentido mais restrito, para descrever a probabilidade de que pessoas expostas a certos fatores – “fatores de risco” – adquiram subseqüentemente uma determinada doença (FLETCHER; FLETCHER; WAGNER, 1996). São conceituados como fatores de risco, ou alto risco para o desenvolvimento do câncer de mama, as observações epidemiológicas associadas com a etiologia da doença (BARACAT *et al.*, 2006; MORGAN; GLADSON; RAU, 1998).

Como mencionou determinados autores, os fatores de risco para o câncer de mama feminino podem ser classificados em modificáveis e não modificáveis. Enquanto o primeiro está relacionado aos fatores externos ou ambientais, o segundo aos fatores endógenos ou características genéticas (MEISTER; MORGAN, 2000). Portanto, a ocorrência do câncer de mama feminino é de etiologia multifatorial, e pode ter origem na combinação de vários fatores, genéticos, ambientais e de estilos de vida que confere a estas mulheres suscetibilidade ao câncer de mama (JOHNSON-THOMPSON; GUTHRIE, 2000).

De acordo com a literatura, recomendam-se dois modelos de avaliação de risco para o câncer de mama, quais sejam o modelo de Gail (1989) e o modelo de Claus, Rish e Thompson (1994). O primeiro é também chamado de *Breast Cancer Dedetection Demonstration Project* (BCDDP) e prioriza fatores endócrinos relacionados à origem da neoplasia mamária. Quando possui pontuação elevada, indica paciente com alta probabilidade para desenvolver a doença. Os fatores de risco considerados os seguintes: idade do paciente, idade da menarca (> risco antes dos 12 anos), idade ao nascimento do primeiro filho (> se tidos antes dos 20 anos e < se após os 30 anos), número de biópsias prévias de mama, presença de hiperplasia atípica, história familiar de câncer de mama em parentes de primeiro grau.

O segundo modelo, o de Claus, Rish e Thompson (1994), projeta a probabilidade de desenvolvimento de câncer de mama para mulheres com história familiar de neoplasia, e, para tal, usa dados empíricos obtidos no *Cancer and Steroid Hormone Study* (CASH). Valoriza fatores familiares, assumindo dados de prevalência de genes de alta penetrância na suscetibilidade à doença, fornece resultados, risco cumulativo percentual de desenvolver a doença até os 80 anos de idade.

O Consenso do Ministério da Saúde (2004) classifica como de alto risco as mulheres que tenham algum antecedente familiar de câncer de mama em parentes de primeiro grau (mãe, irmã ou filha), ocorrido antes dos 50 anos, e/ou antecedente pessoal de biópsia de mama cujo resultado foi hiperplasia atípica ou carcinoma lobular *in situ* (BRASIL, 2004). Este consenso também inclui neste grupo as mulheres com antecedente familiar, em qualquer faixa etária, de câncer de mama bilateral e/ou antecedente familiar de câncer de mama masculino (BRASIL, 2004).

A classificação do grau de risco para câncer de mama, sugerida pela Sociedade Brasileira de Mastologia (2001), é proveniente de um consenso entre especialistas, e é baseada em revisões da literatura internacional (NATIONAL BREAST CANCER AUSTRALIAN, 2000; KELSEY, 1993). Como evidenciado, os mais presentes na classificação de mulher de alto risco do Programa Viva Mulher são semelhantes aos fatores que compõem o risco muito elevado deste consenso (BRASIL, 2004).

Conforme delimitado pela Sociedade Brasileira de Mastologia (2001), a classificação do grau de risco para câncer de mama é a seguinte:

- Risco Muito Elevado -  $RR \geq 3.0$  - mãe ou irmã com câncer de mama na pré-menopausa; antecedente de hiperplasia epitelial atípica ou neoplasia lobular *in situ*; suscetibilidade genética comprovada (mutação de BRCA1 e/ou BRCA2);
- Risco Medianamente Elevado -  $RR 1.5$  a  $2.99$  - mãe ou irmã com câncer de mama na pós-menopausa; nuliparidade; antecedente de hiperplasia epitelial sem atipia ou macrocistos apócrinos;
- Risco Pouco Elevado -  $RR 1.0$  -  $1.49$  - menarca antes de 12 anos; menopausa após os 55 anos; primeira gestação a termo após os 34 anos; obesidade; sedentarismo; dieta gordurosa; terapia de reposição hormonal por mais de cinco anos; ingestão alcoólica excessiva.

Alguns destes fatores de risco estão bem definidos em sua relação causal com a doença uns ainda estão em investigação. Outros, porém, até o momento não apresentam evidência científica de causalidade (Meister; Morgan, 2000). A causalidade é importante, especialmente por guiar a abordagem clínica em três questões: a prevenção, o diagnóstico e o tratamento (FLETCHER; FLETCHER; WAGNER, 1996). Por isso a análise e a medida do risco para o câncer de mama são valorizadas pela Sociedade Brasileira de Mastologia (2001) como uma força de evidência significativa.

Como reconhecem Meister e Morgan (2000), dos fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama feminino o mais prevalente sem dúvida nenhuma é a idade (RR/ 18,0 para > 70 anos), seguido de antecedente familiar de câncer de mama em primeiro grau (RR/ 1,2 a 3,0). De acordo com os autores outros fatores já estão bem estabelecidos como: antecedente pessoal de carcinoma lobular *in situ* (RR/ 6,9 a 12,9); herança de mutação genética dos genes BRCA1 e BRCA2 (RR/ 3,0 a 7,0); antecedente de hiperplasia atípica (RR/ 4,4); menarca precoce antes dos 12 anos (RR/ 1,3); menopausa tardia após os 55 anos (RR/ 1,5 a 2,0); primeira gestação a termo após os 30 anos (RR/ 1,9 a 3,5); obesidade na pós-menopausa (RR/ 1,3); sedentarismo (RR/ 1,2 a 1,5); exposição a altas doses de radiação ionizante (RR/ 2,0 a 4,0).

Outros fatores de risco estão ganhando suporte científico: nuliparidade (RR/ 3,0); uso de contraceptivos orais (RR/ 1,07 a 1,2); terapia de reposição hormonal prolongada (RR/ 1,2 a 1,4). Ao mesmo tempo, alguns ainda estão em investigação, como: aborto (RR/1,3 a 1,5); dieta gordurosa (RR/ 1,05); tabagismo (RR/ 1,2 a 1,3); ingestão excessiva de álcool (RR/ 1,4). Há ainda os sem suporte científico, como a obesidade na pré-menopausa (RR/ 0,8) e a exposição a campos eletromagnéticos (MEISTER; MORGAN, 2000).

Segundo constatamos, vários fatores de risco estão bem definidos em sua relação causal com o câncer de mama. Contudo, o estresse encontra-se em investigação como fator de risco, mas determinadas pesquisas apontam associação positiva entre estresse e câncer de mama (HELGESSION *et al.*, 2003; LILLBERG *et al.*, 2003).



Na literatura, estresse é definido como um estímulo e uma resposta. Os estímulos são os eventos que são estressantes (os estressores); as respostas físicas e emocionais a um estressor são designadas tensão; e o processo geral pelo qual o indivíduo percebe eventos ameaçadores ou desafiadores e a eles responde é o estresse (LABRADOR; CRESPO, 1994; LIPP, 1994; SELYE, 1956).

Para a Organização Mundial de Saúde (2006), um estressor pode ser definido como um evento ou situação, interna ou externa, que cria o potencial para alterações fisiológicas, emocionais, cognitivas ou comportamentais em um indivíduo, isto é, um estímulo pode se tornar estressor em decorrência da interpretação cognitiva ou do significado atribuído pelo indivíduo. As situações estressoras acontecem ao longo dos anos, e as respostas a elas variam entre os indivíduos na sua forma de apresentação. Portanto, podem ocorrer manifestações psicopatológicas diversas, como sintomas inespecíficos de depressão ou ansiedade, ou transtornos fisiológicos definidos, como as doenças cardiovasculares e o câncer (LIPP, 1996).

Há estresse positivo (*eutress*) e estresse negativo (*distress*). O que distingue o estresse positivo do negativo é que no primeiro o estresse é de natureza positiva, a pessoa tenciona-se, atinge um nível ideal de esforço e é realimentada pelos resultados; e no *distress*, é o estresse que adocece, que está relacionado à sobrecarga; nele ocorre a ativação crônica e repetida do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, no qual a constante elevação dos hormônios origina alterações patológicas (BERNIC; SAVOIA, 2000; SELYE, 1974).

Como consta na literatura (BRASIL, 2007), o tipo de estresse está relacionado pela fonte dos estressores, e dessa forma recebe algumas denominações como apresentadas a seguir: estresse ambiental, também denominado de estresse diário, associado aos problemas cotidianos, como exemplo, dividir a casa com uma pessoa difícil, e ao estilo de vida, como por exemplo, o sedentarismo e a exposição ao fumo e álcool.

Existe, também, o estresse relacionado com o trabalho tal como as pressões na execução de tarefas, ambientes ruidosos e a sobrecarga de trabalho, afetando de forma negativa a saúde física e mental (LOPES; FAERSTEIN, 2001; LIPP, 2000).

Outro tipo de estresse é o traumático relacionado aos desastres naturais, acidentes tendo como consequência a morte e agressões como o estupro (YEHUDA; DAVIDSON, 2000).

Embora estas pesquisas indiquem o elo entre problemas cotidianos e estresse, outras argumentam que alguns dos itens listados como problemas podem ser sintomas de estresse em vez de estressores, como o consumo de álcool e drogas, dificuldades sexuais, doenças físicas e temores pessoais, todos quais consequências do estresse (DOHRENWEND, 2000).

A quarta fonte seriam os eventos de vida (*life events*), mencionados como acontecimentos vitais, ou eventos de vida negativos, ou eventos de vida estressores (*stressful life events*). Segundo os autores propõem, a nomenclatura mais apropriada seria de eventos de vida estressores, ou eventos importantes da vida ou eventos de vida produtores de estresse (EVPE). Eles estão relacionados com: morte de marido; morte de amigos; morte de parentes e amigos próximos; dificuldade pessoal de saúde; mudança de estado civil (separação, divórcio e viuvez) e mudança de situação financeira (VANITALLIE, 2002; SILBERG *et al.*; 2001; KENDLER; KARKOWSKI; PRESCOTT, 1999).

Os eventos de vida estressores podem ser divididos em dependentes e independentes. Os dependentes apresentam a participação da pessoa, ou seja, dependem da forma como a pessoa se coloca nas relações interpessoais, como se relaciona com o meio, onde seu comportamento provoca situações desfavoráveis para si mesmas. Os eventos independentes são aqueles situados além do controle da pessoa. Eles independem da sua participação, são inevitáveis, como por exemplo: a morte de um familiar ou amigo ou a própria viuvez.

Há de se fazer ainda distinção entre evento traumático e evento de vida estressor. Por evento traumático compreende-se aquele em que, uma vez a ele exposto, o sujeito poderá sofrer consequências psíquicas por tempo longo, até décadas, mesmo após afastar-se do motivo gerador: o evento traumático grave inclui aspectos relacionados ao comprometimento da integridade física do próprio indivíduo de outrem. Já o evento de vida estressor, é aquele que, embora possa dar origem a efeitos psicológicos sob a forma de sintomas e desadaptação, uma vez

removido, tende a acarretar uma diminuição do quadro psicopatológico por ele provocado (YEHUDA; DAVIDSON, 2000).

Quanto à resposta ao estresse, isto é, o enfrentamento, depende de três níveis: o cognitivo, o comportamental e o nível fisiológico, os quais dependem da intensidade, alcance e duração do estressor e do número de estressores presentes e de como as pessoas administram situações estressantes visando moderar ou minimizar os efeitos de estressores sobre o bem-estar físico e emocional (LABRADOR; CRESPO, 1994). Implícito nesta definição está o entendimento de que o enfrentamento envolve qualquer tentativa de preservar a saúde mental e física, mesmo que tenha valor limitado.

Até certo limite, a sobreposição destes três níveis é eficaz, ou seja, algumas vezes, a interpretação dada a certos eventos é que os torna estressantes e essa interpretação é o resultado da aprendizagem ocorre durante o processo de vida da pessoa. Esta vulnerabilidade dos indivíduos ao estresse, que depende da sua habilidade para lidar com os eventos estressores, foi comprovado por Lipp (2000).

Contudo, o estressor pode ser algo negativo ou positivo que emocione a pessoa de modo marcante; em alguns casos, não importa qual estratégia de enfrentamento é utilizada, pois o estressor não pode ser eliminado e sua recorrência não pode ser impedida. Em vez disso, as estratégias podem simplesmente ajudar a pessoa a tolerar ou aceitar a situação sem sofrer conseqüências do efeito do estressor (LIPP, 2000; SELYE, 1986).

Como mostra a literatura, cada pessoa opera em um determinado nível de adaptação e, regularmente, encontra uma certa quantidade de alteração. Essa alteração é esperada; ela contribui para o crescimento e estimula a vida. Entretanto, os estressores podem conturbar esse equilíbrio, o qual uma vez ultrapassado poderá desencadear um efeito desorganizado (MARGIS *et al.*; 2000; LIPP, 2000; LABRADOR; CRESPO, 1994).

Diante destas situações, diversas tentativas foram feitas para classificar as estratégias de enfrentamento das pessoas ao estresse, mas as desenvolvidas por Selye (1974) e por Lazarus e Folkman (1984) parecem ser as mais úteis. A primeira é conhecida como a Síndrome Geral de Adaptação (SGA), cujo modelo descreve o

que ocorre no corpo humano durante a resposta ao estresse, isto é, a reação de alarme, a fase de resistência e a fase de exaustão; a segunda descreve as estratégias de enfrentamento, focalizadas na emoção ou no problema.

Em relação ao gênero, há consenso segundo o qual os sexos masculino e feminino apresentam diferentes reações emocionais ao estresse. Enquanto os homens usam estratégias de enfrentamento focalizadas no problema, as mulheres as utilizam focalizadas na emoção (SOARES; MIRANDA, 2005; SILBERG *et al.*, 1999; LISTE, 1999; LAZARUS; FOLKMAN, 1984). A reação das mulheres está associada a forte influência dos fatores hormonais (HUKKA; MOORMAN, 2001; GOMES *et al.*, 2001) e às doenças psicossomáticas que predominam na população feminina (EYSENCK, 1991; FRIEDMAN, 1990; TAYLOR; HALL, 1982; SANDBLAND, 1981).

No referente ao câncer de mama identificamos estudos explorando várias hipóteses, pesquisas que sugerem de que o estresse tem um papel importante na etiologia do câncer de mama, e que os fatores psicológicos afetam o sistema imune e hormonal levando ao risco de desencadear a doença (BREEN; KARSCH, 2004; REICHE *et al.*; 2004).

Em contrapartida, segundo outros estudos referem os fatores psicológicos podem influenciar indiretamente o risco para o câncer de mama em virtude da alteração de comportamentos relacionados a atividades diárias, desencadeando mudanças no estilo de vida como: mudança no padrão do sono, exercício, dieta, fumo, consumo de álcool, uso de drogas, aderência a medicamento (WAKAI *et al.*, 2007; DALTON *et al.*, 2002; SPIEGEL; KATO, 1996; COHEN; RODRIGUEZ, 1995). Portanto, como estes estudos revelam que a aderência a este estilo de vida tem uma relação direta com os problemas cotidianos, os quais podem ser considerados como sintomas de estresse (PETRO-NUSTAS, 2002; LILLBERG, *et al.*, 2001; SHERLIKER; STEPTOE, 2000).

Ainda conforme sugerem outros estudos, o desenvolvimento de câncer de mama na mulher está certamente ligado à resposta emocional em decorrência da personalidade (LISTE, 1999; EWERTZ, 1986). Segundo evidência confirmada na metanálise desenvolvida por McKenna *et al.* (1999). A personalidade tem forte associação com o desenvolvimento do câncer de mama. Estes traços de

personalidade incluem: liberdade anormal das emoções, emoção reprimida, repressão de enfrentamento, insegurança, introversão, inibição da sexualidade, agressividade, hostilidade, depressão e ansiedade (ARO *et al.*, 2005; BURGESS *et al.*, 2005; MONTAZERI *et al.*, 2004; KRUK; ABOUL-ENEIN, 2004; GIRALDI *et al.*; 1997; COOPER; COOPER; FARAGHER, 1989).

Ao longo de estudos sobre o tema, pesquisas investigaram a influência positiva dos fatores psicossociais na progressão do câncer de mama (BRYLA, 1996; HILLER, 1989; HU; SILBERFARB 1988; KOSH, 1982; STOLBACH; BRANDT, 1988; TIMMS, 1989). Entretanto a metanálise realizada por Mckema *et al.* (1999) com 46 estudos que avaliou as categorias: ansiedade/ depressão, envolvimento familiar no parto, conflito de personalidade, percepção de repressão, expressão de raiva, extroversão/introversão, eventos estressantes (separação e experiência de perdas) mostraram modesta associação, mas refere a forte influência da personalidade no desenvolvimento do câncer de mama.

Na literatura encontramos estudos sobre o estresse relacionado aos eventos de vida estressores, e uma proporção considerável de estudos da relação entre o EVPE e o câncer de mama. No entanto, como podemos constatar, esta convicção não vem sendo apresentada sobre suficiente evidência clínico-epidemiológica, e, desse modo, conduz a conflito de resultados.

Em continuidade, identificamos o seguinte: duas metanálises avaliaram a associação entre eventos estressantes e câncer de mama feminino. Na metanálise de Petticrew, Fraser e Regan (1999), com 29 estudos, a relação causal entre eventos de vida negativos e o início de câncer de mama mostrou inexistir suporte para a hipótese (OR = 0,8, 95%/ IC 0,96 – 1,06). Quanto à metanálise de Duijts, Zeegers e Borne (2003), com 27 estudos, que avaliou as categorias morte de marido, morte de amigo, problemas de saúde, problemas financeiros, mudança de estado civil, mostrou não haver associação entre eventos estressores e câncer de mama (OR = 1,77, 95% / IC = 1,37 – 2,40), mas observou-se modesta associação entre morte de marido e o risco para o câncer de mama (OR = 1,37, 95% / CI = 1,10 – 1,71).

Entretanto, a associação positiva entre estresse e câncer de mama feminino foi percebida em estudos de coorte (HELGESSION *et al.*, 2003; LILLBERG

*et al.*, 2003) e em estudos caso controle (PRIESTMAN; PRIESTMAN; BRADSHAW, 1985; COOPER; COOPER; FARAGHER, 1989; FORSÉN, 1991; GEYER, 1993; CHEN *et al.*, 1995; GINSBERG *et al.*, 1996), enquanto, que outros estudos de caso - controle (PROTHEROE *et al.*, 1999; ROBERT *et al.* 1996) não indicaram evidência de associação.

Recentemente dois estudos apresentaram resultados contraditórios em relação ao evento em discussão. Helgesson *et al.* (2003), em estudo prospectivo de coorte, concluíram que a condição de estresse relacionado aos EVPE em mulheres está associado à maior incidência de câncer de mama. Há plausibilidade biológica para essa correlação, pois alta concentração de estrogênio é conhecido fator de risco para câncer de mama. Ou seja, a inibição à síntese de estrogênio induzido pelo estresse crônico pode explicar a maior incidência de câncer de mama em mulheres com alto grau de estresse. Ao mesmo tempo, Ollonen, Lehtonen e Eskeline (2005), em estudo de caso-controle, não encontraram qualquer correlação entre estresse e incidência de câncer de mama.

Determinados estudos definiram o estresse sobre o termo de demandas externas, os estressores, os quais foram investigados em relação ao tipo do agente estressor, (categorias) como no caso dos estudos de Nielsen *et al.* (2005), Duijts, Zeegers e Borne (2003) e Hilakivi-Clarke *et al.* (1993), quanto à intensidade nos estudos de Ginesberg *et al.* (1996) e Helgesson *et al.* (2003) e, a freqüência de exposição da mulher ao evento, como nos estudos de Robert *et al.* (1996) e Lillberg *et al.* (2003).

A mensuração destes eventos foi feita por meio da mensuração subjetiva aliada à adição da mensuração objetiva, com a aplicação de escalas, questionários e *checklist*.

Nas pesquisas sobre o tema, é consenso a aplicação da avaliação individual do estressor, isto é, o estresse percebido pela pessoa e recentemente foi recomendada no estudo de Nielsen e Gronbaek (2006). Outras pesquisas, porém consideram importante atrelar a mensuração subjetiva com a objetiva, com vistas a uma avaliação fidedigna (DALTON *et.al.*, 2002; COX; MACKAY, 1982).

Outras pesquisas enfatizam o delineamento do estudo, pois a relação entre esse tipo de estresse e o risco para câncer de mama tem sido examinada em estudos com diferentes métodos (ACHAT *et al.*, 2000; JOHANSEN; OLSEN, 1997). Segundo acreditam que esta heterogeneidade metodológica tem refletido o conflito de resultado nos estudos e fraco suporte na associação (BUTOW *et al.*, 2000; GEYER, 2000; BRYLA, 1996; COX; MACKAY, 1982).

No entanto o método mais poderoso para determinar se a exposição a um potencial fator de risco resulta em maior risco de doença seria conduzir um experimento. No entanto, de acordo com consenso entre os autores (SACKETT *et al.*, 2003; FLETCHER; FLETCHER, WAGNER, 1996; FEINSTEIN; HORTWITZ, 1982; BERO *et al.*, 1999; LEVINE *et al.*, 1994) infelizmente os efeitos da maioria dos fatores de risco em seres humanos não podem ser analisados estudados com estudos experimentais, nos quais o pesquisador determina quem é exposto.

Em primeiro lugar, não seria ético impor possíveis fatores de risco a um grupo de pessoas em estudos; em segundo, algumas questões de risco geralmente não podem ser respondidas em um experimento. Por exemplo: Quantas vezes é maior o risco de câncer de mama em pessoas sedentárias? O álcool aumenta o risco de câncer de mama? Em terceiro lugar, não há evidências disponíveis a partir de ensaios clínicos randomizados, e não seria ético negar aos clínicos do grupo de caso-controle e de coorte acesso às evidências. Em quarto lugar, a maioria das pessoas iria recusar-se a ter suas dietas e/ou comportamentos determinados por terceiros, por longo período de tempo exigido, sobretudo, pelo acompanhamento do estudo de coorte. Em quinto lugar, a busca das evidências clínico – epidemiológicas pode ser realizada em revisões sistemáticas como a nossa, pois é um recurso para a incorporação das evidências na prática ou para buscá-las em diretrizes clínicas (*guidelines*).

Outro dado a considerar é o seguinte: os estudos epidemiológicos têm contribuído de forma significativa para uma melhor compreensão deste tipo de evento, porquanto mudanças significativas importantes na vida podem gerar resposta de estresse nas pessoas a elas expostas. Desse modo, demonstram ser um achado importante na população, principalmente feminina, mais exposta a estes transtornos em virtude das estratégias utilizadas de enfrentamento, comumente

focalizadas na emoção (LOPES; FAERSTEIN; CHOR, 2003; COUTINHO, 1995; BHUGRA, 1993).

Conforme a pesquisa de desfecho, baseada na população, tem documentado repetidamente, os pacientes que recebem tratamento baseado em evidências têm desfecho melhores do que aqueles que não o recebem (KRUMHOLZ; RADFORD; ELLERBECK, 1996; KRUMHOLZ *et al.*, 1998; WONG; FINDLAY; SUAREZ-ALMAZOR, 1997; MITCHELL *et al.*, 1996).

Os resultados dos estudos mencionados motivaram nosso interesse em realizar a presente revisão sistemática, com enfoque nas pesquisas epidemiológicas voltadas a investigar o estresse relacionado aos eventos de vida produtores de estresse como fator de associação ao risco da mulher de adoecer ou não por câncer de mama. Nosso interesse advém, sobretudo, dos resultados contraditórios evidenciados na literatura em relação a esse tema, e por acreditarmos que:

1. quando a evidência causal obtida é conhecida, por meio de evidências científicas sobre os possíveis fatores de risco para o câncer de mama, ela visa identificar as mulheres que devem ser acompanhadas mais de perto para possibilitar o diagnóstico precoce da doença, especialmente as mulheres de maior risco;
2. ao considerar uma possível relação de causa e efeito, o peso do delineamento de pesquisa usado para estabelecer a relação é uma evidência importante;
3. as observações epidemiológicas associadas à etiologia da doença possuem grande valor e força de evidência, demonstrando seu grau de recomendação na prevenção e no diagnóstico precoce, pois determinam grupos de pessoas expostas a maior possibilidade de desenvolverem a doença, as quais deverão ser examinadas com mais cuidado e frequência;
4. conhecer os fatores de risco para o câncer de mama feminino possibilita melhorar a eficiência de programas de rastreamento pela seleção de subgrupos de pacientes com maior risco de adoecer desse tipo de câncer. Por isso a análise e a medida do risco para o câncer de mama devem ser valorizadas como força de evidência importante;



5. mesmo quando um fator de risco não causa a doença, sua presença nos permite prever a probabilidade de que a doença venha a acontecer.

Ao nosso ver o exposto justifica o interesse pelo tema. Porém a justificativa para o recorte do tema com ênfase nos eventos de vida produtores de estresse e o desenvolvimento do câncer de mama é baseada nos seguintes dados:

- A. relação etiológica entre a exposição a eventos de vida produtores de estresse e o surgimento de câncer de mama feminino é plausível, porquanto a variabilidade individual influencia a forma do indivíduo avaliar e enfrentar os eventos de vida estressantes, muitas vezes impossíveis de ser evitados;
- B. no referente ao gênero, a mulher, mais provavelmente, utiliza estratégias focalizadas na emoção, e, concomitantemente a influência dos fatores hormonais e as doenças psicossomáticas, predominantes na população feminina levam a uma reação emocional ao estresse, ocasionando o câncer de mama;
- C. idade é risco decisivo para o câncer de mama, e, atrelada aos eventos estressores, pode desencadear a sintomatologia da doença na fase adulta. Nesta fase, muitas vezes a mulher se depara com situações potencialmente estressoras, como ameaça de separação, perda de companheiro, perda de amigos, necessidade de manutenção do emprego. Principalmente na terceira idade, aumenta a possibilidade de manifestação do câncer de mama, o qual pode surgir como resposta aos efeitos cumulativos da exposição aos eventos estressores durante a vida (fase adulta);
- D. embora o estresse relacionado aos eventos de vida produtores de estresse não possa ser prevenido, ele pode ser resolvido como algo positivo. Nesse caso, a mulher pode aprender a lidar com o evento estressor, isto é, a mulher pode ser estimulada mediante estratégias de enfrentamento;
- E. o reconhecimento desta relação causal terá implicações práticas relevantes da epidemiologia clínica e, sobretudo, da enfermagem, para que nós enfermeiros possamos usar esta informação para planejar o cuidado a estas mulheres;

- F. com a validade dessa evidência, poderemos elaborar diretrizes na prevenção primária (orientação dos riscos), complementá-las na prevenção secundária (implementação do rastreamento populacional) como estratégia de decisão precoce e controle do câncer de mama como meta estratégica para diminuir a mortalidade pela doença (KLIGERMAN, 2002; SBM, 2001);
- G. poderemos usar esta informação para o estabelecimento de estratégias de intervenção de enfermagem para as mulheres identificadas com risco maior de adoecer de câncer de mama e com diagnóstico primário da doença, e, também, voltarmos nossa atenção para as mulheres com potencial risco para recorrência da doença.

Como mostra a experiência, o estresse em geral tem sido uma preocupação da enfermagem, e vem sendo amplamente discutido em várias teorias de enfermagem, nas pesquisas e no cuidado ao paciente nas áreas de prevenção, tratamento e particularmente no diagnóstico de enfermagem.

Como um problema de saúde pública, o câncer de mama se torna um alvo de interesse do enfermeiro, em decorrência da sua magnitude (elevada morbimortalidade) e transcendência (alto custo social e econômico) e, na medida do possível, nossa ação deve ser integral e participativa.

Nestas circunstâncias, como membro da equipe multiprofissional, o enfermeiro não só deve orientar o indivíduo, a família e a comunidade sobre os fatores de risco, e sobre as formas de prevenção do câncer de mama, como, envolverem-se na investigação científica. Cabe-lhe contribuir para o crescimento da profissão, em especial por meio de pesquisas, como esta ora elaborada.

Além de estar diretamente envolvido com a assistência do paciente, o enfermeiro está inserido dentro de uma política pública que o faz co-responsável para a busca, avaliação e aplicação de evidências não somente a partir de ciências básicas, mas de outras ciências aplicadas, a exemplo das evidências clínico - epidemiológicas.

A nosso ver, em primeiro lugar, a enfermagem pode gerar evidências clínico-epidemiológicas, pois a prática do enfermeiro tem uma perspectiva abrangente de cuidado, que perpassa a atenção primária, secundária e terciária. Em segundo lugar, as evidências clínico-epidemiológicas priorizam os desfechos de saúde-doença que apresentam um significado real ao paciente, à sociedade e ao enfermeiro, como morte (vida), doença (cura, saúde), recidiva, perda de órgão ou função e dor.

Em terceiro, as evidências clínico-epidemiológicas procuram expressar objetivamente a realidade do contexto clínico, permitindo ao enfermeiro considerar as decisões em tal evidência. Em quarto lugar ter iniciado nossa experiência profissional como enfermeira no Instituto Nacional de Câncer (INCA/RJ), no ano de 1987, na qual pudemos vivenciar a assistência de enfermagem às clientes com câncer de mama contribuiu para o aprofundamento de conhecimentos da clínica e da epidemiologia relacionados ao câncer de mama. Tais conhecimentos se ampliaram em 2001, ao ingressarmos no Departamento de Enfermagem da Universidade Federal do Ceará (UFC) como enfermeira colaboradora em campo de prática na área da oncologia.

Ao longo desta prática, o contato com esta clientela resultou na realização de estudos (SANTOS; FERNANDES; CAVALCANTI, 2003; SANTOS, 2004; SANTOS; FERNANDES; CAVALCANTI, 2004; SANTOS; SILVA; FERNANDES, 2005; SANTOS; PAGLIUCA; FERNANDES, 2007; SANTOS; BRAGA; FERNANDES, 2007; SANTOS; PAGLIUCA; FERNANDES, 2007; FERNANDES; SANTOS; OLIVEIRA, 2007; BARBOSA; SANTOS; LEITÃO, 2007; COSTA *et al.*, 2007). Mencionados estudos traduzem nossas inquietações e evidenciam nosso interesse em contribuir para melhorar a assistência as mulheres portadoras de câncer de mama.

Além disso, o entendimento atual sobre os mecanismos de doenças, as experiências clínicas pessoais, ponderando os valores atribuídos pelos pacientes e pela sociedade aos riscos, benefícios e custos das intervenções médicas e de enfermagem, incentivam o enfermeiro Impulsionado por tais incentivos, ele busca evidências de pesquisas clínicas e epidemiológicas, planejadas para conterem respostas às incertezas das decisões clínicas.

Dessa forma, a nossa hipótese é de que a exposição da mulher a eventos de vida produtores de estresse tem associação com o desenvolvimento do câncer de mama. Com base nessa hipótese, desenvolvemos a tese ora apresentada e trabalhamos o objetivo exposto a seguir.

## 2 OBJETIVO

- Verificar associação de eventos de vida produtores de estresse com incidência primária do câncer de mama entre as mulheres.

### 3 REFERENCIAL TEÓRICO

#### 3.1 Prática baseada em evidências (PBE)

A prática baseada em evidências compreende o uso consciente, explícito e judicioso da melhor evidência atual para a tomada de decisão sobre o cuidar individual do paciente (SACKETT *et al.*, 2003). Compreende um processo integralizador da competência clínica individual com os achados clínicos gerados pelas pesquisas sistemáticas e nos princípios da epidemiologia clínica (FRENCH, 1999; ATALLAH; CASTRO, 1998).

Esse movimento tem como propósito o uso e aplicação de pesquisas para guiar a tomada de decisão clínica, isto é, não deve ser interpretada como um modo de tomada de decisão que exclui o conhecimento individual do profissional da área de saúde, sua sensibilidade e também as necessidades peculiares de cada paciente (SACKETT *et al.*, 2003).

Originada da medicina, a PBE teve continuidade na enfermagem e ambas possuem uma linguagem comum, cuja colaboração efetiva destes profissionais deve ser aliada às necessidades do paciente, com vistas a beneficiá-lo do novo conhecimento.

Trata-se, pois, da medicina baseada em evidências, a qual é definida como a integração das melhores evidências de pesquisa com a habilidade clínica e a preferência do paciente, e tem por objetivo a tomada de decisões médicas por meio da identificação criteriosa, da avaliação e da aplicação das informações mais relevantes (SACKETT *et al.*, 2003; FRIEDLAND *et al.*, 2001).

Neste tipo de medicina existem determinados passos, no total de cinco, como mencionado por Sackett *et al.* (2003). São eles:

- definir a pergunta clínica conforme a necessidade de informação sobre prevenção, diagnóstico, prognóstico, tratamento, causa e dano;

- 2. buscar a informação relevante, isto é, a identificação da melhor evidência com a qual possa responder à pergunta;
- 3 analisar criticamente a informação da evidência quanto à validade, ao impacto (tamanho do efeito) e aplicabilidade (utilidade na prática clínica);
- 4. sintetizar a informação, isto é, realizar a integração da análise crítica com a habilidade clínica, os valores e os aspectos culturais do paciente e
- 5. resolver o cenário clínico, que corresponde à avaliação da efetividade e eficiência na execução.

Quanto à enfermagem baseada em evidências, é definida como o uso consciencioso, explícito e criterioso das informações derivadas de teorias e pesquisas para a tomada de decisão sobre o cuidado prestado a indivíduos ou grupo de pacientes, fundamentada em consenso das evidências mais relevantes, levando em consideração as necessidades individuais e preferências dos pacientes (DRIEVER, 2002; INGERSOLL, 2000).

Segundo Mcsherry e Proctor-Childs (2001), as etapas da enfermagem baseada em evidências envolvem cinco etapas, a seguir:

- 1.a formulação de questões clínicas originárias da prática profissional;
- 2. a investigação da literatura ou outros recursos relevantes de informação na busca das evidências;
- 3.a avaliação das evidências em relação à validade, generalização e transferência;
- 4. o uso da melhor evidência disponível e as preferências do paciente no planejamento e implantação do cuidado;
- 5. a avaliação do enfermeiro em relação a sua própria prática.

Atualmente a prática baseada em evidência na enfermagem vem se tornando uma ferramenta na prática clínica, conforme podemos observar na literatura nacional (BRUNHEROTTI, 2007; MENDES, 2006; SANTANA, 2004;

GALVÃO, 2002) e na internacional (KLEINBECK; DOPP, 2005; WIKLUND, 2004; BEYEA, 2004; HARRIS, 2000). Caracteriza-se, assim, como um processo enriquecedor na construção de conhecimento científico sólido da assistência de enfermagem.

Entretanto, apesar disso, a prática clínica da enfermagem tem se desenvolvido ao longo do tempo, privilegiando os conhecimentos oriundos da experiência clínica individual ou de grandes serviços assistenciais. Adquirida por meio do contato com os pacientes no cotidiano dos ambulatórios e ou das enfermarias, retrata em particular a falta de habilidade do enfermeiro em aliar a experiência clínica com o conhecimento oriundo da pesquisa científica. Desse modo, ao despertá-lo para esta lacuna, contribui para melhorar a eficácia de suas intervenções.

Como ressaltam Sackett *et al.* (2003), as evidências podem ser extraídas de várias fontes (que têm níveis de importância diferenciados) e essas fontes devem ser adequadas às situações e questões envolvidas. Entre essas possíveis fontes são muito importantes as revisões sistemáticas e suas metanálises. Também vêm conquistando espaço a pesquisa qualitativa e as sínteses voltadas a integrar dados qualitativos e quantitativos (MARCUS; LIEHR, 2001; DIXON-WOODS *et al.*, 2005).

Na literatura, existem diversas classificações das evidências, as quais podem auxiliar o enfermeiro a selecionar eficientemente as melhores fontes de informação. Sua classificação tem sido caracterizada de forma hierárquica (níveis), de acordo com a força da evidência.

Conforme a *Agency for Healthcare Research and Quality* (1999), a classificação inclui os estudos com abordagem quantitativa e qualitativa. Quanto à qualidade das evidências, é classificada em seis níveis: nível 1. metanálise de múltiplos estudos controlados; nível 2. estudo individual com desenho experimental; nível 3. estudo com desenho quase-experimental como estudo sem randomização com grupo único pré e pós-teste, séries temporais ou caso-controle; nível 4. estudo com desenho não-experimental, como pesquisa descritiva correlacional e qualitativa ou estudos de caso; nível 5. relatório de casos ou dados obtidos de forma sistemática, de qualidade verificável ou dados de avaliação de programas; nível 6.



opinião de autoridades respeitáveis baseada na competência clínica ou opinião de comitês de especialistas, incluindo interpretações de informações não baseadas em pesquisas, opiniões reguladoras ou legais.

Contudo, a classificação mais recente das evidências é a de Melnyk e Fineout-Oveholt (2005), e inclui os estudos com abordagem quantitativa e qualitativa, além de classificar a qualidade das evidências em sete níveis:

- nível 1. evidências provenientes de revisão sistemática e metanálise de ensaios clínicos randomizados controlados;
- nível 2. evidências derivadas de pelo menos um ensaio clínico randomizado controlado bem delineado;
- nível 3. evidências obtidas de ensaios clínicos bem delineados sem randomização;
- nível 4 . evidências provenientes de estudos de coorte e de caso- controle bem delineados;
- nível 5. evidências de revisão sistemática de estudos descritivos e qualitativos;
- nível 6. evidências derivadas de um único estudo descritivo ou qualitativo; nível
- 7. evidências oriundas de opinião de autoridades e/ ou relatório de comitês de especialistas.

No desenvolvimento do nosso estudo, mesmo considerando os artigos de melhor qualidade, surge o problema de definir qual o resultado mais válido. Para uma melhor compreensão da hierarquia das evidências, entendemos ser necessário definir revisão sistemática e metanálise, pois consistem em termos constantemente utilizados no movimento da prática baseada em evidências, e, constituem referencial metodológico desta tese.

## 4 REFERENCIAL METODOLÓGICO

### 4.1 Revisão sistemática e metanálise

Revisão sistemática (RS) é um resumo da literatura médica que usa métodos explícitos de busca sistemática e análise crítica, e sintetiza a literatura mundial sobre um assunto específico. O método é planejado com o objetivo de evitar viés (tendenciosidade) e erro aleatório (SACKETT *et al.*, 2003; FRIEDLAND *et al.*, 2001).

Segundo a literatura, as razões para a realização das revisões sistemáticas são várias (GALVÃO; SAWADA TREVIZAN, 2004; MARGAREY, 2001; MULROW, 1994; CHALMERS; ALTAMAN, 1995) entre estas razões, encontra-se:

1. responder a uma pergunta específica, que pode ser de incidência, de prevalência, de risco, de diagnóstico, de tratamento ou prognóstico (FRIEDLAND *et al.*, 2001);
2. sintetizar as informações sobre determinado tópico;
3. integrar informações de forma crítica para auxiliar as decisões;
4. ser um método científico reprodutível;
5. determinar a generalização dos achados científicos;
6. permitir avaliar as diferenças entre os estudos sobre o mesmo tópico;
7. explicar as diferenças e contradições encontradas entre os estudos individuais;
8. aumentar o poder estatístico para detectar possíveis diferenças entre os grupos com tratamentos diferentes;
9. aumentar a precisão da estimativa dos dados, reduzindo o intervalo de confiança;
10. refletir a realidade.

Com base em consenso de especialistas (LOBIONDO-WOOD; HARBER, 2006; WHITTEMORE; BENSON; HARTZ, 2000; CONCATO; SHAH; HORWITZ, 2000; BRITTON *et al.*, 1998; KUNZ; OXMAN, 1998; REEVES *et al.*, 1998) a revisão sistemática pode ser feita a partir de estudos randomizados (RCTs) e não randomizados (NRSMG). Para tal, existem métodos apropriados, a exemplo do adotado pela Cochrane Collaboration (*guidelines*) particularmente adequados para a realização da análise desses dois tipos de estudo (CLARK; OXMAN, 2000).

Para combinar os resultados dos estudos individuais, a revisão sistemática não precisa incluir algum método estatístico, pois o processo de integração dos estudos individuais é qualitativo. Quando um somatório estatístico dos resultados de cada estudo é combinado, chama-se esse subconjunto de metanálise (SACKETT *et al.*, 2003; FRIEDLAND *et al.*, 2001).

A metanálise é, pois o método estatístico (quantitativo) utilizado para integrar os resultados dos estudos de uma revisão sistemática. Ao combinar estatisticamente os achados de muitos estudos, a metanálise consegue avaliar a magnitude do efeito de uma intervenção ou de um fator de risco, além de avaliar dúvidas até então sem resposta (SACKETT *et al.*, 2003; FRIEDLAND *et al.*, 2001; NAYLOR, 1997).

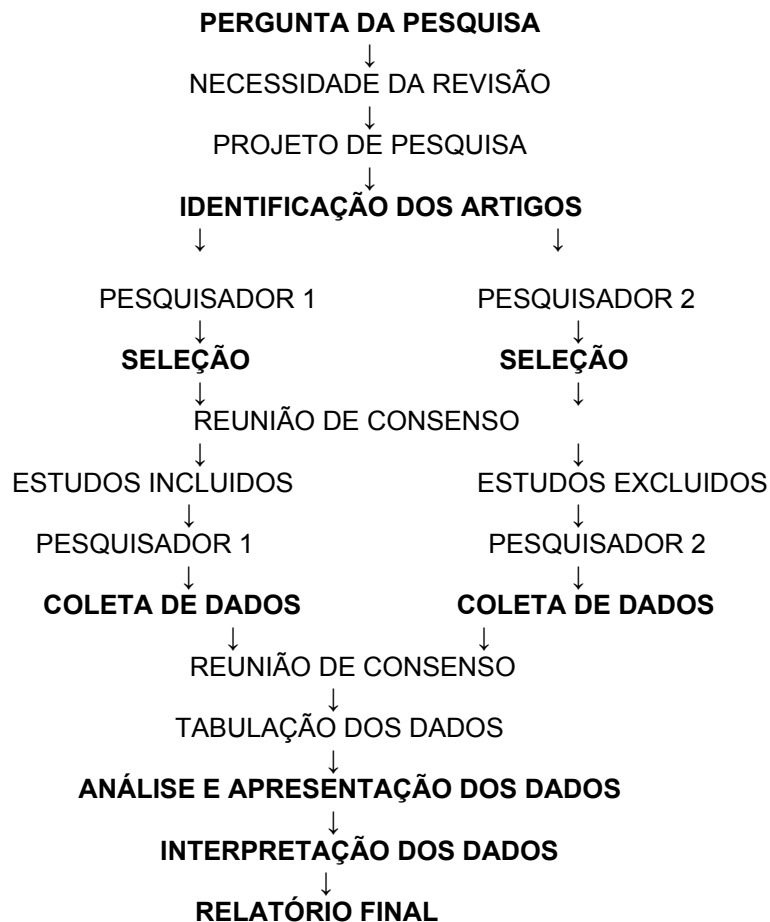
Sem uma revisão sistemática, a metanálise não faz sentido. No entanto, nem toda revisão sistemática pode ser interpretada como metanálise. Há ocasiões nas quais é melhor discutir o achado em uma revisão qualitativa em vez de apresentá-lo de forma quantitativa. Neste contexto, quando devemos interpretar os resultados de uma RS com metanálise?

Para responder a esta indagação, valemo-nos, mais uma vez da literatura. A integração estatística depende necessariamente da avaliação da qualidade metodológica dos estudos em que se utiliza um teste estatístico de homogeneidade para avaliar quão diferentes são os achados de determinado estudo em relação aos achados de outros estudos. Conforme sugere a identificação da heterogeneidade, os estudos individuais poderão ter diferenças significativas em termos de método, intervenções, populações estudadas ou qualidade global. Essas diferenças entre os estudos sugerem, portanto que não é significativo realizar uma metanálise, e sim apresentar os dados qualitativamente (FRIEDLAND *et al.*, 2001; SACKS; PAGANO; KUPELNICK, 1996).

Segundo Sacks, Pagano e Kupelnick (1996) nas metanálises da década de 1990, esse item só foi abordado de forma plena em menos de 25% das revisões, e a qualidade não foi avaliada em quase 50% destas. Tal fato levou o autor a concluir que essas metanálises não são fidedignas. Diante do exposto sobre em

torno do que seja revisão sistemática e metanálise, é importante conhecermos, como a RS é realizada e quais as possíveis conclusões.

Os passos para a realização de uma RS são determinados em duas publicações: o *Report* produzido pelo NHS *Centre for Reviews and Dissemination, University of York* (KHAN *et al.*, 2000), efetuada em nove passos, a saber: 1. identificação e preparação de uma proposta para a revisão sistemática; 2. desenvolvimento de um projeto de revisão; 3. identificação da literatura; 4. seleção dos estudos; 5. avaliação da qualidade dos estudos; 6. extração dos dados e monitorização do progresso; 7. síntese dos dados; 8. relatório e recomendações, transferindo evidências para a prática. A segunda publicação é o modelo da *Cochrane Handbook* produzido pela Colaboração Cochrane (CLARKE; OXMAN, 2000) a revisão sistemática deve ser efetuada em sete passos. Este é o modelo nesta tese.



Conforme o modelo da Cochrane Handbook, estes são os passos:

1. Formulação da pergunta – é o passo inicial da revisão sistemática. Nesta pergunta são definidos os paciente/doença, a intervenção ou o desfecho;
2. Localização dos estudos – para identificar os estudos relevantes são utilizadas as bases de dados eletrônicos, pesquisa manual em revistas e anais de congresso e contato com especialistas. Gera-se, então, uma lista com título e resumo dos potenciais artigos a serem incluídos na revisão sistemática. Esta lista de artigos é fornecida a cada pesquisador que deverá examinar se o artigo é do tipo de estudo procurado e se possui os participantes, a intervenção ou o desfecho de interesse;
3. Seleção dos estudos (avaliação crítica dos estudos) - nesse momento determinam-se quais são os estudos válidos a serem utilizados na revisão. Quanto aos que não preenchem os critérios de validade, são citados e explicados o porquê de sua exclusão. Os critérios para determinar a validade dos estudos selecionados são baseados nos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos no projeto (análise de elegibilidade). Aqui é importante lembrar o seguinte: as variáveis estudadas não são critérios de inclusão ou exclusão na revisão sistemática. Nesta fase, é necessária uma reunião de consenso para esclarecimento de dúvidas e discordâncias dos revisores;
4. Coleta de dados – a coleção de estudos que foram agrupados na avaliação crítica é encaminhada novamente a cada um dos revisores para a análise detalhada, com a coleta de dados. Todas as variáveis devem ser observadas nos estudos e resumidas, além das características do método, dos participantes e dos desfechos clínicos, que permitirão determinar a possibilidade de comparar ou não os estudos selecionados. Para uma análise detalhada com a coleta de dados, os dados deverão ser colocados em formulários padronizados, contendo: 1. geral e sigilo da alocação; 2. qualidade do estudo; 3. resumo do estudo (método, participantes, intervenção, variáveis estudadas); 4. resultado das variáveis estudadas. Uma nova reunião de consenso com vistas a resolver a discordância entre os dados coletados. Ao finalizar esta fase se terá todos os dados coletados, e haverá nova reunião de

consenso, necessária para analisar e interpretar cada um dos estudos e os dados para análise na revisão sistemática. Da posse do material coletado, serão feitas a tabulação e a análise dos dados;

5. Análise e apresentação dos dados – com base na semelhança entre os estudos (homogeneidade), estes serão agrupados para a metanálise principal. Em seguida, se fará a análise de sensibilidade e se testarão as possíveis fontes de heterogeneidade para verificar a força dos resultados dos estudos. Com isso possivelmente o número de estudos incluídos na metanálise poderá ser inferior aos incluídos na revisão sistemática. Pode ocorrer ainda que após a avaliação dos dados coletados, não faça a realização da metanálise, ou seja, os estudos incluídos podem ser tão diferentes - heterogêneos, que o resultado da síntese dos estudos será apresentado na forma descritiva;
6. Interpretação dos dados – discussão ou as possíveis conclusões ocorrem após a análise geral (principal), de sensibilidade e de heterogeneidade. Nesta fase deve levar em conta as três partes dos resultados encontrados (descrição dos estudos, qualidade dos estudos, análise estatística – metanálise [análise de sensibilidade e de heterogeneidade]). A análise estatística é a única que pode não estar presente, pois só será executada se os estudos forem homogêneos. Com isto, é nessa fase que é determinada a força da evidência encontrada, a aplicabilidade dos resultados, informações sobre custo e a prática corrente considerados relevantes, e determinados claramente os limites entre os benefícios e os riscos;
7. Relatório final – síntese do conhecimento ou apresentação da revisão sistemática, aprimoramento e atualização da revisão – uma vez publicada a revisão sofrerá críticas e receberá sugestões a serem incorporadas às edições subsequentes, caracterizando uma publicação viva, e ainda ser atualizada cada vez que surjam novos estudos sobre o tema (COCHRANE HANDBOOK, 2006).

Ainda conforme a Colaboração Cochrane (2006), existem possíveis conclusões para a revisão sistemática. As recomendadas por ela são as seguintes, a conclusão define a presença de evidências, de acordo com a seleção de estudos para a revisão sistemática, assim: 1. se eles não existem a conclusão deveria ser que não há evidências sobre a pergunta inicial; 2. se os estudos foram incluídos, deve-se determinar se estes são adequados ou inadequados para recomendar a utilização ou não. Isto é realizado por meio da qualidade dos estudos e do poder estatístico; 3. Se os estudos são de boa qualidade e possuem poder estatístico foram detectadas diferenças entre os grupos a recomendação será de utilizá-la ou não conforme o grupo que se beneficiou; 4. no caso das evidências encontradas serem inadequadas, a combinação da qualidade dos estudos e do poder estatístico da metanálise fornece três possibilidades:

- a) Qualidade ruim e poder estatístico bom – é aquela revisão sistemática na qual a metanálise demonstrou que uma intervenção é superior a outra; apesar da diferença encontrada, a qualidade dos estudos não permite se confiar nestes resultados para aplicação clínica. No entanto, em resultados como esses a metanálise é importante para auxiliar no cálculo do tamanho da amostra dos próximos estudos a serem realizados para responder de forma adequada à pergunta inicial.
- b) Qualidade boa e poder estatístico ruim – é aquela revisão sistemática na qual a metanálise não demonstrou que uma intervenção é superior à outra e a qualidade dos estudos é boa. Como no caso anterior, existe uma frustração para as implicações práticas, porém, novamente, é fundamental este mapeamento, pois ele propicia o correto planejamento dos próximos estudos, ou seja, ao se utilizar mesmo método será possível aumentar o tamanho da amostra.
- c) Qualidade ruim e poder estatístico ruim – é aquela revisão sistemática na qual a metanálise não demonstrou ser uma intervenção superior à outra e a qualidade dos estudos não é boa. Mais uma vez estes resultados são importantes no planejamento adequado da pesquisa e para a indicação de que a intervenção estudada não tem pesquisas adequadas que provem ser ela melhor ou equivalente à outra.

É válido diferenciar a ausência de evidência do efeito, isto é, não foi incluído nenhum estudo na revisão sistemática da evidência de ausência do efeito, indicadoras de existir poder estatístico para dizer que as intervenções são equivalentes, ou descartar a possibilidade de benefício da intervenção. Esta última interpretação é baseada na análise do intervalo de confiança do ponto estimado da metanálise (ATALLAH; CASTRO, 2005; CLARKE; OXMAN, 2000).



## 5 MÉTODO

A construção da revisão sistemática foi baseada no modelo da Colaboração Cochrane, constituído de sete passos: formulação da pergunta (paciente, doença e desfecho); localização dos estudos; seleção dos estudos; coleta de dados; análise e apresentação dos dados; interpretação dos dados e relatório final.

### 5.1 Critérios para considerar os estudos para revisão sistemática

#### 5.1.1 Pergunta da pesquisa

A mulher exposta a eventos de vida produtores de estresse tem risco maior de desenvolver câncer de mama?

#### 5.1.2 Tipo de estudo

Estudos observacionais primários.

#### 5.1.3 Tipo de participante

Mulher com idade acima de 18 anos com primeira ocorrência de câncer de mama nos estudos de coorte, e nos estudos de caso-controle com o aparecimento do primeiro câncer de mama.

#### 5.1.4 Tipo de desfecho

Câncer de mama associado à exposição de eventos de vida produtores de estresse: divórcio, morte de marido e filho, doença de amigo, dificuldade pessoal de saúde, mudança do estado civil (separação, divórcio e viuvez), mudança do estado financeiro, morte de parentes próximos.

### 5.1.5 Critérios de inclusão dos estudos

- Tipo de estudo: estudo de coorte prospectivo e histórico e estudo de caso-controle;
- Tipo de amostra: mulheres com idade igual ou superior a 18 anos;
- Tempo médio de seguimento: no estudo de coorte o mínimo de dez anos; no estudo de caso-controle não houve limitação do período entre exposição e diagnóstico;
- Tipo de variável: estudos nos quais a variável estresse foi medida de forma quantitativa; medida do estresse por meio de escala numérica, questionário e checklist; medida do estresse no referente à categoria frequência de exposição e intensidade do evento;
- Tipo e análise estatística: estudos que tenham o cálculo de risco relativo referente ao primeiro episódio de câncer de mama em relação à variável estresse, com ajuste para os seguintes fatores de confusão: idade; uso de contraceptivo oral; qualquer tipo de reposição hormonal; menopausa; consumo de álcool; consumo de cigarro; nível socioeconômico e história familiar de câncer de mama.

### 5.1.6 Critérios de exclusão dos estudos

- Artigos sobre estresse relacionado ao trabalho, ambiental e atividades diárias, estresse pós-traumático; estilo de vida e estresse diário;
- Estudos com foco na associação de câncer de mama com: tipo de personalidade e ansiedade; suporte social, psicológico e psicossocial;
- Medida do estresse da mulher com história psiquiátrica; recorrência de doença e outras doenças da mama; intervenção cirúrgica e clínica (radioterapia e quimioterapia);
- Artigos de revisão de literatura e editorial.

## 5.2 Estratégia de busca para identificação dos estudos

A estratégia de localização dos artigos foi consultar as bases de dados eletrônicas: MEDLINE (1966-julho/2007, via Pubmed), LILACS (1982 – julho/2007, via Bireme) e Biblioteca Cochrane (Revisões sistemáticas da Cochrane de estudos de coorte e caso-controle), via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), buscando identificar estudos publicados entre 1982 e julho de 2007. Não foi feita restrição quanto ao idioma de publicação. O período de busca ocorreu de agosto de 2006 a abril de 2007.

Na estratégia de busca na base de dados foram utilizados os termos MeSH (Medical Subject Headings) e os símbolos de truncagem (\* ; “ “) com a combinação dos termos e palavras-chave: stress, life events, adverse life events, breast, câncer, neoplasms, female, risk, stressful, change events, case-control studies, cohort study, prospective studies.

No MEDLINE, utilizamos as palavras-chave contempladas na Biblioteca Virtual em Saúde – Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), conforme apresentado na Figura 1.

(stress OR breast OR cancer, breast cancer OR stress, stress OR women OR breast cancer, stress OR female OR breast cancer, breast cancer OR stress, breast neoplasms OR stress, stress OR breast cancer OR risk, breast cancer OR female OR stress, risk OR breast cancer OR stress, stressful OR breast cancer, stressful OR risk OR breast cancer, life events OR breast cancer, stress OR life events, adverse life events OR breast cancer, adverse life events OR stress, stressful OR life events OR breast cancer, breast cancer OR stress and (risk OR factors), breast cancer OR stress and (life events), breast OR cancer OR stress and (“life events”) Breast OR cancer OR stress and (change events), stress OR breast OR cancer and (“change events”), breast OR cancer OR stress AND NOT (animal), life events OR breast OR cancer OR case-control studies, life events OR breast OR cancer OR cohort study, life events OR breast OR cancer OR prospective studies, breast OR cancer OR life events OR prospectiv\*, stress OR breast cancer OR case-control studies, stress OR breast cancer OR cohort study, stress OR breast cancer OR prospective studies, stressful OR life events OR breast cancer, change events OR breast OR cancer and (case-control studies), breast OR cancer and (“stressful”), breast OR cancer and (stressful OR life events)

**FIGURA 1 - Estratégia de busca aplicada à base de dados do MEDLINE**

No LILACS, utilizamos as palavras-chave contempladas na Biblioteca Virtual em Saúde – Descritores em Ciências da Saúde (DeCS), conforme apresentado na Figura 2.

(stress OR breast OR cancer, breast cancer OR stress, stress OR women OR breast cancer, stress OR female OR breast cancer, breast cancer OR stress, breast neoplasms OR stress, stress OR breast cancer OR risk, breast cancer OR female OR stress, risk OR breast cancer OR stress, stressful OR breast cancer, stressful OR risk OR breast cancer, life events OR breast cancer, stress OR life events, adverse life events OR breast cancer, adverse life events OR stress, stressful OR life events Or breast cancer, breast cancer OR stress and (risk OR factors), breast cancer OR stress and (life events), breast OR cancer OR stress and (“life events”), Breast OR cancer OR stress and (change events), stress OR breast OR cancer and (“change events”), breast OR cancer OR stress AND NOT (animal), life events OR breast OR cancer Or case-control studies, life events OR breast OR cancer OR cohort study, life events OR breast OR cancer OR prospective studies, breast OR cancer OR life events OR prospectiv\*, stress OR breast cancer OR case-control studies, stress OR breast cancer OR cohort study, stress OR breast cancer OR prospective studies, stressful OR life events OR breast cancer, change events OR breast OR cancer and (case-control studies), breast OR cancer and (“stressful”), breast OR cancer and (stressful OR life events)

## **FIGURA 2 – Estratégia de busca aplicada à base de dados do LILACS**

### **5.3 Estratégia de seleção e coleta de dados dos estudos**

A estratégia de seleção dos estudos foi realizada por três pesquisadores (autora dessa tese, orientadora e co-orientadora), independentemente. As três pesquisadoras avaliaram os títulos e os resumos dos artigos identificados pela estratégia de busca ampla, optando por uma seleção com filtro de sensibilidade, isto é, verificando cada estudo primário que respondesse à pergunta norteadora da revisão sistemática (A mulher exposta a eventos de vida produtores de estresse tem risco maior de desenvolver câncer de mama?).

Os resumos foram agrupados em selecionados e não selecionados. Os selecionados foram revisados em relação a artigos indexados em mais de uma fonte de dados e em outro idioma, comparados entre as pesquisadoras, e as discrepâncias resolvidas por discussão e consenso.

Em continuidade, os resumos dos artigos selecionados foram lidos para verificar se atendiam ao objetivo relacionado à tese (mulher exposta a eventos de vida e primeira ocorrência de câncer de mama). Aqueles considerados relevantes foram selecionados, recuperados e lidos na íntegra pelas três pesquisadoras. A seguir, fizemos a extração dos dados de cada artigo em relação aos critérios de inclusão e exclusão, para assegurar o sigilo da locação. Os dados dos estudos de caso-controle foram alocados no Instrumento 1 (APÊNDICE A) e os de coorte no Instrumento 2 (APÊNDICE B).

Após nova reunião de consenso, os dados e as referências foram revisados para certificar se os dados estavam completos e evitar a inclusão de dados publicados em duplicata.

Em dois estudos, os dados estavam incompletos, os autores foram contatados por via eletrônica para adição de informação (OLLONEM; LEHTONEM; ESKELINE, 2005; PRIESTMAN; PRIESTMAN, BRADSHAW, 1985).

#### **5. 4 Qualidade metodológica dos estudos incluídos**

A qualidade metodológica foi avaliada de forma independente pelas três pesquisadoras, mediante utilização do instrumento proposto por Downs e Black (1998) para consenso na avaliação (Anexo A).

O instrumento é um *checklist*, formado por 27 itens distribuídos entre cinco sub-escalas, a saber: 1. comunicação (9 itens) – se a informação dada no artigo foi suficiente para permitir que o leitor detecte vieses nos resultados dos estudos; 2. validade externa (3 itens) – em que extensão os resultados do estudo podem ser generalizados para à população da qual os sujeitos foram provenientes; 3. validade interna – viés (7 itens) – se tem viés na medida da intervenção e no resultado; 4. validade interna – fator de confusão / viés de seleção (6 itens) – se tem viés na seleção dos sujeitos ; 5. poder (1 item) – saber se os achados negativos podem estar relacionados ao acaso.

Cada estudo é pontuado, e a resposta de cada escore é de 0 a 1, com exceção do primeiro item, comunicação, com escore de 0 a 2, e o último item, poder do estudo, com escore de 0 a 5. O total máximo do escore é de 31.

Enquanto os estudos de coorte foram avaliados pelos itens: 1, 2, 3, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 25, 26 e 27, os estudos de caso-controle foram avaliados pelos itens 1, 2, 3, 5, 6, 7, 10, 11, 12, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 25 e 27. os itens 9 e 26 não foram utilizados na avaliação dos estudos de caso-controle. Por conterem questões não aplicadas a este tipo de estudo, os itens de número 4, 8, 13, 14, 15, 19, 23 e 24 não foram pontuados por tratarem de estudos de intervenção, uma vez que nenhuma publicação incluída nesta revisão era do tipo experimental. Desse modo, analisamos os estudos de coorte com base em dezenove itens e os estudos de caso controle em dezessete itens: na descrição de hipóteses ou objetivos do estudo; quanto aos principais desfechos a serem medidos; quanto às características dos pacientes incluídos; quanto à distribuição dos principais fatores de confusão em cada grupo de sujeitos a ser comparado; e quanto aos principais achados do estudo.

Outros itens avaliados foram: se o estudo fornecia estimativas da variabilidade aleatória dos principais achados; se as características dos pacientes perdidos no seguimento foram descritas; se constavam os valores de probabilidade para os principais desfechos; se a amostra de sujeitos convidados a participar do estudo era representativa; se a amostra de sujeitos incluídos no estudo era representativa; caso os resultados não houvessem sido baseados em hipóteses estabelecidas *a priori*, isso ficou claro; se em ensaios e estudos de cortes a análise foi ajustada para diferentes durações de seguimento, ou se em estudos de caso-controle o período de tempo da intervenção e o desfecho foi o mesmo para casos e controles; se os testes estatísticos utilizados para medir os principais desfechos foram apropriados; se as medidas dos principais desfechos foram acuradas (válidas e confiáveis); se os pacientes que estavam em diferentes grupos foram recrutados da mesma população; se os pacientes que estavam em diferentes grupos foram recrutados no mesmo período de tempo; se a análise inclui ajuste adequado para os principais fatores de confusão; se foram consideradas as perdas de pacientes durante o acompanhamento; se o estudo tinha poder suficiente para detectar um efeito importante, com um nível de significância de 5%.

O último item, poder do estudo, foi simplificado por Amaral (2007) para detectar um efeito importante com nível de significância de 5%. Assim, os artigos que descreviam um poder estatístico superior ou igual a 80% com nível de significância de 5% recebiam 1 ponto neste critério. A pontuação mínima neste item era 0 e a máxima 1. Nos estudos de coorte, o total máximo do escore segundo os critérios de Downs e Black (1998), é de 20 pontos e nos estudos de caso-controle de 18 pontos.

Nesta revisão, o ponto de corte para caracterizar os estudos, como tendo alto escore metodológico, foi o valor da mediana dos estudos.

A análise estatística (metanálise) foi executada após a análise descritiva dos estudos, ou seja, avaliar a qualidade metodológica entre os estudos; se as populações dos estudos avaliados tinham desfechos medidos; se os resultados dos estudos estavam expressos em medidas de efeito (risco relativo e odds ratio) e se as medidas de desfechos consideradas comparáveis entre os estudos.

### **5.5 Análise estatística (metanálise)**

Para possibilitar a realização de metanálise dos oito estudos selecionados (TABELA 1), estes foram agrupados em três análises distintas.

Duas análises referentes aos três estudos (EWERTZ, 1986; KVIKSTAD *et al.*, 1994; LILLBERG *et al.*, 2003) que calcularam RR para câncer de mama em função decorrência de situações causadoras de estresse: as categorias viuvez e separação.

Uma análise referente a seis estudos (CHEN *et al.*, 1995; GINSBERG *et al.*, 1996; ROBERT *et al.*, 1996; PROTHEROE *et al.*, 1999; HELGESSON *et al.*, 2003; LILLBERG *et al.*, 2003) que calcularam RR para câncer de mama sem considerar categorias, mas sim a intensidade autopercebida ou frequência de eventos ocorridos de estresse independente da situação provocadora. Escolhemos o RR relacionado ao mais alto grau de intensidade de cada artigo, desconsiderando o RR relacionado ao estresse percebido como de menor intensidade ou menor frequência.

Quatro estudos classificaram a intensidade pela autopercepção dos participantes. São eles:

- Ginsberg *et al.* (1996), por um sistema de pontuação baseado em Tennant/Andrews, classificaram os participantes em quatro grupos em função da pontuação alcançada: 0-70, 71-140, 141-210, > 210. Consideramos o resultado referente às participantes que obtiveram pontuação superior a 210.
- Chen *et al.* (1995) classificaram em cinco grupos: mulheres que se sentiram pouco ou de nenhuma forma ameaçadas pelos eventos, leve, moderada ou grande ameaça. Consideramos o resultado obtido entre as mulheres que perceberam grande ameaça.
- Helgesson *et al.* (2003) classificaram de forma dicotômica se o evento produziu ou não estresse intenso em sim e não. Consideramos o resultado daquelas que responderam sim.
- Protheroe *et al.* (1999) trabalharam com uma escala de autopercepção de quatro pontos, 1 a 2 pontos equivalendo a leve estresse e 3 e 4 pontos a severo estresse. Consideramos somente severo estresse.

Dois estudos pesquisaram a intensidade por meio do número (frequência) de eventos ocorridos, acreditando que mais eventos estariam logicamente relacionados a mais estresse (intensidade):

- Lillberg *et al.* (2003) utilizaram o questionário de Holmes-Rahe modificado, incluindo a possibilidade de se marcar 21 itens estressantes, e classificaram o grupo em 4: sem evento, com 1 evento, com 2 eventos e com 3 ou mais eventos. Consideramos o resultado referente a três ou mais eventos.
- Roberts *et al.* (1996) incluíram a possibilidade de 11 eventos e compararam a frequência encontrada entre casos e controles. Consideramos o resultado do escore médio entre os dois grupos de pacientes.

Como podemos perceber, a soma dos artigos é superior a do que oito porque um dos artigos (LILLBERG *et al.*, 2003) calculou RR referente tanto à categoria como à intensidade.



Para a análise estatística adotamos o programa *Data Analysis and Statistical Software* (Stata) versão 9.0. Utilizamos o teste Q para avaliar a heterogeneidade entre os estudos. Como houve heterogeneidade nas três análises, fator de risco=viuvez (Q=7,634; p=0,020), fator de risco=divórcio (Q=9,591; p=0,008) e fator de risco=intensidade do estresse (Q=24,688; p<0,001), utilizamos o modelo de efeitos randômicos para cálculo do efeito combinado, ou seja, o RR da metanálise.

Em virtude do reduzido número de estudos, as análises de sensibilidade e viés não foram realizadas.

## 6 RESULTADOS

### 6.1 Resultado dos estudos coletados

Combinando-se todos os métodos de busca, foram identificados nas bases eletrônicas de dados MEDLINE, LILACS e Biblioteca Cochrane do período de 1982 a 2007. Conforme observamos, do total inicial dos 621 títulos e resumos de artigos dos estudos, três estavam indexados em mais de uma fonte de dados, dois dos quais redigidos nos idiomas inglês e alemão e um no idioma inglês e francês. Somente as versões em inglês foram incluídas na revisão.

Dos 618 artigos selecionados, 553 foram excluídos após leitura dos resumos por não terem objetivos relacionados à tese. Selecionamos 65 resumos, cujos textos completos foram obtidos para análise, e neles aplicamos os critérios de inclusão e exclusão previamente definidos, sendo excluídos 57. Destes, dois estudos, o de Ollonen, Lehtonen e Eskeline (2005) e o de Priestman, Priestman e Bradshaw (1985). Os dados incompletos solicitados aos autores foram os riscos relativos e os intervalos de confiança da associação entre EVPE e câncer de mama, e não respondidos. Portanto, obtivemos a amostra de oito artigos para inclusão nesta revisão sistemática (QUADRO 1).

**QUADRO 1 - Estudos encontrados nas bases de dados MEDLINE, LILACS e Biblioteca Cochrane sobre eventos de vida produtores de estresse e câncer de mama, 1982 a 2007**

	<b>MEDLINE</b>	<b>LILACS</b>	<b>Cochrane</b>	<b>Total</b>
Total da busca	593	27	01	621
Resumos selecionados inicialmente	590	27	01	618
Resumos excluídos	525	27	01	553
Resumos relevantes	65	-	-	65
Artigos selecionados inicialmente	65	-	-	65
Artigos excluídos	57	-	-	57
Artigos relevantes	08	-	-	08

Quanto às causas de exclusão dos 57 artigos, foram as seguintes: quinze descreviam fatores de risco relacionados a desordens psiquiátricas, psicológicas e sociais; onze se referiam a outros tipos de estresse estudado; oito tinham abordagem psicossocial; cinco descreviam o estresse em relação ao enfrentamento de diagnóstico e tratamento cirúrgico e clínico; seis eram editoriais; quatro eram revisões de literatura; três tratavam de metanálises; um discutia estresse e recorrência de doença; dois apresentavam o resultado do estudo não expresso com risco relativo; 1 pesquisa experimental com animal; um era artigo de atualização; um abordava câncer de mama associado o outro tipo de doença neoplásica. As metanálises avaliaram a influência dos eventos de vida em geral, fator psicossocial e eventos estressantes e o câncer de mama. Determinados motivos justificam excluí-los, tais como: apresentarem estudos com pacientes com doença primária e recidiva de doença, correlação entre estresse no trabalho, estresse diário com câncer de mama, pacientes com doenças progressivas, a exemplo de depressão, ansiedade e outras desordens psiquiátricas (Quadro 2). Sobre as referências dos 57 artigos excluídos, pode ser observado o Apêndice C.

**QUADRO 2 - Estudos excluídos na revisão sistemática sobre eventos de vida produtores de estresse e câncer de mama, segundo o primeiro autor, ano de publicação e razão da exclusão**

<b>Estudo/ Ano</b>	<b>Razão da exclusão</b>
Achat/2000	Tipo de estresse estudado: estresse no trabalho
Aro/2005	Fator de risco: personalidade e depressão
Barraclough/1993	Editorial
Barraclough/1996	Editorial
Bleiker/2000	Enfrentamento psicológico após o diagnóstico de câncer de mama
Bryla/1996	Revisão de literatura
Burgess/2000	Fator de risco: desordens psiquiátricas
Burgess/2005	Fator de risco: depressão e ansiedade
Butow/2000	Fator de risco: personalidade
Burke/1997	Editorial
Cheng/2000	Tipo de estresse estudado: fator psicossocial e trabalho
Cooper/1989	Revisão de literatura
Cooper/1993	Fator de risco: personalidade
Cox/1982	Fator psicossocial
De Boer/1999	Revisão de literatura
De Brabander/1999	Tipo de estresse estudado: estresse crônico e agudo
Duijts/2003	Metanálise: eventos estressantes em geral
Edwards/1990	Fator psicossocial
Faragher/1990	Fator de risco: personalidade

Forsén/1991	Fator psicossocial
Gerits/2000	Enfrentamento de eventos de vida após doença
Geyer/1993	Fator de risco: depressão e ansiedade
Giraldi/ 1997	Fator psicossocial
Graham/2002	Recorrência da doença
Hilakivi-Clarke/1993	Pesquisa experimental com animal
Israel/1989	Editorial
Jacobs/2000	Tipo de estresse estudado: estresse crônico
Kim/ 2005	Fator de risco: sofrimento psicológico, história familiar
Koopman/2001	Fator psicossocial
Kornblith/2001	Fator psicossocial
Kruk/2004	Tipo de estresse estudado: estresse no trabalho
Lillberg/2001	Tipo de estresse estudado: estresse diário
Lillberg/2002	Fator de risco: ansiedade e depressão
Liste/1999	Fator de risco: personalidade
Love/2004	Revisão de literatura
Low/2006	Enfrentamento do estresse após cirurgia de câncer de mama
Manuel/2007	Percepção de enfrentamento de câncer de mama
McGee/1999	Editorial
Mckenna/1999	Metanálise: fator psicossocial
Mehnert/2007	Tipo de estresse estudado: estresse pós-traumático
Metcalfe/2007	Percepção do estresse no desenvolvimento do câncer de mama e próstata
Montazeri/2004	Fator de risco: depressão
Nielsen/2006	Artigo de atualização
Nielsen/2005	Tipo de estresse estudado: estresse diário
Ollonen/2005	Estudo sem risco relativo
Palesh/2006	Fator psicossocial
Papatestas/1977	Fator de risco: prognóstico de câncer de mama
Petro-Nustas/2002	Tipo de estresse estudado: estilo de vida
Petticrew/1999	Metanálise: eventos de vida em geral
Price/2001	Fator psicossocial
Priestman/1985	Estudo sem risco relativo
Schernhammer/2004	Tipo de estresse estudado: estresse no trabalho
Sherliker/2000	Tipo de estresse estudado: estresse diário
Terra/1986	Fator de risco: depressão e ansiedade
Tomich/2005	Percepção de enfrentamento de câncer de mama
Wakai/2007	Fator de risco: atitudes psicológicas
Wood/1989	Editorial

## 6.2 Descrição dos estudos incluídos

Oito estudos foram incluídos na revisão sistemática. Destes, seis são do tipo caso-controle (EWERTZ, 1986; KVIKSTAD *et al.*, 1994; CHEN *et al.*, 1995; GINSBERG *et al.*, 1996; ROBERTS *et al.*, 1996; PROTHEROE *et al.*, 1999) e dois estudos de coorte (HELGESSION *et al.*, 2003; LILLBERG *et al.*, 2003). As referências dos oito estudos incluídos estão no Apêndice D.

Apresentamos, resumidamente, a descrição individual de cada estudo em relação aos seguintes aspectos: primeiro autor, ano de publicação, objetivo, método, participantes e resultados, de acordo com a ordem cronológica de publicação.

### a) Ewertz (1986)

Estudo de caso-controle, realizado na Dinamarca. Cujo objetivo, foi avaliar a associação entre a perda de marido e o risco de câncer de mama. Foram 1.782 casos e 1.738 controles. Enquanto os casos diziam respeito a mulheres com idade inferior a 70 anos que apresentaram câncer de mama diagnosticado entre março de 1983 e fevereiro de 1984, identificadas pelo *Danish Cancer Registry* os controles foram extraídos do *Danish Population*, e foi utilizada amostra randômica de base populacional estratificada por idade. O estado civil das participantes foi identificado pelo Central Population Registry. Nos 1.792 casos e 1.739 controles, houve onze exclusões por óbito ou falta de informação sobre estado civil, dez entre os casos e um entre controles. Portanto a amostra do estudo de 1.782 casos e 1.738 controles. Foi calculado o RR referente à viuvez e separação, constitui-se considerando RR=1 o que ocorreu entre as casadas. Entre as viúvas o RR foi de 0,8 (0,7-1,0) e entre as divorciadas foi de 0,9 (0,7-1,2). Quanto ao período de realização de coleta dos dados, não foi descrito pelos autores. Como observado, houve ajuste para idade.

b) Kvikstad *et al.* (1994)

Estudo de caso-controle, realizado na Noruega com o objetivo de investigar a associação de viuvez e divórcio e risco de câncer de mama na mulher. O estudo incluiu 4.491 casos e 44.910 controles de mulheres nascidas entre 1935 e 1954. Na identificação dos casos de câncer de mama adotou-se o *Norwegian Cancer Registry*. Houve 341 exclusões, ou seja, 7,1% da amostra, por erros de codificação (71), emigrações (32) e falta de informação do estado civil (238). Cada caso correspondeu a dez controles extraídos da população geral, pareados por idade e ano de nascimento. Entre as divorciadas verificou-se RR=0,83 (0,75-0,92) e entre as viúvas 1,13 (0,94-1,36), tendo como referência de RR=1,0 o encontrado entre as casadas. Houve ajuste para idade, paridade e nível socioeconômico.

c) Chen *et al.* (1995)

Estudo de caso-controle, realizado na Inglaterra cujo objetivo foi investigar a associação entre eventos de vida e o desenvolvimento do câncer de mama. O estudo incluiu 119 mulheres entre 20 e 70 anos referenciadas para realização de biópsia mamária por suspeita de câncer de mama no King's College, Londres. Os casos corresponderam a 41 mulheres com resultado da histopatologia positivo para câncer de mama, sendo as 78 restantes incluídas como controle. Como exigido, as participantes preencheram questionário que continha relação de setenta eventos e marcaram os eventos e sua respectiva intensidade. Foram classificados quatro graus de intensidade (grande, moderado, leve e pouco ou nenhum). No grau mais intenso foi encontrado RR=7,08 (2,31-21,65); no grau moderado RR= 4,17 (1,47-11,86); no leve RR= 1,32 (0,51-3,47) e no de pouco intensidade RR= 0,41 (0,07-2,51). Houve ajuste para idade, menopausa, idade da menarca, história familiar de câncer de mama, estado geral de saúde e inventário de personalidade de Eysenck.

d) Ginsberg *et al.* (1996)

Estudo de caso-controle, realizado na Austrália. O objetivo foi investigar a associação entre eventos de vida produtores de estresse e o desenvolvimento de câncer de mama. No estudo foram incluídas de 108 mulheres que apresentaram câncer de mama diagnosticado entre 1985 e 1987 no Queen Elizabeth II Medical Centre, Austrália. Foram excluídas nove mulheres, em virtude dos seguintes motivos: gravidez (1), morte (2) e recusa de participar do estudo (7). Para cada participante foi escolhido um controle pareado por idade e de forma randomizada entre eleitoras do país. Conforme exigido, as participantes preencheram o Life Events Inventory idealizado por Tennant e Andrews, que engloba 67 eventos. A análise do RR foi baseada nos escores obtidos referentes à intensidade dos eventos, correspondendo a quatro quartis (0-70, 71-140, 141-210 e > 210). RR=1,0 no primeiro quartil, RR=1,30(0,60-2,84) no segundo quartil, RR=1,48 (0,64-3,42) no terceiro quartil. Entre as mulheres classificadas no quarto quartil (maiores escores+maior intensidade dos eventos), o RR foi de 2,24 (0,92-5,44). Ajustado para idade, menopausa, consumo de álcool, consumo de tabaco, nível socioeconômico e história familiar de câncer de mama.

e) Roberts *et al.* (1996)

Estudo de caso-controle, realizado nos Estados Unidos com o objetivo de investigar a associação entre eventos de vida produtores de estresse e câncer de mama. O estudo foi conduzido entre mulheres residentes no estado de Wisconsin, Estados Unidos, com idade entre 50 e 79 anos. Enquanto os casos foram identificados pelo Wisconsin Cancer Registry Reporting System. Controles com menos de 65 anos foram identificados pelo Wisconsin Department of Transportation e os mais velhos pelo Health Care Financing Administration. Pareados por idade, os controles foram escolhidos aleatoriamente. As informações foram coletadas por telefone mediante utilização de um questionário com itens baseados no instrumento idealizado por Holmes-Rahe. Foram 158 casos e 614 controles, que não apresentaram diferença em relação à raça, estado de fumante, menopausa, e estado de emprego. Entre os controles havia mais casadas. Pacientes mais velhos,

e com maior nível educacional. Além disso, pacientes tinham engravidado pela primeira vez com maior idade e apresentaram menarca mais precoce. A análise considerou o número de eventos ocorridos por meio de escore ponderado por intensidade de cada evento. O RR foi comparado entre o escore médio dos dois grupos (pacientes [2,4] versus controle [2,6]) e correspondeu a 0,9 (0,78-1,05) após ajuste para idade, idade da primeira gravidez, história familiar de câncer de mama, índice de massa corporal e idade da menarca.

f) Protheroe *et al.* (1999)

Estudo de caso-controle, realizado na cidade de Leeds, Austrália. O objetivo foi determinar a relação entre eventos de vida produtores de estresse e o início do câncer de mama entre mulheres submetidas biópsia por suspeita de neoplasia de mama em três unidades de referência da cidade (Leeds General Infirmary, Chapel Allerton Hospital e Wharfedale General Hospital), com idade entre 40 e 79 anos. Houve a participação de 332, com 67 exclusões, 106 casos e 226 controles. Eventos da vida foram pontuados de acordo com severidade e frequência em uma escala de quatro pontos: leve (1-2) e severo (3-4). Entre as mulheres com maior pontuação (3 ou 4 pontos, classificadas como severo, o RR foi de 0,91 (0,47-1,78), com ajuste para idade, amamentação, idade de menopausa, realização de histerectomia, reposição hormonal, índice de massa corporal, uso de álcool.

g) Helgesson *et al.* (2003)

Estudo de coorte, realizado na Suécia, cujo objetivo foi investigar a associação entre estresse e câncer de mama pelo grau de intensidade. A casuística originou-se do *The Prospective Study of Women* da Suécia, iniciado em 1968/69, englobando 1.462 mulheres entre 38 e 60 anos de idade, recrutadas de registro populacional. Ao entrarem no estudo, as participantes responderam questionário sobre eventos estressantes. A análise dos questionários resultou em variável dicotômica: 1. Sem estresse (nunca ou ocasionalmente) ou 2. com estresse (eventos constantes). Determinadas variáveis, nível educacional, história de câncer de mama



na família, índice de massa corporal, uso de álcool, fumo, paridade, idade de menarca e menopausa, tempo entre menarca e primeira gravidez, foram utilizadas para ajuste. No grupo com estresse, o RR para câncer de mama foi igual a 2,1 (1,2-3,7).

h) Lillberg *et al.* (2003)

Estudo de coorte, realizado na Finlândia com o objetivo de investigar a relação entre eventos de vida produtores de estresse e risco para câncer de mama. Foram incluídas 10.808 mulheres com mais de 24 anos que responderam questionário sobre eventos estressantes, inventário introduzido no The Finish Twin Cohort em 1981 na Finlândia. Identificaram-se 180 casos de câncer de mama. O inventário consistiu de um questionário de 21 itens, baseado na escala idealizada por Holmes e Rahe. Para a análise considerou-se efeito da intensidade (número de eventos) e da categoria (viuvez e separação). O resultado foi de RR=2,02 (0,61-6,72) para a ocorrência de três ou mais eventos, RR=1,97 (1,23-3,17) para a ocorrência de dois eventos, RR= 1,29 (0,89-1,87) para a ocorrência de um evento e RR=1,00 no caso de nenhum evento; RR=2,07 (1,16-3,67) para separação e RR=1,64 (0,84-3,19) para viuvez. Houve ajuste para idade, uso de contraceptivo oral, menopausa, consumo de álcool, consumo de tabaco, história familiar de câncer de mama, primeira gravidez, nível socioeconômico, estado civil, número de filhos e atividade física.

Quanto ao nível de evidência, publicações de diretrizes ou livros embasados em evidências costumam apresentar um ordenamento desses níveis acompanhado de graus de recomendação. Dos oito estudos, desta revisão foi classificado como nível de evidência IV, segundo a classificação de Melnyk e Fineout-Oveholt (2005). A classificação leva em consideração o delineamento da pesquisa.

No referente ao grau de recomendação, optou-se por não defini-lo, uma vez que o resultado desta metanálise já o define.

**TABELA 1 - Resumo dos oito estudos incluídos na revisão sistemática de eventos de vida produtores de estresse e associação do câncer de mama na população feminina**

<b>Autor (ano) País</b>	<b>Desenho</b>	<b>Tamanho da amostra</b>	<b>Idade (média)</b>	<b>Tipo de estresse exposto</b>	<b>Resultado (RR‡ e 95% IC)</b>
<b>Ewertz et al.(1986)</b> Dinamarca	Caso-controle	1.782/1.738	< 70 ††	Divórcio Viuvez	0,9 (0,7-1,2) 0,8 (0,7-1,0)
<b>Kvikstad et al.(1994)</b> Noruega	Caso-controle	4.491/44.910	40-60 ††	Divórcio Viuvez	0,83(0,75-0,92) 1,13(0,94-1,36)
<b>Chen et al.(1995)</b> Inglaterra	Caso-controle	41/78	57,0/50,0	Eventos de vida	7,08 (2,31-21,65)
<b>Ginsberg et al.(1996)</b> Austrália	Caso-controle	99/99	-	EVPE	2,24 (0,92-5,44)
<b>Robert set al.(1996)</b> USA	Caso-controle	158/614	64,8/62,4	EVPE	0,9 (0,78-1,05)
<b>Protheroe et al.(1999)</b> Austrália	Caso-controle	106/226	61,6/51,8	EVPE	0,91 (0,47-1,73)
<b>Helgesson et al.(2003)</b> Suécia	Coorte	1.462	47,2	Evento estressor	2,1 (1,2-3,7)

Legenda: ††limite de idade; ‡ RR considerados na metanálise

### 6.3 Qualidade metodológica dos estudos incluídos

No Quadro 3 consta avaliação da qualidade metodológica dos oito estudos incluídos na revisão sistemática, com base nos escores de Downs e Black (1998).

A distribuição dos escores referentes aos estudos atingiu o mínimo de 14 e o máximo de 20, com mediana de 17 pontos. Em face da pouca variação dos escores, os oito estudos foram considerados representativos e foram incluídos na revisão sistemática e selecionados para metanálise.

**QUADRO 3 - Avaliação da qualidade metodológica de estudos observacionais primários (estudo de caso-controle e coorte) incluídos na revisão sistemática e metanálise, segundo o modelo de Downs e Black (1998)**

<b>Estudo/Ano Desenho</b>	<b>C</b>	<b>V</b>	<b>VI 1</b>	<b>VI 2</b>	<b>P</b>	<b>T</b>
Ewertz (1986) caso-controle	5	2	4	2	1	14
Kvikstad <i>et al.</i> 1994) caso-controle	7	2	4	3	1	17
Chen <i>et al.</i> (1995) caso-controle	8	2	4	3	1	18
Ginsberg <i>et al.</i> (1996) caso-controle	7	2	4	3	1	17
Roberts <i>et al.</i> (1996) caso-controle	8	2	4	3	1	18
Protheroe <i>et al.</i> (1999) caso-controle	7	2	4	3	1	17
Helgesson <i>et al.</i> (2003) coorte	9	2	4	4	1	20
Lillberg <i>et al.</i> (2003) coorte	9	2	4	4	1	20

Legenda: C = comunicação; VE = validade externa; VI 1 = validade interna (viés); VI 2 = validade interna - fator de confusão (viés de seleção); P = poder; T = total

Conforme observamos, na amostra dos oito estudos selecionados para metanálise, as populações tiveram desfechos medidos e os resultados foram expressos em medidas de efeito (risco relativo e odds ratio) possibilitando se compararem as medidas de desfechos entre os estudos.

#### 6.4 Metanálise

As três análises (Figura 4; Figura 5; Figura 6) foram realizadas com oito artigos (Tabela 1), cinco estudos do tipo caso-controle (EWERTZ, 1986; KVIKSTAD *et al.*, 1994; LILLBERG *et al.*, 2003; CHEN *et al.*, 1995; GINSBERG *et al.*, 1996; ROBERTS *et al.*, 1996; PROTHEROE *et al.*, 1999) e dois estudos tipo coorte (HELGESSION *et al.*, 2003; LILLBERG *et al.*, 2003).

Os estudos foram analisados em três agrupamentos em função do fator de risco: as situações (categorias) de viuvez, divórcio e intensidade do estresse autopercebido e número de eventos independente do fator causador. Na primeira análise foram considerados os estudos sobre associação de viuvez com câncer de mama (EWERTZ, 1986; KVIKSTAD *et al.*, 1994; LILLBERG *et al.*, 2003) (FIGURA 3).

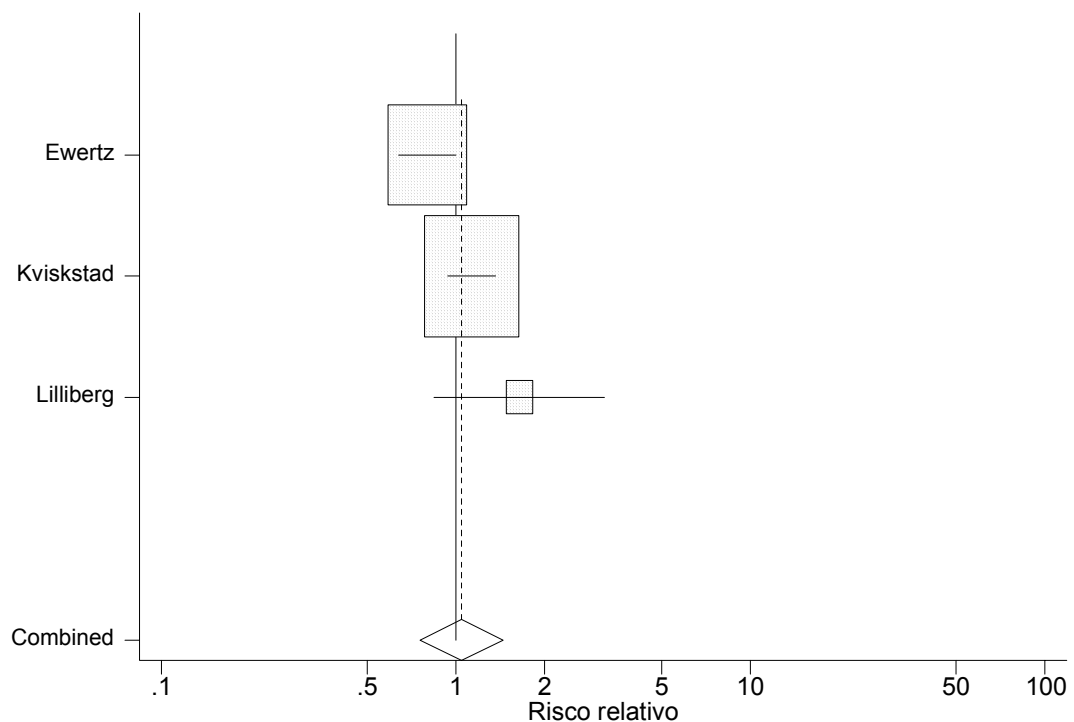
Estes mesmos três artigos foram utilizados na segunda análise com fator de risco sendo divórcio (FIGURA 4). Na terceira análise foram incluídos os estudos nos quais o fator de risco era a intensidade do estresse percebido, sendo considerado o RR do mais alto grau de intensidade dos seguintes estudos: Chen *et*

*al.* (1995), Ginsberg *et al.* (1996), Roberts *et al.* (1996), Protheroe *et al.* (1999) Helgesson *et al.* (2003) e Lillberg *et al.* (2003) (FIGURA 5).

Na análise sobre os fatores de risco viuvez e divórcio a população foi constituída por 62.991 mulheres provenientes de países nórdicos (Dinamarca, Noruega e Finlândia). Foram dois estudos de caso-controle (EWERTZ, 1986; KVIKSTAD *et al.*, 1994) e um de coorte (LILLBERG *et al.*, 2003).

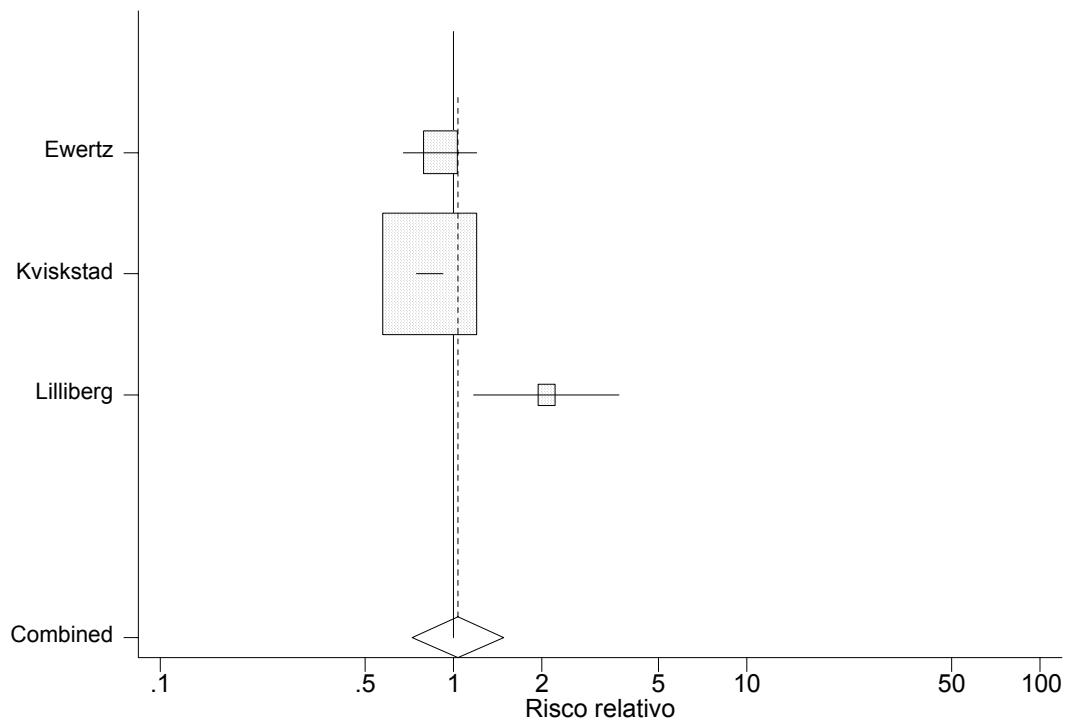
Os seis estudos avaliados na análise do fator de risco intensidade de estresse englobaram 13.918 mulheres provenientes dos Estados Unidos, Europa e Austrália. Foram quatro estudos de caso-controle (CHEN *et al.*, 1995; GINSBERG *et al.*, 1996; ROBERTS *et al.*, 1996; PROTHEROE *et al.*, 1999) e dois de coorte (HELGESSION *et al.*, 2003; LILLBERG *et al.*, 2003).

Entre os três estudos incluídos na metanálise acerca do fator de risco viuvez, nenhum era conclusivo. A metanálise demonstrou falta de associação entre viuvez e risco de câncer de mama com resultado de RR=1,04 (0,75-1,44; p=0,800), como mostra a Figura 3.



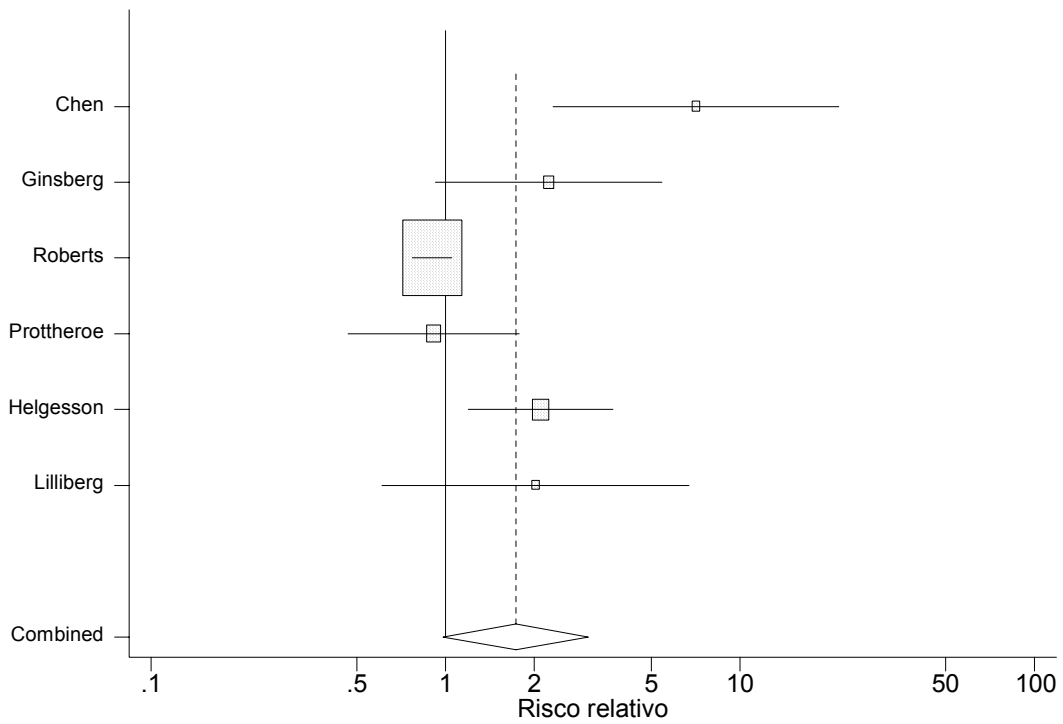
**FIGURA 3 – Riscos relativos e efeito combinado de câncer de mama em virtude da ocorrência de viuvez**

Entre os três estudos incluídos na metanálise acerca do fator de risco divórcio, o estudo de Lillberg *et al.* (2003) era conclusivo quanto ao fator de risco do divórcio em relação à ocorrência de câncer de mama (RR=2.07; IC=1,16-3,67). Em nossa metanálise, concluímos não existir associação entre divórcio e câncer de mama, com resultado de RR=1,03 (0,72-1,48; p=0,850), como exposto na Figura 4.



**FIGURA 4 – Riscos relativos e efeito combinado de câncer de mama em virtude da ocorrência de divórcio**

Entre os seis estudos sobre associação de estresse de grande intensidade e câncer de mama, dois eram conclusivos a favor de associação marcada por risco. São eles: estudo de Chen *et al.* (1995) com RR=7,08 (IC=2,31-21,6) e o estudo de Helgesson *et al.* (2003) com RR=2,1 (IC=1,2-3,7). Contudo, quatro eram inconclusivos (GINSBERG *et al.*, 1996; ROBERTS *et al.*, 1996; PROTHEROE *et al.*, 1999; LILLBERG *et al.*, 2003). Pela metanálise, concluímos não haver risco de câncer em virtude do estresse de alto grau pelo resultado de RR=1,73 (0,98-3,05; p=0,059), como mostrado na Figura 5.



**FIGURA 5 – Riscos relativos e efeito combinado de câncer de mama em virtude da ocorrência de estresse de alta intensidade**

## 7 DISCUSSÃO

Vários fatores de risco para câncer de mama estão estabelecidos na literatura nacional (BRASIL, 2008) e internacional (MEISTER; MORGAN, 2000). Destes fatores, a idade é, sem dúvida, o mais importante, seguido de história familiar. Isto demonstra o marcante papel da predisposição genética na gênese desta neoplasia. Todos os outros fatores de risco, como a menarca antes dos 12 anos, a menopausa após os 55 anos e a primiparidade com mais de 30 anos, referem-se à ação dos estrogênios e do progesterona sobre a glândula mamária.

Os principais fatores possuem forte associação com câncer de mama como ressaltam as relações de causa-efeito nestes casos. Tais fatores têm sido o fio condutor da abordagem profilática quanto ao câncer de mama e/ou do seu diagnóstico precoce. Fatores secundários, como estresse, poderiam ter associação menos pronunciada e por esta razão não serem identificados em estudos primários.

Conforme sabemos, ampliam-se os estudos no sentido de validar esta casuística, especificamente ligados aos eventos de vida produtores de estresse. Contudo, mesmo diante do grande número de publicações disponíveis, ainda são mencionados resultados contraditórios como risco para o câncer de mama.

Apesar de identificarmos na literatura estudos primários que mostram associação, estudos secundários, metanálises apresentam resultados diversos. Por exemplo, a metanálise de Petticrew, Fraser e Regan (1999) não encontrou suporte da relação causal entre eventos de vida negativos e câncer de mama, enquanto McKenna *et al.* (1999) identificaram modesta associação entre o fator psicossocial e o câncer de mama, chamando a atenção da influência da personalidade e o estresse no desenvolvimento da doença. Outro resultado, da metanálise de Duijts, Zeegers e Borne (2003) não encontrou relação entre eventos de vida estressantes e câncer de mama, mas evidenciou modesta associação entre morte de marido e risco para esse tipo de câncer.

Nossa metanálise, realizada com oito estudos em registros primários, nega a evidência da associação entre os eventos de vida produtores de estresse e a primeira ocorrência de câncer de mama feminino. Quanto aos estudos que avaliaram o efeito dos estressores de alta intensidade, a metanálise sugere que pode existir associação. Segundo nossos resultados indicam são necessários novos estudos relativos ao estresse de alta intensidade e a relação com o câncer de mama feminino. Em que dessa possibilidade, parece-me útil compreender a percepção de risco da mulher para facilitar o desenvolvimento de intervenções efetivas dos profissionais da saúde para promover a detecção precoce do câncer de mama e melhorar a comunicação de risco.

A nosso ver o resultado é apoiado tanto pela qualidade metodológica dos estudos incluídos, adequabilidade dos tipos de delineamento e como pela abrangência do número de mulheres participantes.

Além disso, na maior parte dos estudos o evento foi investigado de forma adequada, associando à subjetividade a objetividade, com aplicação de instrumentos (escala, questionários e *checklist*). Desse modo, reduz o risco de ocorrência de viés de memória (JALOWIEC, 1987; LAZARUS; FOLKMAN, 1984). Ao mesmo tempo leva em conta o tipo de agente agressor por categorias, intensidade e frequência da exposição, possibilitando considerar a avaliação dos eventos apropriada do ponto de vista da literatura (SOUZA; CHAVES; CARAMELLI, 2007; LAZARUS; FOLKMAN, 1984).

A qualidade metodológica dos estudos primários é assegurada pela utilização dos critérios de Downs e Black (1998). Como podemos observar, os oito estudos apresentaram homogeneidade metodológica com o escore médio de 17 pontos, e a possibilidade de escore máximo de 20 pontos. Mencionado instrumento tem sido empregado em metanálises (BUSCENI *et al.*, 2006; NOMURA; NAKAO; MoORIMOTO, 2005) e revisões sistemáticas (SCLOWITZ; SANTOS, 2006; ALBERNAZ; VICTORA, 2003). Segundo Brouwers *et al.* (2005), este é um instrumento adequado para ser utilizado em revisões sistemáticas.

Apesar de estes estudos serem classificados como evidência IV pelo sistema de classificação de Melnyk e Fineout-Oveholt (2005), não seria possível



responder à pergunta sobre risco de câncer de mama e estresse pelos níveis de evidência II e III, que são evidências derivadas de ensaios clínicos.

Estudos observacionais são vistos apropriados para a condução de revisões sistemáticas pelos membros de estudos não-randomizados (NRCT) da Colaboração Cochrane, bem como os mais adequados para determinar fatores de risco de doenças na opinião de autores como Sackett *et al.* (2003) e Fletcher, Fletcher e Wagner (1986), com a ressalva da importância do julgamento criterioso do delineamento destes estudos.

Quanto à população, nosso resultado se origina de uma amostra total formada por 65.921 mulheres participantes dos oito estudos. Isto assegura grande poder estatístico. Porém, apesar do tamanho significativo da amostra, devemos ressaltar que, principalmente a amostra relacionada à viuvez e divórcio, foi constituída por mulheres nórdicas de perfil culturalmente diverso do nosso.

Portanto, diante de tal resultado, não podemos descartar a influência das características demográficas na percepção de risco, e transportar imediatamente estes achados para a realidade de mulheres brasileiras sem uma visão crítica.

Do ponto de vista cultural, latinos reagem emocionalmente diferente de povos anglo-saxônicos. Isto implica a necessidade de realização de estudos de casos-controle envolvendo mulheres do Brasil, pois sabemos do alto custo de estudos de coorte.

Ademais, não podemos esgotar a possibilidade segundo a qual emoções em pessoas culturalmente diversas têm efeitos diferentes, principalmente quando observamos uma correlação quase significativa quando o fator de risco foi analisado pelo grau de intensidade. Como a intensidade entre mulheres brasileiras pode ser exacerbada, há a probabilidade de algum tipo de correlação entre câncer e estresse.

A exclusão de dois estudos identificados na revisão sistemática (OLLONEN *et al.*, 2005; PRIESTMAN *et al.*, 1885) por falta de dados apresentados pelos autores, não poderia alterar o resultado da nossa metanálise, pois esses dois estudos não encontraram associação entre estresse e câncer de mama. Entretanto

um maior número de estudos poderia ter permitido realizar as análises de sensibilidade e de viés dos estudos.

No referente à busca eletrônica, excluímos intencionalmente artigos que avaliaram mulheres com recidiva de câncer de mama, pois estas mulheres poderiam ter respostas emocionais passíveis de induzir ao aumento dos eventos investigados, relacionando-os ao risco de adoecer. Dessa forma, evitaríamos que os achados desta metanálise fossem conclusivos quanto ao risco do estresse desenvolver o câncer de mama, em decorrência de um viés otimista da mulher sobre seu risco de desenvolver tal tipo de câncer.

## 8 CONCLUSÃO

A detecção precoce do câncer de mama constitui uma das principais metas dos profissionais de saúde, pois o diagnóstico precoce é o caminho mais direto para a cura. Estudos como o nosso têm sido realizado no sentido de identificar outros fatores de risco associados à neoplasia de mama, incluindo o estresse.

Apesar da inexistência de eventos de vida produtores de estresse, pela metanálise não houve associação entre estes eventos e a primeira ocorrência de câncer de mama feminino.

Entretanto não podemos deixar de chamar a atenção para os eventos de alta intensidade, porquanto a compreensão sobre este achado pode direcionar intervenções de enfermagem em nossa prática clínica. Com este direcionamento poderemos contemplar a consulta ginecológica com uma visão mais holística da paciente (e não necessariamente menos científica), a qual abrangeria, entre outras questões, aspectos sociais e psicológicos, a maneira como ela se percebe e os mecanismos de que lança mão para buscar ajuda aliada a fatores de risco já claramente identificados na literatura.

Dentro desta perspectiva, a nosso ver, estaremos somando o conhecimento apreendido, o conhecimento pessoal e as necessidades individuais do paciente, conforme preconiza a prática baseada em evidências.

## REFERÊNCIAS

ACHAT, H.; KAWACHI, I.; BYRNE, C.; HANKINSON, S.; COLDITZ, G. A prospective study of job strain and risk of breast cancer. **Int. J. Epidemiol.**, v.29, n.4, p. 622-628, 2000.

ALBERNAZ, E.; VICTORA, C. G. Impacto do aconselhamento face a face sobre a duração do aleitamento exclusivo: um estudo de revisão. **Rev. Panam. Salud Publica**, v. 14, n. 1, p. 17-24, 2003.

ARO, A.R.; DE KONING, H.J.; SCHRECK, M.; HENRIKSSON, M.; ANTTILA, A.; PUKKALA, E. Psychological risk factors of incidence of breast cancer: a prospective cohort study in Finland. **Psychol. Med.**, v. 35, n. 10, p. 1515-1521, 2005.

ATALLAH, A.N.; CASTRO, A.A. **Evidências para melhorar decisões clínicas**. São Paulo, Centro Cochrane do Brasil, 1998.

\_\_\_\_\_. **Revisão sistemática e metanálise**: a melhor forma de evidência para tomada de decisão em saúde e a maneira mais rápida de atualização terapêutica. Disponível em: <<http://www.unifesp.br/suplem/cochrane/rsl.htm2005>>. Acesso em: 05 out. 2007.

BARACAT, F. F.; PASCALICCHIO, J. C.; CASTANHO, P. R. O. L.; FRISTACHI, C. E.; KUE, C. M.; BARACAT, F. Câncer de mama. *In*: LOPES, A. C. **Tratado de clínica médica**. São Paulo: Roca, 2006, vol. II, p. 3234-3245.

BARBOSA, I. C. F. J.; SANTOS, M. C. L.; LEITÃO, G. DA C.M. Arteterapia na assistência de enfermagem em oncologia: produções, expressões e sentidos entre pacientes e estudantes de graduação. **Esc. Anna Nery R. Enferm.**, v.11, n.2, p. 227-233, 2007.

BARRACLOUGH, J. Adverse life events and breast cancer. Other studies have found no association. **BMJ**, v. 312, n. 7034, p. 845, 1996.

BARRACLOUGH, J.; OSMOND, C.; TAYLOR, I.; PERRY, M.; COLLINS, P. Life events and breast cancer prognosis. **BMJ**, v. 307, n. 6899, p. 325, 1993

BENSON, K.; HARTZ, A. J. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. **N. Engl. J. Med.**, v. 342, n. 25, p.1878-1886, 2000.

BERNIK, M. A.; SAVOIA, M. G. Fobia Social. **Rev. Psiquiatr. Clín.**, v.27, n. 6, p. 3-3, 2000.

BERO, L.; GRILLI, R.; GRIMSHAW, J.; MOWATT, G.; OXMAN, A.; ZWARENSTEIN, M (Eds.). **Effective practice and organization of care module of the Cochrane Database of Systematic Reviews**. Oxford: The Cochrane Library, 1999. (Update Software. Issue 2).

BEYEA, S. C. Evidence-based practice in perioperative nursing. **Am. J. Infect. Control.**, v. 32, n. 2, p. 97-100, 2004.

BHUGRA, D. Unemployment, poverty and homelessness. *In*: BHUGRA, D.; LEFF, J. (Ed.). **Principles of social psychiatry**. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1993, p. 355-382.

BLEIKER, E.M.A.; POUWER, F.; VAN DER PLOEG, H.M.; LEER, J.W.H.; ADER, H.J. Psychological distress two years after diagnosis of breast cancer frequency and prediction. **Patient Educ. Couns.**, v. 40, n. 3, p. 209-217, June 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. **Controle do câncer de mama: documento de consenso**. 2004. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/publicações/concenso>>. Acesso em: 5 abr. 2007.

\_\_\_\_\_. **Controle do câncer de mama 2006**. Disponível em: <[http://www.inca.gov.br/câncer/epidemiologia/estimativa 2006](http://www.inca.gov.br/câncer/epidemiologia/estimativa%2006)>. Acesso em: 18 nov. 2006.

\_\_\_\_\_. **Controle do câncer de mama**. 2006. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br>>. Acesso em: 20 ago. 2007.

\_\_\_\_\_. **Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil**. 2008. Disponível em : <http://www.inca.gov.br/câncer/epidemiologia/estimativa2008>>. Acesso em: 1 jan. 2008.

BREEN, K. M; KARSCH, F. J. Does cortisol inhibit pulsatile luteinizing hormone secretion at the hypothalamic or pituitary level? **Endocrinology**, v. 145, n. 2, p. 686-691, 2004.

BRITTON, A.; MCKEE, M.; BLACK, N.; MCPHERSON, K.; SANDERSON, C.; BAIN, C. Choosing between randomized and non-randomized studies: a systematic review. **Health Technol. Assess.**, v. 2, n. 13, 1998.

BROUWERS, M. C.; JOHNSTON, M. E.; CHARETTE, M. L.; HANNA, S. E.; JADAD, A. R.; BROWMAN, G. P. Evaluating the role of quality assessment of primary studies in systematic reviews of cancer practice guidelines. **BMC Med. Res. Methodol.**, v. 5, n. 8, p. 1-9, 2005.

BRUNHEROTTI, M. R. **Intervenções no extravasamento de quimioterápicos vesicantes: revisão integrativa da literatura**. 2007. 143f. Dissertação (Mestrado) – Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2007.

BRYLA, M. C. The relationship between stress and the development of breast cancer: a literature review. **Onf**, v.23, n. 3, p. 441-448, 1996.

BURGESS, C. C.; CORNELIUS, V.; LOVE, S.; GRAHAM, J.; RICHARDS, M.; RAMIREZ, A. Depression and anxiety in women with early breast cancer: five year observational cohort study. **BMJ**, v. 330, n. 7493, p. 702-705, 2005.

BURGESS, C. C.; RAMIREZ, A. J.; SMITH, P.; RICHARDS, M. A. Do adverse life events and mood disorders influence delayed presentation of breast cancer? **J. Psychosom. Res.**, v. 48, n. 2, p.171-175, 2000.

BURKE, M. A.; GOODKIN, K. Stress and the development of breast cancer: a persistent and popular link despite contrary evidence. **Cancer**, v. 79, n. 5, p. 1055-1059, Mar. 1997.

BUSCEMI, N.; VANDERMEER, B.; HOOTON, N.; PANDYA, R.; TJOSVOLD, L.; HARTLING, L.; VOHRA, S.; KLASSEN, T. P.; BAKER, G. Efficacy and safety of exogenous melatonin for secondary sleep disorders and sleep disorders accompanying sleep restriction: meta-analysis. **BMJ**, v. 18, n. 7538, p. 385-393, 2006.

BUTOW, P. N.; HILLER, J. E.; PRICE, M. A.; THACKWAY, S. V.; KRICKER, A.; TENNANT, C. C. Epidemiological evidence for a relationship between life events, coping style, and personality factors in the development of breast cancer. **J. Psychosom. Res.**, v. 49, n. 3, p. 169-181, 2000.

CHALMERS, I.; ALTAMAN, D. G.(Ed.). **Systematic reviews**. London: BMJ Publisher Groups, 1995.

CHART, P. L.; FRANSSSEN, E. Management of women at increased risk for breast cancer; preliminary results from a new program. **Can. Med. Assoc. J.**, v. 15, n. 9, p. 1235-1241, 1997.

CHEN, C. C.; DAVID, A. S.; NUNNERLEY, H.; MICHELL, M.; DAWSON, J. L.; BERRY, H.; DOBBS, J.; FAHY, T. Adverse life events and breast cancer: case-control study. **BMJ**, v. 311, n. 7019, p.1527-1530, 1995.

CHENG, Y.; KAWACHI, I.; COAKLEY, E. H.; SCHWARTZ, J.; COLDITZ, G. Association between psychosocial work characteristics and health functioning in American women: prospective study. **BMJ**, v. 320, n. 7247, p. 1432-1436, 2000.

CLARKE, M.; OXMAN, A. D. (Ed.). *Cochrane Reviewers' Handbook 4.1*[updated June 2000]. In: Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 4.1 Oxford, England: the Cochrane Collaboration, 2000. Disponível em: <<http://www.cochrane.dk/cochrane/handbook/handbook.htm>>. Acesso em: 10 Apr. 2007.

CLAUS, E. B.; RISH, N.; THOMPSON, W. D. Autosomal dominant inheritance of early-onset breast cancer. **Cancer**, v. 73, n. 1, p. 643-645, 1994.

COCHRANE handbook for systematic reviews of interventions 4.2.6. – Update September 2006. **The Cochrane Collaboration, 2006**. Disponível em: <<http://www.cochrane.org/resources/handbook/Handbook4.2.6.>>. Acesso em: 15 Mar. 2006.

COHEN, S.; RODRIGUEZ, M. S. Pathways linking affective disturbances and physical disorders. **Health Psychol.**, v.14, n. 2, p. 374-380, 1995.

CONCATO, J.; SHAH, N.; HORWITZ, R. I. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. **N. Engl. J. Med.**, v. 342, n. 25, p.1887-1892, 2000.

COOPER, C. L.; COOPER, R.; FARAGHER, E. B. Incidence and perception of psychosocial stress: the relationship with breast cancer. **Psychol. Med.**, v. 19, n. 2, p. 415-422, 1989.

COOPER, C. L.; FARAGHER, E.B. Psychosocial stress and breast cancer: the inter-relationship between stress events, coping strategies and personality. **Psychol. Med.**, v. 23, n. 3, p. 653-662, 1993.

COSTA, M. S.; SANTOS, M. C. L.; MARTINHO, N. J.; BARROS, M. G. T.; VIEIRA, N. F. C. Família em situação de risco: modelo de cuidado focalizando educação em saúde. **Rev. Gaúcha Enferm.**, v. 28, n. 1, p. 45-51, 2007.

COUTINHO, E. S. F. **Fatores sociodemográficos e morbidade psiquiátrica menor: homogeneidade e heterogeneidade de efeitos.** 1995.144 f. Tese (Doutorado)-Universidade Federal da Bahia, Salvador, 1995.

COX, T.; MACKAY, C. Psychosocial factors and psychophysiological mechanisms in the a etiology and development of cancers. **Soc. Sci. Med.**, v.16, n. 3, p. 381-396, 1982.

DALTON, S. O.; BOESEN, E. H.; ROSS, L.; SCHAPIRO, I. R.; JOHANSEN, C. Mind and cancer. Do psychological factors cause cancer? **Eur. J. Cancer**, v. 38, n. 4, p. 1313-1323, 2002.

DE BOER, M. F.; RYCKMAN, R. M.; PRUYN, J. F. A.; VAN DEN BORNE, H. W. Psychological correlates of cancer relapse and survival: a literature review. **Patient Educ. Couns.**, v. 37,n. 2, p. 215-230, 1999.

DE BRABANDER, B.; GERITS, P. Chronic and acute stress as predictors of relapse in primary breast cancer patients. **Patient Educ. Couns.**, v. 37, n. 3, p. 265-272, 1999.

DIXON-WOODS, M.; AGARWAL, S.; JONES, D.; SUTTON, A. Synthesising qualitative and quantitative evidence: a review of possible methods. **J. Health Serv. Res. Policy**, v.10, n. 1, p. 45-53, 2005.

DOHRENWEND, B .P. The role of adversity and stress in psychopathology: some evidence and its implications for theory and research. **J. Health Soc. Behav.**, v. 41, n. 2, p. 1-19, 2000.

DOWNS, S. H.; BLACK, N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomized and non – randomized studies of health care interventions. **J. Epidemiol. Community Health**, v. 52, n. 6, p. 377-384, 1998.

- DRIEVER, M. J. Are evidence-based practice and best practice the same? **West J. Nurs. Res.**, v. 24, n. 5, p. 591-597, 2002.
- DUIJTS, S. F. A.; ZEEGERS, M. P.; BORNE, B. V. The association between stressful life events and breast cancer risk: a meta-analysis. **Int. J. Cancer**, v. 107, n. 6, p. 1023-1029, 2003.
- EDWARDS, J. R.; COOPER, C. L.; PEARL, S. G.; DE PAREDES, E. S.; O' LEARY, T.; WILHELM, M. C. The relationship between psychosocial factors and breast cancer: some unexpected results. **Behav. Med.**, v.16, n. 1, p. 5-14, 1990.
- EYSENCK, H. J. Personality, stress, and disease: An interactionist perspective. **Psychol. Inq.**, v. 2, n. 3, p. 221-232, 1991
- EWERTZ, M. Bereavement and breast cancer. **Br. J. Cancer**, v. 53, n. 2, p. 701-703, 1986.
- FARAGHER, E. B.; COOPER, C. L. Type A stress prone behaviour and breast cancer. **Psychol. Med.**, v. 20, n.3, p. 663-670, 1990.
- FEINSTEIN, A. R.; HORWITZ, R. I. Double standards, scientific methods, and epidemiologic research. **N. Engl. J. Méd.**, v. 307, n. 26, p. 1611- 1617, 1982.
- FERNANDES, A. F. C.; SANTOS, M. C. L.; OLIVEIRA, M. S. Características de uma consulta ginecológica del interior de Ceará, em Brasil. **Enferm. Clin.**, v. 17, n. 5, p. 229-230, 2007.
- FLETCHER, R. H.; FLETCHER, S. W.; WAGNER, E. H. **Epidemiologia clínica: elementos essenciais**. Porto Alegre: Artmed, 1996.
- FORSÉN, A. Psychosocial stress as a risk for breast cancer. **Psychotter. Psychosom.**, v. 55, n. 3, p. 176-185, 1991.
- FRENCH, P. The development of evidence-based nursing. **J. Adv. Nurs.**, v. 29, n. 1, p. 72-78, 1999.
- FRIEDMAN, H.S. (Ed.). **Personality and disease**. New York: John Wiley, 1990.
- FRIENDLAND, D. J.; GO, A. S.; DAVOREN, J. B.; SHLIPAK, M. G.; BENT, S. W.; SUBAK, L. L. *et al.* **Medicina baseada em evidências: uma estrutura para a prática clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2001.
- GAIL, M. H. Projecting individualized probabilities of developing breast cancer for white women, who as being examined annually. **J. Natl. Cancer Inst.**, v. 81, n. 24, p.1879-1886, 1989.
- GALVÃO, C. M. **A prática baseada em evidências: uma contribuição para a melhoria da assistência de enfermagem perioperatória**. 2002.114 f. Tese (Livre – Docência)-Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2002.
- GALVÃO, C. M. Níveis de evidência. **Acta Paul. Enferm.**, v. 19, n. 2, p. 5-5, 2006.



GALVÃO, C. M.; SAWADA, N. O.; TREVIZAN, M. A. Revisão sistemática: recurso que proporciona a incorporação das evidências na prática da enfermagem **Rev. Latinoam. Enfermagem**, v. 12, n. 3, p. 549-556, 2004.

GERITS, P. Life events, coping and breast cancer: state of the art. **Biomed. Pharmacother.**, v. 54, n.4, p. 229-233, 2000.

GEYER, S. Life events, chronic difficulties and vulnerability factors preceding breast cancer. **Soc. Sci. Med.**, v. 37, n. 12, p. 1545-1555, 1993.

\_\_\_\_\_. The role of social and psychosocial factors in the development and course of cancer. **Wien. Klin. Wochenschr.**, v. 112, n. 10, p. 986-994, 2000.

GINSBERG, A.; PRICE, D.; INGRAM, D.; NOTTAGE, E. Life events and the risk of breast cancer: a case-control study. **Eur. J. Cancer**, v. 32A, n. 12, p. 2049-2052, 1996.

GIRALDI, T.; RODANI, M. G.; CARTEI, G.; GRASSI, L. Psychosocial factors and breast cancer; a 6-year Italian follow-up study. **Psychother. Psychosom.**, v. 66, n. 5, p. 229-236, 1997.

GLOBOCAN 2000: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Version 1.0. 2001. Lyon: IARCPress.2001. (IARC cancer base n. 5). Disponível em: <<http://www.dep.iarc.fr>>. Acesso em: 15 set. 2007.

GOMES, A. L.; GUIMARÃES, M. D.; GOMES, C. C.; CHAVES, I. G.; GOBBI, H.; CAMARGO, A. F. Risk factors for breast cancer among pre-or pot-menopausal women in Belo Horizonte, Brazil. **Gynecol. Obstet. Invest.**, v. 52, n. 3, p. 173-179, 2001.

GRAHAM, J.; RAMIREZ, A.; LOVE, S.; RICHARDS, M.; BURGESS, C. Stressful life experiences and risk of relapse of breast cancer: observational cohort study. **BMJ**, v. 324, n. 7351, p. 1420-1423, 2002.

HARRIS, M. R. Searching for evidence in perioperative nursing. **Simin. Perioper. Nurs.**, v. 9, n. 3, p. 105-114, 2000.

HELGESSION, O.; CABRERA, C.; LAPIDUS, L.; BENGTSSON, C.; LISSNER, L. Self - reported stress levels predict subsequent breast cancer in a cohort of Swedish women. **Eur. J. Cancer Prev.**, v. 12, n. 6, p. 377-381, 2003.

HILAKIVI-CLARKE, L.; ROWLAND, J.; CLARKE, R.; LIPPMAN, M.E. Psychosocial factors in the development and progression of breast cancer. **Breast Cancer Res. Treat.**, v. 29, n. 2, p. 141-160, Feb. 1994.

HILLER, J. E. Breast cancer: a psychogenic disease? **Women Health**, v. 15, n. 2, p. 5-18, 1989.

HU, D.; SILBERFARB, P. M. Psychological factors: do they influence breast cancer? In: COOPER, C. L. (Ed.). **Stress and breast cancer**. London: Willey, 1988. p. 27-62.

HUKKA, B. S.; MOORMAN, P. G. Breast cancer: hormones and other risk factors. **Mauritas**, v. 38, n. 2, p. 103-116, 2001.

INGERSOLL, G. L. Evidence-based nursing. **Nurs. Outlook**, v. 48, n. 4, p. 151-152, 2000.

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC) GLOBOCAN 2000: **Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide**: Version 1.0. 2001. Disponível em: <<http://www.dep.iarc.fr>>. Acesso em: 20 Sept. 2007.

ISRAËL, L. Stress and relapse of breast cancer. **BMJ**, v. 298, n. 6679, p. 1032, 1989.

JACOBS, J. R.; BOVASSO, G. B. Early and chronic stress and their relation to breast cancer. **Psychol. Med.**, v. 30, n. 3, p. 669- 678, 2000.

JALOWIEC, A. **Jalowiec coping scale**. Chicago, IL: Illinois, 1987.

JOHANSEN, C.; OLSEN, J. H. Psychological stress, cancer incidence and mortality from non-malignant diseases. **Br. J. Cancer**, v. 75, n.3, p. 144-148, 1997.

JONHNSON-THOMPSON, M. C.; GUTHRIE, J. Ongoing research to identify environmental risk factors in breast carcinoma. **Cancer**, v. 88, n. 5, p. 1224-1229, 2000.

KELSEY, J. L. Breast Cancer Epidemiology: summary and future directions. **Epidemiol. Rev.**, v. 15, n. 1, p. 258-263, 1993.

KENDLER, K. S.; KARKOWSKI, L. M.; PRESCOTT, C. A. Causal relationship between stressful life events and the onset of major depression. **Am. J. Psychiatry**, v.156, n. 2, p. 837-841, 1999.

KHAN, K. S.; TER RIET, G.; GLANVILLE, J.; SOWDEN, A.J.; KLEIJNEN, J, (Ed.). **Undertaking systematic reviews of research on effectiveness**: CRD's guidance for carrying out or commissioning reviews. 2nd ed. New York: NHS Centre for Reviews and Dissemination, University of York, 2000. (CRD report, n. 4). Disponível em:<<http://www.york.ac.uk/inst/cdr/report4>>. Acesso em: 2 June 2005.

KIM, Y.; DUHAMEL, K. N.; VALDIMARSDOTTIR, H. B.; BOVBJERG, D. H. Psychological distress among healthy women with family histories of breast cancer: effects of recent life events. **Psychooncology**, v. 14, n. 7, p. 555-563, 2005.

KLEINBECK, S. V. M.; DOPP, A. The perioperative nursing data set: a new language for document care. **AORN J.**, v. 82, n. 1, p. 50-62, 2005.

KLIGERMAN, J. Fundamentos para uma política nacional de prevenção e controle do câncer. **Rev. Bras. Cancerol.**, v. 48, n. 1, p. 3-7, 2002.

KOOPMAN, C.; ANGELL, K.; TURNER-COBB, J. M.; KRESHKA, M. A.; DONNELLY, P.; McCOY, R. *et al.* Distress, coping, and social support among rural women recently diagnosed with primary breast cancer. **Breast Cancer**, v. 7, n. 1, p. 25-33, 2001.

KORNBLITH, A. B.; HERNDON, J. E.; ZUCKERMAN, E.; VISCOLI, C. M.; HORWITZ, R. I.; COOPER, M. R. *et al.* Social support as a buffer to the psychological impact of stressful life events in women with breast cancer. **Cancer**, v. 91, n.2, p. 443-454, 2001.

KOSH, S. G. Breast disease: etiology, prevention, and rehabilitation. **Rehabilit. Psychol.**, v. 27, n. 3, p. 147, 1982.

KRUK, J.; ABOUL-ENEIN, H. Y. Psychological stress and the risk of breast cancer; a case-control study. **Cancer Detect. Prev.**, v. 28, n. 6, p. 399-408, 2004.

KRUMHOLZ, H. M.; RADFORD, M. J.; ELLERBECK, E. F. Aspirin for secondary prevention after acute myocardial infarction in the elderly, prescribed use and outcomes. **Ann. Intern. Med.**, v. 124, n. 2, p. 292-298, 1996.

KRUMHOLZ, H. M.; RADFORD, M. J.; WANG, Y.; CHEN, J.; HEIAT, A.; MARCINIAK, T. A. National use and effectiveness of beta-blockers for the treatment of elderly patients after acute myocardial infarction National Cooperative Cardiovascular Project. **JAMA**, v. 280, n. 7, p. 623-629, 1998.

KUNZ, R.; OXMAN, A. The unpredictability paradox: review of empirical comparisons of randomized and non - randomised clinical trials. **BMJ**, v. 317, n. 7167, p. 1185-1190, 1998.

KVIKSTAD, A.; VATTEN, L.J.; TRETLI, S.; KVINNSLAND, S. Death of a husband or marital divorce related to risk of breast cancer in middle-aged women. A nested case-control study among Norwegian women born 1935-1954. **Eur. J. Cancer**, v. 30A, n. 4, p. 473-477, 1994.

LABRADOR, F. J.; CRESPO, M. Evaluación Del estrés. *In:* FERNANDÉZ-BALLESTEROS, R. **Evaluación conductual hoy: un enfoque para el cambio en psicología clínica y de la salud.** Madrid: Ediciones Pirâmide, 1994. p. 484 – 529.

LAZARUS, R.; FOLKMAN, S. **Stress, appraisal and coping.** New York: Springer, 1984.

LEVINE, M.; WALTER, S.; LEE, H.; HAINES, T.; HOLBROOK, A.; MOYER, V, Users' guides to the medical literature. IV. How to use an article about harm. Evidence-Based Medicine Working Group. **JAMA**, v. 271, n. 20, p. 1615-1619, 1994.

LILLBERG, K.; VERKASALO, P.K.; KAPRIO, J.; TEPPU, L.; HELENIUS, H.; KOSKENVUO, M. Stress of daily activities and risk of breast cancer: a prospective cohort study in Finland. **Int. J. Cancer**, v. 91, n. 6, p. 888-893, 2001.

\_\_\_\_\_. A prospective study of life satisfaction, neuroticism and breast cancer risk (Finland). **Cancer Causes Control.**, v. 13, n.3, p. 191-198, 2002.

\_\_\_\_\_. Stressful life events and risk of breast cancer in 10,808 women: a cohort study. **Am. J. Epidemiol.**, v. 157, n. 4, p. 415-423, 2003.

LIPP, M. E. N. **O stress está dentro de você**. São Paulo: Contexto, 2000.

LIPP, M. E. N. (Col.). **Como enfrentar o stress**. 4. ed. São Paulo: Icone, 1994.

\_\_\_\_\_. **Pesquisa sobre o stress no Brasil: saúde, ocupações e grupo de risco**. Campinas: Papirus, 1996.

LISTE, K.H. Breast cancer, personality and the feminine role. **Patient Educ. Couns.**, v. 36, n. 2, p. 33-45, 1999.

LOBIONDO-WOOD, G.; HARBER, J. Nonexperimental designs. *In*: LOBIONDO-WOOD, G.; HARBER, J. (Ed.). **Nursing research: methods and critical appraisal for evidence-based practice**. 6th ed. St. Louis: Mosby/Elsevier, 2006. p. 238-259.

LOPES, C. S.; FAERSTEIN, E. Confiabilidade do relato de eventos de vida estressantes em um questionário auto-preenchido: Estudo Pró-Saúde. **Rev. Bras. Psiquiatr.**, v. 23, n. 3, p. 126-133, 2001.

LOPES, C. S.; FAERSTEIN, E.; CHOR, D. Eventos de vida produtores de estresse e transtornos mentais comuns: resultados do Estudo Pró-Saúde. **Cad. Saúde Pública**, v. 19, n. 6, p. 1713-1720, 2003.

LOVE, R. R.; LOVE, S.M.; LAUDICO, A.V. Breast cancer from a public health perspective. **Breast J.**, v.10, n.2, p. 136-140, 2004.

LOW, C. A.; STANTON, A. L; THOMPSON, N.; KWAN, L.; GANZ, P. A. Contextual life stress and coping strategies as predictors of adjustment to breast cancer survivorship. **Ann. Behav. Med.**, v. 32, n.3, p. 235-244, 2006.

MANUEL, J. C.; BURWELL, S. R.; CRAWFORD, S. L.; LAWRENCE, R. H.; FARNER, D. F.; HEGE, A.; PHILLIPS, K.; AVIS, N.E. Younger women's perceptions of coping with breast cancer. **Cancer Nurs.**, v. 30, n.2, p. 85-94, 2007.

MARCUS, M. T.; LIEHR, P. R. Abordagens da pesquisa qualitativa. *In*: LOBIONDO-WOOD, G.; HABER, J. **Pesquisa em enfermagem: métodos, avaliação crítica e utilização**. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan, 2001. p. 122-139.

MARGAREY, J. Elements of a systematic review. **Int. J. Nurs. Practice**, v. 7, n. 6, p. 376-382, 2001.

MARGIS, R.; PICON, P.; COSNER, A. F.; SILVEIRA, R. O. Relação entre estressores, estresse e ansiedade. **Rev. Psiquiatr. Rio Gd Sul**, v. 25, supl 1, p. 65-74, 2003.

MCGEE, R. Does stress cause cancer? **BMJ**, v. 319, n. 7216, p. 1015-1016, 1999.

MCKENNA, M. C.; ZEVON, M. A.; CORN, B.; ROUNDS, J. Psychosocial factors and the development of breast cancer: a meta-analysis. **Health Psychol.**, v. 18, n. 5, p. 520-531, 1999.

MCSHERRY, R.; PROCTOR-CHILDS, T. Promoting evidence-based practice through an integrate model of care: a patient case studies as a teaching method. **Nurse Educ. Practice**, v. 1, n.1, p. 19-26, 2001.

MEHNERT, A.; KOCH, U. Prevalence of acute and post-traumatic stress disorder and comorbid mental disorders in breast cancer patients during primary cancer care: a prospective study. **Psychooncology**, v.16, n. 3, p. 181-188, 2007.

MEISTER, K.; MORGAN, J. **Risk factors for breast cancer**. New York: American Council on Science and Health, 2000. Disponível em:<<http://www.acsh.org>>. Acesso em: 15 out. 2006.

MELNYK , B. M.; FINEOUT-OVERHOLT, E. Making the case for evidence-based practice. *In*: MELNYK, B. M.; FINEOUT-OVERHOLT, E. **Evidence-based practice in nursing & healthcare: a guide to best practice**. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2005. p. 3-24.

MENDES, K. D. S. **Transplante de fígado: evidências para o cuidado de enfermagem**. 2006. 202 f. Dissertação (Mestrado) – Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2006.

METCALFE, C.; SMITH, G.D.; MACLEOD, J.; HART, C. The role of self-reported stress in the development of breast cancer and prostate cancer: a prospective cohort study of employed males and females with 30 years of follow-up. **Eur. J. Cancer**, v. 43, n. 4, p. 1060-1065, 2007.

MITCHELL, J. B.; BALLARD, D. J.; WHISNANT, J. P.; AMMERING, C. J.; SAMSA, G. P.; MATCHAR, D. B. What role do neurologist play in determining the costs and outcomes of stroke patients? **Stroke**, v. 27, n. 2, p. 1937-1943, 1996.

MONTAZERI, A.; JARVANDI, S.; EBRAHIMI, M.; HAGHIGHAT, S.; ANSARI, M. The role of depression in the development of breast cancer: analysis of registry data from a single institute. **Asian Pac. J. Cancer Prev.**, v. 5, n. 3, p. 316-319, 2004.

MORGAN, J. W.; GLADSON, J. E.; RAU, K. S. Position paper of the American Council on Science and Health on risk factors for breast cancer: established, speculated and unsupported. **Breast J.**, v. 4, n. 2, p. 177-197, 1998.

MULROW, C. D. Systematic Reviews: Rationale for systematic reviews. **BMJ**, v. 309, n. 6954, p. 597-599, 1994.

NAYLOR, C. D. Meta-analysis and the meta-epidemiology of clinical research: meta-analysis in a important contribution to research and practice but it's not a panacea. **BMJ**, v. 315, n. 7109, p. 9, 1997.

NIELSEN, N. R.; GRONBAEK, M. Stress and breast cancer: a systematic update on the current knowledge. **Nat. Clin. Practice Oncol.**, v. 3, n. 11, p. 612-620, 2006.

NIELSEN, N. R.; ZHANG, Z. F.; KRISTENSEN, T. S.; NETTERSTROM, B.; SCHNOHR, P.; GRONBAEK, M. Self reported stress and risk of breast cancer: prospective cohort study. **BMJ**, v. 331, n. 7516, p. 548, 2005.

NOMURA, K.; NAKAO, M.; MORIMOTO, T. Effect of smoking on hearing loss: quality assessment and meta-analysis. **Prev. Med.**, v. 40, n. 2, p. 138-144, 2005.

OLLONEN, P.; LEHTONEN, J.; ESKELINE, N. Stressful and adverse life experiences in patients with breast symptoms; a prospective case-control study in Kuopio, Finland. **Anticancer Res.**, v.25, n. 4, p. 531-536, 2005.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS). **Stress**. 2006 Disponível em: <<http://www.who.int/health-stress/portuguese>>. Acesso em: 15 Feb. 2007.

PALESH, O. G.; SHAFFER, T.; LARSON, J.; EDSALL, S.; CHEN, X.H.; CHERYL, K.; TURNER-COBB, J. M.; KRESHKA, M. A.; GRADDY, A. S.; PARSONS, R. Emotional self-efficacy, stressful life events, and satisfaction with social support in relation to mood disturbance among women living with breast cancer in rural communities. **Breast J.**, v. 12, n.2, p. 123-129, 2006.

PAPATESTAS, A. E.; MULVIHILL, M. N.; LESNICK, G.; AUFSES, A. H. Association of risk and prognostic in breast cancer. **Progr. Clin. Biol. Res.**, v. 12, n. 2, p. 37-45, 1977.

PARKIN, D. M.; BRAY, F. I.; DEVESA, S. S. Cancer burden in the year 2000. The global picture. **Eur. J. Cancer**, v. 37, p.S4-S66, 2001.

PETRO-NUSTAS, W. Health-related behaviors and lifestyle factors of patients with breast cancer. **Cancer Nursing**, v. 25, n.3, p. 219-229, 2002.

PETTICREW, M.; FRASER, J.; REGAN, M.F. Adverse life-events and risk of breast cancer: a meta- analysis. **Br. J. Health Psych.**, v.4, n. 1, p. 1-17, 1999.

PRICE, M. A.; TENNANT, C. C.; BUTOW, P. N.; SMITH, R. C.; KENNEDY, S. J.; KOSSOFF, M. B.; DUNN, S. M. The role of psychosocial factors in the development of breast carcinoma: part II. **Cancer**, v.91, n.4, p. 686-697, 2001.

PRIESTMAN, T. J.; PRIESTMAN, S. G.; BRADSHAW, C. Stress and breast cancer. **Br. J. Cancer**, v. 51, n. 3, p. 493-498, 1985.

PROTHEROE, D.; TURVEY, K.; HORGAN, K.; BENSON, E.; BOWERS, D.; HOUSE, A. Stressful life events and difficulties and onset of breast cancer: case-control study. **BMJ**, v.319, n. 7216, p. 1027-1030, 1999.

REEVES, B. C.; MACLEHOSE, R. R.; HARVEY, I. M.; SHELDON, T. A.; RUSSELL, I.T.; BLACK, A. M. S. Comparisons of effect size estimates derived from randomized and non – randomized studies. *In*: BLACK, N. *et al.* (Ed.). **Health Services Research Methods: a guide to best practice**. London: BMJ Publishing Group, 1998. p.73-85.

REICHE, E. M.; NUNES, S. O.; MORIMOTO, H. K. Stress, depression, the immune system, and cancer. **Lancet Oncol.**, v.5, n. 2, p. 617-625, Oct. 2004.

ROBERTS, F. D.; NEWCOMB, P. A.; TRENTHAM-DIETZ, A.; STORER, B. E. Self - reported stress and risk of breast cancer. **Cancer**, v.77, n. 6, p. 1089-1093, 1996.

SACKETT, D. L.; STRAUS, S. E.; RICHARDSON, W. S.; ROSENBERG, W.; HAYNES, R. B. **Medicina baseada em evidências: prática e ensino**. Porto Alegre: Artmed, 2003.

SACKS, H. S.; PAGANO, D.; KUPELNICK, B. Meta-analysis: An update. **Mount Sinai J. Med.**, v. 63, n. 3/4, p. 216-224, 1996.

SANDBLAND, I. **The human condition: psychology and illness**. 1981. 110 f. (Doctoral dissertation)- Stockholms Universitet, Stockholm, 1981.

SANTANA, M. E. **Fístula faringocutânea após laringectomia total: revisão sistemática e implicações para a enfermagem**. 2004. 188 f. Tese (Doutorado)- Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2004.

SANTOS, M. C. L. **Qualidade de vida de mulheres mastectomizadas: estudo comparativo no campo da enfermagem oncológica realizado com populações atendidas em um grupo de auto-ajuda e no ambulatório de hormonioterapia de um hospital oncológico, Fortaleza-Ceará**. 2004. 109 f. Dissertação (Mestrado)- Departamento de Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2004.

SANTOS, M. C. L.; FERNANDES, A. F. C.; CAVALCANTI, P. P. Consulta ginecológica – Motivações e conhecimento da mulher sobre a prevenção do câncer do colo do útero. **Rev. RENE. Fortaleza**, v. 5, n. 1, p. 12-21, 2004.

\_\_\_\_\_. Nível de conhecimento das mulheres na avaliação do auto – exame da mama. **Rev. RENE, Fortaleza**, v. 4, n. 2, p. 15-20, 2003.

SANTOS, M. C. L.; BRAGA, V. A. B.; FERNANDES, A. F. C. Nível de satisfação do enfermeiro com seu trabalho. **R. Enferm. UERJ**, v.15, n. 1, p. 82-86, 2007.

SANTOS, M. C. L.; PAGLIUCA, L. M. F.; FERNANDES, A. F. C. Teoria humanística: análise dimensional del concepto. **Metas Enferm.**, v.10, n.4, p. 56-60, 2007.

\_\_\_\_\_. Palliative care to the cancer patient: reflections according to Paterson and Zderad's view. **Rev. Latinoam. Enfermagem**, v. 15, n. 2, p. 350-354, 2007.

SANTOS, M. C. L.; SILVA, R. M.; FERNANDES, A. F. C. **câncer de mama: como detectar e cuidar**. Fortaleza: Universidade Federal do Ceará, 2005.

SASTRE, R. S.; SOLÍS, M. J. N. Investigar desde la teoría y la práctica. **Rev. Rol. Enfermería**, v. 23, n. 3, p. 185-191, 2000.

SCHERNHAMMER, E. S.; HANKINSON, S. E.; ROSNER, B.; KROENKE, C. H.; WILLETT, W. C.; COLDITZ, G. A.; KAWACHI, I. Job stress and breast cancer. **Am. J. Epidemiol.**, v. 160, n. 11, p. 1079-1086, 2004.

SCLOWITZ, I. K. T.; SANTOS, I. S. Fatores de risco na recorrência do baixo peso ao nascer, restrição de crescimento intra-uterino e nascimento pré-termo em sucessivas gestações: um estudo de revisão. **Cad. Saúde Pública**, v.22, n. 6, p. 1129-1136, 2006.

SELYE, H. **The stress of life**. New York: McGraw-Hill, 1956.

\_\_\_\_\_. History and present status of the stress concept. In: GOLDBERGER, L.; BREZNITZ, S. **Han theoretical and clinical aspects**. New York: Free Press, 1986. p. 7-20.

\_\_\_\_\_. **Stress without distress**. Philadelphia: J. B. Lippincott, 1974.

\_\_\_\_\_. **The stress of life**. New York: McGraw. Hill Book Co, 1976.

SHERLIKER, L.; STEPTOE, A. Coping with new treatments for cancer: a feasibility study of daily diary measures. **Patient Educ. Couns.**, v. 40, n. 2, p. 11-19, 2000.

SILBERG, J.; PICKLES, A.; RUTTER, M.; HEWITT, J.; SIMONOFF, E.; MAES, H.; CARBONNEAU, R.; MURRELE, L.; FOLEY, D.; EAVES, L. The influence of genetic factors and life stress on depression among adolescent girls. **Arch. Gen. Psychiatry**, v. 56, n. 2, p. 225-232, 1999.

SILBERG, J.; RUTTER, M.; NEALE, M.; EAVES, L. Genetic moderation of environmental risk for depression and anxiety in adolescent girls. **Br. J. Psychiatry**, v.179, n. 2, p. 116-121, 2001.

SOARES, G. R. D. ; MIRANDA, D. Gênero e trauma. **Soc. Estado**, v.20, n. 1, p. 135-162, 2005.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA. Recomendações de consenso. **Carcinoma de mama: fatores de risco**. 2001. Disponível em: <<http://www.sbmastologia.com.br>>. Acesso em: jan. 2007.

SOUZA, J. N.; HAVES, E. C.; CARAMELLI, P. Coping in aged people wifer alzheimer's disease. **Rev. Latinoam. Enfermagem**, v. 15, n. 1, p. 93-99, 2007.

SPIEGEL, D.; KATO, P. M. Psychosocial influences cancer incidence and progression. **Rev. Pschiatry**,v. 4, n. 1, p.10-26, 1996.

STOLBACH, L.L.; BRANDT, U. C. Psychosocial factors in the development and progression of breast cancer. *In*: COOPER, C. L. (Ed.). **Stress and breast cancer**. London: Willey, 1988. p. 3-24.

TAYLOR, M. C.; HALL, J. A. Psychological androgyny: theories, methods and conclusions. **Psychol. Bull.**, v.92, n. 2, p. 347-366, 1982.

TERRA, J. L.; AMIEL-LEBIGRE, F.; BOUJEMA, F.; GUYOTAT, J.; GUILLAUD-BATAILLE, J. M.; JURUS, M.; REBATTU, P.; GAUSSET, M.F. Evènements de la vie et cancer du sein: premiers resultants d' une etude comparative portent sur 100 cas et leurs témoins. **Acta Psychiatr. Belg.**, v. 86, n. 4, p. 496-501, 1986.

TIMMS, M. Psychology and cancer: An historial review of pre-morbid factors with special reference to breast cancer. **Irish J. Psychol.**, v.10, n. 4, p. 411-425, 1989.

TOMICH, P. L; HELGESON, V. S.; NOWAK VACHE, E. J. Perceived growth and decline following breast cancer: a comparison to age-matched controls 5-years later. **Psychooncology**, v.14, n. 2, p. 1018-1029, 2005.



VANITALLIE, T. B. Stress: a risk factor for serious illness. **Metabolism**, v. 51, n. suppl 1, p. 40-45, 2002.

YEHUDA, R.; DAVIDSON, J. **Clinician's manual on posttraumatic stress disorder**. London: Science Press, 2000.

WAKAI, K.; KOJIMA, M.; NISHIO, K.; SUZUKI, S.; NIWA, Y.; LIN, Y.; KONDO, T.; YATSUYA, H.; TAMAKOSHI, K.; YAMAMOTO, A.; TOKUDOME, S.; TOYOSHIMA, H.; TAMAKOSHI, A. Psychological attitudes and risk of breast cancer in Japan: a prospective study. **Cancer Causes Control.**, v.18, n. 3, p. 259-267, 2007.

WHITTEMORE, R.; GREY, M. Experimental and quasiexperimental designs. *In*: LOBIONDO-WOOD, G.; HABER, J. (Ed.). **Nursing research: methods and critical appraisal for evidence-based practice**. 6th ed. St. Louis: Mosby/Elsevier, 2006. p. 220-237.

WIKLUND, R. A. Preoperative preparation of patients with advanced liver disease. **Crit. Care Med.**, v. 32, n. 4, suppl, p. 106-115, 2004.

WONG, J. H.; FINDLAY, J. M.; SUAREZ-ALMAZOR, M. E. Regional performance of carotid endarterectomy appropriateness, outcomes and risk factors for complications. **Stroke**, v.28, n. 4, p. 891-898, 1997.

WOOD, J.; GILMORE, O. J.; POPERT, R. J. Stress and relapse of breast cancer. **BMJ**, v. 298, n. 6678, p. 962-963, 1989.

## APÊNDICE A

Instrumento 1 – Formulário de extração dos dados- estudo caso-controle

<b>I – IDENTIFICAÇÃO ( Nº DO ESTUDO)</b>			
Autor/Ano			
País /Idioma			
<b>II- METODOLOGIA DO ESTUDO</b>			
Tipo do estudo			
Cenário do estudo			
Seleção do caso			
Seleção do controle			
Tempo de seguimento			
Tipo de amostra			
N do caso		N do controle	Média de idade
Tipo de desfecho			
Tipo de variável (exposição)			
Exclusão			
Método de medida da exposição			
Método de medida do resultado			
Co-variáveis	<b>Caso</b>	<b>Controle</b>	
- Idade	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
- Uso de contraceptivo oral	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
- Menopausa	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
-Menarca	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
- Consumo de tabaco	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
- Consumo de álcool	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
- Nível socioeconômico	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	
- História familiar de câncer de mama	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não	



## APÊNDICE C

### REFERÊNCIAS DOS ESTUDOS EXCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

ACHAT, H.; KAWACHI, I.; BYRNE, C.; HANKINSON, S.; COLDITZ, G. Prospective study of job strain and risk of breast cancer. **International Journal of Epidemiology**, v.29, n. 4, p. 622-628, 2000.

ARO, A.R.; DE KONING, H.J.; SCHRECK, M.; HENRIKSSON, M.; ANTTILA, A.; PUKKALA, E. Psychological risk factors of incidence of breast cancer: a prospective cohort study in Finland. **Psychological Medicine**, v.35, n. 10, p. 1515-1521, 2005.

BARRACLOUGH, J.; OSMOND, C.; TAYLOR, J.; PERRY, M.; COLLINS, P. Life events and breast cancer prognosis. **BMJ**, v.307, n.6899, p. 325, 1993.

BARRACLOUGH, J. Adverse life events and breast cancer. Other studies have found no association. **BMJ**, v.312, n.7034, p. 845, 1996.

BLEIKER, E.M.A.; POUWER, F.; VAN DER PLOEG, H.M.; LEER, J. W.H.; ADER, H.J. Psychological distress two years after diagnosis of breast cancer frequency and prediction. **Patient Education and Counseling**, v.40, n. 3, p. 209-217, 2000.

BRYLA, M.C. The relationship between stress and the development of breast cancer: a literature review. **Onf**, v.23, n.3, p. 441-448, 1996.

BURGESS, C.C.; RAMIREZ, A.J.; SMITH, P.; RICHARDS, M.A. Do adverse life events and mood disorders influence delayed presentation of breast cancer? **Journal of Psychosomatic Research**, v.48, n. 2, p. 171-175, 2000.

BURGESS, C.C.; CORNELIUS, V.; LOVE, S.; GRAHAM, J.; RICHARDS, M.; RAMIREZ, A. Depression and anxiety in women with early breast cancer: five year observational cohort study. **BMJ**, v.330, n. 7493, p. 702, 2005.

BURKE, M.A.; GOODKIN, K. Stress and the development of breast cancer: a persistent and popular link despite contrary evidence. **American Cancer Society**, v.79, n.5, p. 1055-1059, 1997.

BUTOW, P.N.; HILLER, J.E.; PRICE, M.A.; THACKWAY, S.V.; KRICKER, A.; TENNANT, C.C. Epidemiological evidence for a relationship between life events, coping style, and personality factors in the development of breast cancer. **Journal of Psychosomatic Research**, v.49, n. 3, p. 169-181, 2000.

CHENG, Y.; KAWACHI, I.; COAKLEY, E.H.; SCHWARTZ, J.; COLDITZ, G. Association between psychosocial work characteristics and health functioning in American women: prospective study. **BMJ**, v.320, n. 7247, p. 1432-1436, 2000.

COOPER, C. L.; COOPER, R.; FARAGHER, E.B. Incidence and perception of psychosocial stress: the relationship with breast cancer. **Psychosocial Medicine**, v.19, n. 2, p. 415-422, 1989.

COOPER, C.L.; FARAGHER, E.B. Psychosocial stress and breast cancer: the inter-relationship between stress events, coping strategies and personality. **Psychological Medicine**, v.23, n. 3, p. 653-662, 1993.

COX, T.; MACKAY, C. Psychosocial factors and psychophysiological mechanisms in the a etiology and development of cancers. **Soc Sci Med**, v.16, n. 3, p. 381-396, 1982.

DE BOER, M.F.; RYCKMAN, R.M.; PRUYN, J.F.A.; VAN DEN BORNE, H.W. Psychological correlates of cancer relapse and survival: a literature review. **Patient Education and Counseling**, v.37, n. 2, p. 215-230, 1999.

DE BRABANDER, B.; GERITS, P. Chronic and acute stress as predictors of relapse in primary breast cancer patients. **Patient Education and Counseling**, v.37, n. 3, p. 265-272, 1999.

DUIJTS, S.F.A.; ZEEGERS, M.P.; BORNE, B.V. The association between stressful life events and breast cancer risk: a meta-analysis. **Int J cancer**, v.107, n. 6, p. 1023-1029, 2003.

EDWARDS, J.R.; COOPER, C.L; PEARL, S.G.; DE PAREDES, E.S.; O' LEARY, T.; WILHELM, M.C. The relationship between psychosocial factors and breast cancer: some unexpected results. **Behavioral Medicine**, v.16, n.1, p. 5-14, 1990.

FARAGHER, E.B.; COOPER, C.L. Type A stress prone behaviour and breast cancer. **Psychological Medicine**, v.20, n. 3, p. 663-670, 1990.

FORSÉN, A. Psychosocial stress as a risk for breast cancer. **Psychotter Psychosom**, v.55, n. 3, p. 176-185, 1991.

GERITS, P. Life events, coping and breast cancer: state of the art. **Biomed Pharmacother**, v.54, n. 10, p. 229-233, 2000.

GEYER, S. Life events, chronic difficulties and vulnerability factors preceding breast cancer. **Soc Sci Med**, v.37, n. 12, p. 1545-1555, 1993.

GIRALDI, T.; RODANI, M.G.; CARTEI, G.; GRASSI, L. Psychosocial factors and breast cancer; a 6-year Italian follow-up study. **Psychother Psychosom**, v.66, n. 5, p. 229-236, 1997.

GRAHAM, J.; RAMIREZ, A.; LOVE, S.; RICHARDS, M.; BURGESS, C. Stressful life experiences and risk of relapse of breast cancer: observational cohort study. **BMJ**, v.324, n. 7351, p. 1420- 1423, 2002.

HILAKIVI-CLARKE, L.; ROWLAND, J.; CLARKE, R.; LIPPMAN, M.E. Psychosocial factors in the development and progression of breast cancer. **Breast Cancer Research and Treatment**, v.29, n.2, p. 141-160, 1993.

ISRAËL, L. Stress and relapse of breast cancer. **BMJ**, v.298, n. 6679, p.1032, 1989.

JACOBS, J.R.; BOVASSO, G.B. Early and chronic stress and their relation to breast cancer. **Psychological Medicine**, v.30, n.3, p. 669- 678, 2000.

KIM, Y.; DUHAMEL, K.N.; VALDIMARSDOTTIR, H.B.; BOVBJERG, D.H. Psychological distress among healthy women with family histories of breast cancer: effects of recent life events. **Psycho-Oncology**, v.14, n. 7, p. 555-563, 2005.

KOOPMAN, C.; ANGELL, K.; TURNER-COBB, J.M.; KRESHKA, M.A.; DONNELLY, P.; McCOY, R.; TURKSEVEN, A.; GRADDY, K.; GIESE-DAVIS, J.; SPIEGEL, D. Distress, coping, and social support among rural women recently diagnosed with primary breast cancer. **The breast Cancer**, v.7, n.1, p. 25-33, 2001.

KORNBLITH, A.B.; HERNDON, J.E.; ZUCKERMAN, E.; VISCOLI, C.M.; HORWITZ, R.I.; COOPER, M.R.; HARRIS, L.; TKACZUK, K.H.; PERRY, M.C.; BUDMAN, D.; NORTON, L.C.; HOLLAND, J. Social support as a buffer to the psychological impact of stressful life events in women with breast cancer. **Cancer**, v.91, n.2, p. 443-454, 2001.

KRUK, J.; ABOUL-ENEIN, H.Y. Psychological stress and the risk of breast cancer; a case-control study. **Cancer detection and Prevention**, v.28, n.6, p. 399-408, 2004.

LILLBERG, K.; VERKASALO, P.K.; KAPRIO, J.; TEPPON, L.; HELENIUS, H.; KOSKENVUO, M. Stress of daily activities and risk of breast cancer: a prospective cohort study in Finland. **Int J Cancer**, v.91, n. 6, p. 888-893, 2001.

\_\_\_\_\_. A prospective study of life satisfaction, neuroticism and breast cancer risk (Finland). **Cancer Causes and Control**, v.13, n. 3, p. 191-198, 2002.

LISTE, K.H. Breast cancer, personality and the feminine role. **Patient Education and Counseling**, v.36, n. 2, p. 33-45, 1999.

LOVE, R.R.; LOVE, S.M.; LAUDICO, A.V. Breast cancer from a public health perspective. **The Breast Journal**, v.10, n.2, p. 136-140, 2004.

LOW, C.A.; STANTON, A.L.; THOMPSON, N.; KWAN, L.; GANZ, P.A. Contextual life stress and coping strategies as predictors of adjustment to breast cancer survivorship. *Annals of Behavioral Medicine: A Publication of Society of Behavioral Medicine*, v.32,n.3, p. 235-244, 2006.

MANUEL, J.C.; BURWELL, S.R.; CRAWFORD, S.L.; LAWRENCE, R.H.; FARNER, D.F.; HEGE, A.; PHILLIPS, K.; AVIS, N.E. Younger women's perceptions of coping with breast cancer. **Cancer Nursing**, v.30, n.2, p. 85-94, 2007.

MCGEE, R. Does stress cause cancer? **BMJ** , v. 319, n. 7216, p. 1015-1016, 1999.

MCKENNA, M.C.; ZEVON, M.A.; CORN, B.; ROUNDS, J. Psychosocial factors and the development of breast cancer: a meta-analysis. **Health Psychol**, v.18, n.5, p. 520-531, 1999.

MEHNERT, A.; KOCH, U. Prevalence of acute and post-traumatic stress disorder and comorbid mental disorders in breast cancer patients during primary cancer care: a prospective study. **Psycho- Oncology**, v.16, n. 3, p. 181-188, 2007.

METCALFE, C.; SMITH, G.D.; MACLEOD, J.; HART, C. The role of self-reported stress in the development of breast cancer and prostate cancer: a prospective cohort

study of employed males and females with 30 years of follow-up. **European journal of Cancer**, v.43, n. 4, p. 1060-1065, 2007.

MONTAZERI, A.; JARVANDI, S.; EBRAHIMI, M.; HAGHIGHAT, S.; ANSARI, M. The role of depression in the development of breast cancer: analysis of registry data from a single institute. **Asian Pacific Journal of Cancer Prevention**, v.5, n.3, p. 316-319, 2004.

NIELSEN, N.R.; GRONBAEK, M. Stress and breast cancer: a systematic update on the current knowledge. **Nature Clinical Practice Oncology**, v.3, n.11, p. 612-620, 2006.

NIELSEN, N.R.; ZHANG, Z.F.; KRISTENSEN, T.S.; NETTERSTROM, B.; SCHNOHR, P.; GRONBAEK, M. Self reported stress and risk of breast cancer: prospective cohort study. **BMJ**, v.331, n. 7516, p. 548, 2005.

OLLONEN, P.; LEHTONEN, J.; ESKELINE, N. Stressful and adverse life experiences in patients with breast symptoms; a prospective case-control study in Kuopio, Finland. **Anticancer Research**, v.25, n. 4, p. 531-536, 2005.

PALESH, O.G.; SHAFFER, T.; LARSON, J.; EDSALL, S.; CHEN, X.H.; CHERYL, K.; TURNER-COBB, J.M.; KRESHKA, M.A.; GRADY, A.S.; PARSONS, R. Emotional self-efficacy, stressful life events, and satisfaction with social support in relation to mood disturbance among women living with breast cancer in rural communities. **The Breast Journal**, v.12, n.2, p. 123-129, 2006.

PAPATESTAS, A.E.; MULVIHILL, M.N.; LESNICK, G.; AUFSES, A.H. Association of risk and prognostic in breast cancer. **Progress in Clinical and Biological Research**, v.12, n. 2, p. 37-45, 1977.

PETRO-NUSTAS, W. Health-related behaviors and lifestyle factors of patients with breast cancer. **Cancer Nursing**, v.25, n.3, p. 219-229, 2002.

PETTICREW, M.; FRASER, J.; REGAN, M.F. Adverse life-events and risk of breast cancer: a meta- analysis. **Br J Health Psych**, v.4, n.1, p.1-17, 1999.

PRICE, M.A.; TENNANT, C.C.; BUTOW, P.N.; SMITH, R.C.; KENNEDY, S.J.; KOSSOFF, M.B.; DUNN, S.M. The role of psychosocial factors in the development of breast carcinoma: part II. **Cancer**, v.91, n.4, p. 686-697, 2001.

PRIESTMAN, T.J.; PRIESTMAN, S.G.; BRADSHAW, C. Stress and breast cancer. **Br J Cancer**, v.51, n. 3, p. 493-498, 1985.

SCHERNHAMMER, E.S.; HANKINSON, S.E.; ROSNER, B.; KROENKE, C.H.; WILLETT, W.C.; COLDITZ, G.A.; KAWACHI, I. Job stress and breast cancer. **American Journal of Epidemiology**, v.160, n.11, p. 1079-1086, 2004.

SHERLIKER, L.; STEPTOE, A. Coping with new treatments for cancer: a feasibility study of daily diary measures. **Patient Education and Counseling**, v.40, n. 2, p. 11-19, 2000.

TERRA, J.L.; AMIEL-LEBIGRE, F.; BOUJEMA, F.; GUYOTAT, J.; GUILLAUD-BATAILLE, J.M.; JURUS, M.; REBATTU, P.; GAUSSET, M.F. Evènements de la vie et cancer du sein: premiers resultants d' une etude comparative portent sur 100 cas et leurs témoins. **Acta Psychiatr Belg**, v.86, n.4, p. 496-501, 1986.

TOMICH, P.L.; HELGESON, V.S.; NOWAK VACHE, E.J. Perceived growth and decline following breast cancer: a comparison to age-matched controls 5-years later. **Psycho-Oncology**, v.14, n. 2, p. 1018-1029, 2005.

WAKAI, K.; KOJIMA, M.; NISHIO, K.; SUZUKI, S.; NIWA, Y.; LIN, Y.; KONDO, T.; YATSUYA, H.; TAMAKOSHI, K.; YAMAMOTO, A.; TOKUDOME, S.; TOYOSHIMA, H.; TAMAKOSHI, A. Psychological attitudes and risk of breast cancer in Japan: a prospective study. **Cancer Causes Control**, v.18, n. 3, p. 259-267, 2007.

WOOD, J.; GILMORE, O.J.; POPERT, R.J. Stress and relapse of breast cancer. **BMJ** [Editorial], v.298, n. 6678, p. 962-963, 1989.



## APÊNDICE D

### REFERÊNCIAS DOS ESTUDOS INCLUÍDOS NA REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

CHEN, C.C.; DAVID, A.S.; NUNNERLEY, H.; MICHELL, M.; DAWSON, J.L.; BERRY, H.; DOBBS, J.; FAHY, T. Adverse life events and breast cancer: case-control study. **BMJ**, v. 311, n. 7019, p. 1527-1530, 1995.

EWERTZ, M. Bereavement and breast cancer. **Br J Cancer**, v.53, n.2, p. 701-703, 1986.

GINSBERG, A.; PRICE, D.; INGRAM, D.; NOTTAGE, E. Life events and the risk of breast cancer: a case-control study. **Eur J Cancer**, v. 32A, n.12, p. 2049-2052, 1996.

HELGESSION, O.; CABRERA, C.; LAPIDUS, L.; BENGTSSON, C.; LISSNER, L. Self - reported stress levels predict subsequent breast cancer in a cohort of Swedish women. **European Journal of Cancer Prevention**, v.12, n. 6, p. 377-381, 2003.

KVIKSTAD, A.; VATTEN, L.J.; TRETLI, S.; KVINNSLAND, S. Death of a husband or marital divorce related to risk of breast cancer in middle-aged women. A nested case-control study among Norwegian women born 1935-1954. **Eur J Cancer**, v.30A, n.4, p. 473-477, 1994.

LILLBERG, K.; VERKASALO, P.K.; KAPRIO, J.; TEPPONEN, L.; HELENIUS, H.; KOSKENVUO, M. Stressful life events and risk of breast cancer in 10,808 women: a cohort study. **Am J Epidemiol**, v.157, n. 4, p. 415-423, 2003.

PROTHEROE, D.; TURVEY, K.; HORGAN, K.; BENSON, E.; BOWERS, D.; HOUSE, A. Stressful life events and difficulties and onset of breast cancer: case-control study. **BMJ**, v.319, n. 7216, p. 1027-1030, 1999.

ROBERTS, F.D.; NEWCOMB, P.A.; TRENTHAM-DIETZ, A.; STORER, B.E. Self - reported stress and risk of breast cancer. **Cancer**, v.77, n.6, p. 1089-1093, 1996.

## Appendix

### Checklist for measuring study quality

#### Reporting

1. *Is the hypothesis/aim/objective of the study clearly described?*

yes	1
no	0

2. *Are the main outcomes to be measured clearly described in the Introduction or Methods section?*

If the main outcomes are first mentioned in the Results section, the question should be answered no.

yes	1
no	0

3. *Are the characteristics of the patients included in the study clearly described?*

In cohort studies and trials, inclusion and/or exclusion criteria should be given. In case-control studies, a case-definition and the source for controls should be given.

yes	1
no	0

4. *Are the interventions of interest clearly described?*

Treatments and placebo (where relevant) that are to be compared should be clearly described.

yes	1
no	0

5. *Are the distributions of principal confounders in each group of subjects to be compared clearly described?*

A list of principal confounders is provided.

yes	2
partially	1
no	0

6. *Are the main findings of the study clearly described?*

Simple outcome data (including denominators and numerators) should be reported for all major findings so that the reader can check the major analyses and conclusions. (This question does not cover statistical tests which are considered below).

yes	1
no	0

7. *Does the study provide estimates of the random variability in the data for the main outcomes?*

In non normally distributed data the inter-quartile range of results should be reported. In normally distributed data the standard error, standard deviation or confidence intervals should be reported. If the distribution of the data is not described, it must be assumed that the estimates used were appropriate and the question should be answered yes.

yes	1
no	0

8. *Have all important adverse events that may be a consequence of the intervention been reported?*

This should be answered yes if the study demonstrates that there was a comprehensive attempt to measure adverse events. (A list of possible adverse events is provided).

yes	1
no	0

9. *Have the characteristics of patients lost to follow-up been described?*

This should be answered yes where there were no losses to follow-up or where losses to follow-up were so small that findings would be unaffected by their inclusion. This should be answered no where a study does not report the number of patients lost to follow-up.

yes	1
no	0

10. *Have actual probability values been reported (e.g. 0.035 rather than  $<0.05$ ) for the main outcomes except where the probability value is less than 0.001?*

yes	1
no	0

#### External validity

All the following criteria attempt to address the representativeness of the findings of the study and whether they may be generalised to the population from which the study subjects were derived.

11. *Were the subjects asked to participate in the study representative of the entire population from which they were recruited?*

The study must identify the source population for patients and describe how the patients were selected. Patients would be representative if they comprised the entire source population, an unselected sample of consecutive patients, or a random sample. Random sampling is only feasible where a list of all members of the relevant

population exists. Where a study does not report the proportion of the source population from which the patients are derived, the question should be answered as unable to determine.

yes	1
no	0
unable to determine	0

12. *Were those subjects who were prepared to participate representative of the entire population from which they were recruited?*

The proportion of those asked who agreed should be stated. Validation that the sample was representative would include demonstrating that the distribution of the main confounding factors was the same in the study sample and the source population.

yes	1
no	0
unable to determine	0

13. *Were the staff, places, and facilities where the patients were treated, representative of the treatment the majority of patients receive?*

For the question to be answered yes the study should demonstrate that the intervention was representative of that in use in the source population. The question should be answered no if, for example, the intervention was undertaken in a specialist centre unrepresentative of the hospitals most of the source population would attend.

yes	1
no	0
unable to determine	0

#### *Internal validity - bias*

14. *Was an attempt made to blind study subjects to the intervention they have received?*

For studies where the patients would have no way of knowing which intervention they received, this should be answered yes.

yes	1
no	0
unable to determine	0

15. *Was an attempt made to blind those measuring the main outcomes of the intervention?*

yes	1
no	0
unable to determine	0

16. *If any of the results of the study were based on "data dredging", was this made clear?*

Any analyses that had not been planned at the outset of the study should be clearly indicated. If no retrospective unplanned subgroup analyses were reported, then answer yes.

yes	1
no	0
unable to determine	0

17. *In trials and cohort studies, do the analyses adjust for different lengths of follow-up of patients, or in case-control studies, is the time period between the intervention and outcome the same for cases and controls?*

Where follow-up was the same for all study patients the answer should be yes. If different lengths of follow-up were adjusted for by, for example, survival analysis the answer should be yes. Studies where differences in follow-up are ignored should be answered no.

yes	1
no	0
unable to determine	0

18. *Were the statistical tests used to assess the main outcomes appropriate?*

The statistical techniques used must be appropriate to the data. For example non-parametric methods should be used for small sample sizes. Where little statistical analysis has been undertaken but where there is no evidence of bias, the question should be answered yes. If the distribution of the data (normal or not) is not described it must be assumed that the estimates used were appropriate and the question should be answered yes.

yes	1
no	0
unable to determine	0

19. *Was compliance with the intervention/s reliable?*

Where there was non compliance with the allocated treatment or where there was contamination of one group, the question should be answered no. For studies where the effect of any misclassification was likely to bias any association to the null, the question should be answered yes.

yes	1
no	0
unable to determine	0

20. *Were the main outcome measures used accurate (valid and reliable)?*

For studies where the outcome measures are clearly described, the question should be answered yes. For studies which refer to other work or that demonstrates the outcome measures are accurate, the question should be answered as yes.

yes	1
no	0
unable to determine	0

*Internal validity - confounding (selection bias)*

21. Were the patients in different intervention groups (trials and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited from the same population?

For example, patients for all comparison groups should be selected from the same hospital. The question should be answered unable to determine for cohort and case-control studies where there is no information concerning the source of patients included in the study.

yes	1
no	0
unable to determine	0

22. Were study subjects in different intervention groups (trials and cohort studies) or were the cases and controls (case-control studies) recruited over the same period of time?

For a study which does not specify the time period over which patients were recruited, the question should be answered as unable to determine.

yes	1
no	0
unable to determine	0

23. Were study subjects randomised to intervention groups?

Studies which state that subjects were randomised should be answered yes except where method of randomisation would not ensure random allocation. For example alternate allocation would score no because it is predictable.

yes	1
no	0
unable to determine	0

24. Was the randomised intervention assignment concealed from both patients and health care staff until recruitment was complete and irrevocable?

All non-randomised studies should be answered no. If assignment was concealed from patients but not from staff, it should be answered no.

yes	1
no	0
unable to determine	0

25. Was there adequate adjustment for confounding in the analyses from which the main findings were drawn?

This question should be answered no for trials if: the main conclusions of the study were based on analyses of treatment rather than intention to treat; the distribution of known confounders in the different treatment groups was not described; or the distribution of known confounders differed between the treatment groups but was not taken into account in the analyses. In non-randomised studies if the effect of the main confounders was not investigated or confounding was demonstrated but no adjustment was made in the final analyses the question should be answered as no.

yes	1
no	0
unable to determine	0

26. Were losses of patients to follow-up taken into account?

If the numbers of patients lost to follow-up are not reported, the question should be answered as unable to determine. If the proportion lost to follow-up was too small to affect the main findings, the question should be answered yes.

yes	1
no	0
unable to determine	0

*Power*

27. Did the study have sufficient power to detect a clinically important effect where the probability value for a difference being due to chance is less than 5%?

Sample sizes have been calculated to detect a difference of x% and y%.

	Size of <i>smallest</i> intervention group	
A	<n <sub>1</sub>	0
B	n <sub>1</sub> -n <sub>2</sub>	1
C	n <sub>1</sub> -n <sub>4</sub>	2
D	n <sub>1</sub> -n <sub>6</sub>	3
E	n <sub>1</sub> -n <sub>8</sub>	4
F	n <sub>1</sub> +	5