

Valter de Oliveira Filho

***Distúrbios Nutricionais e Câncer de Mama:
Deficiência de Zinco***

Tese de doutorado a ser apresentada ao Programa de pós-graduação em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, para Obtenção do Título de Doutor.

Orientador: Professor Laurival A. De Luca

***Botucatu
2007***

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO
DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
Bibliotecária responsável: Selma Maria de Jesus

Oliveira Filho, Valter de.

Distúrbios nutricionais e câncer de mama: deficiência de Zinco / Valter de
Oliveira Filho. – Botucatu : [s.n.], 2007.

Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade
Estadual Paulista, 2007.

Orientador: Laurival A De Luca

Assunto CAPES: 40101150

1. Mamas - Câncer 2. Câncer - Aspectos nutricionais

CDD 616.994

CDD 612.3

Palavras chave: Câncer; Desnutrição; Mama; Microcalcificação; Zinco

Valter de Oliveira Filho

RG.: 4002 472 CPF.: 238856888-91

Endereço: Rua São Paulo, 671 Ap. 52

CEP 09530-211 São Caetano do Sul – SP

Fones: (011) 4229-71-97 e (011) 84663301

E-mail: valter_of@yahoo.com.br

Tese a ser apresentada à UNESP – Botucatu, para obtenção do Título de Doutor em Mastologia em 2007.

Orientador: Prof. Dr. Laurival A. De Luca

**São Paulo
2007**

Dedicatória

*Aqueles de quem sempre roubei tempo
nesta ânsia de buscar novas experiências,
não sobrando tempo para agradecer o amor
com que vocês sempre retribuíram minhas
ausências: Lindaura, Viviane, Valter,
Dgor e Andréia.*

Agradecimento Especial

*Aquele que soube estar presente quando
eu sentia perder o rumo e ele mostrava-me
o norte, sempre com a mesma paciência:
Professor Laurival A. De Luca*

Agradecimientos

Aqueles do IBCC (Instituto Brasileiro de Controle do Câncer) que me auxiliaram e permitiram a realização do meu trabalho: Professor João Carlos Sampaio Góes, Dr. José Costa Andrade, Dra. Célia Tosselo de Oliveira, Dr. Edson Mantovani, Dr. Eduardo Carneiro Lira e Sra. Esmeralda Segura Melo, funcionários do SAMÉ, da Anatomia Patológica e do Laboratório de Análises Clínicas.

Aqueles da UNESP – Botucatu que sempre me apoiaram nas horas do desespero: funcionários da Pós-graduação (Sra. Regina Célia Spadin, Sra. Janete Aparecida Herculano Nunes Silva e Sr. Nathanael Pinheiro Salles), além do Professor Hélio Rubens de Carvalho Nunes da Dra. Lídia Raquel de Carvalho e da Sra. Adnice Ruiz Pedro, sem os quais não teria conseguido terminar este trabalho.

Índice

Resumo	12
Abstract	14
1. Introdução	16
2. Objetivo	20
3. Metodologia	22
4. Resultados	25
Características do Grupo estudo	26
Características do Grupo controle.....	27
5. Discussão	30
6. Conclusões	35
7. Referências	37
8. Anexos	42

Resumo

Foi preocupante o número de biópsias indicadas nas microcalcificações (BI-RADS 3 e 4) encontradas em mamografias e o baixo número de casos positivos encontrados. Partindo de pacientes com este diagnóstico radiológico, foi realizada dosagem sérica de zinco através do método de absorção atômica. Após a realização das biópsias, foi feita a análise estatística dos casos com exame patológico benigno ou neoplasias intra-ductais. Não foram encontradas diferenças entre os grupos quanto a idade, a idade da menarca, a idade da primeira gestação, o número de gestações, nem com o tempo de amamentação. Não foram encontradas diferenças significativas entre os dois grupos, quando relacionados com a classificação BI-RADS. Embora as pacientes com neoplasia intra-ductal tenham apresentados níveis séricos de zinco abaixo do grupo controle, este valor não foi significativo ($p>0,05$), não podendo ser considerado como fator preditivo de risco.

Palavras-chaves: câncer, mama, zinco, desnutrição, microcalcificação.

Abstract

The indication of biopsy in the cases of microcalcification (BI-RADS 3 and 4) detected by mammography and the small number of positive results found at these biopsies causes concern among the authors. Thus, serum zinc concentrations were measured by the atomic absorption method in patients with this radiologic diagnosis. Following biopsy performance, the cases of benign pathologic findings or intraductal neoplasia were statistically analyzed. No differences between groups were found in age, age at menarche, age at first pregnancy, number of pregnancies and breastfeeding duration. No significant differences between groups were found regarding BI-RADS classification. Although serum zinc concentrations were lower in the patients with intraductal neoplasia than in controls, statistical difference was not significant ($p>0,05$). Thus, this parameter could not be considered as a predictive risk factor

Key words: cancer, breast, zinc, malnutrition, microcalcification.

1. Introdução

Epidemiologia: Citado como a terceira forma mais comum de câncer,¹ atrás apenas do câncer de pulmão e estômago, o câncer de mama é o segundo entre as mulheres ficando, apenas, atrás do carcinoma de pele.

A incidência ajustada à idade mostrou um aumento de 176% dos casos de câncer de mama nos últimos anos, nos países desenvolvidos e em desenvolvimento.¹

Desde 1990, as taxas americanas ajustadas à idade estão relativamente estabilizadas em 110 casos novos por ano, para cada 100.000 mulheres.¹

Embora o papiro de Edwin (2000 AC)² já relatasse tumores protuberantes para os quais não havia cura, a etiologia do câncer de mama permanece obscura^{1,3} tendo sido, em 2003, responsável por 9.335 mortes em mulheres, no Brasil⁴.

Dieta: desde 1996, a American Cancer Society¹ publica guias de nutrição com a finalidade de reduzir o risco de câncer. Um terço das 500 mil mortes anuais nos Estados Unidos da América (EUA) poderiam ser evitadas com cuidados dietéticos.

O tipo de alimentação, o preparo dos alimentos, o balanço calórico e os cuidados higieno–dietéticos interferem diretamente, senão no aparecimento, pelo menos na evolução da doença^{5,6,7,8,9,10,11,12}.

O aumento do teor de gorduras, principalmente saturadas, é relacionado com o aumento da incidência do câncer mamário por vários autores ^{5,6,8,12}.

Zhang ¹² relata que a alta ingestão de gorduras é associada à redução da sobrevida em mulheres pós-menopausa com câncer de mama.

A mudança na dieta nos últimos 10 anos (diminuição de açúcar e carne e aumento de peixes, frutas e vegetais) foi muito mais comum nas pacientes com processos benignos do que naquelas que apresentaram câncer de mama ⁷.

Seja qual for o mecanismo que explique a influência das gorduras no câncer de mama (aumento do tecido adiposo e de estrógenos circulantes ou a diminuição da ação das aromatases) ⁵ justifica-se a orientação médica para diminuição de dietas ricas em gordura para todas as pacientes com câncer de mama ou considerados de risco.

Outros fatores: qualidade de vida, atividade física ¹ e a diminuição da ingestão de álcool ¹⁰ parecem também funcionar como prevenção primária do câncer de mama.

Zinco: no World Health Report de 2002 ¹³, a deficiência de zinco ocupa a quarta posição em causa de óbito infantil e materna (atrás apenas de baixo peso, deficiência de ferro e deficiência de vitamina A) e a (11ª primeira) causa geral.

Trabalho recente de Silveira ¹⁴ relaciona a deficiência sérica de zinco com o câncer, importância já referida anteriormente por outros autores 15,16,17 .

2. *Objetivo*

Avaliar se as pacientes com microcalcificações em radiologia mamárias (BI-RADS 3 e 4) que apresentam níveis séricos mais baixos de zinco têm maior risco de serem portadora do câncer de mama intra-ductal.

3. Metodologia

O trabalho foi realizado no Instituto Brasileiro do Câncer (IBCC), entre os anos de 2004 e 2007.

Critérios de inclusão:

- 1) Pacientes não submetidas a tratamento anteriormente (casos novos);
 - 2) Pacientes do sexo feminino, de qualquer idade;
 - 3) Pacientes que, após devidamente esclarecidas, assinaram o Termo de Consentimento livre e Esclarecido (TCLE) para participação na pesquisa;
 - 4) Pacientes sem nódulos palpáveis ao exame clínico ou detectados na mamografia;
 - 5) Presença de microcalcificações em mamografia (BI-RADS 3 ou BI-RADS 4);
 - 6) Pacientes que realizaram dosagem sérica de zinco pela técnica de absorção atômica;
 - 7) Pacientes que apresentam benignidade ou carcinoma intraductal em procedimento realizado na área de microcalcificações: biópsia com agulha grossa, biópsia dirigida por estereotáxia, setorectomia ou quadrantectomia.
-

Critérios de exclusão:

- 1) Pacientes que, após esclarecimento, negaram-se a participar da pesquisa;
- 2) Pacientes que apresentaram qualquer tipo de câncer invasivo diagnosticado anteriormente ou nos procedimentos realizados durante a pesquisa;
- 3) Pacientes que tenham realizado radio ou quimioterapia anteriormente;
- 4) Pacientes com processo de desnutrição importante;
- 5) Pacientes que estejam usando suplementação com zinco.

Aspectos éticos e riscos: a única abordagem da paciente, diferente da rotina do IBCC, foi a realização do exame para dosagem sérica de zinco que será realizada no momento da coleta dos demais exames de rotina. Antes disso, a paciente já foi esclarecida e assinou o TCLE cujo modelo é apresentado em anexo. Recebeu também orientação sobre o sigilo da pesquisa, visto que apenas o número de registro no serviço aparecerá, sem nome e sem endereço, como é mostrado na Ficha de Controle Individual e global em anexo.

Análise estatística: Para as variáveis quantitativas foi utilizado o teste t de Student na comparação dos grupos. Para as variáveis qualitativas foi utilizado o teste do qui-quadrado. O nível de significância utilizado foi de 5% ¹⁸.

4. Resultados

Entre 2004 e 2007, 47 pacientes enquadraram-se nos critérios de inclusão. Destas 28 encaixaram-se no grupo controle – biópsias com resultados benignos e 19 no grupo estudo – biópsias com lesão neoplásica intra-ductal.

Características do Grupo Estudo

Idade: as idades variaram entre 38 anos e 73 anos, com média de idade de 49,8 anos.

Idade da menarca: variou entre 11 e 15 anos, com idade média da menarca de 12,7 anos.

Número de gestações: variou entre zero e cinco gestações, com média de duas gestações.

Idade do primeiro parto: variou entre 16 e 36 anos, com idade média do primeiro parto de 23,2 anos.

Antecedentes de câncer de mama foram referidos por sete pacientes sendo uma prima na pré-menopausa e três mães, uma irmã e duas tias menopausadas.

Resultados de mamografia acusaram BI-RADS 3 em sete pacientes (36,8%) contra 12 pacientes com BI-RADS 4 (63,2%).

Dosagens séricas de zinco: variaram entre 70 mcg/dl e 110 mcg/dl, com média de 89,3 mcg/dl.

Características do Grupo Controle

Idade: as idades variaram entre 32 e 72 anos, com média de idade de 48,5 anos.

Idade da menarca: variou entre 11 e 15 anos, com idade média da menarca de 12,6 anos.

Número de gestações: variou entre zero e nove gestações, com média de 2,4 gestações.

Idade do primeiro parto: variou entre 16 e 40 anos, com idade média do primeiro parto de 23,5 anos.

Antecedentes de câncer de mama: foram referidos por cinco pacientes, sendo uma prima na pré-menopausa e duas tias, uma prima e uma avó menopausadas.

Resultados de mamografia acusaram BI-RADS 3 em 11 pacientes (39,3%) contra 17 pacientes com BI-RADS 4 (60,7%).

Dosagens séricas do zinco variaram entre 72 mcg/dl e 131 mcg/dl, com média de 94,1 mcg/dl. Como pode-se notar, tratam-se de grupos homogêneos, fugindo apenas nos laudos radiológicos, pois, no grupo estudo há uma predominância das pacientes com BI-RADS 4, sem, no entanto, ser significativa.

Tabela 1 – Média e desvio-padrão referentes às variáveis segundo grupo

Variável	Grupo		Valor de p
	Controle	Estudo	
Idade	48,5±8,8	49,8±9,2	0,63
Nº. de gestações	2,4±1,8	2,0±1,1	0,46
Idade 1º filho	23,5±6,2	23,2±6,2	0,91
Idade menarca	12,6±1,2	12,7±1,2	0,84
Tempo de amamentação	11,7±9,0	9,0±8,4	0,38
Zn	94,1±15,6	89,3±10,5	0,25

Obs.: idade, idade do primeiro filho e idade da menarca em anos. Tempo de amamentação em meses. Dosagens séricas de zinco em mcg/dl.

Para todas as variáveis não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($p>0,05$)

Tabela 2 – Distribuição de freqüências das pacientes segundo antecedentes familiares e grupo

Antecedentes	Grupo			
	Controle		Estudo	
	Nº	%	Nº	%
Mãe+tia pós	-	0,0	1	100,0
Avó-pós	1	100,0	-	0,0
Irmã pós	-	0,0	1	100,0
Mãe-pós	-	0,0	2	100,0
Não	22	64,7	12	35,3
Prima-pós	1	100,0	-	0,0
Prima-pré	1	50,0	1	50,0
Tia-pós	2	66,7	1	33,3
Tia-pré	1	50,0	1	50,0

Obs.: o estudo foi realizado em relação a antecedentes de câncer de mama levando-se em conta o câncer mamário foi antes (pré) ou após (pós) a menopausa e conforme o parentesco com a paciente.

Quanto aos antecedentes não houve diferença estatisticamente significativa entre os percentuais dos grupos ($p=0,45$).

Tabela 3 – Distribuição de freqüências das pacientes segundo Bi-rads e grupo

BI-RADS	Grupo			
	Controle		Estudo	
	N ^o	%	N ^o	%
3	11	39,3	7	36,8
4	17	60,7	12	63,2

Quanto ao BI-RADS não houve diferença estatisticamente significativa entre os percentuais dos grupos ($p=0,87$)

Tabela 4 – Distribuição de freqüências das pacientes segundo cirurgia e grupo

Cirurgia	Grupo			
	controle		estudo	
	N ^o	%	N ^o	%
Adenomastectomia	-	0,0	1	100,0
Biópsia	7	87,5	1	12,5
Quadrantectomia	-	0,0	2	100,0
Set.orectomia+Mastectomia	-	0,0	1	100,0
Setorectomia	21	65,6	11	34,4
Setorectomia+adenomastectomia.	-	0,0	3	100,0

O grupo controle teve um percentual maior de biópsias e de setorectomia sem significado estatístico para o trabalho.

5. Discussão

O aporte nutricional é uma nova porta que se abre para um país pobre como o Brasil, com uma população que não aproveita todo potencial dos alimentos à sua disposição, possivelmente devido a falta de orientação alimentar ou mesmo desperdício.

É necessário citar que o Ministério da Saúde não considera a dieta como fator de risco para o câncer de mama, apenas a obesidade ⁴.

Padilha ¹¹ sugere que uma dieta saudável e variada, rica em vegetais, frutas, grãos integrais e sem excesso de gorduras saturadas pode ser benéfica na prevenção e controle da neoplasia mamária.

Funções do zinco

- 1) Catalítica: pelo menos 300 enzimas ^{15,16} requerem zinco para agirem;
 - 2) Estrutural: as proteínas com “dedos” de zinco atuam como fator de transcrição na síntese de proteínas e divisão celular. As células com função imunitária diminuem sua ação influenciadas pela depleção do zinco ¹⁷.
 - 3) Anti-oxidante: participando de enzimas como a Superóxido-dismutase (SODZnMn e SODZnCu);
-

Estudos de câncer de mama em ratas, mostrou que proteínas de zinco servem como mediadoras de ROS para apoptose, mediando também a ação da p 53¹⁹.

- 4) Produção de leptina: hormônio produzido pelos adipócitos, de funções não esclarecidas, que diminui na carência do metal²⁰.
- 5) Imunológica: Acosta¹⁷ estudou o nível sérico de zinco e a função de substâncias zinco dependentes como a interleucina-2 e da interleucina-1 Beta (produzidas por polimorfos mononucleares) e verificou que a deficiência sérica mostrava decréscimo na ação destas interleucinas, além de menor ação das células *natural killer*. Notou também deficiência do zinco intracelular dos pacientes com câncer. A explicação para o fato seria a ação do zinco na enzima m-aconitase que participa do ciclo de Krebs: o baixo teor de zinco poderia dificultar a ação desta enzima diminuindo a produção de energia, dificultando a divisão da célula cancerosa²¹.

O baixo nível de zinco intracelular causa dano oxidativo ao DNA²² e induz a expressão de proteínas para reparo do mesmo. A proteína p53, importantíssima para o reparo, precisa ligar-se ao zinco para exercer sua atividade.

A E-caderina é a maior molécula de adesão (célula-celula) ²⁰. Sua baixa expressão dificulta o desenvolvimento e progressão do câncer. A regulação dessa proteína é feita pelas proteínas com “dedos” de zinco. A diminuição destas proteínas induz a fenótipos tumorais com capacidade de invasão.

Tumores requerem desenvolvimento de novos vasos sanguíneos para suprimento de nutrientes para seu crescimento. Estes novos vasos sanguíneos servem também para ajudar na propagação de células tumorais. O processo de desenvolvimento de vasos sanguíneos iniciados por tumores chama-se angiogênese, sendo um fator indicativo de prognóstico.

Proteínas das células da membrana vascular, chamadas de integrinas, são necessárias para migração das células e invasão. As proteínas com pontes (ou “dedos”) de zinco inibem a produção das integrinas ²⁰.

Trabalho de Ho ¹⁶ afirma que 10% da população ingere abaixo de 50% das doses diárias recomendadas.

No estudo foram considerados valores normais de zinco sérico, pela técnica de absorção atômica ²³, entre 70 e 120 mcg/dl.

Com base nestas considerações, julga-se válido analisar o zinco sérico de maneira comparativa em um grupo de pacientes com microcalcificações em mamografia (BI-RADS 3 e 4), levando em conta o resultado da biópsia, lesão benigna ou lesão neoplásica intra-ductal.

Valoriza-se a mamografia pela alta aceitação da mesma, o baixo custo do método, além da baixa sensibilidade da Ressonância magnética na detecção de câncer de mama (65%)^{24,25,26}. Prefere-se o estudo do grupo com lesão intra-ductal, pois neste grupo não deve ter ocorrido nenhuma interferência da lesão sobre as reservas nutricionais do indivíduo pois, segundo De Luca,²⁷ a neoplasia intra-ductal, mesmo com marcadas atipias e presença de necrose, não invade os tecidos adjacentes, não gera metástase axilar ou à distância e se cura quando completamente extirpada. Sabe-se também que pacientes com lesões intra-ductais devem ser consideradas de alto risco a apresentarem o Câncer de Mama no futuro.

6. Conclusões

O Câncer de Mama em nosso país necessita de um programa de impacto, pois as populações alvos estão sub-atingidas.

As microcalcificações, isoladamente, devem ser consideradas fatores de risco para o Câncer de Mama independentemente de serem classificadas como BI-RADS 3 ou 4.

Há uma urgência em serem apresentadas orientações nutricionais para toda nossa população visando à prevenção primária de vários tipos de Cânceres, em especial àquelas consideradas de risco para o Câncer de Mama.

O número de casos do presente estudo deve ser aumentado pois, embora apresente uma tendência favorável à nossa idéia inicial (pacientes com zinco sérico mais baixo têm mais risco de câncer de mama do que pacientes com níveis séricos mais altos), a significância estatística não foi comprovada.

7. Referências

- 1 – Alberg AJ, Singh S, May JW, Helzlsouer KJ. Epidemiology, prevention, and early detection of breast cancer. *Current Opinion in Oncology* 2000; 12: 515-20.
 - 2 – Oliva M, Sartori E, Gotta C. Evolucion del diagnóstico radiológico de la mama : su impacto en la morbi-mortalidad por cancer de mama. *Rev Arg Radiol* 2004; 68(2): 183-87.
 - 3 – Antonius AC, Shenton A, Maher ER, WatsonE, Woodward E, Lalloo F, Easton DF, Evans DG. Parity and breast cancer risk among BRCA1 and BRCA2 mutations carriers. *Breast Cancer Research*. 2006;8(6):8-14.
 - 4 – Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Prevenção do Câncer de Mama. *Bras Cancerol* 2003; 49(4): 208.
 - 5 – Yager JD, Daidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Eng J Med* 2006;354:270-82.
 - 6 – Willet WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Hennekens CH, Speizer FE. Dietary fat and the risk of breast cancer. *New E J of Med* Jan 1987;316(1):22-28.
 - 7 – Ingram DM, Wattage E, Roberts T. The role of diet in the development of breast cancer : a case-control study of patients with breast cancer, benign epithelial hyperplais and fibrocystic disease of the breast. *Br J Cancer* Jul 1991; 64 (1): 187-91.
-

- 8 – Holm LE, Nordevang E, Hjalmar ML, Lidbrink E, Callmer E, Nilsson B . Treatment failure and dietary habits in women with breast cancer. J of the Nat Cancer Inst January 1993; 85 (1): 32-6.
 - 9 – Kuller LH. Dietary fat and chronic diseases : epidemiologic overview. J Am Diet Assoc Jul 1997; 97 (Suppl): S 9-15.
 - 10 – Wu AH. Diet and breast carcinoma in multiethnic populations. Cancer Suppl 1 Marc 2000;88(5):1239-47.
 - 11 – Padilha PC, Pinheiro RL. O papel dos alimentos funcionais na prevenção e controle do câncer de mama. Ver Bras Cancerol 2004; 50(3): 251-60.
 - 12 – Zhang S, Folsom AR, Sellers TA, Kushi LH, Potter JD. Better breast cancer survival for postmenopausal women who are less overweight and eat less fat. The Iowa Women's Health study. Cancer Jun 2006;76(2): 275-83.
 - 13 – The World Health Report. Deaths by cause, sex and mortality stratum in WHO Regions. World Health Organization 2002;8(Annex 2):186-91.
 - 14 – Silvera SAN, Rohan T. Trace elements and cancer risk: a review of the epidemiologic evidence. Cancer Causes and Control.2007 feb;18(1):7-27.
 - 15 – Sena KCM, Pedrosa LFC. Zinc supplementation and its effects on growth, immunes sistem, and diabetes. Ver Nutr Marc 2005; 18(2):251-59.
-

- 16 – Ho E. Zinc deficiency, DNA damage and cancer risk. *The Journal of Nutr Biochem* Oct 2004; 15 (10): 572-78.
- 17 – Acosta RT, Valcarcel PB. El Zinc : la chispa de la vida. *Rev Cub Ped* 2004; 76(4):1-8
- 18 – Fisher, L.D. *Biostatistics - A Methodology for the Health Sciences*. Wiley-interscience, New York, 1993, 991p.
- 19 – Provinciali M, Donnini A, Argentati K, Di Stasio G, Bartozzi B, Bernardini G. Reactive oxygen species modulate Zn(2⁺)-induced apoptosis in cancer cells. *Free Radic Biol Med*. 2002Mar1;32(5):431-45.
- 20 – Yamasaki H, Sakimoto T, Ohkubo T, Douchi T, Nagata Y, Ozawa M, et al. Zinc finger domain of snail functions as a nuclear localization signal for importin B – mediate nuclear import pathway. *Genes to Cell* 2005;10: 454-64.
- 21 – Hajra KM, Chen DYS, Fearon ER. The slug zinc-finger protein represses E-cadherin in Breast cancer. *Cancer Research* March 2002; 62: 1613-18.
- 22 – Ho E, Ames BN. Low intracellular zinc induces oxidative DNA damage, disrupts p 53, NFkB, and AP1 DNA binding, and affects DNA repair in a rat glioma cell line. *PNAS* 2002; 99 (26): 16770-75.
-

- 23 – Waitzberg DL. Nutrição oral, enteral e parenteral na prática clínica. 3ª Ed. São Paulo; Editora Atheneu; 2001. P131-33.
- 24 – Giannotti IA, Giannotti F^o O, Scalzaretto AP, Visentainer M, Elias S. Correlação entre diagnóstico por imagem e histologia de lesões não palpáveis de mama. Rev Bras Canc 2003; 49 (1): 87-90.
- 25– Cangiarella J, Waisman J, Symmans WF, Gros J, Cohen JM, Wu H, et al. Mammotome core biopsy for mammary microcalcification. Cancer 2001; 9: 173-77.
- 26 – Shah V, Raju U, Chitale D, Deshpande V, Gregory N, Strand V. False negative core Needle biopsies of the breast. Am Cancer Society Ap 2003; 97(8):1824-31.
- 27 – De Luca LA, Vespoli HMDL, Uemura G, Rodrigues JRP, Schmitt FC. Lesões proliferativas intraductais de risco (Lepis): a divisão em categorias descritivas deve substituir designações incorretas e possivelmente atenuar a polêmica sobre as diversas classificações. Rev Bras Mastologia 2002; 12(4):11-16.
-

8. *Anexas*

Anexo 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Fui devidamente esclarecida pelo Dr. Valter de Oliveira Filho que participarei de pesquisa para o estudo de “Distúrbios Nutricionais e Câncer de Mama: Deficiência de Zinco”.

Estou ciente de que minha participação é apenas, e tão somente realizando, além dos exames de rotina, as dosagens séricas de zinco.

Fui esclarecida que a utilização de resultados de exames que fizer no IBCC, nesta pesquisa, não usará qualquer dado que me identifique (nome, endereço ou número de documento).

Sendo assim, dou meu consentimento livre e esclarecido para que os dados apurados no questionário padrão sejam utilizados na pesquisa “Distúrbios Nutricionais e Câncer de Mama: Deficiência de Zinco”.

Paciente

Acompanhante

São Paulo,de.....de 200....

Anexo 2 – Ficha de acompanhamento individual

Número de ordem na pesquisa:..... Número de registro no Serviço de origem:....

Idade:.....

.....GestaçõesParaAbortamentosCesáreas

Idade primeiro parto:..... Menarca:.....

Tempo de amamentação de todos os filhos:.....

Antecedentes familiares de câncer de mama: Não ()

Sim ()

Parentesco.....

Antes () Após () menopausa

Mamografia: BI-RADS 3 () BI-RADS IV ()

Procedimento cirúrgico adotado:.....

Resultado de exame anátomo-patológico:

Benigno () Neoplasia intra-ductal ()

Dosagem sérica de Zinco:.....

Anexo 3 – Controle global casos controle

Registro	Ordem	Idade	Gesta	1º Filho	Menarca	TT amam.	Ant.fam.	BI-RADS	Cirurgia	AP	Zn(mcg/dl)
4006733	1	50	4	20	15	24 m	Não	IV	Setor	benigno	72
4000798	2	49	2	21	12	10 m	Não	IV	Setor	benigno	87
5001462	3	72	1	40	13	0	Não	IV	Setor	benigno	87
5004356	4	39	0	0	15	0	Não	IV	Setor	benigno	131
4002536	5	37	2	27	12	30m	Prima-pós	III	Setor	benigno	124
1003755	6	46	3	21	13	17m	Não	III	Setor	benigno	72
10170	7	42	2	21	12	6 m	Não	IV	Biópsia	benigno	99
7002596	8	50	1	31	13	10m	Tia-pós	III	Biópsia	benigno	83
6001051	9	44	2	20	13	6m	Não	III	Setor	benigno	74
80131507	10	56	4	20	12	0	Prima-pré	IV	Setor	benigno	79
6003898	11	54	2	27	15	4m	Não	IV	Setor	benigno	124
112255	12	65	2	18	15	2m	Não	III	Setor	benigno	91
6003579	13	49	4	16	12	16m	Não	IV	Setor	benigno	104
6003291	14	46	3	26	13	36m	Não	IV	Setor	benigno	89
6012795	15	49	9	19	13	30m	Não	III	Setor	benigno	93
5004980	16	36	0	0	13	0	Não	III	Biópsia	benigno	83
2002673	17	32	2	21	12	6m	Não	IV	Setor	benigno	90
2010433	18	56	2	33	12	8m	Tia-pós	III	Biópsia	benigno	85
98011268	19	50	3	20	12	9m	Não	III	Setor	benigno	106

Registro	Ordem	Idade	Gesta	1º Filho	Menarca	TT amam.	Ant.fam.	BI-RADS	Cirurgia	AP	Zn(mcg/dl)
7004064	20	53	1	18	12	0	Não	IV	Biópsia	benigno	110
5001903	21	46	2	21	12	17m	Não	III	Setor	benigno	90
107154	22	45	4	21	14	12m	Não	IV	Setor	benigno	85
6009714	23	53	4	25	10	40m	Não	IV	Setor	benigno	96
114090	24	44	2	18	11	1m	Tia-pré	IV	Biópsia	benigno	81
6013475	25	39	1	29	12	6m	Não	IV	Setor	benigno	102
6012928	26	41	1	16	11	20m	Avó-pós	IV	Setor	benigno	86
3917	27	58	1	36	12	12m	Não	III	Biópsia	benigno	113
6000707	28	57	3	25	12	6m	Não	IV	Setor	benigno	98

Anexo 4 – Controle global casos estudo

Registro	Ordem	Idade	Gesta	1º Filho	Menarca	TT amam.	Antec.fam.	BI-RADS	Cirurgia	AP	Zn(mcg/dl)
20112777	1	49	1	36	12	1 m	Tia-pós	IV	Quadrant.	Ca D. in situ	76
5004342	2	38	2	26	12	4 m	Não	III	Biópsia	Ca D. in situ	94
6000468	3	54	3	16	14	3 m	Não	III	Setor	Ca D. in situ	76
1008370	4	73	0	0	14	0	Não	IV	Setor	Ca D. in situ	70
6002433	5	69	2	18	13	12 m	Irmã pós	IV	Setor	Ca D. in situ	77
80135427	6	49	2	26	11	7 m	Não	IV	Set.+Mast	Ca D. in situ	97
109337	7	39	2	26	12	24 m	Não	IV	Setor	Ca D. in situ	90
6012446	8	52	2	36	15	24 m	Tia-pré	IV	Adenomast.	Ca D. in situ	110
5003597	9	47	1	21	13	6 m	Não	III	Setor	Ca D. in situ	92
6012651	10	38	5	17	13	24 m	Não	IV	Setor	Ca D. in situ	89
20004739	11	59	1	23	12	1 m	Prima-pré	IV	Setor	Ca D. in situ	87
6003433	12	45	2	25	12	5 m	Não	IV	Quadrant.	Ca D. in situ	100
6003648	13	44	1	0	11	0	Não	III	Setor	Ca D. in situ	85
4003933	14	52	2	18	12	8 m	Não	IV	Setor	Ca D. in situ	88
5006181	15	50	3	21	14	6 m	Mãe-pós	III	Setor +Ad	Ca D. in situ	94
6001197	16	45	2	29	12	15 m	Não	IV	Setor	Ca D. in situ	102
2008183	17	48	3	16	15	1m	Não	III	Setor	Ca D. in situ	94
5006181	18	48	3	21	12	18m	Mãe-pós	III	Setor+aden.	Ca D. in situ	99
6013388	19	47	2	20	12	12 m	Mãe+tia pós	IV	Setor+aden.	Ca D. in situ	77