



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ  
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE  
PROGRAMA DE MESTRADO EM CIÊNCIAS E SAÚDE**

**Parâmetros Bioquímicos Relativos ao Zinco em Mulheres  
com Câncer de Mama**

**CHRISTIANNE MARIA TINOCO VERAS**

**TERESINA**

**2009**

**CHRISTIANNE MARIA TINOCO VERAS**

**Parâmetros Bioquímicos Relativos ao Zinco em Mulheres  
com Câncer de Mama**

Dissertação apresentada ao Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Piauí para obtenção do título de Mestre em Ciências e Saúde.

Orientadora:

Prof<sup>a</sup> Dra Dilina do Nascimento Marreiro

Co-orientador:

Prof Dr. Benedito Borges da Silva

**Teresina**

**2009**

FICHA CATALOGRÁFICA

Serviço de Processamento Técnico da Universidade Federal do Piauí  
Biblioteca Comunitária Jornalista Carlos Castello Branco

V476i Veras, Christianne Maria Tinoco.  
Parâmetros bioquímicos relativos ao zinco em mulheres  
com câncer de mama [manuscrito] / Chistianne Maria Tinoco  
Veras. – 2009.

58 f.

Cópia de computador (printout).

Dissertação (Mestrado) – Programa de Mestrado em  
Ciências e Saúde. “Orientadora Profa Dra. Dilina do  
Nascimento Marreiro

1. Cancer de Mama - Zinco 2. Estado Nutricional. 3.  
Eritrócitos. 4. Plasma. I. Título.

CDD 618.19

**CHRISTIANNE MARIA TINOCO VERAS**

**Parâmetros Bioquímicos Relativos ao Zinco em Mulheres com  
Câncer de Mama**

Dissertação de Mestrado submetida ao programa de Mestrado em Ciências e Saúde, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Piauí para obtenção do título de Mestre em Ciências e Saúde.

**Aprovada em:**

Banca Examinadora:

---

Presidente - Prof<sup>a</sup> Dra. Dilina do Nascimento Marreiro (orientadora)

---

1º Examinador - Prof<sup>a</sup> Dra. Ana Maria Pita Lottenberg

---

2º Examinador – Prof. Dr. Sabas Carlos Vieira

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus pelo dom da vida, saúde e força durante os momentos difíceis, para seguir em frente.

Ao programa de Mestrado em Ciências e Saúde, pela oportunidade de aprimoramento dos conhecimentos.

À Professora Dra. Lídia Tolstenko, pelas palavras sinceras e seguras nas horas certas.

A Orientadora Professora Dra. Dilina do Nascimento Marreiro, pelo profissionalismo, competência e paciência ao orientar este trabalho.

Ao Co-orientador Prof. Dr. Benedito Borges da Silva, pela sua contribuição inestimável e por sempre ter acreditado em mim.

As mulheres que participaram desse estudo, apesar do momento difícil em que se encontravam, pela colaboração e disponibilidade nas várias etapas desse trabalho.

As mulheres do grupo controle pela disponibilidade e confiança durante as várias etapas dessa pesquisa.

Às alunas do Curso de Nutrição: Nina Rosa Mello Soares, Nara Adília Andrade Cavalcante, Fabiane Araújo Sampaio, Camila Guedes Borges de Araújo e em especial, à Mariana Séfora Bezerra Sousa, pela participação fundamental no desenvolvimento desse trabalho.

Às minhas queridas alunas Maria Isamel, Silvana e Ruanna Marlys pela amizade, apoio, incentivo e contribuição na triagem das pacientes.

À amiga Ludmila Tolstenko Nogueira que sempre acreditou e incentivou a minha participação no programa de Mestrado.

À Doutoranda Liliane Viana Pires e a Mestranda Artemizia Francisca de Sousa pela contribuição na tabulação dos dados e na discussão dos artigos científicos.

Aos médicos do Ambulatório de Ginecologia do Hospital Getúlio Vargas e em especial ao Dr. João de Deus, pela contribuição na triagem das pacientes.

Ao Professor Dr. José Machado Moita Neto, pela contribuição na análise e interpretação dos dados estatísticos.

Ao Laboratório de Nutrição e Minerais da Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo representado pela Professora Titular Sílvia Cozzolino, pela contribuição na determinação do zinco.

Aos funcionários de Serviços Gerais do Departamento de Nutrição da UFPI em especial a Dona Máisa, pela simpatia e presteza durante os trabalhos realizados no Laboratório de Nutrição Experimental.

Ao laboratório da MEDIMAGEM, representado pelo Bioquímico Francisco Erasmo de Oliveira, pela determinação do FSH.

À Faculdade Santo Agostinho, pela compreensão e apoio, durante as várias etapas desse trabalho, sempre flexibilizando a carga horária dos cursos em que leciono.

Aos meus pais, Maria das Graças, Cícero e Fernando (in memória), pelos ensinamentos simples e fortes que me transformaram em quem sou e pelo amor seguro de sempre.

Ao meu amado esposo, Augusto, pelas conversas, palavras sensatas, paciência e por tornar a minha vida mais fácil e bela.

Aos meus amados filhos, Dayra e Davi, pelas horas em que estive distante, pelos sorrisos e amor incondicionais, por eles e para eles, **tudo sempre**.

A todos que de alguma forma, doaram um pouco de si para que a conclusão desse trabalho se tornasse possível.

## RESUMO

VERAS, C.M.T. **Parâmetros Bioquímicos Relativos ao Zinco em Mulheres com Câncer de Mama.** 2009 Dissertação (mestrado)– Programa de Mestrado em Ciências e Saúde, Universidade Federal do Piauí, Teresina-PI.

**INTRODUÇÃO:** A deficiência de zinco está relacionada a danos e modificações oxidativas do DNA, o que pode favorecer o risco de câncer. Contudo, em pacientes com câncer, poder haver comprometimento do metabolismo do zinco com alteração na sua distribuição, favorecendo a carcinogênese. Portanto o presente trabalho teve como objetivo avaliar as concentrações plasmáticas e eritrocitárias de zinco em mulheres com câncer de mama. **MÉTODOS:** Estudo de natureza transversal, analítico, do tipo caso controle, envolvendo 55 mulheres pré-menopáusicas na faixa etária de 25 a 49 anos. As pacientes foram distribuídas em 2 grupos: controle (sem câncer de mama, n= 26) e estudo (com câncer de mama, n= 29). A análise das concentrações de zinco plasmático e eritrocitário foi realizada segundo o método de espectrofotometria de absorção atômica de chama  $\lambda=213,9$  nm. A avaliação da dieta foi determinada utilizando o registro alimentar de três dias e a análise pelo software NutWin versão 1.5. Para a análise das médias foi utilizado o teste t de Student ( $p<0.05$ ). **RESULTADOS:** A média das concentrações plasmáticas de zinco foi  $69,69 \pm 9,00$   $\mu\text{g Zn/dL}$  e  $65,93 \pm 12,44$   $\mu\text{g Zn/dL}$  nas pacientes casos (câncer) e controles, respectivamente ( $p=0,201$ ). A média das concentrações de zinco no eritrócito foi  $41,86 \pm 8,28$   $\mu\text{g Zn/gHb}$  e  $47,93 \pm 7,00$   $\mu\text{g Zn/gHb}$  nas pacientes casos e controles, respectivamente ( $p<0,05$ ). Ambos os grupos tinham concentração de zinco na dieta superior à recomendada. **CONCLUSÃO:** Os resultados do presente estudo indicam que mulheres pré-menopáusicas com câncer de mama apresentam menor concentração de zinco no compartimento eritrocitário e concentrações elevadas deste mineral na dieta.

**Palavras-Chave:** câncer de mama, zinco, estado nutricional, eritrócitos, plasma



## ABSTRACT

VERAS, C.M.T. **Parâmetros Bioquímicos Relativos ao Zinco em Mulheres com Câncer de Mama.** 2009 Dissertação (mestrado)– Programa de mestrado em Ciências e Saúde, Universidade Federal do Piauí, Teresina-PI.

**INTRODUCTION:** Zinc deficiency is related to DNA damage and oxidative modifications, which can increase the risk of cancer. However, in patients with cancer, zinc metabolism may be compromised, with changes in its distribution, making carcinogenesis more likely. **OBJECTIVE:** To evaluate the plasma and erythrocyte zinc concentrations in women with breast cancer. **METHODS:** A cross-sectional, controlled study was conducted with 55 premenopausal women with and without breast cancer, aged between 25 and 49 years. The patients were divided into two groups: Group A, without breast cancer (control, n=26) and Group B, with breast cancer (case, n=29). The analysis of the concentrations of plasma and erythrocyte zinc was carried out by the atomic absorption flame method  $\lambda=213.9$  nm. The diet assessment was carried out using a three-day diet record and analyzed using NutWin software, version 1.5. The Student's t test was used for the analysis of means ( $p<0.05$ ). **RESULTS:** The mean concentration of plasma zinc was  $69.69 \pm 9.00$   $\mu\text{g Zn / dL}$  and  $65.93 \pm 12.44$   $\mu\text{g Zn / dL}$  in the study (cancer) and control groups, respectively ( $p = 0.201$ ). The mean of zinc concentration in erythrocyte was  $41.86 \pm 8.28$   $\mu\text{g Zn / g Hb}$  and  $47.93 \pm 7.00$   $\mu\text{g Zn / g Hb}$  in the study and control groups, respectively ( $p < 0.05$ ). Both groups had a higher than recommended zinc concentration in their diet. **CONCLUSION:** The results of this study indicate that premenopausal women with breast cancer have a lower concentration of zinc in the erythrocytary compartment and high concentration of this mineral in their diet.

Key words: breast cancer, zinc, nutritional status, erythrocytes, plasma

## LISTA DE ABREVIATURAS

**DNA-** Ácido Desoxirribonucléico (Deoxyribonucleic Acid)

**RNA-** Ácido Ribonucléico (Ribonucleic Acid)

**IMC-** Índice de Massa Corpórea

**MT-** Metalotioneína

**IL-** Interleucina.

**CRIP-** Proteína Intestinal Rica em Cisteína

**EAR-** Estimated Average Requirement

**ZIP-** Zrt- and Irt-like proteins

**ZnT-** Zinc Transporter

## SUMÁRIO

1.0 INTRODUÇÃO .....	11
2.0 REVISÃO DA LITERATURA .....	13
2.1 Aspectos metabólicos e fisiológicos do zinco .....	13
2.2 Câncer de mama e zinco .....	18
3.0 OBJETIVOS .....	23
3.1 Objetivo Geral .....	23
3.2 Objetivos Específicos .....	23
4.0 CASUÍSTICA E MÉTODOS .....	24
4.1 Caracterização do Estudo e Protocolo Experimental .....	24
4.2 Avaliação Ponderal.....	25
4.2.1 Parâmetros antropométricos .....	25
4.3 Avaliação do consumo alimentar .....	26
4.4 Coleta de material biológico .....	26
4.5 Parâmetros Bioquímicos de determinação do Zinco .....	27
4.5.1 Controle de contaminação .....	27
4.5.2 Preparação dos reagentes .....	27
4.5.3 Separação dos componentes do sangue .....	27
4.5.4 Determinação do zinco no plasma .....	28
4.5.5 Determinação do zinco nos eritrócitos .....	28
4.6 Aspectos Éticos .....	30
4.7 Análise Estatística.....	30

5.0 RESULTADOS .....	32
5.1 Avaliação do estado nutricional.....	32
5.1.1 Antropometria .....	33
5.2 Avaliação do consumo alimentar .....	34
5.3 Parâmetros bioquímicos da avaliação de zinco no plasma e nos eritrócitos.	36
6.0 DISCUSSÃO .....	37
7.0 CONCLUSÕES .....	40
8.0 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	41
APÊNDICES .....	51
ANEXO .....	59



## 1.0 Introdução

Nas últimas décadas, estudos têm sido conduzidos na perspectiva de esclarecer a participação de micronutrientes em mecanismos antioxidantes e anticarcinogênicos no desenvolvimento do câncer. O zinco em particular, tem sido o elemento de maior interesse para a maioria dos pesquisadores. Esse mineral participa de processos bioquímicos, na defesa antioxidante, funciona como fator de transcrição e em atividades de enzimas envolvidas na síntese de DNA e RNA, e por isso parece ter efeito inibitório sobre o crescimento de células neoplásicas (MCCALL et al., 2000; WOOD, 2000; BARGELLINI et al., 2003; LOWE et al., 2009).

Estudos têm mostrado baixas concentrações de zinco no plasma de pacientes com neoplasias quando comparadas com indivíduos saudáveis (LIPMAN et al., 1987; MELLOW et al., 1993; POO et al., 1997). Por sua vez, Kuo et al. (2002) encontraram concentrações séricas de zinco significativamente mais baixas em pacientes com câncer de mama quando comparadas com o grupo controle e, também, sugeriram que o zinco plasmático poderia ser utilizado como um possível marcador prognóstico e terapêutico no câncer de mama. A propósito, alguns autores mostraram o efeito da suplementação com zinco na redução do estresse oxidativo e na melhora da resposta imune em pacientes com câncer (FREDERICO et al., 2001).

Consoante Oyama et al. (2003) as concentrações plasmáticas de zinco, cobre e selênio poderiam ser consideradas marcadores de relevância na avaliação do prognóstico de câncer, pois requerem uma análise simples e de custo mais baixo, em relação à determinação da atividade de suas respectivas enzimas. Por sua vez, a metalotioneína, proteína de baixo peso molecular, que resulta da ligação da tioneína com o zinco, ferro ou cádmio, tem sido revelada como um biomarcador de carcinomas pouco diferenciados e mais agressivos da mama (FRESNO et al., 1993).

A associação da concentração de zinco no plasma com o risco do câncer, foi também avaliada por Gupta et al. (1993), e mais recentemente por Adzersen (2003). Estes estudos mostraram a existência de associações inversas significativas entre o

zinco plasmático e dietético com o risco do câncer de mama, o que pode ser importante no desenvolvimento de estratégias de prevenção da doença. Alguns pesquisadores também têm sugerido a análise da concentração de zinco no compartimento plasmático como um marcador para resposta terapêutica e prognóstica (OYAMA et al., 1994; DOERR et al., 1997; KOPANSKI et al., 2001; OYAMA et al., 2003). Contudo, para alguns autores a análise da concentração de zinco do compartimento eritrocitário é mais precisa (GIBSON, 1990).

O mecanismo pelo qual o zinco influencia a carcinogênese é controverso. Na presença de tumores pode haver uma alteração na distribuição do zinco comprometendo a sua função. A redução da concentração de zinco em compartimento plasmático ou eritrocitário parece ser decorrente do aumento da expressão de genes codificantes de proteínas transportadoras de zinco, que promovem o transporte deste mineral dos compartimentos sanguíneos para os tecidos tumorais (KAGARA et al., 2007; TAYLOR et al., 2008). Portanto, a concentração de zinco pode ser importante como marcador prognóstico e terapêutico em pacientes com câncer de mama, o que nos levou à concepção do presente estudo.

## 2.0 Revisão da Literatura

### 2.1. Zinco

#### ✓ Aspectos Metabólicos e Fisiológicos

O zinco é o segundo mineral mais encontrado no organismo, estando presente em todos os líquidos e tecidos. Um adulto com 70 kg contém cerca de 2,3g de zinco, sendo este encontrado em maiores concentrações no fígado, rins, ossos, retina, próstata e nos músculos (CORDOVA; ALVAREZ-MON, 1995; MCCALL et al., 2000).

Embora os fluidos extracelulares representem o compartimento corporal de zinco mais importante para o metabolismo, menos de 0,5% do seu conteúdo total no organismo encontra-se no sangue, dos quais 80% estão presentes nos eritrócitos e aproximadamente 16% no plasma (COUSINS; HEMPE, 1990; MAFRA; COZZOLINO, 2004). A concentração plasmática normal de zinco é de aproximadamente 100µg/dL, correspondendo a 0,1% do conteúdo corporal, sendo esta regulada pelo controle homeostático. Este mineral está ligado, principalmente à albumina, α<sub>2</sub>- macroglobulina e aminoácidos, especialmente à histidina e cisteína (BROWN, 1998; KING et al., 2000; HAMBIDGE, 2003).

O íon zinco (Zn<sup>2+</sup>) é estável, pois aceita um par de elétrons, apesar de não participar de reações de óxido-redução, pois é composto de uma camada “d” completa, mas atua como ácido de Lewis para aceitar um par de elétrons, fazendo com que o mesmo seja um íon estável (MCCALL et al., 2000). O termo dedos de zinco, ou *zinc fingers* é amplamente utilizado para identificar qualquer estrutura compacta que é estabilizada por íons de zinco, proteínas onde o zinco desempenha apenas papel estrutural. Estas proteínas estão envolvidas nos processos de replicação e reparo,



transcrição e translação, metabolismo, sinalização, proliferação celular e apoptose (FERNANDES & MAFRA, 2005).

O metabolismo do zinco começou a ser esclarecido por Raulin em 1869, quando demonstrou a sua importância para *Aspergillus niger*. Em 1960, O'Dell mostrou que este mineral era essencial para crianças, e que a sua deficiência poderia causar alterações do sistema imune, danos oxidativos, falta de apetite, problemas neuropsicológicos e de pele (KAGARA et al., 2007).

Com relação à absorção do zinco, a sua captação na superfície da borda em escova, ocorre por meio de mecanismos de transporte: processo mediado por transportadores e por difusão simples, que varia em sua importância, conforme a concentração desse mineral presente na dieta. O mecanismo mediado por carreador predomina em situação de baixa concentração de zinco na dieta, enquanto que a absorção por difusão simples é predominante quando a concentração desse mineral é elevada (GEISLER, 2005; MARQUES & MARREIRO, 2006).

Dentro das células intestinais, o zinco liga-se a metalotioneína (MT), proteína responsável pela regulação homeostática de sua absorção. Essa proteína contém 60 a 68 aminoácidos, dos quais 20 são cisteínas, os 7 átomos de zinco presentes estão ligados nas moléculas de cisteínas (MARET, 2000). Essa proteína tem propriedades antioxidantes em condições como a exposição à radiações, drogas e metais pesados, inibindo a propagação de radicais livres por meio de ligações seletivas de íons de metais pró-oxidantes como o ferro e o cobre e dos potencialmente tóxicos, como o mercúrio e o cádmio. Provavelmente, em situações de estresse oxidativo, a metalotioneína libera o zinco ligado à sua molécula (KOURY & DONANGELO, 2003; ZOWCZAK et al., 2001; TAPIEIRO & TEW, 2003).

A CRIP (proteína intestinal rica em cisteína) é outra proteína que também participa da absorção do zinco, está presente na mucosa intestinal e se liga ao zinco na função de carreador intracelular, aumentando a velocidade de sua absorção.

Atualmente, duas famílias de genes que participam do transporte de zinco têm sido identificadas: SLC30A e SLC39A, sendo conhecidas como transportadores ZnT e Zip, respectivamente. As proteínas da família Zip transportam o zinco extracelular ou

de vesículas intracelulares, para o citoplasma e as da família ZnT controlam a rota contrária deste transporte (COUSINS et al., 2006; DEVIRGILIIS et al., 2007).

Os transportadores que facilitam a passagem do zinco para a mucosa intestinal são: ZnT-1, presente nos rins, regulado pelo consumo de zinco; ZnT-2, responsável pela captação de zinco no intestino, rins e testículos; ZnT-3, vesículas neuronais e testículos e o ZnT-4 nos neurônios e glândulas mamárias (PALMITER & HUANG, 2004; TAYLOR et al., 2007).

Após absorção, o zinco é liberado pela célula intestinal, passa para os capilares mesentéricos e é transportado no sangue portal, sendo captado pelo fígado e subsequentemente distribuído para os demais tecidos. Já a excreção do zinco, ocorre por meio dos rins, da pele e pelo intestino (VALLEE & FALCHUK, 1993; SALGUEIRO et al., 2000).

A homeostase do zinco é mantida por mecanismos de absorção e excreção pelo trato gastrointestinal. Em humanos, o excesso ou a falta desse mineral são compensados em curto prazo, já quando a sua ingestão é reduzida por um longo período, podem ocorrer sinais de deficiência no organismo (KING, 2000).

No que se refere aos aspectos fisiológicos, o zinco tem papel fundamental em diversas funções bioquímicas, participando da estrutura de várias enzimas e de proteínas, envolvidos nos processos do crescimento e desenvolvimento em crianças, sistema imune, capacidade cognitiva, transcrição genética, divisão e morte celular, estabilização da estrutura de membrana e componentes das células, possui ação catalítica e estrutural, e participa do metabolismo das proteínas, carboidratos, lipídeos e ácidos nucleicos (VALLEE & AULD, 1990; MEMON, 2007; FRANKLIN & COSTELLO, 2009; NICOLA et al., 2009).

O zinco também é cofator da timulina, hormônio tímico que atua na diferenciação de células "T" imaturas e na função de células periféricas, além disso, induz a proliferação de linfócitos T CD8+ em conjunto com a interleucina-2 (IL). A redução da atividade da timulina parece ser um marcador da deficiência de zinco. Já a proliferação de células "T" diminui em resposta à deficiência de zinco (PRASAD, 1988; BAUM et al., 2000).

Quanto à deficiência de zinco, a inibição do crescimento e desenvolvimento é um sinal importante, pois esse mineral, além de influenciar no processo de divisão celular diretamente na síntese do DNA, também atua na regulação hormonal na divisão das células. Além disso, outros eventos decorrentes da sua deficiência podem surgir, tais como: disfunção imune, alterações cognitivas, no paladar e xerostomia (MIN LI, et al., 2007; NICOLA et al., 2009).

Na deficiência de zinco, as células ficam mais sensíveis a elementos tóxicos, aumentando as taxas de apoptose, principalmente em tecidos de maior taxa mitótica, sugerindo que a atrofia de alguns tecidos seja devido não somente a diminuição da taxa de mitoses, mas também ao aumento da taxa de apoptose celular (MACDONALD, 2000; TRUONG et al., 2000; PRASAD et al., 2004).

Os valores diários recomendados de zinco para a população saudável são de 6mg/dia para mulheres e 8mg/dia para homens (INSTITUTE OF MEDICINE, 2001). Os alimentos que contém esse nutriente são: clara de ovo, frango, ostras, mariscos, carnes vermelhas, fígado, miúdos e ovos; são consideradas as melhores fontes de zinco. Nozes e leguminosas são fontes relativamente boas de zinco. O consumo de zinco é influenciado pela fonte protéica da dieta, assim, dietas constituídas de ovos, leite, frango e peixe, têm menor razão zinco proteína, do que aquelas de mariscos, ostras e carnes vermelhas (SANDSTRÖM, 1997; HUNT, 2003; GEISLER, 2005).

O zinco na dieta está associado a outros fatores que podem promover ou dificultar sua absorção, que ocorre em todo o intestino delgado. A presença de aminoácidos como a cisteína e a histidina, melhoram sua biodisponibilidade. Por outro lado, o fitato presente nos alimentos (farelos, cereais de grãos integrais e leguminosas) dificulta essa disponibilidade. Esses compostos possuem carga negativa, que mantém um alto potencial de ligação estável com cátions, tais como o zinco (ZHOU & ERDMAN, 1995; LÖNNERDAL, 2000; HUNT, 2003)

Outros fatores também podem influenciar a captação e o transporte celular de zinco, quais sejam: fatores dietéticos, como a forma química do elemento na dieta de alimentos como fibras, taninos e cafeína, presença de ligantes antagonistas (taninos, polifenóis, oxalatos e fitatos), presença de ligantes facilitadores (aminoácidos, ácidos

orgânicos), fatores genéticos, que influenciam a absorção, e ainda os fatores sistêmicos, entre eles o estado de anabolismo ou catabolismo, alterações endócrinas, função hepática, função renal, estresse e infecções (AGGET & COMERFORD, 1995 MARQUES & MARREIRO, 2006).

Outros fatores que podem influenciar a captação e o transporte celular de zinco são mostrados a seguir:

Fatores que influenciam a captação e o transporte celular de zinco

---

### **Dietéticos**

Forma química do elemento na dieta

Presença de ligantes antagonistas: taninos, polifenóis, oxalatos e fitatos

Presença de ligantes facilitadores: aminoácidos, ácidos orgânicos

Conteúdo de minerais (Fe e Cu)

### **Lúmen Intestinal**

pH

Eficiência da hidrólise dos nutrientes

### **Mucosa intestinal**

Fatores genéticos, prejuízos na absorção

Mudanças na estrutura e função da mucosa

Álcool e drogas

### **Fatores sistêmicos**

Estado de anabolismo aumentado: crescimento, gestação e lactação

Estados que sucedem o catabolismo

Influências endócrinas

Função hepática e renal

Infecção e estresse

---

Fonte: Adaptada de Aggett e Comerford (1995)

Nas últimas décadas, diversas pesquisas têm sido conduzidas visando verificar o consumo alimentar e identificar marcadores bioquímicos de avaliação do estado nutricional relativos ao zinco (ANDREE et al., 2004). Até os dias atuais, a literatura não traz um método biológico específico, sensível e prático que evidencie a situação nutricional do mineral. Deste modo, torna-se freqüente a associação de vários índices: medidas do consumo alimentar, concentrações de zinco plasmático, eritrocitário, urinário e análise da atividade de metaloenzimas (WOOD, 2000).

Com relação ao plasma, este componente sanguíneo apresenta uma dinâmica rápida, que o mantém sob controle homeostático, e fatores como estresse, infecção, catabolismo, hormônios e ingestão alimentar estão envolvidos nas flutuações de zinco nesse compartimento celular (BROWN, 1998; KING et al., 2000; HAMBIDGE, 2003).

Diferente do plasma, o zinco eritrocitário é um índice que reflete alterações a médio e em longo prazo nos estoques de zinco no organismo, devido à meia – vida longa (120 dias) dos eritrócitos (GIBSON, 1990; SANTOS et al., 2005 ). De acordo com WOOD (2000), não existe um método acurado, sensível e universalmente aceito para a avaliação do estado nutricional do zinco que seja capaz de ampliar o limitado entendimento das possíveis associações entre este oligoelemento e as doenças crônicas. Segundo o autor, o crescente avanço técnico nas investigações do genoma e proteoma, podem ser úteis para o conhecimento da homeostase celular do zinco, contribuindo com novos marcadores para a avaliação do mineral.

## **2.2 Câncer de Mama e Zinco**

O câncer de mama representa mundialmente a segunda forma mais comum de câncer, com estimativa anual de mais de 400 mil mortes (GLOBOCAN, 2002). As taxas de incidência desde 1990, de acordo com GLOBOCAN (2002) têm aumentado 0,5% anualmente, sendo esperados, para o ano de 2010, 1,4 milhões de novos casos de neoplasia mamária. É considerada a neoplasia feminina mais comum e apresenta-se em grande escala nos países desenvolvidos. No Brasil, o câncer de mama é a principal

causa de morte entre as mulheres (INCA, 2007).

A incidência de morbidade e mortalidade por câncer de mama aumenta progressivamente e investimentos tecnológicos em programas estruturados para a detecção precoce desta neoplasia e a implementação de um sistema nacional de informações constituem estratégias importantes no sentido de reverter esse cenário no Brasil (INCA, 2007).

A etiologia do câncer de mama é multifatorial e envolve um desequilíbrio entre fatores genéticos, dietéticos, hormonais e reprodutivos. Os mecanismos envolvidos na gênese dessa doença ainda não estão totalmente esclarecidos, no entanto sabe-se que existe uma interação entre os fatores ambientais e genéticos (TAVASSOLI, 1992; PETO, 2001).

Quanto aos fatores genéticos, a literatura descreve a participação de genes na multiplicação celular. Os genes proto-oncogenese, que quando mutado favorece o crescimento descontrolado das células, e os genes supressores de tumor, que controlam a multiplicação celular. Sendo, portanto de grande importância a manutenção do equilíbrio entre os mesmos (VIDEIRA et al., 2002).

Dentre os fatores ambientais, a dieta é considerada importante, pois alguns compostos presentes nos alimentos participam tanto da promoção ou iniciação do processo da carcinogênese, quanto na prevenção dessa doença. A propósito, dietas ricas em frutas e hortaliças parecem estar ligadas a baixas taxas de incidência de câncer, devido à presença de componentes nesses alimentos que possuem função antioxidante e anticarcinogênica (FERNANDES & MAFRA, 2005).

Na perspectiva de identificar a participação de nutrientes na carcinogênese, diversos estudos têm investigado a contribuição de minerais nesse processo. Estes elementos, responsáveis por funções biológicas, podem apresentar-se em diferentes concentrações em tecidos normais e neoplásicos, o que pode favorecer alterações histopatológicas dos tecidos. Assim, a determinação desses nutrientes em tecidos neoplásicos, apresenta uma nova área de interesse de investigação, pela possibilidade de oferecer informações diagnósticas, e talvez melhorando o prognóstico dos pacientes (SILVA, 2007).

O zinco em particular, participa de reações bioquímicas e atua como fator de transcrição na defesa antioxidante e no reparo do DNA (BARGELLINI, 2003). O metabolismo deste mineral tem sido bastante investigado na carcinogênese. No estudo realizado por Chakravarty et al. (1986), foram analisadas as concentrações séricas de zinco em pacientes com tumores de mama tendo sido verificado baixas concentrações séricas desse mineral.

De forma semelhante, Sharma (1994) avaliou o estado nutricional relativo aos minerais em mulheres com câncer de mama na fase inicial da doença e comparou com um grupo controle. Nesse estudo, foi encontrado hipozincemia nas pacientes com câncer de mama, sendo que após a terapia medicamentosa para o tratamento do câncer, os valores de zinco foram normalizados.

Huang et al. (1999) investigaram a existência de associação entre estresse oxidativo e as concentrações de elementos traço no soro de pacientes com câncer de mama em comparação ao grupo controle. Esses autores observaram concentrações adequadas de zinco e ferro. Nesse mesmo estudo, foram verificadas alterações nas concentrações de cobre e selênio. A conclusão dos autores foi de que o aumento do estresse oxidativo em pacientes com câncer de mama poderia ser decorrente de alterações nas concentrações de alguns elementos traço.

No estudo realizado por Memon et al. (2007) foram analisadas as concentrações de zinco no soro, eritrócitos e no cabelo de pacientes com câncer de mama ou de ovário. Os autores encontraram reduzidas concentrações de zinco nos compartimentos avaliados. Além disso, nesse estudo também foi verificada uma associação entre as concentrações de zinco e diferentes tipos de câncer (ovário e mama) em mulheres.

Tendo em vista a relevância da contribuição que pode ter o zinco no câncer de mama, alguns pesquisadores têm buscado o entendimento do metabolismo desse mineral nessas pacientes. Dessa forma, recentemente têm sido determinadas proteínas que atuam como transportadores de zinco, na perspectiva de esclarecer o comportamento metabólico desse mineral na carcinogênese (KAGARA et al., 2007).

Em um estudo realizado por Kagara et al. (2007), utilizando amostras de tecido neoplásico de pacientes com câncer de mama, foi investigado o transportador de zinco

(Zip10) e o seu envolvimento no comportamento invasivo das células no câncer de mama. Segundo estes autores, o Zip10 pode estar significativamente associado com a metástase de câncer de mama para os linfonodos. Estes resultados mostraram que o zinco, bem como o seu transportador Zip10, pode desempenhar um papel essencial na metastatização do câncer da mama. Sugerindo ser o mesmo um possível marcador para o fenótipo do câncer de mama metastático e alvo promissor de novas estratégias terapêuticas (KAGARA et al., 2007; LOUIS & COUSINS, 2009).

Ainda em 1986, Chakravarty et al. (1986), verificaram que a concentração de zinco em amostras de tecidos de câncer de mama é superior quando comparado ao tecido normal.

Recentemente Farquharson et al., (2009), avaliaram a distribuição do zinco em 59 amostras de carcinoma ductal invasivo de mama, comparando tumores: receptor de estrógeno positivo e negativo. Os autores verificaram maiores concentrações de zinco nos tecidos tumorais de pacientes com tumor receptor de estrógeno positivo.

Um aspecto importante amplamente estudado em relação ao envolvimento do zinco e o câncer de mama, diz respeito à participação desse elemento na indução da apoptose. Neste contexto, tem sido demonstrado que o efeito do zinco na regulação desse evento parece estar relacionado às células malignas específicas. Já foi observado que o zinco atua tanto na indução da apoptose em câncer de mama, quanto na homeostase de células cancerígenas, o que reforça a importância do conhecimento a cerca das concentrações fisiológicas, a sua distribuição nos compartimentos e as condições experimentais em que são investigados os efeitos desse mineral (FRAKER et al., 2000; OSTRAKHOVITCH & CHERIAN, 2005; RENTY et al., 2009).

Nesse sentido, vale destacar que tanto a proliferação celular, quanto a apoptose, são aspectos importantes no crescimento de tecidos normais e a interação entre esses eventos determina a dinâmica do crescimento tissular (KRAJEWSKI et al., 1997; DOWSETT et al., 1999). A apoptose é um mecanismo biológico regulado e necessário para remover células supérfluas, mutantes ou moderadamente prejudicadas, sendo considerada fundamental na fisiopatologia do câncer (DOWSETT et al., 1999).



Franklin & Costello (2009), destacaram a importância do metabolismo do zinco, com ênfase nas concentrações fisiológicas, na sua distribuição no organismo e ainda, nas condições experimentais em que são conduzidas as investigações sobre o efeito desse mineral. Na opinião dos autores, o zinco exerce efeito sistêmico e direto sobre as células malignas. Com relação ao primeiro, parece estar relacionado ao sistema imune que pode influenciar o desenvolvimento e progressão do câncer. Já os efeitos diretos, estão relacionados à transformação de células normais em células malignas e na progressão dessas células.

No que diz respeito aos efeitos celulares diretos do zinco, é possível identificar aproximadamente quatro eventos importantes no desenvolvimento e na progressão de células malignas, a saber: alterações da expressão gênica por meio de efeitos diretos sobre os genes ou fatores de transcrição, alterações no metabolismo celular, na migração celular e mecanismos de invasão, como em alterações na proliferação celular e apoptose (FRANKLIN & COSTELLO, 2009).

A deficiência de zinco pode contribuir para danos e modificações oxidativas do DNA, o que favorece o risco de câncer (HUANG, 1999; FERNANDES & MAFRA, 2005). Estudos epidemiológicos sugerem que a deficiência de zinco pode estar associada a um aumento no risco de câncer de mama. Nesse aspecto, estudos têm sido conduzidos para avaliar o efeito da suplementação desse oligoelemento nesses pacientes. Os resultados mostraram a existência de associação entre a suplementação com zinco, a redução do estresse oxidativo e a melhora na função imune, o que sugere a participação desse mineral em mecanismos envolvidos na prevenção do câncer (FREDERICO et al., 2001; PRASAD, 2002).

Considerando a complexidade dos fatores envolvidos na etiologia e na fisiopatologia da carcinogênese, e ainda a possível participação do zinco nesse aspecto, como um provável marcador e alvo promissor de novas estratégias de prevenção do câncer mamário, foi o que motivou a realização dessa pesquisa.

### **3.0 Objetivos**

#### **3.1 Objetivo Geral**

Avaliar parâmetros bioquímicos relativos ao zinco em pacientes com câncer de mama

#### **3.2 Objetivos Específicos**

- ✓ Verificar a adequação da dieta em relação à macronutrientes e zinco.
- ✓ Determinar as concentrações plasmáticas e eritrocitárias de zinco em pacientes com câncer de mama e comparar com o grupo controle.

## **4.0 Casuística e Métodos**

### **4.1 Caracterização do estudo e protocolo experimental**

Estudo de natureza transversal, analítico, do tipo caso controle, envolvendo 55 mulheres pré-menopáusicas na faixa etária de 25 a 49 anos. As pacientes foram distribuídas em 2 grupos: controle (sem câncer de mama, n= 26) e estudo (com câncer de mama, n= 29). As mulheres com câncer de mama foram recrutadas no Setor de Mastologia da Clínica Ginecológica do Hospital Getúlio Vargas (HGV).

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí (ANEXO A) e todas as pacientes assinaram termo de consentimento informado previamente ao início do estudo (APÊNDICE C). Foram excluídas as pacientes com níveis séricos de FSH > 30 µg/mL e as portadoras de câncer de mama com história de tratamento prévio para a doença. Também foram excluídas as pacientes em uso de medicamentos e suplementos vitamínicos/minerais e portadoras de doenças agudas ou crônicas que pudessem interferir no metabolismo normal do zinco.

A amostra do estudo foi definida em função dos critérios de seleção e do número de casos de câncer de mama ocorridos anualmente na cidade de Teresina/PI. O grupo controle foi constituído por mulheres voluntárias, pré-menopáusicas, saudáveis, com características semelhantes às pacientes do grupo estudo, que foram recrutadas na Clínica Ginecológica do Hospital Getúlio Vargas, onde faziam exames de rotina.

Paralelamente, foram agendadas as datas para a realização de uma coleta de sangue para a avaliação do zinco plasmático e eritrocitário e levantamento do consumo alimentar.

Etapas das atividades realizadas com as participantes do estudo (FIGURA 01)

- a) Entrevista com as pacientes
- b) Procedimentos éticos, consentimento esclarecido
- c) Entrega de formulário para registro alimentar
- d) Obtenção das amostras de sangue

## **4.2 Avaliação Ponderal**

### **4.2.1 Parâmetros antropométricos**

- **Peso-(Kg) e Altura- (m)**

O peso corporal das pacientes foi determinado com a utilização de uma balança digital Filizola<sup>®</sup>, com capacidade máxima de 150 Kg com graduações de 100 em 100 gramas, estando as participantes da pesquisa descalças e vestidas com roupas leves. A altura foi medida em antropômetro de pé, graduado em centímetro e com barra de madeira vertical e fixa, com esquadro móvel, para posicionamento sobre a cabeça da paciente, estando descalços com os pés unidos, em posição ereta, olhando para a frente (NOLASCO,1995).

- **Índice de massa corpórea (IMC)**

O estado nutricional foi classificado a partir da distribuição do índice de massa corpórea (IMC) adequado para mulheres adultas, segundo as recomendações da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2000).

$$\text{IMC (kg/m}^2\text{)} = \frac{\text{Peso atual (kg)}}{[\text{Altura (m}^2\text{)}]}$$

### 4.3 Avaliação do consumo alimentar

A avaliação do consumo alimentar foi realizada por meio de um inquérito alimentar de acordo com a técnica de registro alimentar durante três dias, compreendendo dois dias da semana e um dia do final de semana (APÊNDICE B). No momento da entrega dos formulários às participantes do estudo foram dadas orientações quanto à forma correta de anotar os alimentos, discriminando o tipo de refeição, preparações, proporcionamento, medidas caseiras, quantidades e horários em que seriam consumidas (APÊNDICE B). Esta metodologia foi escolhida devido à possibilidade de abranger, a curto prazo, a variabilidade de alimentos consumidos por um grupo de indivíduos (BASLOTIS et al., 1987).

Os inquéritos alimentares foram analisados pelo programa computadorizado *NutWin* versão 1.5 do Departamento de Informática em Saúde da Universidade Federal de São Paulo (ANCÃO, 2002). Os alimentos não encontrados no programa foram incluídos na determinação da composição de nutrientes, tomando-se por base a Tabela Brasileira de Composição de alimentos (TACO, 2006).

Para verificar a adequação da concentração de zinco presente nas dietas consumidas pelas participantes do estudo, foi utilizada a *Estimated Average Requirement* (EAR), contida nas DRIs (INSTITUTE OF MEDICINE, 2001).

### 4.4 Coleta de Material Biológico

Amostras de 12mL de sangue foram retiradas no período da manhã, 7:30 às 9:00 horas, estando as pacientes em no mínimo 12 horas de jejum. O sangue foi coletado com seringas plásticas descartáveis e agulhas de aço inoxidável, estéreis e

descartáveis, sendo a seguir colocado em tubos distintos: (1) tubo de vidro contendo citrato de sódio a 30% como anticoagulante (10 µg/mL de sangue) para análise de zinco e (2) tubo de vidro sem anticoagulante para verificar a concentração de FSH.

#### **4.5 Parâmetros bioquímicos de determinação de zinco**

##### **4.5.1 Controle de Contaminação**

Toda vidraria e recipientes plásticos utilizados para análises de zinco foram cuidadosamente desmineralizados em banho de ácido nítrico a 30%, no mínimo por 12 horas, enxaguados em água desmineralizada, assim minimizando assim a contaminação por minerais (INSTITUTO ADOLFO LUTZ, 1985).

##### **4.5.2 Preparação dos Reagentes**

A água utilizada para o preparo das soluções e para diluição das amostras estava livre de íons e foi processada pelo MILLIQ<sup>®</sup> Water System (Continental Water System Corp. EL Paso, Texas).

##### **4.5.3 Separação dos Componentes do Sangue**

###### **✓ Plasma**

O plasma foi separado do sangue total por centrifugação a 3000 x g durante 15 minutos a 4°C (centrífuga SIGMA 2K15). Foi extraído com pipeta automática, acondicionado em tubos “ependorfs” de polipropileno previamente desmineralizados, sendo a seguir conservados a -20° C para análises posteriores.

###### **✓ Eritrócitos**

Para a separação do eritrócito e subsequente determinação de zinco, foi utilizado o

método de Whitehouse et al. (1982). A massa eritrocitária obtida do sangue total foi lavada três vezes com 5mL de solução salina a 0,9%, homogeneizada lentamente por inversão e centrifugada a 10000 x g por 10 minutos (SORVALL® RC-SB) a 4° C, sendo o sobrenadante descartado. Após a última centrifugação, a solução salina foi aspirada e a massa de eritrócitos cuidadosamente extraída com micropipeta, colocada em tubos “eppendorfs” desmineralizados, e acondicionada à -20°C, para análises do zinco.

#### **4.5.4 Determinação de zinco no plasma**

A determinação da concentração do zinco no plasma foi realizada por espectrofotometria de absorção atômica, segundo método proposto por Rodriguez et al. (1989). Duas alíquotas de cada amostra de plasma foram separadas, diluindo-se em água Milli-Q® na proporção de 1:4 e aspirada diretamente na chama do aparelho. Como padrão, foi utilizado o Tritizol® (MERCK), preparado por diluição em água MILLIQ® com glicerol a 3%, nas concentrações de 0,1; 0,2; 0,3; 0,5 e 1,0µg/mL. Os resultados calculados a partir das absorbâncias obtidas foram expressos em µg/dL, representando a média das concentrações das amostras preparadas em duplicatas.

#### **4.5.5 Determinação de zinco nos eritrócitos**

A determinação da concentração do zinco no eritrócito foi realizada por espectrofotometria de absorção atômica (Whitehouse et al. 1982) seguindo a padronização de metodologia feita por Cordeiro (1994), na qual se constatou um nível de precisão desejável nas análises e não interferência de matriz neste tipo de material biológico.

Uma alíquota de 500µL de massa de eritrócito foi diluída 40 vezes em água Milli-Q® Esta diluição foi feita em duas etapas chamadas *lisado* 1 e 2, correspondentes

respectivamente, a uma primeira diluição da alíquota de 500 $\mu$ L na proporção de 1:4; e a uma segunda diluição na qual foram pipetados em triplicata 200 $\mu$ L do lisado 1 e diluídos novamente na proporção de 1:10. Após homogeneização, as amostras do *lisado 2* foram aspiradas diretamente no espectrofotômetro de absorção atômica. Como padrão foi utilizado o Tritizol<sup>®</sup> (MERCK), preparado por diluição em água Milli Q<sup>®</sup>, nas concentrações de 0,1; 0,2; 0,3; 0,5 e 1,0 $\mu$ g/mL.

Para expressar os resultados de zinco/massa de hemoglobina foi determinada paralelamente a concentração de hemoglobina no *lisado 1*, e feitos os ajustes das diluições no cálculo final das análises. Uma alíquota de 20  $\mu$ L deste *lisado* foi diluída em 5 mL de solução de Drabkin para determinação pelo método da cianometahemoglobina (VAN ASSENDELFT, 1972).

O equipamento utilizado para leitura da hemoglobina foi um espectrofotômetro Sento 700-S em comprimento de onda de 540nm. Os resultados foram expressos em  $\mu$ g/g Hb.



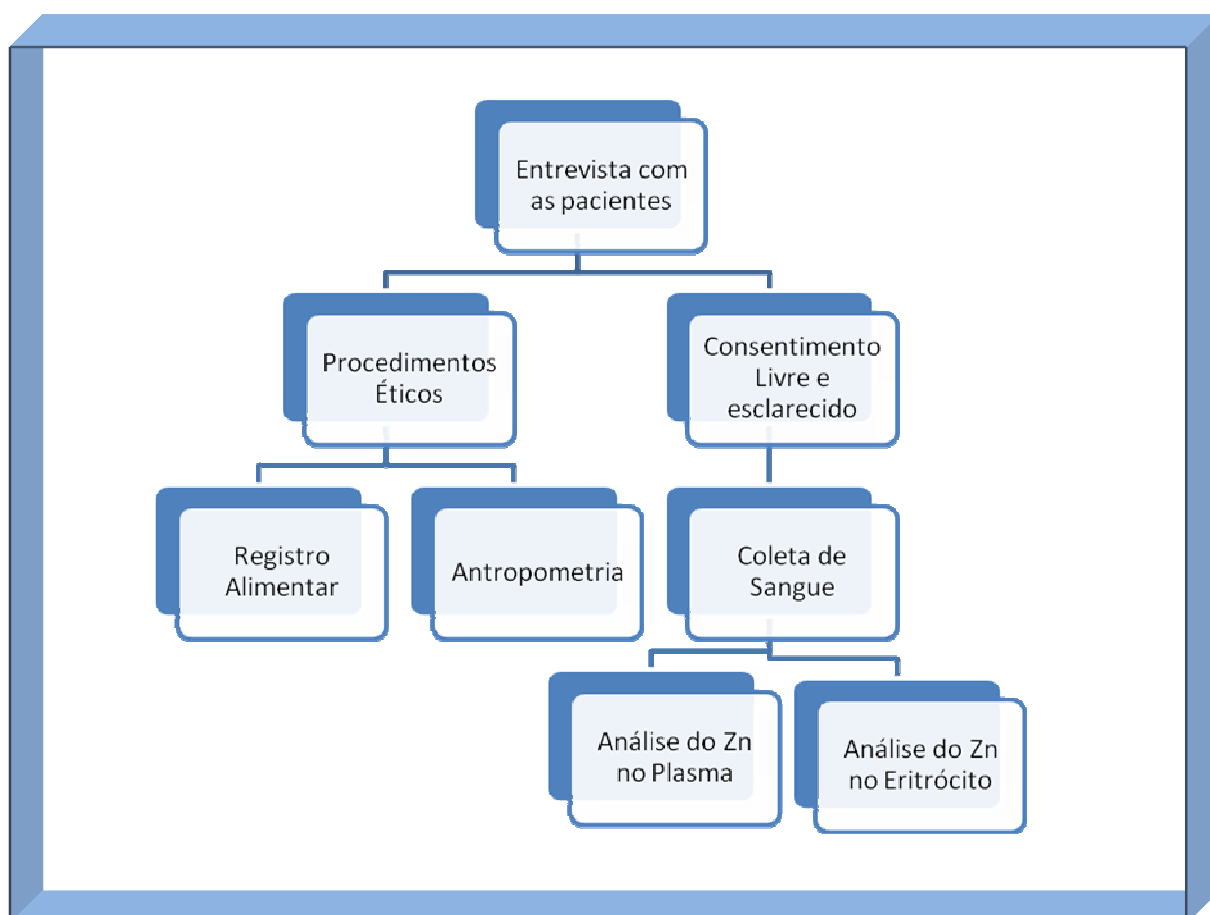
#### **4.6 Aspectos Éticos**

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí e do Hospital Getúlio Vargas. Parecer N° 11/08, CAAE N°.: 0011.045.000-08 (ANEXO A). Foi solicitado o consentimento do diretor da Instituição a ser realizada a pesquisa, e aos participantes do estudo, o Consentimento Livre e Esclarecido, após os mesmos terem recebido informações detalhadas sobre a natureza da investigação (APÊNDICES C e D), obedecendo as normas do Conselho Nacional de Pesquisa, contidas nas Resoluções 196/96, 251/97 e 301/2000.

#### **4.7 Análise Estatística**

Foi realizada uma análise descritiva unidimensional das variáveis observadas nos grupos em estudo. Os dados foram trabalhados nos programas estatísticos S-PLUS V. 3.2. Release, no minitab for Windows Release 11.0 for Windows 9.0., Sendo realizado o teste t de Student para comparação das variáveis estudadas com  $p < 0,05$  (VIEIRA, 2004).

**Figura 01-** Fluxograma das atividades que foram desenvolvidas durante a pesquisa.



## 5.0 RESULTADOS

### 5.1 Avaliação do estado nutricional

#### 5.1.1 Antropometria

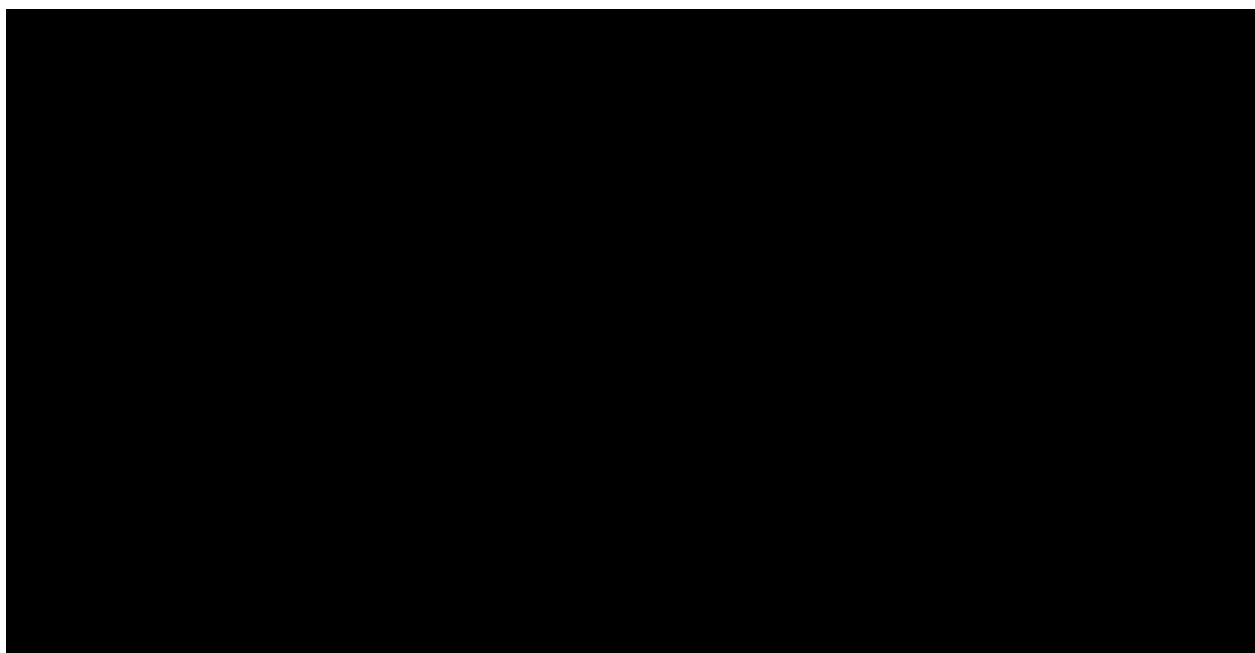
Os resultados referentes aos parâmetros antropométricos utilizados na avaliação do estado nutricional encontram-se na **TABELA 01**. Foram encontradas diferenças significativas apenas em relação à estatura ( $p < 0,05$ ).

**TABELA 01:** Valores médios e desvios padrão do peso, altura e índice de massa corpórea das pacientes com câncer de mama e do grupo controle.

Parâmetros	Grupo Experimental (n=29)	Grupo Controle (n=26)
	Média $\pm$ DP	Média $\pm$ DP
Peso (Kg)	59,16 $\pm$ 9,74	60,07 $\pm$ 5,52
Altura (cm)	155,66 $\pm$ 6,61	160,69* $\pm$ 6,17
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	24,60 $\pm$ 3,97	23,32 $\pm$ 1,94

IMC = Índice de Massa Corporal. \*Valores significativamente diferentemente entre os grupos de câncer de mama e controle, Teste t de Student ( $p < 0,05$ ).

A avaliação do estado ponderal das participantes do estudo se encontra no **GRÁFICO 01**. A partir da classificação proposta por WHO, (2001), pode-se verificar que 48,3% das pacientes com câncer de mama e 84,6% das participantes do grupo controle apresentavam estado nutricional adequado. O sobrepeso estava presente em 34,5% das pacientes com câncer de mama e 15,4% no grupo controle. A obesidade grau I estava presente apenas no grupo das pacientes com câncer de mama, 13,8%.



**GRÁFICO 01:** Distribuição percentual das pacientes com câncer de mama e grupo controle segundo o estado nutricional, (WHO, 2001).

## 5.2 Avaliação do consumo alimentar

Os resultados da análise das dietas consumidas pelas pacientes com câncer de mama e grupo controle estão descritos na **TABELA 2**.

**TABELA 2:** Valores médios e desvios padrão dos macronutrientes e energia presentes na alimentação das pacientes com câncer de mama e do grupo controle.

Energia/Nutrientes	Grupo Experimental (n=29)	Grupo Controle (n=26)
	Média ± DP	Média ± DP
Energia (Kcal)	1743,52 ± 401,90	1843,29 ± 417,95
Carboidrato (%)	52,42 ± 5,96	54,18 ± 5,64
Proteínas (%)	21,70* ± 4,82	19,28 ± 3,86
Lipídeos (%)	26,19 ± 4,80	26,64 ± 4,74

\*Valores significativamente diferentes nas pacientes com câncer de mama, Teste t de Student ( $p < 0,05$ ).

A concentração de zinco encontrada nas dietas consumidas pelas pacientes com câncer de mama e grupo controle pode ser visualizada na **TABELA 03**. Os valores de ingestão de zinco pelos grupos estudados mostram que não houve diferença estatística significativa em relação ao consumo desse mineral.

**TABELA 03:** Valores médios e desvios padrão da concentração de zinco presente na alimentação das pacientes com câncer de mama e do grupo controle.

Energia/Nutrientes	Grupo Experimental (n=29)	Grupo Controle (n=26)
	Média ± DP	Média ± DP
Zinco (mg/dia)	10,47 ± 3,89	9,39 ± 1,76

---

Valores de referência de ingestão de zinco: EAR= 6,8 mg/dia (INSTITUTE OF MEDICINE, 2001).  
 Não houve diferença significativa entre os grupos. Teste t de Student ( $p>0,05$ )

### 5.3 Parâmetros bioquímicos da avaliação de zinco no plasma e nos eritrócitos

Na **TABELA 04** encontram-se os valores médios obtidos das concentrações de zinco no plasma e nos eritrócitos das pacientes com câncer de mama e do grupo controle. Em relação às concentrações de zinco plasmático, verifica-se que não houve diferença estatística significativa e em relação às concentrações de zinco eritrocitário, verifica-se que houve menor concentração nas pacientes com câncer de mama ( $p < 0,05$ ).

**TABELA 04:** Valores médios e desvios padrão das concentrações plasmáticas e eritrocitárias de zinco das pacientes com câncer de mama e grupo controle.

Parâmetros	Grupo Experimental (n=29)	Grupo Controle (n=26)
	Média± DP	Média ± DP
Plasma ( $\mu\text{g Zn/dL}$ )	69,69± 9,00	65,93± 12,44
Eritrócito ( $\mu\text{gZn/gHb}$ )	41,86± 8,28*	47,93± 7,00*

Valores de referência Plasma: 70-110  $\mu\text{g Zn/dL}$  (GIBSON, 1990)

Valores de referência Eritrócito: 40 a 44  $\mu\text{g Zn/gHb}$  (GUTHRIE; PICCIANO, 1994)

\*Valores significativamente diferentes nas pacientes com câncer de mama, Teste t de Student ( $p < 0,05$ ).

## 6.0 DISCUSSÃO

Os valores médios de zinco encontrados no plasma de paciente com e sem câncer de mama no presente estudo não apresentaram diferença estatística significativa. Estes resultados estão de acordo com os encontrados por Rizk et al., (1984) e Huang et al., (1999) que também não verificaram diferença em relação à concentração plasmática de zinco em pacientes com câncer de mama quando comparados ao grupo controle.

A propósito, os resultados de pesquisas que utilizaram o plasma como uma ferramenta para identificar o metabolismo do zinco em pacientes com câncer de mama têm sido contraditórios e bastante limitados (MULAY, 1971; SCHWARTZ, 1975). Nesse sentido, é importante mencionar que o plasma é um parâmetro de avaliação deste oligoelemento que apresenta dinâmica rápida, e que o mantém sob controle homeostático, podendo sofrer inúmeras influências fisiopatológicas em resposta a várias circunstâncias, tais como: estresse, infecção, catabolismo, hormônios e ingestão alimentar (BROWN, 1998; KING et al, 2000; HAMBIDGE, 2003; HESS, et al., 2007).

Vale ressaltar que na circulação, cerca de 80% do zinco está presente nos eritrócitos, principalmente ligado à anidrase carbônica, e apenas 16% se encontra no plasma. Numa análise global, em face da meia vida do eritrócito ser de 120 dias, o zinco eritrocitário torna-se um parâmetro do estado nutricional relativo a esse micronutriente de período mais longo, não refletindo mudanças recentes nos níveis deste mineral em um indivíduo (VALLEE & FALCHUK, 1993).

Na perspectiva de melhorar o entendimento sobre o comportamento metabólico do zinco no câncer de mama, diversos estudos têm sido conduzidos, utilizando os eritrócitos como um marcador do estado nutricional relativo a este mineral. Dessa forma, diferentemente dos resultados obtidos no plasma, os valores médios da concentração de zinco nos eritrócitos das mulheres com câncer de mama do presente



estudo foram significativamente menores do que os das mulheres controles. Estes achados estão de acordo com os resultados encontrados por Sharma et al. (1994) e Memon et al. (2007) que também demonstraram hipozincemia em mulheres com câncer de mama.

A propósito, a literatura traz alguns fatores que possivelmente desempenham papel contribuinte para a redução do zinco nos eritrócitos de pacientes com câncer de mama, conforme foi demonstrado neste estudo. Neste aspecto, mediante a carcinogênese estabelecida, ocorreria uma redistribuição do zinco nesses pacientes, por meio do fluxo deste mineral do compartimento eritrocitário para o interior das células tumorais, e conseqüentemente haveria uma redução da sua concentração neste compartimento (MEMON et al., 2007; KAGARA et al., 2007; SUN et al., 2007; TAYLOR et al., 2008).

Nessa perspectiva, os avanços em pesquisas envolvendo a biologia celular do zinco com técnicas moleculares sofisticadas têm contribuído para esclarecer a homeostasia desse mineral na carcinogênese. Kagara et al. (2007), Taylor et al. (2008) e Louis & Cousins (2009) mostraram em pacientes com câncer de mama, aumento nas concentrações de zinco em tecido tumoral associado a um aumento da expressão das proteínas Zip6, Zip10 e Zip7, transportadoras de zinco. Estes autores atribuem a redução do zinco eritrocitário em pacientes com câncer à hiperexpressão de genes codificantes de proteínas transportadoras de zinco, que mobilizariam este mineral dos eritrócitos para o interior do tumor.

Segundo a opinião de Rizk et al. (1984) a elevada concentração de zinco encontrada em determinados tecidos tumorais pode contribuir para esclarecer a sua participação importante sobre o RNA e DNA polimerase inibindo a fosfodiesterase e ativando o efeito da adenilciclase sobre as membranas. Além disso, o zinco atua na estabilidade dos ribossomos de dupla hélice do DNA e conseqüentemente é parte integrante no processo de crescimento tumoral.

Nessa abordagem, um fato relevante verificado neste estudo, diz respeito aos resultados da análise da concentração de zinco nas dietas consumidas pelas pacientes avaliadas, que demonstraram valores médios desse mineral elevados, pois os valores

da *Estimated Average Requirement* (EAR), ou “necessidade média estimada” de zinco para as mulheres avaliadas segundo as novas recomendações nutricionais foram de 6,8mg/dia (INSTITUTE OF MEDICINE, 2001), o que provavelmente não pode ter contribuído para as reduzidas concentrações de zinco nos eritrócitos. Dessa forma, pode-se supor que os baixos valores do mineral nesse compartimento celular possam ser resultantes de um provável aumento na expressão de proteínas transportadoras de zinco nos tecidos tumorais, que são responsáveis pelo influxo do mineral para o interior do citossol das células em tumor específico, como por exemplo, aquele do câncer de mama, ou provavelmente existam outros fatores que possam ter contribuído para os valores de zinco encontrados nos eritrócitos.

Um aspecto importante a ser destacado, é a inexistência de um método acurado, sensível e universalmente aceito para a avaliação do estado nutricional do zinco que seja capaz de ampliar o limitado entendimento das possíveis associações entre este oligoelemento e o câncer de mama. O crescente avanço técnico nas investigações do genoma e proteoma podem ser úteis para o conhecimento da homeostase celular do zinco, como por exemplo, a expressão de genes codificantes de proteínas transportadoras de zinco no câncer de mama possa ser um novo marcador para a avaliação do comportamento metabólico desse mineral nessa doença (WOOD, 2000; HAMBIDGE, 2003; GIBSON et al., 2008; LOWE et al., 2009).

A partir dos resultados desse estudo, verifica-se a necessidade de mais investigações que visem esclarecer os mecanismos envolvidos na distribuição e compartimentalização do zinco em pacientes com câncer de mama, bem como as conseqüências de alterações no seu estado nutricional, e ainda a possibilidade da sua utilização no desenvolvimento de novas abordagens para o tratamento e prevenção desta doença.

## 7.0 CONCLUSÕES

- ✓ O consumo alimentar das pacientes com câncer de mama apresenta-se elevado em relação à concentração de zinco.
- ✓ As concentrações de zinco no plasma das pacientes não apresentam diferença estatística significativa em relação ao grupo controle.
- ✓ Os valores de zinco eritrocitário nas pacientes com câncer de mama apresentam-se reduzidos em relação ao grupo controle.

## Referências Bibliográficas

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

AGGET, P. J.; COMERFORD, J. G. Zinc in human health. *Nutr. Rev.*, Baltimore, v. 53, n. 9, p. S16-S22, 1995.

BARGELLINI, A. et al. Trace elements, anxiety and immune parameters in patients affected by cancer. *J. Trace Elem. Med. Biol.*, n.17, p. 3-9, 2003.

BASIOTIS, P. P. et al. Number of day of food intake records required to estimate individual and group nutrient intakes with defined confidence. *J. Nutr.*, Philadelphia, n.117, p. 1638-1641, 1987.

BAUM, M. K; POSNER, S. G; CAMPA, A. Zinc status in human immunodeficiency virus infection. *J. Nutr.*, n.130, p.1421-1423, 2000.

BIODYNAMICS. *Monitor de composição corporal: biodynamics modelo 310*. [s.l.], 1995, 25p. [Manual].

BROWN, K. H. Effect of infections on plasma zinc concentration and implication for zinc status assessment in low-income countries. *Am. J. Clin. Nutr.*, Bethesda, v. 68, p. 425S-429S, 1998.

CHAKRAVARTY, P. K.; GHOSH, A; CHOWDHURY, J. R. Zinc in human malignancies. *Neoplasma*, v.33, p. 85-90, 1986.

CORDEIRO, M. B. *Adequação alimentar do estado nutricional em relação do zinco em grupos de idosos de São Paulo*. 120 p. Tese (Doutorado em Ciência dos Alimentos) - Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1994.

CORDOVA, A.; MON-ALVAREZ, M. Behaviour of zinc in physical exercise: a special reference to immunity and fatigue. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, New York, v. 19, n. 3, p. 439-445, 1995.

COUSINS, R. J.; HEMPE, J. M. Zinc. In: BROWN, M. L. *Present Knowledge in nutrition*. 6. ed. Washington, D.C.: International life sciences institute Nutrition Foundation. p. 251-260, 1990.

COUSINS, R. J.; LIUZZI, J. P.; LICHTEN, L. A. Mammalian zinc transport, trafficking, and signals. *J. Biol. Chem.*, Baltimore, v. 281, p. 24085-24089, 2006.

CURRAN, S; MURRAY, G. I. Matrix metalloproteinases: molecular aspects 2. of their roles in tumour invasion and metastasis. *Eur. J. Cancer*, v. 36, n.13, p.1621-1630, 2000. Special no.

DEVIRGILIIS, C. et al. Zinc fluxes and zinc transporter genes in chronic diseases. *Mutat. Res.*, Amsterdam, v. 622, n. 1/2 p. 84-93, 2007.

DOERR, T. D. et al. Zinc deficiency in head and neck cancer patients. *J. Am. Coll. Nutr.*, v. 5, n.16, p. 418-422, 1997.

DOWSETT, M. et al. Clinical studies of apoptosis and proloferation in breast cancer. *Endocrinrelated cancer*,v.1, n. 6, p. 25-28,1999.

DUFFY, M. J. et al. Metalloproteinases: role in breast carcinogenesis, invasion and metastasis. *Breast Cancer Res.*, v. 2, n. 4, p. 252-257, 2000.

FARQUHARSON, M. J, et al. Zinc presence in invasive ductal carcinoma of the breast and its correlation with oestrogen receptor status. *Phys. Med. Biol.*, n. 54, p. 4213-4223, 2009.

FEDERICO, A. et al. Effects of selenium and zinc supplementation on nutritional status in patients with cancer of digestive tract. *Eur. J. Clin. Nutr.*, n. 55, p. 293-297, 2001.

FERNANDES, A. G.; MAFRA, D. Zinco e Câncer: uma revisão. *Rev. Saúde. Com.*, n.1, p.144-156, 2005.

FRAKER, P. J. et al. The dynamic link between the integrity of the immune system and zinc status. *J. Nutr.*, v.130, n. 5, p.1399-1406, 2000.

FRANKLIN, R. B.; COSTELLO, C. L. The important role of the apoptotic effects of zinc in the development of cancers. *Cell. Biochem.*, v.106, p. 750-57, fev, 2009.

FRESNO, M. et al. Localization of metallothionein in breast carcinomas. An immunohistochemical study. *Virchows Arch, A Pathol Anat Histopathol.*, v. 3, n. 423, p. 215-219, 1993.

GARLAND, M. et al. Toenail trace element levels and breast cancer: a prospective study. *Am. J. Epidemiol.*, n.144, p.653–660, 1996.

GEISSLER, C. Powers H. Human nutrition. *Elsevier Churchill Livingstone*. 11th ed. United Kingdom, London, 2005.

GIBSON, R. S. Assessment of trace element status. In: \_\_\_\_\_. *Principles of Nutritional Assessment*. New York: Oxford University Press., 1990. cap. 24, p.511-516.

GIBSON, R. S. et al. Indicators of zinc status at the population level: a review of the evidence. *Br. J.* n.99, p.S14–S23, 2008.

GLOBOCAN: global cancer statistics. França: International Agency for Reserarch on Cancer. Disponível em: <<http://www.iarc.fr>>. Acesso em: 21 maio 2007.

GOTO, T. et al. Reduction in carbonic anhydrase activity in the tongue epithelium and submandibular gland in and zinc-deficient rats. *Int. J. Nutr. Res.*, n.70, p. 110-118, 2000.

GUPTA, S. K. et al. Serum trace elements and Cu/Zn ratio in breast cancer patients. *J Surg Oncol.*, n.46, p.178–181, 1991.

\_\_\_\_\_. Serum and tissue trace elements in colorectal cancer. *J. Surg. Oncol.*, n.52, p.172-175, 1993.

GUTHRIE, H. A.; PICCIANO, M.F. Micronutrient Minerals.In:\_\_\_\_\_. *Human nutrition*. New York: Mosby, p. 351-357, 1994.

HAMBIDGE, M. Human zinc deficiency. *J. Nutr.*, Philadelphia, v. 130, p. 1344S-1349S, 2000.

\_\_\_\_\_. Biomarkers of trace mineral intake and status *J. Nutr.*, v. 133, p. 948S–955S, 2003.

**HESS**, S. Y. et al. Use of serum zinc concentration as an indicator of population zinc status. *Food Nutr. Bull.* v.3, n. **28**, p.S403-S429, sep., 2007.

HUANG, Y. L. et al. Association between oxidative stress and changes of trace elements in patients with breast cancer. *Clin. Biochemistry.*, v. 32, n. 2, p. 131-136, 1999.

HUNT, J. R. Bioavailability of iron, zinc, and other trace minerals from vegetarian diets. *Am. J. Clin. Nut.*, n.78, p.633S–639S, 2003.

INSTITUTO ADOLFO LUTZ. *Normas analíticas do Instituto Adolfo Lutz*. 3. ed. São Paulo, v.1, n. 1, p. 533, 1985.

INSTITUTE OF MEDICINE. FOOD AND NUTRITION BOARD. *Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, cooper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc*. National Academy Press; 650p. 2001.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER – INCA. *Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil, 2007*. Disponível em: <[http://www.inca.gov.br/conteudo\\_view.asp?](http://www.inca.gov.br/conteudo_view.asp?)>. Acesso em: 17 maio 2007.

KAGARA, N. et al. Zinc and its transporter ZIP10 are involved in invasive behavior of breast cancer cells. *Cancer Sci.*, n. 98, p. 692-697, 2007.

KING, J. C.; SHAMES, D. M.; WOODHOUSE, L. R. Zinc homeostasis in humans. *J. Nutr.*, Philadelphia, v. 130, p. 1360S- 1366S, 2000.

KOMAI, M. et al. Zinc deficiency and taste dysfunction; contribution of carbonic anhydrase, a zincmetalloenzyme, to normal taste sensation. *BioFactors.*, n.12, p. 65-70, 2000.

KOPANSKI, Z. et al. The clinical value of the determinations in the serum of zinc concentration in women with breast cancer. *Folia Histochem Cytobiol.*, n.39, p.84-86, 2001.

KOURY, J. C.; DONANGELO, C. M. Zinco, estresse oxidativo e atividade física. *Rev Nutr.*, n.16, p. 433-441, 2003.

KRAJEWSKI, S. et al. Analysis of bax and Bcl-2 expression in p53-immunopositive breast cancers. *Clin. Cancer Res.*, n.3, v.2, p. 199-208, 1997.

KUO, H. W.; et al. Serum and tissue trace elements in patients with breast cancer in Taiwan. *Biol Trace Elem Res.*, n.89, p. 1-11, 2002.

LIPMAN, T. O. et al. Esophageal zinc content in human squamous esophageal cancer. *J. Am. Coll. Nutr.*, n.6, p. 41-46, 1987.

LOUIS, A. L.; COUSINS, R. J. Mammalian zinc transporters: nutritional and physiologic regulation. *Annual Review of Nutrition*, v. 29, p. 153-176, 2009.

LÖNNERDAL, B. Dietary factors influencing zinc absorption. *J. Nutr.*, n.130, p. 1378-183, 2000.

LOWE, N. M.; FEKETE, K.; DECSI, T. Methods of assessment of zinc status in humans: a systematic review. *Am. J. Clinical Nutrition.*, n.89, p.2040S - 2051S, 2009.

MCCALL, K. A.; HUANG, C.; FIERKE, C. A. Function and mechanism of zinc metalloenzymes. *J. Nutr.*, Philadelphia, v. 130, p. 1437S-446S, 2000.



MACDONALD, R. The role of zinc in growth and cell proliferation. *J. Nutr.*, n.130, p. 1500-1508, 2000.

MAFRA, D.; COZZOLINO, S. M. F. Importância do zinco na nutrição humana. *Rev. Nutr.*, Campinas, v. 17, n.1, p. 79-87, 2004.

MARET, W. The function of zinc methallothionein: a link between cellular zinc and redox state. *J Nutr.*, n.130, p. 1455-1458, 2000.

MARQUES, R. C.; MARREIRO, D. N. Aspectos metabólicos e funcionais do zinco na síndrome de Down. *Rev. Nutr.*, Campinas, v. 19, n. 4, p.501-510, 2006.

MELLOW, M. H. et al. Plasma zinc and vitamin A in human squamous carcinoma of the esophagus. *Cancer*, n. 51, p. 1615-1620, 1993.

MEMON, A. U. et al. Evaluation of zinc status in whole blood and scalp hair of female cancer patients, *Clin. Chim. Acta*, v. 379, n.1/2, p. 66-70, 2007.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. *Sistema de Informação sobre Mortalidade – 2000; 2003*. Disponível em: <[http:// www.datasus.gov.br](http://www.datasus.gov.br)>. Acesso em: 03 mar. 2008.

MIN Li. et al. Aberrant expression of zinc transporter ZIP4 (SLC39A4) significantly contributes to human pancreatic cancer pathogenesis and progression. *PNAS.*, v. 104, n. 47, p. 18636–18641, 2007.

MULAY, I. L. et al. Trace-metal analysis of cancerous and noncancerous human tissues. *J. Natl Cancer Inst.*, n. 47, p. 1–13,1971.

NOLASCO, M. P. B. Diagnóstico clínico In: FISBERG, M. *Obesidade na infância e adolescência*. São Paulo: Fundação BYK, 1995. cap. 1, p. 9-13.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE - OMS. *World Health Statistics 2006: relatório*. França, 2006.

OYAMA, T. et al. Efficiency of serum copper/zinc ratio for differential diagnosis of patients with and without lung cancer. *Biol. Trace Elem. Res.*, n. 42, p. 115-127, 1994.

\_\_\_\_\_. A case-case study comparing the usefulness of serum trace elements (Cu, Zn and Se) and tumor markers (CEA, SCC and SLX) in non-small cell lung cancer patients. *Anticancer Res.*, n. 23, p. 605-612, 2003.

PALMINTER, R. D.; HUANG, L. Efflux and compartmentalization of zinc by members of the SLC30 family of solute carriers. *Pflugers Arch.*, n.447, p.744-751, 2004.

PETO, J.; HOULSTON, R. S. Genetics and common cancer. *Eur. J. Cancer.*, n. 37, p.S88-S96, 2001.

POO, J. L. et al. Diagnostic value of the copper/zinc ratio in digestive cancer: a case control study. *Arch. Med. Res.*, n. 28, p. 259-263, 1997.

PRASAD, A. S. et al. Serum thimulin in human zinc deficiency. *Journal of clinical investigation.*, v. 82, p. 1202-1210, 1988.

\_\_\_\_\_. Antioxidant effect of zinc in humans. *Free Radic. Biol. Med.*, New York, v. 37, n. 8, p. 1182-1190, 2004.

PRASAD, A. S.; KUCUK, O. Zinc in cancer prevention. [Cancer and Metastasis Reviews](#), v.21, n.3/4, p. 291-295, 2002.

RENTY B. et al. The important role of the apoptotic effects of zinc in the development of cancers. *Cell. Biochem.*, v.106, p.750-757, fev. 2009.

RODRIGUEZ, M. P. et al. A simpler method for the determination of zinc human plasma levels by flame atomic absorption spectrophotometry. *At. Spectrosc.*, Norwalk, v.10, n.2, p. 68-70, 1989.

ROSENFELD, R. S.; LEITE, C.; ROCHA, R. G. A. Terapia nutricional no paciente imunossuprimido e no câncer. Programa abbott de especialização em terapia intensiva. Rio de Janeiro, *Ver. Com. Tot.*, n.10, p.03-12, 2001.

RUNDHAG, J. E. Matrix metalloproteinases and angiogenesis. *J. Cell. & Mol. Med.*, v.9, n.2, p. 267-285, 2005.

SALGUEIRO, M. J. et al. Zinc as an essential micronutrient: a review. *Nutr. Res.*, v.20, n. 5, p. 737-755, 2000.

SANDSTRÖM, B. Bioavailability of zinc. *Eur J Clin Nutr.*, v.51, n. 1, p.S17-S9, 1997.

SANTOS, H. G.; SARDINHA, F. A. A.; COLLI, C. Zinco eritrocitário (validação de um método de análise) e zinco dietético na avaliação do estado nutricional de mulheres adultas. *RBCF*, São Paulo, v. 41, n. 2, p. 205-213, 2005.

SHARMA, K. et al. Diagnostic and prognostic significance of serum and tissue trace elements in breast malignancy. *Indian J Med Sciences.*, v. 48, n.10, p.227-232, 1994.

SHAMIK, D. et al. Rapid expression and activation of MMP-2 and MMP-9 upon exposure of human breast cancer cells (MCF-7) to fibronectin in serum free medium. *Life Sciences.*, V.82, p.467-476

SILVA, M. P. da. *Estudo da fluorescência de elementos traços para identificar a presença de neoplasias mamárias*. 2007. 101f. Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.

TABELA Brasileira de Composição de Alimentos - TACO. 2.ed. 2006. Disponível em: <<http://www.unicamp.br/nepa/taco/>>. Acesso em: 03 mar. 2008.

TAPIEIRO, H.; TEW, K. D. Trace elements un human physiology and pathology: zinc and metallothioneins. *Biomedicine & Phamacotherapy.*, n.57, p. 399-411, 2003.

TAVASSOLI, F. A. *Pathology of the breast*. Norwalk: Appleton & Lange, 1992.699p.

TAYLOR, K. M. et al. ZIP7-mediated intracellular zinc transport contributes to aberrant growth factor signaling in anti-hormone resistant breast cancer cells. *Endocrinology*, v.10, n. 149, p.4912-4920, 2008.

TRUONG-TRAN et al. Cellular zinc fluxes and the regulation of apoptosis/gene-directed cell death. *J. Nutr.*, n.130, p.1459-1466, 2000.

\_\_\_\_\_. The role of zinc in caspase activation and apoptotic cell death. *Biometals.*, n.14, p.315–330, 2001.

VALLEE, B. L.; AULD, D. S. Zinc coordination, function, and structure of zinc enzymes and other proteins. *Biochemistry*, n. 29, p. 5647–5659, 1990.

VALLEE, B. L.; FALCHUK, K. H. The biochemical basis of zinc physiology. *Physiological Rev.*, n. 73, p. 79–118, 1993.

VAN ASSENDELFT, O. W. The measurement of hemoglobin. In: IZAK, G.; LEWIS, S. M., eds. Modern concepts in hematology. New York: *Academic Press.*, p.14-25, 1972.

VIDEIRA, R. S. et al. Oncogeneses e desenvolvimento do câncer. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar.*, n. 6, v. 1, p. 71-76, 2002.

VIEIRA, S. *Bioestatística: tópicos avançados*. 2. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004. p.15-18.

WHITEHOUSE, R. C. et al. Zinc in plasma, neutrophils, lymphocytes and erythrocytes as determined by flameless atomic absorption spectrophotometry. *Clin. Chem.*, n.3, v. 28, p. 475-480, 1982.

WOOD, R. J. Assessment of marginal zinc status in humans. *J. Nutr.*, n.130, p. 1350-1354, 2000.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Obesity: preventing and managing the global epidemic*. Geneva, 2000. (Technical Report Series, n.894).

ZHOU, J. R.; ERDMAN, J. W. Phytic acid in health and disease. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, v. 35, n.6, p. 495-508, 1995.

ZOWCZAK M. et al. Analysis of serum copper and zinc concentrations in cancer patients. *Biol. Trace Elem. Res.*, n.82, p. 1-8, 2001.

## APÊNDICE A

### Ficha de Cadastramento

Nº \_\_\_\_\_

Grupo: \_\_\_\_\_

#### Identificação:

Nome: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

DN: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ Idade: \_\_\_ Sexo \_\_\_ Naturalidade: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Bairro: \_\_\_\_\_ Cidade: \_\_\_\_\_ Estado: \_\_\_\_\_

CEP: \_\_\_\_\_ Tel: \_\_\_\_\_ Cel: \_\_\_\_\_

#### História Clínica:

Doenças associadas: \_\_\_\_\_

Medicações utilizadas: Sim ( ) Não ( ) Quais? \_\_\_\_\_

Uso de Suplementos nutricionais: Sim ( ) Não ( ) Quais? \_\_\_\_\_

Tratamento para o câncer: Sim ( ) Não ( )

Fumante: Sim ( ) Não ( )

Diagnóstico histológico: \_\_\_\_\_

#### Avaliação do Estado Nutricional e da Composição Corporal:

##### 1. Parâmetros Antropométricos:

- Peso: \_\_\_\_\_ Kg
- Altura: \_\_\_\_\_ m
- IMC: \_\_\_\_\_
- Estado Nutricional: \_\_\_\_\_

2. Avaliação Bioquímica:

- Zinco plasmático: \_\_\_\_\_
- Zinco Eritrocitário: \_\_\_\_\_





**APÊNDICE C**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ**  
**PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**  
**COORDENADORIA GERAL DE PESQUISA**

**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

Você está sendo convidado (a) à participar, como voluntário(a), em uma pesquisa. Você precisa decidir se quer participar ou não. Por favor, não se apresse em tomar a decisão. Leia cuidadosamente o que se segue e pergunte ao responsável pelo estudo sobre qualquer dúvida que tiver. Este estudo está sendo conduzido pela mestranda Christianne Maria Tinoco Veras, orientada pela Prof.<sup>(a)</sup> Dra. Dilina do Nascimento Marreiro. Após ser esclarecido (a) sobre as informações a seguir, no caso de aceitar fazer parte do estudo, assine este documento, que está em duas vias. Uma delas é sua e a outra é do pesquisador responsável. Em caso de recusa você não será penalizado (a) de forma alguma. Em caso de dúvida e/ou mais esclarecimentos, você pode procurar o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí pelo telefone (086) 3215 5734. Endereço: Campus Universitário Ministro Petrônio Portella-Bairro Ininga – Teresina – PI. Cep.: 64049-550.

## **ESCLARECIMENTOS SOBRE A PESQUISA:**

Título do Projeto: Parâmetros Bioquímicos Relativos ao Zinco em Mulheres com Câncer de Mama

Pesquisador Responsável: Christianne Maria Tinoco Veras

Orientadora: Dilina do Nascimento Marreiro

Telefone para contato (inclusive ligações a cobrar): (086) 3233-3402, (086) 9434-2866.

## **DESCRIÇÃO DA PESQUISA**

Esta pesquisa tem por objetivo “estudar as quantidades do mineral zinco no sangue de pacientes com câncer de mama e comparar com o sangue de pacientes saudáveis”.

Avaliar o consumo alimentar e adequação da dieta em relação à macronutrientes e zinco, determinar as concentrações séricas (no sangue) de zinco, verificar a associação entre as concentrações plasmáticas e eritrocitárias de zinco e o câncer de mama. Para tanto a voluntária será submetida à coleta de sangue venoso para exame bioquímico e análise do zinco, e avaliações do consumo alimentar por meio de registros alimentares.

Não será realizada entrevista gravada ou filmada.

Ao participar da pesquisa a voluntária não sofrerá nenhum prejuízo, poderá, no entanto sentir leve desconforto em vista da coleta do material biológico, requerido para realização desta. Todos os procedimentos deverão realizar-se junto à Universidade Federal do Piauí, cabendo a voluntária e/ou responsável comparecer à mesma quando

for solicitado, em dia e hora a serem estabelecidas de acordo com a disponibilidade de ambas as partes (pesquisador (a) e voluntário (a)).

As participantes do estudo terão como benefícios, os resultados dos exames bioquímicos, que serão fornecidos após a realização dos mesmos.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal do Piauí (Campus Universitário Ministro Petrônio Portela, Bairro Ininga, Teresina, Piauí, Brasil: pelos telefones: (86)3215-5734 – Fax (86)3215-5560).

Se você concordar em participar do estudo, seu nome e identidade serão mantidos em sigilo, a menos que requerido por lei ou por sua solicitação, somente o (a) pesquisador (a), a equipe do estudo, Comitê de Ética independente e inspetores de agências regulamentadoras do governo (quando necessário) terão acesso a suas informações para verificar as informações do estudo.

O projeto terá duração de um ano, com término previsto para o segundo semestre de 2008. A participante terá o direito de retirar o consentimento a qualquer tempo, sem que passe por qualquer tipo de constrangimento por parte do pesquisador (a).

Nome e Assinatura do pesquisador (a)

---

Christianne Maria Tinoco Veras

## APÊNDICE D

## CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO SUJEITO

*Eu, \_\_\_\_\_, RG \_\_\_\_\_, CPF \_\_\_\_\_, abaixo assinado, concordo em participar do estudo: “Parâmetros Bioquímicos Relativos ao Zinco em Mulheres com Câncer de Mama”. Como sujeito. Tive pleno conhecimento das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo. Discuti com a Prof.<sup>(a)</sup> Dra. Dilina do Nascimento Marreiro e/ou a Pesquisador (a) Christianne Maria Tinoco Veras, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo, voluntariamente, em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo. A retirada do consentimento ao estudo não acarretará penalidades ou prejuízos ou perda de qualquer benefício que possa ter adquirido.*

Teresina: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

---

Assinatura do responsável

**Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e aceite do voluntário (a) em participar.**

Testemunhas (não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

**Observações**

**complementares** \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO  
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ  
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO  
Comitê de Ética em Pesquisa**

Campus Universitário Ministro Petrônio Portela, Bairro Ininga, Teresina, Piauí, Brasil CEP 64049-550  
Telefones: (86) 3215-5734 Fax (86) 3215 5560  
e-mail:cep.ufpi@ufpi.br

## **PARECER**

Parecer Nº. **11/08**

Pesquisador (a) Responsável: DILINA DO NASCIMENTO NOGUEIRA

Equipe Executora: BENEDITO BORGES DA SILVA, CHRISTIANNE MARIA TINOCO VERAS

CAAE Nº.: 0011.045.000-08

Instituição onde será desenvolvido: Universidade Federal do Piauí

Instituição onde os dados serão coletados :

Situação: **APROVADO**

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Piauí analisou na sessão do dia **17.04.2008** o projeto de pesquisa: **“AVALIAÇÃO DOS PARÂMETROS BIOQUÍMICOS RELATIVOS AO ZINCO E CONCENTRAÇÕES SÉRICAS DE METALOTIONEINA EM PACIENTES COM CÂNCER DE MAMA”**

Mediante a importância social e científica que o projeto apresenta, a sua aplicabilidade e conformidade com os requisitos éticos, somos de parecer favorável à realização do projeto classificando-o como **APROVADO**, pois o mesmo atende aos requisitos fundamentais da Resolução 196/96 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde/MS.

Solicita-se ao pesquisador o envio, a este CEP, de relatórios parciais sempre quando houver alguma alteração no projeto, bem como o relatório final gravado em CD-ROM.

Teresina, 17 de abril de 2008

Prof. Dra. Regina Ferraz Mendes  
Coordenadora do CEP-UFPI