

Tese de Doutorado

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

ROSEMAR MACEDO SOUSA RAHAL

ECTASIA DUCTAL MAMÁRIA E TABAGISMO

**Goiânia
2010**

Rosemar Macedo Sousa Rahal

ECTASIA DUCTAL MAMÁRIA E TABAGISMO

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
da Saúde da Universidade Federal de
Goiás para obtenção do Título Doutor
em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Ruffo de Freitas Junior
Co-Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos da Cunha

Goiânia
2010

**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
da Universidade Federal de Goiás**

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluna: Rosemar Macedo Sousa Rahal

Orientador: Prof. Dr. Ruffo de Freitas Junior

Co-Orientador: Prof. Dr. Luiz Carlos da Cunha

Membros:

1. Ruffo de Freitas Junior

2. Luiz Carlos da Cunha

3. Alfredo Carlos Simões Dornellas de Barros

4. Maria de Fátima Brito

5. Jurandyr Moreira de Andrade

6. Luiz de Paula Silveira Junior

7. Maria Alves Barbosa

Data: 09/04/10

Dedico este trabalho...

Aos meus pais, Adelson e Maria Aparecida,

ao meu marido Elmer,

às nossas filhas Adhara e Mariana

e aos meus irmãos Divino Bosco e Maria José.

Agradecimentos

À Deus, pela vida.

Ao Prof. Dr. Ruffo de Freitas Junior e amigo, que tem o dom de ensinar e a sabedoria de dividir o conhecimento com todos. Jamais deixarei de reconhecer o quanto é importante na minha carreira como mastologista e agora na docência.

Ao Prof. Dr. Luiz Carlos da Cunha, por aceitar trabalhar conosco e pela colaboração imprescindível para a realização dessa pesquisa.

Ao Prof. Dr. Délio Marques Conde e amigo, sempre solícito diante das minhas dúvidas, colaborando com seu grande conhecimento científico e metodológico em projetos de pesquisa

Aos acadêmicos de medicina, e de forma especial ao Victor Domingos Lisita Rosa que muito contribuiu em todos os passos desse trabalho.

Aos professores, médicos e funcionários do Programa de Mastologia, que com muito profissionalismo conduzem esse serviço, permitindo assim que a pesquisa tenha sucesso.

À Liuba Laxor Pucci e ao Fernando Gomes Ferreira Oliveira, pelo processo de dosagem da cotinina.

À Rosangela da Silveira Corrêa, pela ajuda e companheirismo.

À Danielle Cristina Netto Rodrigues, pelo apoio durante os trâmites burocráticos.

À Valdecina Quirino, pelo apoio e compreensão em todos os momentos que a solicitei.

À Zaida, à Salma, à Natália e ao Guilherme, por cada momento de colaboração com minhas filhas.

Às pacientes do Programa de Mastologia, que indepedentemente da aceitação de participação em projetos de pesquisa muito colaboram para nosso conhecimento em mastologia.

Este estudo foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), processo número nº478268/2006-8.

A coleta de dados foi realizada no Ambulatório do Programa de Mastologia da Universidade Federal de Goiás (UFG).

A dosagem de cotinina foi realizada no Núcleo de Estudos e Pesquisas Tóxico-Farmacológicas da Universidade Federal de Goiás (NEPET-UFG).

ESTRUTURA DA TESE

Está tese está sendo apresentada em formato alternativo, de acordo com o disposto em “Normas, procedimento e orientações para publicação de dissertações e teses do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás”. Inclui resumo, seguido por introdução ao tema, objetivos do projeto de pesquisa, métodos e dois artigos sendo um original e o outro uma revisão sistemática, um deles submetido e outro a ser enviado para publicação. A tese é finalizada com conclusões e referências bibliográficas. Nos anexos foram incluídos o parecer do comitê de ética, o termo de consentimento livre e esclarecido e os questionários de coleta de dados.

SUMÁRIO

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	xii
Resumo	xiv
1. Introdução	16
2. Objetivos	21
2.1. Objetivo geral	21
2.2. Objetivos específicos	21
3. Métodos	22
4. Publicações	29
4.1. Artigo 1	30
4.2. Artigo 2	68
5. Conclusões	93
6. Referências Bibliográficas	94
7. Anexos	103
7.1. Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética	103
7.2. Anexo 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	104
7.3. Anexo 3 - Ficha de Coleta de Dados	107

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

μl	Microlitro
100x	Aumento de cem vezes
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
GC-MS	Cromatografia Gasosa-Espectometria de Massa
cm⁻¹	Velocidade linear
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
°C	Graus Celsius
CV%	Constante de Variação
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DP	Desvio padrão
ELISA	<i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i>
et al.	E outro(s), e outras(s)
HC-UFG	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás
HE	Hematoxilina-Eosina
INCA	Instituto Nacional de Câncer
Kg	Quilograma
LD	Limite de Detecção
LIQ	Limite de Quantificação
LILACS	Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde
m	Metro

mm	Milímetros
m/z	Relação Massa/Carga
mcg/g	Micrograma.grama ⁻¹
mg	Miligrama
mg/dl	Miligrama.decilitro ⁻¹
ml	Mililitros
min	Minuto
MTBE	Éter metil-terciário butílico
NEPET-UFG	Núcleo de Estudos e Pesquisas Tóxico Farmacológicas da Universidade Federal de Goiás
ng/ml	Nanograma.mililitro ⁻¹
NH₄OH	Hidróxido de Amônio
OR	<i>Odds Ratio</i>
p53	<i>Proteína p 53</i>
R	Razão
rpm	Rotações por minuto
Rtx5	5% difenil/95% dimetilpolisiloxano
SCAN	Varredura
SciELO	<i>Scientific Electronic Library Online</i>
SIM	<i>Selective Ion Monitoring</i>
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
TR	Tempo de Retenção
UFG	Universidade Federal de Goiás

Ķ Média

Objetivo: **Artigo 1-** Identificar as informações mais atuais sobre os diferentes aspectos da ectasia ductal; **Artigo 2-** Comparar a concentração de cotinina urinária em mulheres com e sem ectasia ductal mamária. **Sujeitos e métodos:** **Artigo 1-** Conduziu-se uma revisão sistemática da literatura no período de 1951 a 2009 utilizando-se os descritores: “mama”, “ducto” e “ectasia”; **Artigo 2-** Realizou-se um estudo transversal. As participantes foram selecionadas no Ambulatório de Mastologia da Universidade Federal de Goiás. Foram incluídas 52 mulheres com idade ≥ 20 anos que apresentavam descarga mamilar mult ductal, bilateral e colorida e 51 pacientes sem descarga mamilar. Foram excluídas mulheres que amamentaram nos últimos 12 meses, no puerpério ou que apresentavam descarga sanguinolenta ou hialina. Foi coletada amostra de urina de cada participante para a dosagem de cotinina realizada através da técnica de cromatografia gasosa (GC-MS Shimadzu, GC-2010; AOAC 5000), validada com limite de quantificação (LIQ) e de detecção (LD) de 100 e de 20 ng/ml, respectivamente. Linearidade 100 - 5000 ng/mL ($r = 0,99982$; $r^2 = 0,99964$; $y = 0,0001779 x + 0,0064$). A repetibilidade e a precisão intra-corrida: 1,62 - 7,28% e 0,86 - 2,68%; a exatidão foi determinada a partir de três concentrações (baixa, média e alta) em seis repetições (95,24 - 97,67%). O

ponto de corte da cotinina foi de 100 ng/mL. **Resultados: Artigo 2-** A média de idade das mulheres com ectasia foi de $44,1 \pm 8,8$ anos e daquelas sem ectasia foi igual a $45,9 \pm 9,1$ anos ($p = 0,38$). Não houve diferença com relação à frequência de mulheres fumantes ($p = 0,28$), ex-fumantes ($p = 0,58$) e fumantes passivas ($p = 0,08$) nos grupos estudados. Não se observou diferença na proporção de mulheres com concentração de cotinina ≥ 100 ng/ml nos grupos com e sem ectasia ductal ($p = 0,81$). **Conclusão: Artigo1-** Apesar da elevada frequência e de questões ainda não solucionadas, incluindo a possível relação com tabagismo, identificaram-se poucos estudos sobre a ectasia ductal nos últimos anos. **Artigo 2-** Não houve diferença na concentração de cotinina urinária em mulheres com e sem ectasia ductal mulheres, sugerindo que o hábito de fumar não está associado à mesma.

1 INTRODUÇÃO

O tecido mamário pode ser sede de vários tipos de alterações. A maioria dessas alterações é de natureza benigna. Entretanto, uma atenção maior é dada para as lesões malignas uma vez que o câncer de mama é a segunda neoplasia maligna mais frequente entre as mulheres (HUTCHINSON et al., 1980; KELSEY e GAMMON, 1991; SARNELLI e SQUARTINI, 1991; FITZGIBBONS et al., 1998; Brasil, 2010 ; CALLEFI et al., 2004 ;). O melhor conhecimento das doenças benignas da mama é relevante tanto para o patologista e radiologista assim como para o clínico e cirurgião, facilitando o diagnóstico diferencial dessas lesões com o câncer de mama. Além disso, possibilita a definição terapêutica adequada, reduzindo o número de procedimentos cirúrgicos desnecessários (GURAY e SAHIN, 2006).

No grupo das doenças benignas estão incluídas um grande número de lesões com sintomatologia diversa e variedade de achados microscópicos. A faixa etária de maior frequência dessas alterações corresponde à segunda década de vida, apresentando picos de ocorrência na quarta e quinta décadas (COLE et al., 1978; HUTCHINSON et al., 1980; SARNELLI e SQUARTINI, 1991 ; FITZGIBBONS et al., 1998), ao contrário das doenças malignas para as quais a frequência aumenta após a menopausa (COOK e ROHAN, 1985 ;

BARTOW et al., 1987; LONDON et al., 1992; McDIVITT et al., 1992; MORROW, 1992; DONEGAN, 2002; SHAABAN et al., 2002).

As doenças benignas da mama mais frequentes são as alterações de desenvolvimento, cistos, lesões de estroma, neoplasias e processos inflamatórios e infecciosos (GURAY e SAHIN, 2006). Dentre os processos infecciosos, merece destaque o abscesso retroareolar recorrente devido aos resultados terapêuticos insatisfatórios propiciando recidivas frequentes (SCHÄFER et al., 1988). Na etiopatogenia do abscesso retroareolar vale lembrar a participação do tabagismo (SCHÄFER et al., 1988; BUNDRED et al., 1992; AMMARI et al., 2002)

Além da associação com o abscesso retroareolar recidivante, o tabaco tem sido investigado como fator de risco para outras lesões mamárias como, por exemplo, as alterações proliferativas benignas (BERKOWITZ et al., 1985; CUI et al., 2007) e ectasia ductal (PETRAKIS et al., 1988; BUNDRED et al., 1993; THOMAS et al., 1993; DIXON et al., 1996; RAHAL et al., 2005).

Nesse contexto, três estudos epidemiológicos que investigaram a ação de metabólitos do cigarro no tecido epitelial mamário não identificaram uma associação entre o tabagismo e as alterações proliferativas da mama (ROHAN et al., 1989; ROHAN, 1999; FRIEDENREICH et al., 2000). Os estudos demonstraram que o tabaco tem uma ação lesando o DNA e levando à mutação no gene p53 com maior frequência em tecido mamário de pacientes fumantes em relação a não fumantes (PERERA et al., 1995; FIROZI et al.,

2002; FARAGLIA et al., 2003; CUI et al., 2007). Por outro lado o tabagismo pode ter efeitos anti-estrogênico, uma vez os fumantes tem redução da densidade óssea mais precocemente na menopausa natural, assim como diminuição dos níveis de estrogênio urinário (MACMAHON et al., 1982; JENSEN et al., 1985; JENSEN e CHRISTIANSEN, 1988; BARON et al., 1990). O efeito do tabagismo na mama pode depender do saldo entre os efeitos carcinogênicos e efeitos anti-estrogênicos (BARON et al., 1990).

No estudo Women's Health Initiative (WHI, 2002), ensaio clínico aleatorizado, investigou-se a incidência de alterações proliferativas no epitélio mamário em 68.132 mulheres na pós-menopausa. Após média de 7,8 anos de seguimento foram identificados 294 casos de hiperplasia atípica e 1.498 casos de alterações proliferativas sem atipia. Os autores desse estudo concluíram que não houve associação entre o consumo de cigarro e risco de alterações proliferativas da mama, sugerindo que os efeitos carcinogênicos e anti-estrogênicos são contrabalançados e que o cigarro pode não ter um efeito na ocorrência dessas alterações entre mulheres na pós-menopausa (CUI et al., 2007). Outros autores demonstraram achados semelhantes ou relataram pequena evidência de associação entre alterações proliferativas e tabagismo (ROHAN et al., 1989; ROHAN, 1999). Na revisão da literatura não se identificou estudo que tenha descrito uma associação consistente entre o consumo do cigarro e alterações proliferativas da mama.

No contexto das alterações mamárias cuja associação com o tabagismo é investigada, vale ressaltar a ectasia ductal devido à sua prevalência nos

consultórios especializados e necessidade, em algumas situações, de diagnóstico diferencial com câncer de mama (NICHOLSON et al., 2009; ZERVOUDIS et al., 2010). A ectasia ductal consiste na dilatação dos ductos mamários, envolvendo usualmente três ou quatro ductos e, menos freqüentemente, um número maior. Um ducto mamário é considerado dilatado quando apresenta um pouco mais de 1 mm de diâmetro, uma vez que os ductos normais têm como referência a medida de 0,5 a 1 mm (HUGHES et al., 2000). A frequência de ectasia ductal varia de 1,1% a 75% (FRANTZ et al., 1951; SANDISON, 1957; SANDISON e WALKER, 1962; TEDESCHI, 1963; CHINOY e TALVALKAR, 1981; THOMAS et al., 1982 ; BROWNING et al., 1986; HAAGENSEN, 1989; AMR et al., 1995; MCFARLANE, 2001; CLEGG-LAMPTEY et al., 2009), dependendo dos critérios de diagnóstico e da faixa etária das pacientes estudadas (PETERS e SCHTH, 1989; TANABE, 2000).

A faixa etária de maior ocorrência vai de 35 a 70 anos, com uma média de idade variando de 41 a 58 anos (CHINOY e TALVALKAR, 1981; LEIS JR et al., 1988; HAAGENSEN, 1989; DIXON et al., 1996). A ocorrência maior é descrita entre mulheres na perimenopausa (FRANTZ et al., 1951; SANDISON, 1957; O'BRIEN e KREUTENER, 1982; THOMAS et al., 1982; PETERSON et al., 1993; AMMARI et al., 2002; RAHAL et al., 2005;), embora possa ocorrer em mulheres mais jovens (O'BRIEN e KREUTENER, 1982).

Quando sintomática, a apresentação clínica mais comum é uma secreção mamilar frequentemente bilateral, não espontânea, mult ductal e colorida com tons claros a escuros, variando entre branco, amarelo claro,

amarelo escuro, castanho, verde e preto (TEDESCHI, 1963; ABRAMSON, 1969; LEIS JR et al., 1988; PETRAKIS et al., 1988; DIXON et al., 1996; MORROW, 2000; HAMED e FENTIMAN, 2001). Alguns autores demonstraram relação entre tabagismo e ectasia ductal (PETRAKIS et al., 1988; THOMAS et al., 1993; RAHAL et al., 2005), enquanto outros não encontraram tal relação (BUNDRED et al., 1993; DIXON et al., 1996). Apesar da relevância desse tema que representa, juntamente com a mastalgia e os tumores palpáveis, as causas mais comuns de consultas em clínicas de especialistas em mama (MORROW, 2000; LANG e KUERER, 2007) ainda permanece como um tema pouco estudado.

Os dados da literatura são conflitantes quanto à relação entre tabagismo e ectasia ductal. Devido a sua prevalência, morbidade e em algumas situações ser um diagnóstico diferencial com câncer de mama, a ectasia ductal é um tema relevante e de interesse clínico. Considerando esses aspectos, conduziu-se o presente estudo objetivando-se contribuir para o conhecimento da etiopatogenia da ectasia ductal mamária.

2 OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Identificar as informações mais atualizadas sobre ectasia ductal e comparar a concentração de cotinina urinária em mulheres com e sem ectasia ductal mamária.

2.2. Objetivos Específicos

1. Identificar as informações mais atuais sobre os diferentes aspectos da ectasia ductal.
2. Comparar a concentração de cotinina urinária em mulheres com e sem ectasia ductal mamária.

3 MÉTODOS

Sujeitos

Tamanho amostral

Considerando uma exposição ao tabaco de 35% entre as pacientes com ectasia ductal e 10% entre as pacientes sem ectasia ductal (PETRAKIS et al.,1988), com uma odds de 3,5 e α de 5% e β de 80%, a amostra foi calculada em 102 mulheres, sendo 51 com ectasia ductal e 51 sem ectasia ductal mamária

Entre fevereiro de 2008 a março de 2009 conduziu-se um estudo corte transversal com um grupo controle no Programa de Mastologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC-UFG), Goiânia, Brasil. As participantes desse estudo foram selecionadas consecutivamente entre as pacientes em seguimento no ambulatório de mastologia. Aquelas que apresentavam queixa de descarga mamilar multiductal, colorida e bilateral ou que durante o exame físico apresentavam esse sinal eram convidadas a participar do estudo. Pacientes que não apresentavam descarga mamilar com característica de ectasia ductal, respeitando uma diferença de dois anos, foram selecionadas para o grupo controle. Cento e dez foram convidadas a participar do estudo e sete se recusaram, obtendo-se taxa de participação foi 97,3%.

As participantes foram divididas em dois grupos: 52 mulheres com descarga mamilar multiductal, multicolorida e bilateral e 51 mulheres sem descarga mamilar, pareadas por idade. Critérios de inclusão: idade mínima de 20 anos, não ter amamentado nos últimos 12 meses, ausência de galactorréia e de descarga sanguinolenta ou hialina.

Todas as mulheres incluídas no estudo eram entrevistadas após a consulta a respeito da idade, peso, gestações, amamentação (tempo em meses), tabagismo (fumantes foram definidas como mulheres que fumavam no momento da entrada no estudo ou que haviam parado de fumar a menos de um ano; não-fumante, que relatavam nunca ter fumado e; ex-fumantes, aquelas que haviam parado de fumar há um ano ou mais), tabagismo passivo (inalação de fumaça de derivados de tabaco por mulheres não-tabagistas), etilismo (uso frequente, pacientes que fizeram uso regular de bebidas alcoólicas; uso no mês, que usavam de 1 a 2 vezes ao mês; uso na vida, pacientes que tiveram exposição em algum momento da vida e não usuária, aquelas que nunca ingeriram bebida alcoólica) e consumo de café (determinada de acordo com a quantidade de xícaras de café ingeridas por dia). Essas variáveis foram comparadas entre os dois grupos.

Metodologia

Em seguida, colheu-se a amostra de urina, em um coletor adequado que posteriormente foi separada em dois tubos falcon de 15 ml, onde o primeiro

tubo foi destinado para a análise e o segundo para a contraprova. Sendo os tubos armazenados a -20° C.

Foram coletadas 103 amostras de urina sendo 52 de mulheres com ectasia ductal e 51 de mulheres sem ectasia ductal, porém a cotinina urinária foi dosada em 97 amostras (50 com e 47 sem ectasia ductal), 6 amostras foram extraviadas.

O presente estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa Humana e Animal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (Protocolo nº 035/06) e todas as participantes assinaram o termo de consentimento informado.

Metodologia analítica

No presente estudo, a análise das concentrações de cotinina deu-se através da cromatografia em fase gasosa acoplada à espectrometria de massa (GC-MS) (SHIN, 2002). Para o desenvolvimento da técnica de análise de cotinina em urina no GC-MS foi realizada, inicialmente, a otimização das condições cromatográficas. Para isso, foi injetada no cromatógrafo uma solução de cotinina a 1,0 µg/mL. Assim, foi feita a variação sistemática da programação de temperatura do forno, volume de injeção e modo de aquisição dos dados (SCAN e SIM) até se obterem as melhores condições cromatográficas.

Foi utilizado um cromatógrafo gasoso (GC-2010) acoplado ao espectrômetro de massas (GC-MS-QP2010 Plus) da marca SHIMADZU®. Foi usada uma coluna Rtx-5 de 30 m de comprimento, 0.25 mm de diâmetro interno

e 0.25 μm de espessura de filme de fase estacionária. A programação do forno para esta coluna iniciou-se em 120° C, sendo aquecido à 10° C.min⁻¹ até a temperatura de 300 ° C e, permanecendo nesta temperatura por 3 min.

O tempo total de análise foi de 22 minutos. A temperatura do injetor foi de 280°C e da interface e da câmara de ionização permaneceu em 300°C. O modo de aquisição foi o SIM, sendo selecionado para a cotinina m/z 176 e para a cotinina deuterada m/z 179 (padrão interno). Foi utilizado o Hélio como gás de arraste, na velocidade linear de 40 cm⁻¹. O volume de injeção da amostra foi de 3 μL .

Após otimizar as melhores condições instrumentais para a análise de cotinina no GC-MS, desenvolveu-se uma técnica de extração da cotinina e cotinina deuterada (padrão interno) em urina. Inicialmente a urina branca (isenta de cotinina), de um voluntário não tabagista, foi centrifugada a 3000 rpm por 5 minutos. Em seguida, a 250 μL desta urina foi adicionado 50 μL de padrão de cotinina (0,1 - 5 $\mu\text{g/mL}$), 50 μL de padrão interno de cotinina deuterada (15 $\mu\text{g/mL}$) e 50 μL de NH_4OH 10%. Seguiu-se agitação por 5 segundos e adicionou-se 2000 μL da mistura de MTBE/Diclorometano/Acetato de etila (30: 30: 40%) . Agitou-se novamente por 60 segundos. Após centrifugação por 4 minutos a 3000 rpm, foram transferidos 1600 μL para um tubo limpo. Seguiu-se então a etapa de secagem a 50 ° C em fluxo de ar.

As amostras foram suspensas novamente com 200 μL de Metanol 100%, agitadas por 60 segundos e centrifugadas por 4 minutos a 3000 rpm; transferiu-se 200 μL para insert e 3 μL foram injetados no GC-MS.

Após o desenvolvimento dos métodos cromatográfico e de extração, estes foram validados seguindo as normas da RE 899 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA, 2003). Em seguida, as amostras dos voluntários foram analisadas.

Todos os reagentes, produtos químicos e solventes utilizados apresentaram pureza para cromatografia gasosa. Utilizou-se água ultrapura (*Waters/Millipore*[®]) sempre que a mesma foi requerida.

O limite de detecção foi estabelecido por meio da análise de soluções de concentrações conhecidas e decrescentes do padrão de cotinina, até o menor nível detectável, desde que fossem duas a três vezes superior ao ruído da linha de base.

A linearidade do método foi estabelecida em duplicata, através da construção da curva de calibração com seis pontos de 0,1 – 5 $\mu\text{g.mL}^{-1}$. As médias das razões de área (cotinina/cotinina deuterada) obtidas foram plotadas *versus* as concentrações dos fármacos em *software* Microcal Origin, para cálculos de correlação e regressão linear.

A exatidão, precisão intra-dia e inter-dia foram determinadas através das soluções padrões com três níveis de concentração (0,3; 2,0 e 4,0 $\mu\text{g.mL}^{-1}$) em hexaplicata.

A precisão foi calculada através do desvio padrão relativo ($\text{RSD} = \text{desvio padrão} \times 100 / \text{Concentração média determinada}$), o qual não excedeu o valor de 7,28%. A exatidão mostrou-se $< 15\%$, exceto o liquite inferior de

quantificação (LIQ) que admite-se variação até 20%, na qual foi definida como $E\% = [(concentração\ média\ determinada / concentração\ teórica) \times 100]$.

O limite inferior de quantificação foi estabelecido por meio da análise da matriz biológica contendo concentrações decrescentes de cotinina até o menor nível quantificável com precisão (< 20%) e exatidão (80 – 120%) em hexaplicata.

A recuperação média da extração da cotinina foi determinada comparando as áreas dos picos obtidos antes e depois da extração, usando MTBE/Diclorometano/Acetato de etila (30/30/40% v/v) como solventes – extrator, evaporação e reconstituição em metanol 100%.

A seletividade foi avaliada com cromatogramas obtidos de amostras de urina branca que foram comparados com aqueles obtidos de urina branca adicionados de solução padrão de cotinina e cotinina deuterada.

Foi calculada a relação entre a concentração de creatinina e a concentração da cotinina para evitar fenômenos de diluição e concentração da amostra.

Análise Estatística

Para a análise dos dados, descarga mamilar (com descarga/ sem descarga) foi considerada como variável dependente, enquanto a concentração de cotinina urinária foi a variável independente. As potenciais variáveis de confusão foram idade, peso, gestação, amamentação, etilismo e consumo de café. Os resultados foram apresentados como média ou frequências absolutas

e relativas de acordo com o tipo de variável. Aplicou-se aos dados analíticos obtidos, especialmente estatística descritiva utilizando, para tanto o *software* SPSS (*Statistical Package for Social Science*) 15.0 for WindowsTM. Para a comparação entre os grupos foi utilizado o teste t de *student* nas variáveis idade e concentração de cotinina urinária e o teste de *Mann-Whitney* para as variáveis peso, gestação, concentração de creatinina e relação entre cotinina e creatinina. As variáveis de confusão foram comparadas utilizando *odds ratio*. Todas as análises tiveram um nível de significância de 0,05 (5%) com intervalo de confiança de 95%.

Aplicou-se o método de regressão linear à curva de calibração e conseqüente obtenção de equação da reta, além de coeficiente de variação

$$CV(\%) = \frac{DP}{\bar{X}} \cdot 100$$

[] ≤ 15 % para as medidas de concentração da cotinina, tanto dos padrões quanto das amostras biológicas (controle de qualidade), para a completa validação da técnica analítica em GC-MS.

4 PUBLICAÇÕES

Artigo 1 – Ectasia Ductal: Revisão Sistemática

Autores: Rosemar Macedo Sousa Rahal, Ruffo de Freitas Júnior, Luiz Carlos da Cunha, Marise Amaral Rebouças Moreira, Délio Marques Conde, Victor Domingos Lisita Rosa.

Submetido à publicação no **The Breast Journal**.

Artigo 2 – Comparação da Concentração de Cotinina Urinária em Pacientes com e sem Ectasia Ductal Mamária

Autores: Rosemar Macedo Sousa Rahal, Ruffo de Freitas Júnior, Luiz Carlos da Cunha, Fernando Gomes Ferreira Oliveira, Liúba Laxor Pucci, Ricardo Rodrigues Bonfim, Délio Marques Conde, Victor Domingos Lisita Rosa.

4.1. Artigo1

Ectasia Ductal: Revisão Sistemática

Rosemar Macedo Sousa Rahal ^a, Ruffo de Freitas Júnior ^{a,b}, Luiz Carlos da Cunha^{b,c}, Marise Amaral Rebouças Moreira^{b,d}, Délio Marques Conde ^b, Victor Domingos Lisita Rosa^a

^a Programa de Mastologia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal de Goiás

^b Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás

^c Núcleo de Estudo e Pesquisas Tóxico-Farmacológicas da Universidade Federal de Goiás

^d Departamento de Patologia e Imagenologia, Universidade Federal de Goiás

Endereço:

Rosemar Macedo Sousa Rahal
Rua 6 A N 54 Apto 801 Setor Oeste
CEP 74115-080
Goiânia-Goiás- Brasil
Telefone: +55 62 32395074
E-mail: rosems@terra.com.br

Resumo

A ectasia ductal é uma alteração benigna da mama, que pode ocorrer em mulheres de todas as idades e em homens. Retração e distorção do complexo areolo-papilar são complicações que podem surgir durante a sua evolução. Além disso, pode estar associada ao fluxo mamilar. Apesar da frequência da ectasia ductal, permanece a discussão sobre sua gênese e possíveis fatores de risco, com poucos estudos abordando esses aspectos. Um dos fatores de risco mais investigado na literatura é o tabagismo, porém permanecendo ainda uma questão sem resposta definitiva. Nesse contexto, conduziu-se uma revisão da literatura para identificar estudos que investigaram aspectos epidemiológicos, fatores de risco, quadro clínico, diagnóstico e tratamento da ectasia ductal. Esses temas são apresentados e discutidos à luz do conhecimento atual.

Palavras-chave: Ectasia Ductal, Mama.

Introdução

O termo ectasia ductal mamária foi utilizado por Haagensen¹ em 1951 para descrever uma doença benigna, caracterizada por uma dilatação dos ductos mamários associada à fibrose e inflamação periductal. Porém, havia sido descrita anteriormente^{2,3}. Existem várias denominações na literatura para essa doença³⁻¹⁶ (Tabela 1).

A ectasia ductal é uma alteração benigna caracterizada histologicamente por dilatação dos ductos mamários¹⁷ em mulheres tanto no menacme quanto na pós-menopausa¹⁸. Os ductos são considerados normais quando apresentam um diâmetro entre 0,5mm e 1,0 mm, e dilatados quando excedem esse valor¹⁶, sendo que, nos estágios iniciais da dilatação, o diâmetro varia em média entre 3,0mm e 5,0mm e usualmente não apresentam alterações no epitélio ou na parede ductal¹.

Outros autores^{14,19} definem ectasia ductal como uma dilatação superior a 3,0 mm em pelo menos cinco ductos terminais e frequentemente bilateral, representando a involução normal do tecido mamário. Embora exista uma predominância de ocorrência nos ductos subareolares não se restringem a essa localização²⁰.

Embora a ocorrência maior seja entre mulheres na perimenopausa^{18,19,21-25}, também pode ocorrer em mulheres mais jovens²¹ bem como em crianças²⁶⁻³⁴ e homens³⁵⁻³⁹.

Existem vários questionamentos relativos a essa doença^{14,19}, iniciando pela denominação e se estendendo à epidemiologia^{15,40} e à etiopatogenia^{15,17,41}. No entanto, o quadro clínico da ectasia ductal está bem estabelecido como uma secreção mamilar bilateral, em vários ductos e colorida^{1,14,42-47}, podendo estar associada a alterações anatômicas do complexo areolo-mamilar^{14,41,48-53} e à nodularidade⁵¹.

O diagnóstico é eminentemente clínico⁵⁴, porém, a maioria dos casos é identificada em exames histopatológicos^{55,56} ou em necrópsias^{14,19}. O tratamento da ectasia ductal é clínico sendo o procedimento cirúrgico reservado para casos selecionados^{57,58}.

Considerando-se a escassez de dados da literatura e sua relevância na prática clínica, conduziu-se a presente revisão cujo objetivo foi identificar as informações mais atuais sobre os diferentes aspectos da ectasia ductal.

Metodologia

Para realização desta revisão, foi empregado o método de revisão sistemática da literatura. A identificação dos estudos foi realizada através da busca bibliográfica nos bancos de dados informatizados *Pubmed*, *Literatura Latino-America e do Caribe em Ciências da Saúde (Lilacs)* e *Scientific Eletronic Library Online (SciELO)* de 1951 a 2009. Os descritivos utilizados na identificação do artigo foram “mama”, “ducto” e “ectasia”.

Foram incluídos artigos de revisão, séries de casos, estudos de corte transversal, caso-controle, randomizado e coorte prospectivo, publicados em

inglês, espanhol e português referentes aos aspectos epidemiológicos, fatores de risco, quadro clínico, diagnóstico e tratamento da ectasia ductal. Foram excluídos os estudos relacionados a outras doenças benignas da mama que não ectasia ductal assim como aqueles sobre câncer de mama (Figura 1).

Foram utilizados ainda capítulos de livros em decorrência da necessidade da determinação conceitual. Todos os artigos foram criteriosamente examinados pelos investigadores para serem incluídos nessa revisão.

Epidemiologia

A frequência de ectasia ductal pode variar de 1,1%⁵⁹ a 75%¹⁹, conforme a modalidade diagnóstica considerada, tais como clínica, histopatologia ou necrópsia^{14,19,22,23,50,55,56,59-61,67} (Tabela 2). Essa variação se deve aos diferentes critérios de definição e à faixa etária das mulheres estudadas^{40,6}.

A maioria dos casos ocorre na perimenopausa^{18,19,21-25}, embora possa ocorrer em mulheres mais jovens²¹. Trinta a quarenta por cento das mulheres com mais de 50 anos¹⁵ e metade das mulheres com mais de 60 anos apresentam evidências de ectasia ductal^{62,63}. Os autores fazem referência a uma faixa etária de ocorrência ampla, variando de 35 a 70 anos, com média de idade de 54 anos¹⁷. Em concordância com esses dados, Dixon et al.⁴⁷, estudando uma amostra de 14.225 mulheres, encontraram uma média de idade de 58 anos (variação: 42-85 anos). Porém, Leis et al.⁴⁵ descreveram uma média de idade um pouco menor, de 43 anos (variação: 37-53 anos), em uma

amostra de 7.588 pacientes, semelhante ao descrito por Chinoy et al.⁵⁰ que relataram uma média de idade de 41 anos (variação: 26 a 65 anos).

Petrakis et al.⁴², no período de oito anos, estudando uma população de 1.379 mulheres, encontraram uma frequência de ectasia ductal entre mulheres brancas de 18,5% naquelas com idade $\leq$ a 29 anos, 49,3% para aquelas entre 50 a 59 anos e 43,2% após 60 anos. Nas mulheres negras a frequência foi de 32,2%, e uma proporção significativamente menor entre as asiáticas de 23,5%.

É certo que algum grau de dilatação dos ductos ocorre com o envelhecimento⁵³, sendo por vezes considerado um fenômeno relacionado à involução da mama¹. Dessa forma, é possível que a frequência seja superestimada, em decorrência da inclusão de pacientes com mudanças histológicas consideradas normais a partir dos 50 anos⁴⁰.

Fatores de Risco

Na maioria dos artigos identificados na presente revisão, os antecedentes obstétricos como gestação, paridade ou abortamento não representaram fator de risco para a ectasia ductal^{17,24,40-42}, assim como, a menarca precoce, idade do primeiro filho⁴², amamentação e uso de contraceptivo hormonal^{24,42}. Alguns autores^{15,64} sugerem que a paridade e a amamentação representam fatores de risco para ectasia ductal.

O consumo de álcool não foi descrito como um fator de risco para ectasia ductal²⁴. Já, em relação ao tabagismo, a literatura é bastante divergente, ora mostrando uma relação de causa e efeito^{24,42,65}, ora não

demonstrando correlação entre o tabagismo e a ectasia ductal^{47,66} (Tabela 3). Em estudo de coorte prospectivo com uma amostra de 14.225 mulheres, sendo 4.695 fumantes, Dixon et al.⁴⁷ não encontraram relação entre o tabagismo e ectasia ductal. No entanto, em outros dois estudos, os autores obtiveram conclusão contrária. Petrakis et al.⁴² com uma amostra de 1.379 mulheres e Rahal et al.²⁴ em uma população de 150 mulheres, evidenciaram uma relação positiva entre o tabagismo e a ectasia ductal, sendo que os últimos encontraram uma frequência cinco vezes maior de ectasia ductal na população de mulheres fumantes.

Alguns autores⁶⁷⁻⁶⁹ descreveram uma possível relação entre secreção anormal de prolactina e ectasia ductal, em decorrência de desordens hipotálamo-hipofisárias. Níveis séricos elevados de prolactina por um longo período de tempo produziram uma secreção ductal que, associada a um processo inflamatório crônico e à fibrose levariam a uma permanência da dilatação ductal¹. Outra possibilidade aventada para justificar a relação entre os elevados níveis séricos de prolactina e a ectasia ductal está relacionada à repentina queda dos níveis de prolactina após a remoção de adenomas hipofisários ou quando a terapia com bromocriptina é iniciada⁶⁸.

Uma terceira possibilidade de explicação é que a ectasia ductal não estaria relacionada à hiperprolactinemia em si, mas a uma mudança simultânea nos níveis séricos de outro hormônio hipotalâmico ou hipofisário não identificado, que pode não ser afetado pela administração de bromocriptina⁶⁸.

Kleinberg et al.⁶⁹, estudando uma população de 235 mulheres com galactorréia, descreveu o uso prolongado da feniltiazina como uma possível causa da ectasia ductal^{69,70}.

Etiopatogenia

Alguns mecanismos foram descritos para explicar a etiopatogenia da ectasia ductal^{44,71}. A visão clássica foi descrita por Haagensen¹ como uma dilatação de 3,0mm a 5,0mm dos ductos coletores terminais retroareolares em decorrência do acúmulo de debris e material lipídico na luz ductal, frequentemente bilateral. Inicialmente, a parede e o epitélio ductal estariam preservados e posteriormente um espessamento e encurtamento do ducto levariam à retração e desvio da papila. A partir daí, o epitélio ductal sofreria um processo de atrofia e, posteriormente, romper-se-ia em alguns pontos, causando extravasamento de material lipídico. Isso induziria a uma reação inflamatória periductal intensa, podendo evoluir para uma destruição da parede do ducto, com posterior contaminação bacteriana e formação de abscesso.

Sandison et al.⁶¹, estudando espécimes de biópsias mamárias durante sete anos em uma amostra de 2.246 mulheres, descreveram achados muito semelhantes aos descritos por Haagensen¹ e relataram serem raros os sinais e sintomas clínicos na fase inicial da doença.

Um mecanismo alternativo para o desenvolvimento da ectasia ductal foi descrito por outros autores⁴¹. Após perceberem que mulheres mais jovens apresentavam inflamação periductal sem ectasia ductal, enquanto mulheres

mais velhas tinham ectasia ductal com inflamação mínima, consideraram que o processo iniciava-se com a inflamação periductal, seguida de fibrose e finalmente dilatação ductal, ao contrário da visão clássica preconizada por Haagensen¹⁷.

O relaxamento da parede ductal induzido de forma endócrina, à semelhança do que ocorre com o ureter durante a gestação, foi descrito como possível etiologia para a ectasia ductal⁷¹; entretanto, vários estudos não demonstraram uma correlação entre gestação e ectasia ductal^{17,24,40-42}.

A possível destruição da parede ductal em decorrência de um processo inflamatório, provavelmente de origem auto-imune e infecção bacteriana foi colocada em questionamento por Hughes⁷¹. Com relação a uma ação bacteriana, Rahal et al.⁷², estudando cultura de descarga mamilar de 100 pacientes (casos) com descarga mamilar clássica de ectasia ductal, compararam com o *swab* de mamilo de 50 pacientes (controles) sem descarga mamilar, encontraram flora bacteriana semelhante nos dois grupos, 85% e 88% de cultura positiva respectivamente nos casos e controles.

A obstrução dos ductos terminais foi descrita como possível mecanismo na gênese da ectasia ductal, resultante da descamação celular e pela pressão produzida pela inversão congênita da papila^{71,73}.

É importante ressaltar que um mecanismo de patogênese da ectasia ductal deveria justificar a ocorrência de ductos ectasiados e normais na mesma mama. No entanto, até o momento, nenhum mecanismo isoladamente conseguiu explicar de forma clara a etiopatogenia^{34,50,71}.

Microbiota

Alguns autores^{16,25,74-77} hipotetizaram que a ectasia ductal poderia ser fruto de uma contaminação bacteriana. Estudo prévio⁷⁴, em que se investigou a descarga mamilar, os autores isolaram bactérias em 62% das mulheres com ectasia ductal, encontrando microrganismo em 5% das pacientes com outras causas de descarga mamilar. Novas técnicas utilizadas em microbiologia permitiram a identificação de anaeróbios na ectasia ductal¹⁶, tendo sido descrita uma proporção entre microorganismos anaeróbios e aeróbios de 2:1⁷⁷. Com relação aos agentes mais comumente identificados destacam-se dentre os aeróbios o *Staphylococcus epidermidis* (60%) e o *Staphylococcus aureus* (8%)¹⁶. Dentre os anaeróbios, ressalta-se o *Peptostreptococci*, correspondendo a 47% dos microrganismos encontrados na ectasia ductal, usualmente em associação com outros agentes anaeróbios¹⁶.

Buscando investigar este aspecto, outros autores⁷², estudando cultura de fluido mamilar em pacientes com ectasia ductal e comparando com cultura de swab de mamilo de pacientes sem secreção mamilar, identificaram quatorze espécies de bactérias sendo as mais freqüentes o *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Peptococcus magnus*. No entanto, a mesma flora foi isolada tanto no grupo com descarga mamilar como no grupo sem descarga mamilar, afastando, portanto, a possibilidade da ectasia ser um processo infeccioso, e sugerindo uma possível ação irritativa decorrência do cigarro.

Quadro Clínico

A fase inicial da dilatação ductal usualmente é assintomática^{14,17,71} sendo a proporção de sintomatologia para achados incidentais de 1 : 2⁵⁵. Browning et al.⁵⁵, avaliando achados histológicos de peças cirúrgicas em 1,256 mulheres, identificaram 154 casos de ectasia ductal, sendo 51 com sintomas e 103 incidentais. A presença de inversão mamilar, distorção, e inversão associada à distorção apresentaram freqüência respectivamente de 10%, 41% e 24% entre as pacientes com síndrome clínica e 6%, 7% e 1% entre as de achado incidental.

Quando sintomática, a apresentação clínica mais comum é uma secreção mamilar frequentemente bilateral, por vários ductos e colorida com tons claros a escuros, variando entre branco, amarelo claro, amarelo escuro, castanho verde e preto^{1,14,42-47}, conforme mostrado na Figura 2. No entanto, essa secreção pode se apresentar sanguinolenta conforme demonstrado por alguns autores^{41,50,78-80}.

Após a galactorréia, a principal causa de descarga mamilar é a ectasia ductal⁴⁶. Alguns pesquisadores^{43,81} ressaltam a importância da descarga mamilar uma vez que representa, juntamente com a mastalgia e os tumores palpáveis, a causa mais comum de consultas em clínicas de especialista em mama. Cinco por cento dessas visitas são pacientes com descarga mamilar,

amedrontadas com a possibilidade da associação entre a secreção papilar e o câncer de mama ou pelo desconforto causado pela dor⁸².

A diversidade de tons da secreção mamilar da ectasia ductal foi estudada previamente⁴². Em uma população de 2.343 mulheres, Petrakis et al.⁴² compararam as cores das amostras de secreção mamilar com suas composições bioquímicas e concluíram que as concentrações médias de colesterol, epóxidos, colestano triol, peróxido de lipídios, estradiol e estrona estão diretamente relacionadas com as colorações mais escuras.

Alterações da textura da aréola que se torna mais opaca, sem turgor ou, outras vezes, brilhante, podem fazer parte do quadro clínico quando associadas ao tabagismo crônico⁴⁸. Nessa revisão encontramos vários autores^{14,41,48-53} descrevendo mudanças anatômicas do complexo areolo-mamilar em decorrência da ectasia ductal. Foram relatados o desvio do eixo do mamilo, retração e inversão. Essas alterações foram descritas como mais frequentes em mulheres mais velhas, enquanto a dor e os tumores palpáveis associados à ectasia ductal apresentam uma ocorrência maior em mulheres mais jovens⁴¹.

A presença de nodularidade palpável na região retro ou periareolar foi referida por vários pesquisadores^{14,41,50,55,67} como parte da apresentação clínica conseqüente à dilatação e acúmulo de secreção da luz ductal. Segundo Devitt⁵¹, 75% das pacientes com descarga mamilar compatível com ectasia ductal, apresentam nodularidade associada.

Ambas, a mastalgia cíclica e a não cíclica, têm sido descritas como associadas à ectasia ductal, independente da presença ou ausência da

descarga mamilar⁵⁵. Essa associação foi descrita por Peters et al⁸³ ao estudar 314 mulheres na pós-menopausa, identificando uma relação de causa e efeito. Nesse estudo concluiu-se que o grau da ectasia ductal, ou seja a largura do ducto, seria um fator determinante na intensidade da dor, assim como em casos de mastalgia não cíclicas a dor foi referida no mesmo lado que se identificou a dilatação ductal pela ultrassonografia. Esses autores consideraram como dilatação ductal o diâmetro acima de 4 mm mensurado pelo ultrassom, e identificaram que a média de dilatação ductal em pacientes assintomáticas era de 1,8mm ($\pm 0,84$ mm); para as mulheres com mastalgia cíclica de 2,34mm ($\pm 1,10$ mm) e para aquelas com mastalgia acíclica a média foi de 3,89mm ($\pm 1,26$ mm), com diferença estatisticamente significativa⁸³. Na Tabela 4 são apresentados os achados associados à ectasia ductal mais frequentes.

Diagnóstico

Clínico

Quando sintomático, o quadro clínico da ectasia ductal é representado pela descarga mamilar multiductal, colorida e bilateral^{57,84-87}. Em publicação recente foi ressaltada a importância do diagnóstico clínico, considerando desnecessários exames complementares para esse fim. Estes exames ficam reservados para casos de fluxos papilares com características suspeitas, ou seja, espontâneo, uniductal, unilateral e de grande intensidade⁵⁴.

Exame de imagem

Os achados mamográficos incluem assimetrias conseqüentes à dilatação dos ductos, calcificações das paredes e lúmens dos ductos dilatados, podendo, por vezes, simular um carcinoma^{65,88-91}. Haagensen¹, em uma publicação denomina: “Ectasia ductal mamária - A doença que pode simular carcinoma”, chamava a atenção para a semelhança entre essas doenças. As calcificações semelhantes às placas, que ocorrem dentro nos ductos que apresentam fibrose, são visíveis na mamografia e podem ser diferenciadas das calcificações pontilhadas mais irregulares do comedocarcinoma. Além do aspecto mamográfico, a fibrose localizada da ectasia ductal é capaz de produzir nódulos que são provenientes do tecido cicatricial, podendo também simular um carcinoma^{65,88}.

Sweeney et al.⁹¹ em programa de rastreamento de câncer de mama no período de fevereiro de 1989 a março de 1993 com uma população de 40.003 rastreadas, demonstraram que 40% das mulheres com ectasia ductal submetidas à biópsia não apresentavam achados sugestivos desse diagnóstico no pré-operatório. Ressaltando a possibilidade de semelhança clínica entre o câncer de mama e a ectasia ductal.

A ultrassonografia mostra, de maneira mais clara, a árvore ductal⁹² e revela com precisão a dilatação e a presença de coleções na luz ductal⁴⁰ (Figura 3). Esse método de imagem permite o diagnóstico e medições do diâmetro ductal⁹³ a partir de 5 mm⁸⁹. Vale lembrar que a ultrassonografia é um exame não invasivo, de fácil reprodutibilidade, baixo custo e elevada sensibilidade e especificidade, quando associado à mamografia⁹³.

A ductografia tem sido utilizada em alguns centros para avaliação de descarga mamilar suspeita diferindo, portanto, do escopo das secreções coloridas da ectasia ductal⁸⁹.

Citologia

A avaliação citológica da descarga mamilar é descrita por vários autores^{43,78,94-97} objetivando o diagnóstico de câncer de mama, ou seja, em secreções mamilares com características diferentes do fluido da ectasia ductal. A baixa sensibilidade desse método limita sua utilização^{89,98,99}, embora apresente uma aceitável especificidade no diagnóstico do câncer de mama⁹⁹.

Diagnóstico Diferencial

É importante a diferenciação da retração mamilar, resultante da fibrose periductal encontrada em alguns casos de ectasia ductal daquelas causadas por um carcinoma⁸⁴. Na ectasia ductal, a presença de células plasmáticas pode simular um carcinoma lobular infiltrante, tanto macroscópica quanto microscopicamente⁶³.

Achados histológicos

Na histologia o que caracteriza a ectasia ductal na fase inicial é a presença da dilatação de ductos terminais^{1,44,50,86}. Por vezes, os ductos se encontram repletos de material amorfo⁸⁶, composto por lipídios e debris celulares⁴⁴ (Figura 4). Com a evolução da doença, existe uma migração das

células espumosas (histiócitos) para o interior dos ductos, tomando o lugar das células inflamatórias. A membrana basal passa a apresentar pequenas aberturas, que facilitam ainda mais a migração dos histiócitos. A parede ductal lesada e o parênquima adjacente apresentam uma reação inflamatória intensa, podendo gerar uma reação granulomatosa tipo corpo estranho. Posteriormente, ocorre uma mudança no processo inflamatório, que passa a ser linfoplasmocitário crônico. Na seqüência, ocorre uma substituição do processo inflamatório por fibrose, podendo ocasionar uma obliteração completa e o desaparecimento total dos ductos envolvidos, os quais dificilmente poderão ser recanalizados⁸⁶.

Ectasia ductal na infância

Nessa revisão encontramos autores que descreveram a ocorrência de ectasia ductal em crianças e adolescente²⁶⁻³⁴. Embora seja uma situação rara, pode se manifestar como uma descarga mamilar sanguinolenta^{26,29}.

A etiologia é descrita como sendo proveniente da ação de hormônios maternos como estrogênio, progesterona e prolactina, levando à hiperplasia ductal e à produção de secreção mamilar^{27,100}. Trauma, manipulação prolongada e infecção são descritos como possíveis fatores causais^{101,102}, assim como cisto¹⁰³, papiloma¹⁰⁴, ginecomastia¹⁰⁰ e tumor filóide benigno¹⁰⁵. A presença de massa palpável associada à secreção mamilar pode fazer parte do quadro clínico em casos de dilatações ductais mais volumosas¹⁰⁶. Para o diagnóstico da ectasia ductal na infância, a ultrassonografia é o exame de

eleição^{27,106}, apresentando como achados ecográficos cistos e dilatação ductal³¹.

A conduta na ectasia ductal da criança é expectante uma vez que o quadro normalmente evolui para resolução espontânea entre 6 e 9 meses^{26,29}.

Ectasia ductal no homem

A ectasia ductal no homem é rara, com poucos casos descritos na literatura³⁵⁻³⁹. A etiologia é desconhecida e não há evidência de alterações hormonais, traumas locais, drogas ou anomalias mamárias congênitas³⁶.

A descarga e a retração mamilar são as formas de apresentação clínica, no entanto, a presença de um nódulo justa areolar é descrito como sendo o achado mais freqüente nos homens³⁵. Deve ser feito diagnóstico diferencial com a ginecomastia³⁵ e com o carcinoma³⁶.

Os achados histológicos são semelhantes aos da mama feminina^{39,107}. A terapia em geral é conservadora³⁶, à semelhança da conduta recomendada para mulheres.

Tratamento

O tratamento da ectasia ductal usualmente é conservador^{57,58}. A prescrição de substâncias antissépticas para higienizar a papila é recomendada. O uso de antiinflamatórios não hormonais, quando da sintomatologia dolorosa ou sinais inflamatórios, é descrito^{57,58}. A utilização de bromocriptina, na dose de 2,5 mg ou de lisurida 1,0 mg, por via oral,

diariamente, podem proporcionar alívio dos sintomas e prevenir o agravamento da doença⁵⁷.

A cirurgia é reservada para os casos de descarga mamilar associada a tumor palpável^{57,58} ou na presença de alterações suspeitas de malignidade em exames de imagem⁵⁸.

Conclusões

A despeito de tratar-se de uma alteração benigna, a ectasia ductal pode associar-se a modificações do complexo areolo-papilar tais como retração, distorção, tornando necessário o diagnóstico diferencial com câncer de mama. Esse aspecto merece a atenção de clínicos e de especialistas em imagem da mama, uma vez que os achados de retração, distorção e de espessamento da pele no complexo aréolo-papilar à mamografia devem ser correlacionados com as informações clínicas.

Outro aspecto que vale ressaltar refere-se ao mecanismo envolvido na gênese da ectasia ductal, até o momento, sem uma resposta definitiva. Embora inicialmente tenha sido descrita como uma doença, discute-se se de fato a ectasia ductal pode ser categorizada como uma doença ou estaria mais adequadamente classificada como parte do processo natural de involução mamária. Essa discussão ganha relevância do ponto de vista clínico, pois ao se informar à paciente que suas queixas relacionam-se a um processo fisiológico, certamente diminuirá sua preocupação.

A abordagem da ectasia ductal usualmente é conservadora. A cirurgia é reservada para os casos associados a nódulo ou a alterações suspeitas de malignidade. Uma indicação de cirurgia pouco discutida na literatura refere-se à ectasia ductal associada ao fluxo papilar volumoso e espontâneo, que pode ocasionar constrangimento social à mulher. Nessa condição não resta alternativa além da cirurgia.

Apesar da elevada frequência e de questões ainda não solucionadas, observaram-se poucos estudos sobre a ectasia ductal nos últimos anos. São necessários estudos que investiguem aspectos da fisiopatologia da ectasia ductal, a existência ou não de sua relação com o consumo de cigarros, identificação de fatores de risco, úteis na prática clínica, possibilitando a prevenção.

Referências Bibliográficas

1. Haagensen CD. Mammary duct ectasia - A disease that may simulate cancer. *Cancer*. 1951;4(4):749-61.
2. Birkett J. The diseases of the breast and their treatment. London: Langman; 1850.
3. Bloodgood JC. The clinical picture of dilated ducts beneath the nipple frequently to be palpated as a doughy wormlike mass - the varicocele tumor of the breast. *Surg Gynecol Obstet*. 1923;36:486-95.
4. Dixon JM. Periductal mastitis and duct ectasia: an update. *The Breast*. 1998;7:128-30.
5. Ingier A. Ueber obliterierende mastitis. *Virchows Arch*. 1909;198:338-45.
6. Adair FR. Plasma cell mastitis - a lesion simulating mammary carcinoma. A clinical and pathological study with a report of ten cases. *Arch Surg*. 1933;29:735-49.
7. Cromar CDL, Dockert MB. Plasma cell mastitis. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1941;16:775-82.
8. Payne RL, Strauss AF, Glasser RD. Mastitis obliterans. *Surgery*. 1943;14:719-24.
9. Foote FW, Stewart FW. Comparative studies of cancerous versus non-cancerous breast. *Ann Surg*. 1945;121(1):6-53.
10. Geschickter CF. Diseases of the breast. 2nd ed. Philadelphia (PA): J.B.. Lippincott Co; 1945.
11. Cromar CDL. Correspondence. *Br Med J*. 1949;1:363-3.

12. Stewart FW. Tumors of the breast (Atlas of Tumor. Pathology, Section IX-Fascicle 34). Washington. D.C., *AFIP*; 1950.
13. Ingleby H, Gershon-Cohen J. Comparative anatomy, pathology, and roentgenology of the breast. Philadelphia: University of Pennsylvania Press; 1960. p 472.
14. Tedeschi LG, Ahari S, Byrne JJ. Involutional mammary duct ectasia and periductal mastitis. *Ann J Surg*. 1963;106:517-21.
15. Azzopardi JG. Problems in Breast Pathology. 3th ed. London: saunders;1979.
16. Hughes LE, Mansel RE, Webster DJT. Benign disorders and diseases of the breast. 2nd ed, Londres: Saunders; 2000.
17. Haagensen CD. Breast ductal ectasia. In: Disease of the breast. Haagensen, CD. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1989.
18. Petersen L, Graversen HP, Anderson JA, et al. The duct ectasia syndrome. A prospective clinical study of patients with breast diseases. *Ugeskr Laeger*. 1993;155:1545-9.
19. Thomas WG, Williamson RCN, Davies JD, et al. The clinical syndrome of mammary duct ectasia. *Br J Surg*. 1982;69:423-5.
20. Webb AJ. Mammary duct ectasia-periductal mastitis complex. *Br J Surg*. 1995;82(10):1300-2.
21. O'Brien PH, Kreutener A. Another cause of nipple discharge. Mammary duct ectasia with periductal mastitis. *Am Surg*. 1982;48:577-8.

22. Frantz UK, Pickren JW, Melcher GW, et al. Incidence of chronic cystic diseases in so-called 'normal breast'. A study based on 225 postmortem examinations. *Cancer*. 1951;4:762-83.
23. Sandison AT. A postmortem study of the adult breast. [MD thesis]. University of St Andrew's; 1957.
24. Rahal RMS, Freitas-Junior R, Paulinelli RR. Risk factors for duct ectasia. *Breast J*. 2005;11(4):262-5.
25. Ammari FF, Yaghan RJ, Omari AKH. Periductal mastitis. Clinical characteristics and outcomes. *Saudi Med J*. 2002;23(7):819-22.
26. Kelly VM, Arif K, Ralston S, et al. Bloody nipple discharge in an infant and a proposed diagnostic approach. *Pediatrics*. 2006;117(4):814-6.
27. Weimann E. Clinical management of nipple discharge in neonates and children. *J Pediatr Child Health*. 2003;39(2):155-6.
28. Kitahara S, Wakabayashi M, Shiba T, et al. Mammary duct ectasia in children presenting bloody nipple discharge: a cause in a pubertal girl. *J Pediatr Surg*. 2001;36(6):E2.
29. Corapçıoğlu F, Akanse G, Sarper NJ. Mammary duct ectasia as cause of bloody nipple discharge in a 28 month old boy. *Pediatr*. 2005;47(4):379-8.
30. Imamoglu M, Çay A, Reis A, et al. Bloody nipple discharge in children: possible etiologies and selection of appropriate therapy. *Pediatr Surg Int*. 2006;22:158-63.

31. Bayrak IK, Yalin T, Nural MS, et al. Mammary duct ectasia in infant breast with bloody nipple discharge: sonographic findings. *J Clin Ultrasound*. 2008;36(4):229-30.
32. Böber E, Ozer E, Akgür F, et al. Bilateral breast masses and bloody nipple discharge in a two year old boy. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 1996;9(3):419-21.
33. Stringel G, Parelman A, Jimenez C. Infantile mammary duct ectasia: a cause of bloody nipple discharge. *J Pediatric Surg*. 1986;21(8):671-4.
34. Leung AK, Kao CP. Mammary duct ectasia: a cause of bloody nipple discharge. *J Nat Med Assoc*. 2004;96(4):543-5.
35. Mansel RE, Morgan WP. Duct ectasia in the male. *Br J Surg*. 1979;66(9):660-2.
36. Chan KW, Lau WY. Duct ectasia in the male breast. *Aust N Z J Surg*. 1984;54(2):173-6.
37. Downs AM, Fisher M, Tomlinson D, et al. Male duct ectasia associated with HIV infection. *Genitourin Med*. 1996;72(1):65-6.
38. Ashworth MT, Corcoran GD, Haqqani MT. Periductal mastitis and mammary duct ectasia in a male. *Postgrad Med J*. 1985; 61(717):621-3.
39. Tedeschi LG, McCarthy PE. Involutional mammary duct ectasia and periductal mastitis in a male. *Hum Pathol*. 1974;5(2):232-6.
40. Tanabe KK. Duct ectasia, periductal mastitis and infections. In: Harris JR, Lippman ME, Marrow M, Hellman S. *Diseases of the breast*. 2nd ed. Philadelphia:Lippincott; 2000.

41. Dixon JM, Anderson TJ, Lumsden AB, et al. Mammary duct ectasia. Br J Surg. 1983;70:60-3.
42. Petrakis NL, Miike R, Eilen BK, et al. Association of breast fluid coloration with age, ethnicity and cigarette smoking. Breast Cancer Res Treat. 1988;11:255-62.
43. Morrow M. The evaluation of common breast problems. Am Fam Physician. 2000;61:2371-85.
44. Abramson DJ. Mammary duct ectasia, mamillary fistula and subareolar sinuses. Ann Surg. 1969;169(2):217-26.
45. Leis Jr HP, Greene FL, Cammarata A, et al. Nipple discharge: surgical significance. South Med J. 1988;81(1):20-6
46. Hamed H, Fentiman IS. Benign Breast disease. Int J Clin Pract. 2001;55(7):461-4.
47. Dixon JM, Ravisekar O, Chetty U, et al. Periductal mastitis and duct ectasia: different conditions with different aetiologies. Br J Surg. 1996;83(6):820-2.
48. Araújo Jr VF, Teixeira TMB, Teixeira CJB. Fluxo papilar. In: Barros ACSD, Silva HMS, Dias EM, Nazario ACP, Figueira F°ASS. Mastologia: Condutas. Rio de Janeiro: Revinter; 1999.
49. Walker JC, Sandinson AT. Mammary-Duct Ectasia. A clinical study. Br J Surg. 1964;51(5):350-5.
50. Chinoy R, Talvalkar GV. Mammary duct ectasia. Indian J Cancer. 1981;18(2):28-33.

51. Devitt JE. Management of nipple discharge by clinical findings. 1985;149(6):789-92.
52. Ress BI, Gravelle IH, Hughes LE. Nipple retraction in duct ectasia. Br J Surg. 1977;64:577-80.
53. Dixon JM, Mansel RE. ABC of breast diseases: congenital problems and aberrations of normal breast development and involution. BMJ. 1994;309:797-800.
54. Miltenburg DL, Speights JR. Benign breast diseases. Obstet Gynecol. 2008;35:285-300.
55. Browning J, Bigrigg A, Taylor I. Symptomatic and incidental mammary duct ectasia. J R Soc Med. 1986;79(12):715-6.
56. Amr SS, Sa'di AR, Illahi F, et al. The spectrum of breast diseases in Saudi Arab females: a 26 year pathological survey at Dhahran Health Center. Ann Saudi Med. 1995;15(2):125-32.
57. Gama LO, Moraes JAR, Rocha FTR. Mastites Crônicas. In: Barros ACSD, Silva HMS, Dias EM, Nazario ACP, Figueira F°ASS. Mastologia: Condutas. Rio de Janeiro: Revinter; 1999.
58. Sakorafas GH. Breast cancer surgery. Historical evolution current status and future perspectives. Acta Oncol. 2001;40:5-18.
59. Clegg-Lampiteyn JN, Aduful HK, Yarney J, Adu-Aryee NA, Vanderpuye V, Kyereh M, et al. Profile of breast diseases at a self-referral clinic in Ghana. West Afr J Med. 2009;28(2):114-7.

60. McFarlane ME. Benign breast diseases in Afro-Caribbean population. *East Afr Med J.* 2001;78(7):358-9.
61. Sandison AT, Walker JC. Inflammatory mastitis, mammary duct ectasia and mammary fistula. *Br J Surg.* 1962;50:57-64.
62. Hughes LE, Mansel RE, Webster DJT. Aberrations of normal development and evolution (ANDI): a new perspective on the pathogenesis and nomenclature of benign breast disorders. *Lancet.* 1987;2:1316-9.
63. Page DL, Simpson JS. Lesões benignas, de alto risco, e pré-malignas da mama. In: Bland IK. & Copeland EM. *A mama.* 1ª ed. São Paulo: Manole; 1994.
64. Bonser GM, Dossett JA, Jull JW. Human and experimental breast cancer. London: Pickman Medical, 1961. p.237-265.
65. Thomas JA, Webster DJ, Williamson ME. Smoking and benign breast cancer. Smoking linked to duct ectasia. *BMJ.* 1993;307:1146.
66. Bundred NJ, Dover MS, Aluwihare N, et al. Smoking and periductal mastitis. *Br Med J.* 1993;307:772.
67. Peters F, Schth W. Hyperprolactinemia and nonpuerperal mastitis (duct ectasia). *JAMA.* 1989;261(11):1618-20.
68. Shoucha S, Backhouse, Dawson PM, et al. Mammary duct ectasia and pituitary adenomas. *Am J Surg Pathol.* 1988;12(2):130-3.
69. Kleinberg DL, Noel GL, Frantz AG. Galactorrhea: a study of 253 cases, including 48 with pituitary tumors. *N Engl J Med.* 1977;296:589-600.

70. Hunter- Craig ID, Tuddenham EGD, Earle JHO. Lipogranuloma of breast due to phenothiazine therapy. *Br J Surg.* 1970;57:76-9.
71. Hughes LE. Non-lactacional inflammation and duct ectasia. *Br Med Bull.* 1991;47(2):272-83.
72. Rahal RMS, Junior FR, Reis C, et al. Prevalence of bacteria in the nipple discharge of patients with duct ectasia. *Int J Clin Pract.* 2005;59(9):1045-50.
73. Tedeschi LG, Byrne JJ. A histochemical evaluation of the structure of mammary duct walls. *Surg Gynecol Obstet.* 1962;114:559-62.
74. Bundred NJ, Dixon JM, Lumsden AB, et al. Are the lesions of duct ectasia sterile?. *Br J Surg.* 1985;72:844-5.
75. Dixon JM, Bundred NJ. Management of disorders of the ductal system and infections. In: Harris JR, Lippman NE, Morrow M, Osborne CK. *Diseases of the Breast.* 2nd ed. Philadelphia: Lippincott. 2000.
76. Aitken RJ, Hood J, Going JJ, et al. Bacteriology of mammary duct ectasia. *Br J Surg.* 1988;75(10):1040-1.
77. Walker AP, Edmiston Jr CE, Krepel CJ, et al. A prospective study of the microflora of non-puerperal breast abscess. *Arch. Surg.* 1988;123:908-11.
78. Rimstem A, Skoog V, Stenkvis B. On the significance of nipple discharge in the diagnosis of breast disease. *Acta Chir Scand.* 1976;142(7):513-8
79. Murad TM, Contesso G, Mouriesse H. Nipple discharge from the breast. *Ann Surg.* 1982;195(3):259-64.

80. Richards T, Hunt A, Courtney S, et al. Nipple discharge: a sign of breast cancer?. *Ann R Coll Surg Engl*. 2007;89(2):124-6.
81. Hussain AN, Policarpio C, Vicent MT. Evaluating nipple discharge. *Obst Gynecol Surv*. 2006;61(4):278-83.
82. Lang JE, Kuerer HM. Breast ductal secretions: clinical features, potential uses, and possible applications. *Cancer Control*. 2007;14:350-9.
83. Peters F, Diemer P, Mecks O, et al. Severity of mastalgia in relation to milk duct dilatation. *Obstet Gynecol*. 2003;101(1):54-60.
84. Figueira F^oASS, Beltrão JE, Santos ALG, et al. O tratamento da fístula mamária através da técnica da incisão transareolopapilar. *Rev Bras Mastol*. 1998;8:211-5.
85. Silveira LAL, Gomes FJS, Mattos JHG. Neoplasia e outras afecções benignas da mama. In: Franco JM. *Mastologia: formação do especialista*. 1^a ed. São Paulo: Atheneu; 1997.
86. Tavassoli FA. *Pathology of the breast*. Norwalk, Appleton & Lange; 1992.
87. Falkenberry SS. Nipple Discharge. *Obstet Gynecol Clin N Am*. 2002;29(1):21-9.
88. Huynh PT, Parellada JA, de Paredes ES, et al. Dilated duct pattern at mammography. *Radiology*. 1997;204(1):137-41.
89. Sakorafas GH. Nipple discharge: current diagnostic and therapeutic approaches. *Cancer Treat Rev*. 2001;27(5):275-82.
90. Jardines L. Management of nipple discharge. *Am Surg*. 1996;62:119-22.

91. Sweeney DJ, Wylie EJ. Mammographic appearances of mammary duct ectasia that mimic carcinoma in a screening programme. *Australas Radiol* 1995;39:18-23.
92. Rizzatto G, Ghersevani R. Breast ultrasound and new technologies. *Eur J Radiol*. 1998;27(Suppl 2):S242-9
93. Ballesio L, Maggi C, Savelli S, Angeletti M, Rabuffi P, Manganaro L, et al. Adjuvantive diagnostic value of ultrasonography evaluation in patients with suspected ductal breast disease. *Radiol Med*. 2007;112(3):354-65.
94. Seltzer MH, Perloff LJ, Kelley RI, et al. The significance of age in patients with nipple discharge. *Surg Gynecol Obstet*. 1970;131(3):519-22.
95. Di Piedro S, Coopmans YG, Bergonzi S, et al. Nipple discharge as a sign of preneoplastic lesions and occult carcinoma of the breast: clinical and galactographic study in 103 consecutive patients. *Tumori*. 1979;65(3):317-24.
96. Kindermann G, Paterok E, Weishaar J, Egger H, Rummel W, Kleissl HP, et al. Early detection of ductal breast cancer: the diagnostic procedure for pathological discharge from the nipple. *Tumori*. 1979;65(5):555-62.
97. Kooistra BW, Wauters C, Van de Ven S, et al. The diagnostic value of nipple discharge cytology in 618 consecutive patients. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(6):573-7.
98. Fung A, Rayter Z, Fisher C, et al. Preoperative cytology and mammography in patients with single-duct nipple discharge treated by surgery. *Br J Surg*. 1990;77(11):1211-2.

99. Dunn JM, Lucarotti ME, Wood SJ, et al. Exfoliative cytology in the diagnosis of breast disease. *Br J Surg.* 1995;82(6):789-91.
100. Olcay I, Gököz A. Infantile gynecomastia with bloody nipple discharge. *J Pediatr Surg.* 1992;27:419-21.
101. McKiernan JF, Hull D. Breast development in the newborn. *Arch Dis Chil.* 1981;56:525-9.
102. Berkowitz CD, Inkelish SH. Bloody nipple discharge in infancy. *J Pediatr.* 1983;103:755-8.
103. West KW, Rescola FJ, Schere LR 3rd. Diagnosis and treatment of symptomatic breast masses in the pediatric population. *J Pediatr Surg.* 1995;30:182-7.
104. Simpson JS, Barson AJ. Breast tumors in infants and children. *Can Med Assoc J.* 1969;101:100-2.
105. Martino A, Zamparelli M, Santinelli A. Unusual clinical presentation of rare case of the breast in an adolescent girl. *J Pediatr Surg.* 2001;36(6):941-3.
106. Miller JD, Brownell MD, Shaw A. Bilateral breast masses and bloody nipple discharge in a 4 year old boy. *J Pediatr.* 1990;116:744-7.
107. Dossett JA. The normal breast, cystic disease and duct ectasia; a functional and histological study. [thesis]. University of London; 1959. p.187

Anexos

Figura 1. Fluxograma da revisão sistemática.

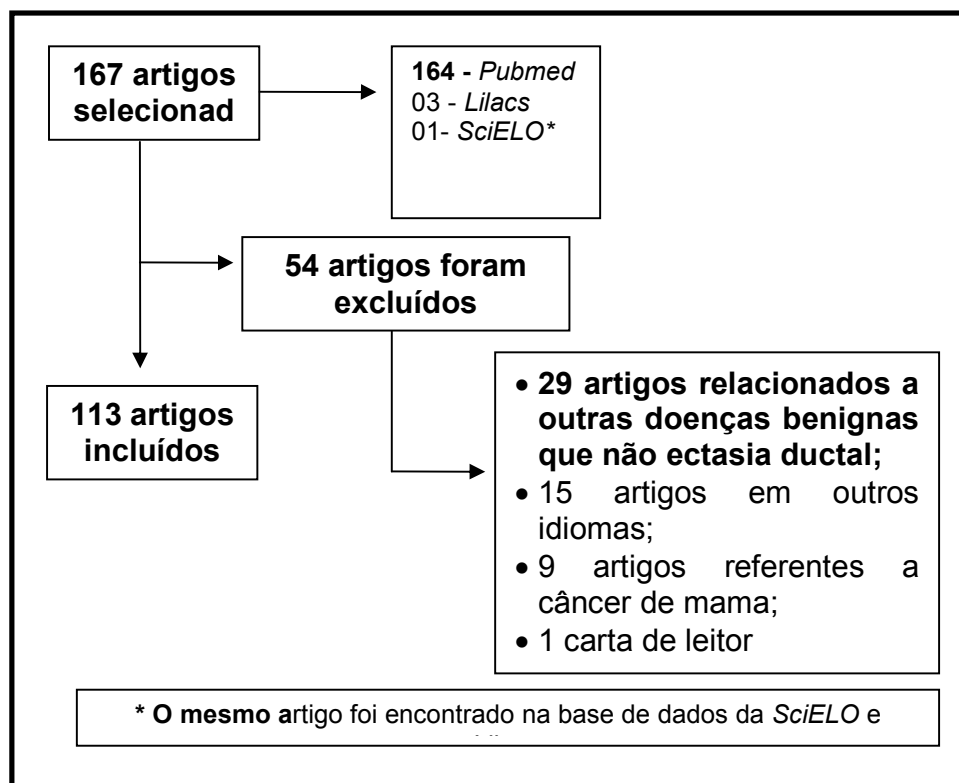


Tabela 1-Termos utilizados para ectasia ductal.

Autor	Ano	Nomenclatura
Ingier ⁵	1909	Mastite obliterante
Bloodgood ³	1923	Tumor de varicocele
Adair ⁶	1933	Mastite de células plasmáticas
Cromar et al ⁷	1941	Comedomastite
Payne et al ⁸	1943	Mastite obliterante
Foote et al ⁹	1945	Involução mamária/ ectasia ductal e mastite periductal
Geschickter ¹⁰	1948	Mastite periductal
Cromar ¹¹	1949	Stale milk mastitis
Stewart ¹²	1950	Mastite química
Ingleby et al ¹³	1960	Doença secretora da mama
Tedeschi et al ¹⁴	1963	Involução mamária/ ectasia ductal
Azzopardi ¹⁵	1979	Mastite periductal
Hughes et al ¹⁶	2000	Complexo ectasia ductal/mastite periductal

Tabela 2. Frequência de ectasia ductal de acordo com o diagnóstico clínico, histopatológico ou necrópsia.

Autores	Ano	Diagnóstico (%)		
		Clínico	Histopatológico	Necrópsia
Frantz et al ²²	1951	-	-	25
Sandison ²³	1957	-	-	11
Sandison ⁶¹	1962	4,1	-	-
Tedeshi et al ¹⁴	1963	-	-	60
Chinoy et al ⁵⁰	1981	1,5	-	-
Thomas et al ¹⁹	1982	5,5	-	75
Peters e al ⁶⁷	1989	11,8	-	-
Browning et al ⁵⁵	1986	4,2	8,1	-
Amr et al ⁵⁶	1995	-	7,2	-
McFarlane ⁶⁰	2001	3	-	-
Clegg-Lampsey et al ⁵⁹	2009	1,1	-	-

Tabela 3. Associação entre tabagismo e ectasia ductal.

Autor	Ano	País	Delineamento	População N	Média de idade (anos)	Diagnóstico de Ectasia	Associação
Petrakis et al ⁴²	1988	EUA	Caso-controle	1.379	-	-	Sim
Thomas et al ⁶⁵	1993	Reino Unido	Coorte prospectiva	785	43,1	532	Sim
Bundred et al ⁶⁶	1993	Reino Unido	Caso-controle	71	43,3	71	Não
Dixon et al ⁴⁷	1996	Reino Unido	Coorte prospectiva	14.225	58,0	186	Não
Rahal et al ²⁴	2005	Brasil	Caso-controle	150	41,8	100	Sim

Tabela 4. Achados associados à ectasia ductal.

Autores	População N	Diagnóstico de ectasia N	Nódulo %	Dor %	Alterações do complexo areolo-papilar %	Sangue %
Cromar et al 1941 ⁷	24	24	100	70	42	-
Haagensen 1951 ¹	20	20	70	79	45	-
Sandison et al 1962 ⁶¹	66	66	31,8	4,5	4,5	-
Walker et al 1964 ⁴⁹	283	34	23,5	40	23,5	-
Rimsten et al 1976 ⁷⁸	80	9	33,3	-	-	44,5
Ress et al 1977 ⁵²	30	30	-	-	100	-
Chinoy et al 1981 ⁵⁰	2.859	45	91	33,3	9	4,5
O'Brien et al 1982 ²¹	25	25	76	13	20	-
Murad et al 1982 ⁷⁹	1.145	114	3,5	12	-	74,5
Thomas et al 1982 ¹⁹	78	40	92,5	-	62,5	-
Dixon et al 1983 ⁴¹	1.963	108	-	-	-	14,8
Brunded et al 1985 ⁷⁵	51	29	62	-	-	-
Browning et al 1986 ⁵⁵	1.256	154	83,1	27	15,6	-
Aitken et al 1988 ⁷⁶	39	25	28	53,2	-	0
Peters et al 2003 ⁸³	361	314	3,8		0,3	-
Richards et al 2007 ⁸¹	86	59	-	67,5	-	35,2

Figura 2. Descarga mamilar multiductal e colorida com secreção volumosa.

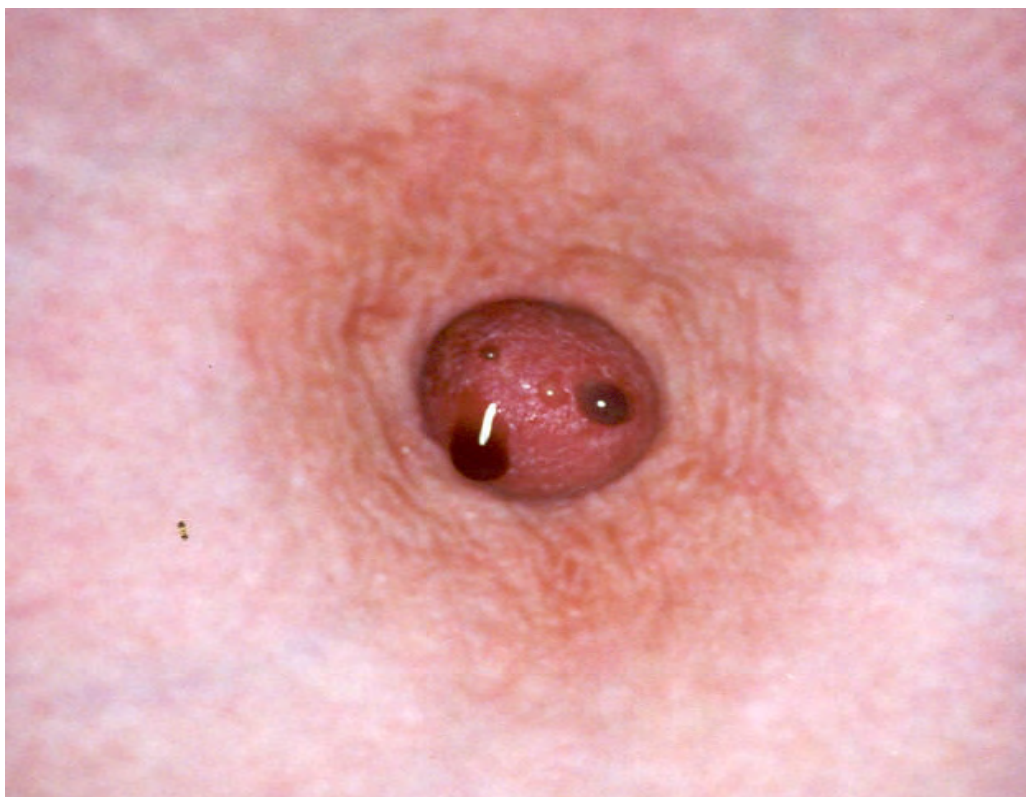


Figura 3. Ultrassonografia de ectasia ductal mostrando ducto dilatado em 6 mm (seta).

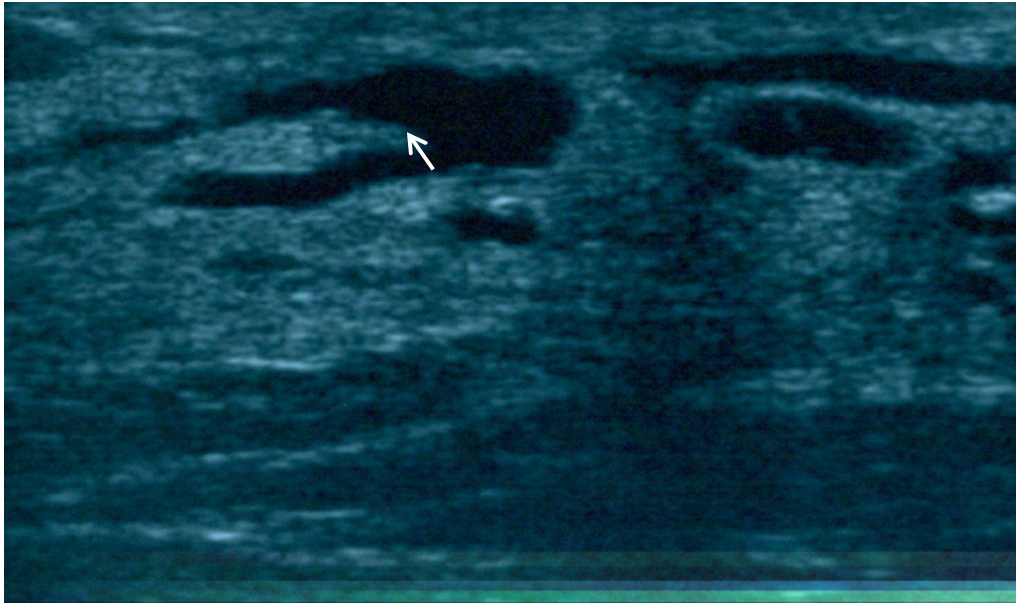
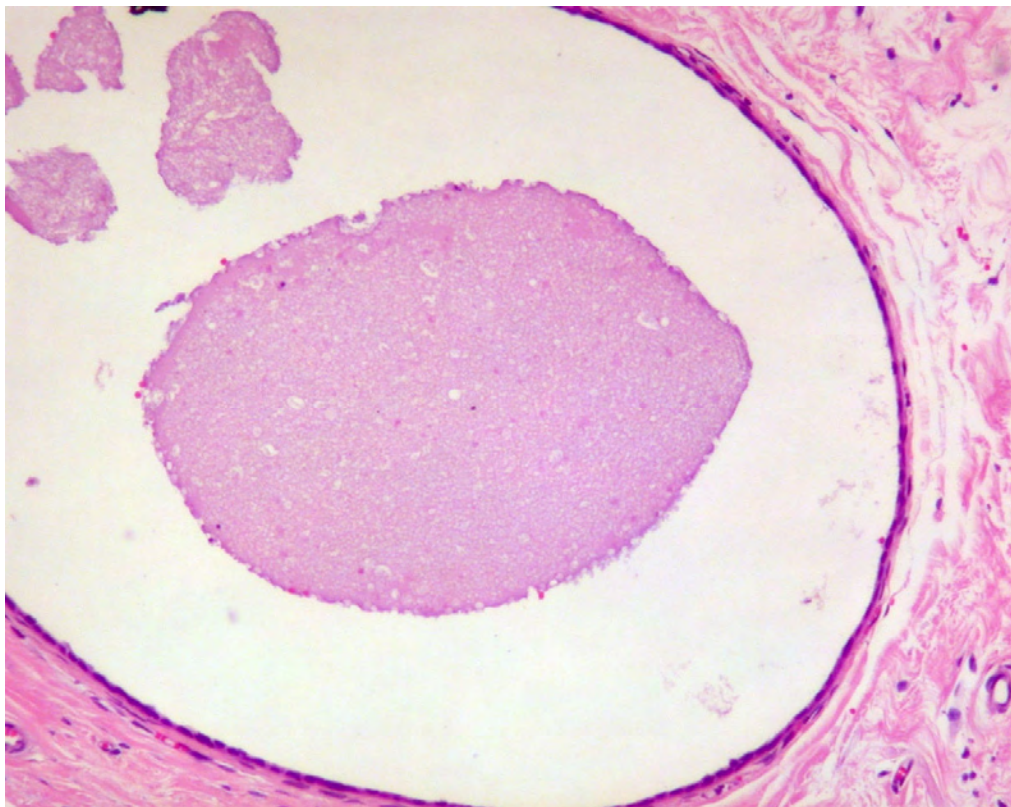


Figura 4. Epitelio ductal aplainado e material amorfo na luz (HE 100x).



4.2. Artigo 2

Comparação da Concentração de Cotinina Urinária em Pacientes com e sem Ectasia Ductal Mamária

Rosemar Macedo Sousa Rahal ^a, Ruffo de Freitas Júnior ^{a,b}, Luiz Carlos da Cunha^{b,c}, Fernando Gomes Ferreira Oliveira^c, Liúba Laxor Pucci ^c, Ricardo Rodrigues Bonfim ^c Délio Marques Conde ^b, Victor Domingos Lisita Rosa^a

^a Programa de Mastologia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade Federal de Goiás

^b Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Goiás

^c Núcleo de Estudo e Pesquisas Tóxico-Farmacológicas da Universidade Federal de Goiás

Endereço:

Rosemar Macedo Sousa Rahal
Rua 6 A N 54 Apto 801 Setor Oeste
CEP 74115-080
Goiânia-Goiás- Brasil
Telefone: +55 62 32395074
E-mail: rosems@terra.com.br

Resumo

Objetivo: Comparar a concentração de cotinina urinária em mulheres com e sem ectasia ductal mamária. **Sujeitos e Métodos:** Realizou-se um estudo transversal. As participantes foram selecionadas no Ambulatório de Mastologia da Universidade Federal de Goiás. Foram incluídas 52 mulheres com idade ≥ 20 anos que apresentavam descarga mamilar multidual, bilateral e colorida e 51 pacientes sem descarga mamilar. Foram excluídas mulheres que amamentaram nos últimos 12 meses, no puerpério ou que apresentavam descarga sanguinolenta ou hialina. Foi coletada amostra de urina de cada participante para a dosagem de cotinina realizada através da técnica de cromatografia gasosa (GC-MS Shimadzu, GC-2010; AOAC 5000), validada com limite de quantificação (LIQ) e de detecção (LD) 100 e 20 ng/ml, respectivamente. Linearidade 100 - 5000 ng/mL ($R = 0,99982$; $R^2 = 0,99964$; $y = 0,0001779x + 0,0064$). A repetibilidade e a precisão intra-corrida: 1,62 - 7,28% e 0,86 - 2,68%; a exatidão foi determinada a partir de três concentrações (baixa, média e alta) em seis repetições (95,24 - 97,67%). O ponto de corte da cotinina foi de 100 ng/mL. **Resultados:** A média de idade das mulheres com ectasia foi de $44,1 \pm 8,8$ anos e daquelas sem ectasia foi igual a $45,9 \pm 9,1$ anos ($p=0,38$). Não houve diferença com relação à frequência de mulheres fumantes ($p=0,28$), ex-fumantes ($p=0,58$) e fumantes passivas ($p=0,08$) nos grupos estudados. Não se observou diferença na proporção de mulheres com concentração de cotinina ≥ 100 ng/ml nos grupos com e sem ectasia ductal ($p=0,81$). **Conclusão:** Não

houve diferença na concentração de cotinina urinária em mulheres com e sem ectasia ductal, sugerindo que o hábito de fumar não está associado à mesma.

Palavras chave: Ectasia ductal; cotinina urinária; mama.

Introdução

A ectasia ductal é uma alteração benigna caracterizada histologicamente pela dilatação dos ductos mamários¹. Apresenta uma ocorrência de 1,1%² a 75%³ dependendo dos critérios diagnósticos: clínico, histológico ou por necrópsia³⁻⁶. A maioria dos casos foi descrita na perimenopausa^{3,7}, com média de idade de 54 anos¹, embora na literatura encontremos relatos de ectasia ductal em até 70% das mulheres no menacme^{8,9}.

Quando sintomática, a ectasia ductal manifesta-se por um fluxo mamilar bilateral, colorido e multiductal^{10,11}, por vez acompanhada de alteração do complexoaréolo-mamilar^{12,13}, mastalgia⁵ e nódulo peri ou retroareolar^{14,15}.

Embora a ectasia ductal represente uma das principais causas de consulta em clínica de mastologia^{11,16}, ainda é um tema pouco estudado, permanecendo dúvidas com relação à sua etiopatogenia e fatores de risco.

Os antecedentes obstétricos como gestação, paridade ou abortamento não representaram fator de risco para a ectasia ductal^{1,15,17,19} assim como a menarca precoce, idade do primeiro filho¹⁷, amamentação e uso de contraceptivo hormonal^{17,19}. Outros possíveis fatores de riscos citados na literatura são as desordens hipotálamo-hipofisárias mantendo níveis elevados de prolactina²⁰⁻²² e o uso prolongado de fenotiazínicos²⁰.

O consumo de álcool não foi descrito como um fator de risco para ectasia ductal¹⁹. Já o tabagismo tem ainda um papel controverso na etiologia da ectasia ductal. Alguns autores^{17,19,23} descreveram uma relação entre tabagismo e ectasia ductal, enquanto outros^{24,25} não identificaram essa relação. Todos

esses autores avaliaram o consumo de cigarro através da auto-informação, no entanto os estudos de toxicologia ressaltam que a análise toxicológica é recurso indispensável para confirmar a exposição a drogas de abuso e no controle e prevenção ao uso de drogas lícitas, como o tabaco²⁶. Mais de 4.000 elementos e substâncias foram identificados na fumaça do cigarro²⁷ sendo a nicotina um dos principais componentes²⁸.

A cotinina é um dos principais metabólitos da nicotina, sendo de grande importância como padrão para biomarcadores do fumo do tabaco. Em comparação com a própria nicotina e seus outros metabólitos, a cotinina é superior como um biomarcador em termos de longa meia vida biológica (24 horas) e sofre menos interferências durante sua análise²⁹. Para a determinação da concentração de nicotina e cotinina em amostras biológicas, o método mais utilizado é a cromatografia em fase gasosa acoplada à espectrometria de massa (CG-EM)³⁰.

Considerando esses aspectos, conduziu-se o presente estudo cujo objetivo foi comparar a concentração de cotinina urinária de mulheres com e sem ectasia ductal mamária.

Material e métodos

Tamanho amostral

Considerando uma exposição ao tabaco de 35% entre as pacientes com ectasia ductal e 10% entre as pacientes sem ectasia ductal¹⁷, com uma odds de 3,5 e α de 5% e β de 80%, a amostra foi calculada em 102 mulheres, sendo 51 com ectasia ductal e 51 sem ectasia ductal mamária.

Sujeitos

Entre fevereiro de 2008 a março de 2009 conduziu-se um estudo corte transversal no Programa de Mastologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC-UFG), Goiânia, Brasil. As participantes desse estudo foram selecionadas consecutivamente entre as pacientes em seguimento no ambulatório de mastologia. Aquelas que apresentavam queixa de descarga mamilar multiductal, colorida e bilateral ou que durante o exame físico apresentavam esse sinal eram convidadas a participar do estudo. Pacientes que não apresentavam descarga mamilar, respeitando uma diferença de dois anos, foram consideradas como sem ectasia. Cento e dez mulheres foram convidadas a participar do estudo. Sete se recusaram, a taxa de participação foi de 97,3%.

As participantes foram divididas em dois grupos: 52 mulheres com descarga mamilar multiductal, multicolorida e bilateral e 51 mulheres sem descarga mamilar, pareadas por idade. Critério de inclusão: idade mínima de 20 anos, não ter amamentado nos últimos 12 meses, ausência de galactorréia e de descarga sanguinolenta ou hialina.

Todas as mulheres incluídas no estudo eram entrevistadas após a consulta a respeito da idade, peso, gestações, amamentação (tempo em meses), tabagismo (fumantes foram definidas como mulheres que fumavam no momento da entrada do estudo ou que haviam parado de fumar a menos de um ano; não-fumante, que relatavam nunca ter fumado e; ex-fumantes, aquelas que haviam parado de fumar há um ano ou mais), tabagismo passivo (inalação de fumaça de derivados de tabaco por mulheres não-tabagistas), etilismo (uso frequente, pacientes que fizeram uso regular de bebidas alcoólicas; uso no mês, que usavam de 1 a 2 vezes ao mês; uso na vida, pacientes que tiveram exposição em algum momento da vida e não usuário, aquelas que nunca ingeriram bebida alcoólica) e consumo de café (determinado de acordo com a quantidade de xícaras de café ingeridas por dia). Essas variáveis foram comparadas entre os dois grupos.

Em seguida, colheu-se a amostra de urina, em um coletor adequado que posteriormente foi separada em dois tubos falcon de 15 ml. O primeiro tubo foi destinado para análise e o segundo para a contraprova. Sendo então armazenada a -20° C até análise.

Foram coletadas 103 amostras de urina sendo 52 de mulheres com ectasia ductal e 51 de mulheres sem ectasia ductal, porém a cotinina urinária foi dosada em 97 amostras (50 com e 47 sem ectasia ductal), 6 amostras foram extraviadas.

O presente estudo foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa Humana e Animal do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás

(Protocolo nº 035/06) e todas as participantes assinaram o termo de consentimento livre e informado.

Metodologia analítica

No presente estudo, a análise das concentrações de cotinina deu-se através do método da cromatografia em fase gasosa acoplada à espectrometria de massa (GC-MS)³⁰. Utilizou-se o cromatógrafo gasoso acoplado a espectrômetro de massas com amostrador automático GC-2010; AOAC 5000 SHIMADZU, equipado com coluna Rtx-5. A rampa de temperatura iniciou-se em 120° C, sendo aquecido à 10° C.min⁻¹ até 300 ° C e, permanecendo nesta temperatura por 5 min. O tempo total de análise foi de 22 minutos. As temperaturas do injetor e da interface e da câmara de ionização foram 280° C e 300°C, respectivamente. O modo de aquisição foi o SIM, sendo selecionado para a cotinina m/z 176 e para a cotinina deuterada m/z 179 (padrão interno), utilizando-se o Hélio como gás de arraste na velocidade linear de 40 cm⁻¹e volume de injeção da amostra de 3 µL³¹.

A cotinina foi extraída das amostras de urina por procedimento líquido-líquido utilizando-se mistura de MTBE/diclorometano/acetato de etila (30: 30: 40%), seguido de separação da fase orgânica e evaporação da mesma, sob fluxo de ar a 50 ° C. Brancos e padrões seguiram o mesmo procedimento, em duplicata. As amostras foram suspensas novamente com 200 µL de metanol 100%, agitadas por 60 s e centrifugadas por 4 min a 3000 rpm; transferiu-se 200 µL para insert e 3 µL foram injetados no GC-MS.

Todos os reagentes, produtos químicos e solventes utilizados apresentaram pureza para cromatografia gasosa. Utilizou-se água ultrapura (*Waters/Millipore*[®]) sempre que a mesma foi requerida. A análise por GC-MS baseou-se em publicações da literatura^{30,32}.

Desenvolveu-se curva de calibração de seis pontos, em duplicata, com variação de 100 a 5000 ng/mL (limites de quantificação), sendo os resultados submetidos a procedimento de regressão linear. A qualidade do método foi testada por meio de análise de amostras controles em concentrações baixa (3x o limite de quantificação), média (valor médio entre o padrão alto e baixo) e alta (70-90% do maior valor da curva de calibração). Determinou-se a exatidão do método, expressa como a diferença entre o valor teórico (nominal) e o valor medido de cotinina, além da precisão, expressa como o coeficiente de variação entre os controles analisados, e a linearidade, limite de detecção, limite de quantificação e de recuperação³³.

Foi calculada a relação entre a concentração de creatinina e a concentração da cotinina para evitar fenômenos de diluição e concentração da amostra.

Análise estatística

Para a análise dos dados, descarga mamilar (com descarga/ sem descarga) foi considerada como variável dependente, enquanto a concentração de cotinina urinária foi a variável independente. As potenciais variáveis de confusão foram idade, peso, amamentação, etilismo e consumo de café. Os

resultados foram apresentados como média ou frequências absolutas e relativas de acordo com o tipo de variável. Aplicou-se aos dados analíticos obtidos, especialmente estatística descritiva utilizando, para tanto o *software* SPSS (*Statistical Package for Social Science*) 15.0 for WindowsTM. Para a comparação entre os grupos foi utilizado o teste t de *student* nas variáveis idade e concentração de cotinina urinária e o teste de *Mann-Whitney* para as variáveis peso, gestação, concentração de creatinina e relação entre cotinina e creatinina. As variáveis de confusão foram comparadas utilizando odds ratio. Todas as análises tiveram um nível de significância de 0,05 (5%) com intervalo de confiança de 95%.

Para análise dos níveis de cotinina aplicou-se o método de regressão

linear à curva de calibração e conseqüente obtenção [$CV(\%) = \frac{DP}{\bar{X}} \cdot 100$] ≤ 15 para as medidas de concentração de cotinina para o limite inferior de quantificação e ≤ 20 para os demais pontos da curva, tanto nos padrões tanto nas amostras biológicas para a completa validação da técnica analítica em GC-MS³⁴⁻³⁶.

Foi realizada a relação entre a concentração de creatinina e a concentração da cotinina para evitar fenômenos de diluição e concentração da amostra.

Resultados

Os grupos foram pareados por idade. Foram incluídas 52 mulheres com ectasia e 51 sem ectasia ductal. A média de idade entre as mulheres com

descarga mamilar foi $44,1 \pm 8,8$ anos e $45,9 \pm 9,1$ anos naquelas sem descarga mamilar ($p=0,38$). A média de peso corpóreo encontrada foi 66,2 kg e 62,3kg nos grupos com e sem ectasia ductal, respectivamente ($p=0,06$).

Com relação ao tabagismo, 28,8% das mulheres com ectasia ductal e 13,7% daquelas sem ectasia ductal eram fumantes ($p=0,28$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados com relação as pacientes ex-fumantes ($p=0,58$), assim como entre as pacientes fumantes passivas ($p=0,08$). As outras variáveis estudadas são demonstradas na Tabela 1.

Em relação à validação da técnica analítica, o tempo de retenção (TR) para a cotinina foi de 8,103 min e os parâmetros de validação obtidos foram os que seguem: limite de quantificação (LIQ) e de detecção (LD) 100 e 20 ng/ml, respectivamente. Linearidade 100 – 5.000 ng/mL ($R = 0,99982$; $R^2 = 0,99964$; $y = 0,0001779 x + 0,0064$). A repetibilidade e a precisão intra-corrida: 1,62 - 7,28% e 0,86 - 2,68%; a exatidão foi determinada a partir de três concentrações (baixa, média e alta) em seis repetições (95,24 - 97,67%). A recuperação foi de 50%. Amostras de urina de 12 pacientes (fumantes passivas, ativas e não fumantes) foram testadas para confirmar o protocolo de validação.

Segundo a validação da técnica cromatográfica, o cut off é de 100 ng/mL (Figura 1). Nessa amostra, 26% das mulheres com ectasia ductal e 23,4% daquelas sem ectasia ductal apresentaram concentração de cotinina urinaria ≥ 100 ng/ml ($p= 0,81$) (Tabela 2).

A concentração da cotinina nas amostras urinárias e sua relação com o tabagismo são mostradas na Tabela 3. Todas as pacientes fumantes apresentaram níveis de cotinina igual ou superior a 100 ng/ml, somente uma entre as não fumantes e quatro entre as ex-fumantes apresentaram esses resultados, ressaltando que uma dentre as ex-fumantes era fumante passiva, comprovando a confiabilidade da técnica ($p < 0,01$).

Não houve diferença na relação da concentração cotinina/creatinina de mulheres com e sem ectasia ductal, conforme apresentado na Tabela 4.

Discussão

O objetivo deste estudo foi comparar a concentração de cotinina urinária entre mulheres com e sem ectasia ductal. A importância dessa investigação é buscar mais informações sobre a gênese da ectasia ductal mamária. Embora a ectasia ductal tenha uma alta frequência entre as doenças benignas da mama³⁻⁶, ainda permanece como um tema pouco estudado e com vários questionamentos em aberto com relação a sua etiologia.

A idade de ocorrência da ectasia ductal mamária é de 35 a 70 anos¹, com média de idade variando entre 41¹⁴ e 58 anos¹. No presente estudo, a média de idade das participantes foi de 44,1 anos.

A relação entre o consumo de cafeína e as doenças benignas da mama tem sido investigada por diversos autores³⁷⁻⁴⁴. Estudos prévios identificaram uma relação entre a cafeína e algumas doenças benignas na mama³⁷⁻⁴¹, enquanto outros autores não demonstraram tal associação⁴²⁻⁴⁴. No presente

estudo, o consumo de cafeína apresentou uma frequência semelhante entre mulheres com e sem ectasia ductal. Não se encontrou na literatura estudos em que foi avaliada a relação entre a ectasia ductal e a cafeína.

Os dados da literatura são conflitantes no que diz respeito à associação entre tabagismo e ectasia ductal. Em estudo prévio, com uma amostra de 14.225 mulheres, sendo 4.695 fumantes, Dixon et al.²⁴ não encontraram relação entre o tabagismo e ectasia ductal. Assim como Bundred et al.²⁵ em uma população de 71 mulheres comparando mulheres não fumantes, fumantes leves (1 a 10 cigarros/dia) e fumantes pesadas (11 a 40 cigarros/dia) não identificaram associação entre o cigarro e a ectasia ductal. No entanto, outros autores¹⁷, em uma população de 1.379 mulheres, verificaram que aquelas que consumiam menos de 10 cigarros /dia (OR:1,11) e as que consumiam mais de 20 cigarros/dia (OR:2,40) apresentavam maior risco de desenvolver ectasia ductal quando comparadas às mulheres que não fumavam, o que foi observado por outros autores¹⁹. Uma das limitações desses estudos foi a utilização de informações fornecidas pelas participantes com relação ao hábito de fumar. No entanto, os estudos em toxicologia ressaltam a importância da análise toxicológica como recurso para confirmação de exposição a drogas, como o tabaco²⁶.

Nesse contexto, buscando obter dados mais precisos, investigou-se a concentração de cotinina urinária como um indicador do hábito de fumar, uma vez que essa substância é considerada um biomarcador do consumo de

cigarro²⁹. Embora em alguns estudos clínicos^{17,19} tenha sido identificada associação entre tabagismo e ectasia ductal, nós não observamos diferença na concentração de cotinina urinária em mulheres com e sem ectasia ductal. É possível que a diferença observada entre os nossos resultados e os verificados em estudos epidemiológicos deva-se ao método de investigação. Os estudos que definiram o hábito de fumar baseados exclusivamente na informação fornecida pela mulher estão sujeitos a erros na classificação entre fumantes e não fumantes. Através da análise cromatográfica da cotinina foi possível categorizar com maior precisão mulheres usuárias e não usuárias do cigarro. Nossos dados demonstraram que a concentração de cotinina urinária é um indicador confiável do consumo de cigarro. Não identificamos na literatura estudo em que a concentração de cotinina foi utilizada na investigação dos fatores de risco para ectasia ductal mamária.

Neste estudo foi dosada a cotinina, uma vez que essa representa um dos principais metabólitos da nicotina, sendo de importância como biomarcador do tabagismo. Realizou-se a dosagem de cotinina na urina, por ser esse um método não invasivo e considerado de escolha pela literatura especializada, embora possa ser feita em qualquer fluido e tecido corporal⁴⁶. Não houve diferença na relação da concentração cotinina/creatinina entre mulheres com e sem ectasia ductal, demonstrando que nas amostras estudadas não ocorreram fenômenos de diluição e concentração urinária.

Os nossos dados devem ser interpretados considerando-se algumas limitações. O critério diagnóstico de ectasia foi clínico. O delineamento

transversal não permitiu estabelecer relação de causalidade. Vale ressaltar que, até onde sabemos, esse foi o primeiro estudo a investigar a relação entre tabagismo e ectasia ductal mamária através da concentração urinária de cotinina. Acreditamos que isto permitiu a obtenção de dados mais fidedignos quando comparados àqueles provenientes de informações clínicas. Destacamos ainda a utilização da cromatografia gasosa associada à espectrometria de massa, que demonstrou ser um método confiável.

Futuros estudos prospectivos e com amostras maiores deverão ser conduzidos para investigação do tabagismo como fator de risco para ectasia ductal. Sugere-se que, nesses estudos, além de questionários, sejam utilizados métodos bioquímicos para confirmação do hábito de fumar, possibilitando a obtenção de resultados mais confiáveis.

Conclusão

Não houve diferença na concentração de cotinina urinária em mulheres com e sem ectasia ductal, sugerindo que o hábito de fumar não está associado à mesma.

Referências Bibliográficas

1. Haagensen CD. Breast ductal ectasia. In: Disease of the breast. Haagensen, CD. 3nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1989.
2. Clegg-Lampiteyn JN, Aduful HK, Yarney J, Adu- Aryee NA, Vanderpuye V, Kyereh M, et al. Profile of breast diseases at a self-referral clinic in Ghana. *West Afr J Med*. 2009;28(2):114-7.
3. Thomas WG, Williamson RCN, Davies JD, et al. The clinical syndrome of mammary duct ectasia. *Br J Surg*.1982;69:423-5.
4. Tedeschi LG, Ahari S, Byrne JJ. Involutional mammary duct ectasia and periductal mastitis. *Amm J Surg*. 1963; 106:517-21.
5. Browning J, Bigrigg A, Taylor I. Symptomatic and incidental mammary duct ectasia. *J R Soc Med*. 1986;79(12):715-6.
6. Frantz UK, Pickren JW, Melcher GW, et al. Incidence of chonic cystic diseases in so-called 'normal breast'. A study based on 225 postmorten examinations. *Cancer*.1951;4:762-83.
7. Petersen L, Graversen HP, Anderson JA, et al. The duct ectasia syndrome. A prospective clinical study of patients with breast diseases *Ugeskr Laeger*. 1993;155:1545-9.
8. Petrakis NL, Mason L, Lee R, Sugimoto B, Pawson S, Catchpool F. Association of race, age, menopausal status and cerumen type with breast fluid secretion in nonlactating women as determined by nipple aspiration. *J Natl Cancer Inst*. 1975;54:329-34.

9. O'Brien PH, Kreutener A. Another cause of nipple discharge. Mammary duct ectasia with periductal mastitis. *Am Surg.* 1982;48:577-8.
10. Haagensen CD. Mammary duct ectasia - A disease that may simulate cancer. *Cancer.* 1951;4(4):749-61.
11. Morrow M. The evaluation of common breast problems. *Am Fam Physician.* 2000;61:2371-85.
12. Devitt JE. Management of nipple discharge by clinical findings. 1985;149(6):789-92.
13. Dixon JM, Mansel RE. ABC of breast diseases: congenital problems and aberrations of normal breast development and involution. *BMJ.* 1994;309:797-800.
14. Chinoy R, Talvalkar GV. Mammary duct ectasia. *Indian J Cancer.* 1981;18(2):28-33.
15. Dixon JM, Anderson TJ, Lumsden AB, et al. Mammary duct ectasia. *Br J Surg.* 1983;70:60-3.
16. Hussain AN, Policarpio C, Vicent MT. Evaluating nipple discharge. *Obst Gynecol Surv.* 2006;61(4):278-83.
17. Petrakis NL, Miike R, Eilen BK, et al. Association of breast fluid coloration with age, ethnicity and cigarette smoking. *Breast Cancer Res Treat.* 1988;11:255-62.
18. Tanabe KK. Duct ectasia, periductal mastitis and infections. In: Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Hellman S. *Diseases of the breast.* 2nd ed. Philadelphia:Lippincott; 2000.

19. Rahal RMS, Freitas-Júnior R, Paulinelli RR. Risk factors for duct ectasia. *Breast J.* 2005;11(4):262-5.
20. Shoucha S, Backhouse, Dawson PM, et al. Mammary duct ectasia and pituitary adenomas. *Am J Surg Pathol.* 1988;12(2):130-3.
21. Kleinberg DL, Noel GL, Frantz AG. Galactorrhea: a study of 253 cases, including 48 with pituitary tumors. *N Engl J Med.* 1977;296:589-600.
22. Peters F, Schth W. Hyperprolactinemia and nonpuerperal mastitis (duct ectasia). *JAMA.* 1989;261(11):1618-20.
23. Thomas JA, Webster DJT, Williamson MER. Smoking and benign breast cancer .Smoking linked to duct ectasia. *BMJ.* 1993;307:1146.
24. Dixon JM, Ravisekar O, Chetty U, et al. Periductal mastitis and duct ectasia: different conditions with different aetiologies. *Br J Surg.* 1996;83(6):820-2.
25. Bundred NJ, Dover MS, Aluwihare N, et al. Smoking and periductal mastitis. *Br Med J.* 1993; 307:772.
26. Odo AS, Araújo AC, Santos AF, Toledo FCP, Yonamine M, Silva AO, et al. Indicações e limites das análises toxicológicas para substâncias psicoativas. *Rev Psiquiatr Clin.* 2000; 27(1):50-6.
27. Byrd JC. Environmental tobacco smoke. Medical and legal issues. *Med. Clin. North Am.* 1992;76(2):377-98.
28. Frick WG, Seals-JR RR. Smoking and wound healing: a review. *Tex. Dent. J.* 1994;111(6):21-3.

29. Henrich-Ramm R, Wegner R, Garde AH, et al. Cotinine excretion (tobacco smoke biomarker) of smokers and non-smokers: comparison of GC/MS and RIA results. *Int J Hyg Environ Health*. 2002;205(6):493-9.
30. Shin HS, Kim JG, Shin YJ, Jee SH. Sensitive and simple method for the determination of nicotine and cotinine in human urine, plasma and saliva by gas chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr B*, 2002;769:177-83.
31. Cunha LC, Souza CG, Oliveira FGF, Pucci LL, Rahal, RMS, Freitas-Júnior R. Development and validation of a GC-MS technique for the determination of cotinine in urine. *Rev Bras Toxicol*. 2009;22(1):131.
32. Culea M, Cozar O, Nicoara S, et al. Exposure assessment of nicotine and cotinine by GC-MS. *Indoor and Built Environment*. 2005;14(3-4):293-9.
33. BRASIL. ANVISA. Resolução RE nº 899, de 29 de maio de 2003. Dispõe sobre o Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. *Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil*, Brasília, DF, 02 jun. 2003. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/legis/resol/2003/re/899_03re.htm. Acesso em: 10/12/2010.
34. Centeno AJ. *Curso de Estatística Aplicada à Biologia*. Goiânia: CEGRAF/UFG, 1999.

35. Malone PM, Kier LK, Stanovich JE. Drug Information – a guide for pharmacists. 3rd ed. Appleton & Lange, Stanford, CT-USA, 1996. p. 121-49.
36. Sachs L. Applied Statistics, 2nd ed., Springer, New York, 1984.
37. Minton JP, Foecking M, Webster D, et al. Caffeine, cyclic nucleotides and breast disease. Surgery. 1979;86:105-9
38. Minton JP, Foecking M, Webster D, et al. Response of fibrocystic disease of caffeine withdrawal and correlation of cyclic nucleotides with breast disease. Am J Obstet Gynecol. 1979;135:157-8
39. Ernsten VL, Manson L, Goodson WH, Sickles EA, Sacks ST, Selvin S, et al. Effects of caffeine-free diet on benign breast disease: A randomized trial. Surgery. 1981;91(3):263-7.
40. Lawson DH, Jick H, Rothman KJ. Coffee and tea consumption and breast disease. Surgery. 1981;90(5):801-3
41. Webb PM, Byrne C, Schnitt SJ, Connolly JL, Jacobs TW, Baer HJ, et al. A prospective study of diet in benign breast disease. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2004;13(7):1106-13.
42. Marshall J, Graham S, Swanson M. Caffeine consumption and benign breast disease: a case control comparison. AJPH. 1982;72(6):610-2.
43. Allen SS, Froberg DG. The effect of decreased caffeine consumption on benign proliferative breast disease: a randomized clinical trial. Surgery. 1987;101(6):720-30.

44. Rohan TE, Cook MG, McMichael AJ. Methylxanthines and benign proliferative epithelial disorders of the breast in women. *Int J Epidemiol.* 1989;18(3):626-33.
45. Hecht S. Human urinary carcinogen metabolites: biomarkers for investigating tobacco and cancer. *Carcinogenesis.* 2002;23(6):907-22.

Anexos

Tabela 1. Características das pacientes com ectasia ductal e sem ectasia.

Variáveis		Com ectasia ductal (n=52)		Sem ectasia ductal (n=51)		OR	IC 95%	p
		N	%	N	%			
Tabagismo	Não-fumante	26	50,00	31	60,78	1,00		
	Fumante Atual	15	28,85	7	13,73	0,39	(0,62 - 7,02)	0,28
	Ex-Fumante	11	21,15	13	25,49	0,58	(0,38 - 2,90)	0,58
Fumante passiva	Não	16	30,77	28	54,90	1,00		
	Sim	21	40,38	16	31,37	0,45	(0,18 - 1,12)	0,08
Etilismo	Não usuária	23	44,23	24	47,06	1,00		
	Uso na vida	18	34,62	19	37,25	0,98	(0,38 - 2,55)	0,57
	Uso no mês	9	17,31	8	15,69	1,17	(0,33 - 4,16)	0,50
	Uso freqüente	2	3,85	0	0,00	-		
Café	Não usuária	9	17,31	7	13,73	1,00		
	1 xíc/dia	12	23,08	9	17,65	0,96	(0,21 - 4,37)	0,95
	≥2 xíc/dia	31	59,62	35	68,63	1,45	(0,42 - 5,15)	0,41
Amamentação	Não	6	11,54	8	15,69	1,00		
	Sim	46	88,46	43	82,35	0,70	(0,22 - 2,18)	0,53

Tabela 2. Comparação dos níveis de cotinina urinária de mulheres com e sem ectasia ductal.

Variáveis	Com ectasia ductal (n=50)		Sem ectasia ductal (n=47)		OR	IC 95%	p
	N	%	N	%			
Cotinina	<100 ng/mL	37	74,0	36	76,6	1,00	0,81
	≥100 ng/mL	13	26,0	11	23,4	0,86 (0,34- 2,19)	

Tabela 3. Comparação do nível de cotinina urinária entre as pacientes fumantes, não-fumantes e ex-fumantes.

Variáveis	Cotinina ≤ 100 ng/mL		Cotinina ≥ 100 ng/mL		p*
	N	%	N	%	
Não fumante (n=52)	51	69,86	1	4,17	
Fumante (n=19)	0	0,00	19	79,17	<0,01
Ex-fumante (n=26)	22	30,14	4	16,67	<0,01

*qui-quadrado

Tabela 4. Dosagem de cotinina urinária, creatinina e relação cotinina/creatinina nos grupos.

Variáveis	Com ectasia ductal (n=50)	Sem ectasia ductal (n=51)	P
Cotinina urinária (ng/mL)**	407,9 ±782,3	216,8 ±517,7	0,342
Creatinina (mg/dL)*	94,3 ±54,8	108,9 ±62,2	0,285
Cot/Creat (mcg/g)**	714,4 ±1472,6	208,7 ±429,9	0,170

*Teste t student

**Teste Mann-Whitney

5. CONCLUSÕES

1. Apesar da elevada frequência e de questões ainda não solucionadas, incluindo a possível relação com tabagismo, identificaram-se poucos estudos sobre a ectasia ductal nos últimos anos.

2. Não houve diferença na concentração de cotinina urinária em mulheres com e sem ectasia ductal, sugerindo que o hábito de fumar não está associado à mesma.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABRAMSON, D.J. Mammary duct ectasia, mamillary fistula and subareolar sinuses. **Annals of Surgery**. v. 169, n. 2, p. 217-226, feb 1969.
2. AMMARI, F.F.; YAGHAN, R.J.; OMARI, A.K. Periductal mastitis. Clinical characteristics and outcome. **Saudi Medical Journal**. v. 23, n. 7, p. 819-822, jun 2002.
3. AMR, S.S.; SA'DI, A.R.M.; ILAHI, F. et al. The spectrum of breast diseases in Saudi Arab females: a 26 year pathological survey at Dhahran Health Center. **Annals of Saudi Medicine**. v. 15, n. 2, p. 125-132, mar 1995.
4. BARON, J.A.; LA VECCHIA, C.; LEVI, F. The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**. v. 162, n. 2, p. 502- 514, feb 1990.
5. BARTOW, S.A.; PATHAK, D.R.; BLACK, W.C. et al. Prevalence of benign, atypical, and malignant breast lesions in populations at different risk for breast cancer. A forensic autopsy study. **Cancer**. v. 60, n. 11, p. 2751-2760, jun 1987.
6. BERKOWITZ, G.S.; CANNY, P.F.; VIVOLSI, V.A. et al. Cigarette smoking and benign breast disease. **Journal of Epidemiology Community of Health**. v. 39, n. 4, p. 308-313, dec 1985.

7. BRASIL. Ministério da Saúde. Estimativas de incidência e mortalidade por câncer de mama no Brasil, 2010. Rio de Janeiro (Brasil): INCA; 2010. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/estimativa/2010>. Acessado em: 06/04/2010.
8. BROWNING, J.; BIGRIGG, A.; TAYLOR, I. Symptomatic and incidental mammary duct ectasia. **Journal of the Royal Society of Medicine**. v. 79, n.12, p. 715-716, dec 1986.
9. BUNDRED, N.J.; DOVER, M.S.; ALUWIHARE, N. et al. Smoking and periductal mastitis. **British Medical Journal**. v. 307, n. 6907, p.772-773, sep 1993.
10. BUNDRED, N.J.; DOVER, M.S.; COLEY, S. et al. Breast abscesses and cigarette smoking. [British Journal of Surgery](#). v. 79, n.1, p.58-59, jan 1992.
11. CALEFFI, M.; FILHO, D.D.; BORGHETTI, K.; GRAUDENZ, M.; LITTRUP, P.J.; FREEMAN-GIBB, L.A. et al. Cryoablation of benign breast tumors: evolution of technique and technology. **The Breast**. v.13, n. 5, p. 397-407, oct 2004.
12. CHINOY, R.; TALVALKAR, G.V. Mammary duct ectasia. **Indian Journal of Cancer**. v. 18, n. 2, p. 28-33, jun 1981.
13. CLEGG-LAMPTEYN, J.N.; ADULF, H.K.; YARNEY, J. et al. Profile of breast diseases at a self-referral clinic in Ghana. **West African Journal of Medicine**. v. 28, n.2, p.114-117, mar 2009.

14. COLE, P.; MARK ELWOOD, J.; KAPLAN, S.D. Incidence rates and risk factors of benign breast neoplasms. **American Journal of Epidemiology**. v. 108, n.2, p. 112-120, ago 1978.
15. CONWAY, K.; EDMISTON, S.N.; CUI, L. et al. Prevalence and spectrum of p 53 mutations associated with smoking in breast cancer. **Cancer Research**. v. 62, n.7, p. 1987-1995, apr 2002.
16. COOK, M.G.; ROHAN, T.E. The patho-epidemiology of benign proliferative epithelial disorders of the female breast. **The Journal of pathology**. v. 146, n.1, p.1-15, jul 1985.
17. CUI, Y.; PAGE, D.L.; CHLEBOWSKI, R.T.; HSIA, J.; HUBBELL, F.A.; JOHNSON, K.C. et al. Cigarette smoking and risk of benign proliferative epithelial disorders of the breast in the Women's Health Initiative. **Cancer Causes and Control**. v. 18, n. 4, p. 431-438, may 2007.
18. DIXON, J.M.; RAVISEKAR, O.; CHETTY, U. et al. Periductal mastitis and duct ectasia: different conditions with different aetiologies. **British Medical Journal**. v. 83, n. 6, p.820-822, jun 1996.
19. DONEGAN, W.L. Common benign conditions of the breast. In: DONEGAN, W.L.; SPRATT, J.S., eds. *Cancer of the Breast*, 5th ed. St. Louis, MO: Saunders, 2002: p.67-110.
20. FARAGLIA, B.; CHEN, S.Y.; GAMMON, M.D. et al. Evaluation of 4-aminobiphenyl-DNA adducts in human breast cancer: the influence of tobacco smoke. **Carcinogenesis**. v. 24, n. 4, p. 719-725, apr 2003.

- 21.FIROZI, P.F.; BONDY, M.L.; SAHIN, A.A. et al. Aromatic DNA adducts and polymorphisms of CYP1A1, NAT2, and GSTM1 in breast cancer. **Carcinogenesis**. v. 23, n. 2, p. 301-306, feb 2002.
- 22.FITZGIBBONS, P.L.; HENSON, D.E.; HUNTTER, R.V. Benign breast changes and the risk For subsequent breast cancer: an update of the 1985 consensus statement. **Cancer Committee of the College of American Pathologists. Archives of pathology & laboratory medicine**. v. 122, n.12, p.053-1055, dec 1998.
- 23.FRANTZ, U.K.; PICKREN, J.W.; MELCHER, G.W. et al. Incidence of chronic cystic diseases in so-called 'normal breast'. A study based on 225 postmorten examinations. **Cancer**. v. 4, n. 4, p. 762-783, jul 1951.
- 24.FRIEDENRICH, C.; BRYANT, H.; ALEXANDER, F. et al. Risk factors for benign proliferative breast diseases. **International Journal of Epidemiology** . v. 29, n. 4, p. 637-644, 2000.
- 25.GURAY, M. & SAHIN, A.A. Benign breast disease: Classification, diagnosis and management. **The Oncologist**. v. 11, n.5, p.435-449, may 2006.
- 26.HAAGENSEN, C.D. Breast ductal ectasia. In: _____. **Disease of the breast**. 3 ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1989.
- 27.HAMED, H.; FENTIMAN, I.S. Benign Breast disease. **International Journal of Clinical Practice**. v. 55, n.7, p. 461-464, 2001.
- 28.HUGHES, L.E.; MANSEL, R.E.; WEBSTER, D.J.T. *Benign disorders and diseases of the breast*. 2 ed, Londres: Saunders, 2000.

29. HUTCHINSON, W.B.; THOMAS, D.B.; HAMLIN, W.B. et al. Risk of breast cancer in women with benign breast lesion. **Journal of the National Cancer Institute**. v. 65, n.1, p.13-20, jul 1980.
30. JENSEN, J.; CHRISTIANSEN, C. Effects of smoking on serum lipoproteins and bone mineral content during postmenopause hormone replacement therapy. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**. v. 159, n.4, p. 820- 825, oct 1988.
31. JENSEN, J.; CHRISTIANSEN, C.; RODBRO, P. Cigarette smoking, serum estrogens, and bone loss during hormone-replacement therapy early after menopause. **The New England Journal of Medicine**. v. 313, n. 16, p. 973-975, oct 1985.
32. KELSEY, J.L.; GAMMON, M.D. Epidemiology of Breast Cancer. **A cancer Journal for Clinicians**. v. 41, n. 3, p. 146-165, may-jun 1991.
33. LANG, J.E.; KUERER, H.M. Breast ductal secretions: clinical features, potential uses, and possible applications. **Cancer Control**. v. 14, n. 4, p. 350-359, oct 2007.
34. LEIS JR, H.P.; GREENE, F.L.; CAMMARATA, A. et al. Nipple discharge: surgical significance. **Southern Medical Journal**. v. 81, n. 1, p. 20-26, jan 1988.
35. LONDON S.J.; CONNOLLY, J.L.; SCHNITT, S.J. et al. A prospective study of benign breast diseases and the risk of breast cancer. **The Journal of the American Medical Association**. 1992; v. 267, n. 7, p.941-944, feb 1992.

36. MacMAHON, B.; TRICHOPOULOS, D COLE, P. et al. Cigarette smoking and urinary estrogens. **New England Journal of Medicine**. v. 307, n. 17, p. 1362-1065, oct 1982.
37. McDIVITT, R.W.; STEVENS, J.A.; LEE, N.C. et al. Histologic types of benign breast diseases and the risk for breast cancer. **Cancer**. v. 69, n. 6, p. 1408-1414, mar 1992.
38. McFARLANE, M.E. Benign breast diseases in Afro-Caribbean population. **The East African Medical Journal**. v. 78, n. 7, p. 358-359, jul 2001.
39. MORROW, M. Pre-cancerous breast lesions: implications for breast cancer prevention trials. **International Journal of Radiation Oncology Biology Physics**. v. 23, n. 5, p. 1071-1078, 1992.
40. _____. The evaluation of common breast problems. **American Family Physician**. v. 61, n. 8, p. 2371-2385, apr 2000.
41. NICHOLSON, B.T.; HARVEY, J.A.; COHEN, M.A. Nipple-areolar complex: normal anatomy and benign and malignant processes. **Radiographics**. v. 29, n. 2, p. 509-523, Mar-Apr 2009.
42. O'BRIEN, P.H.; KREUTENER, A. Another cause of nipple discharge. Mammary duct ectasia with periductal mastitis. **The American Surgeon**. v. 48, n.11, p. 577-578, Nov 1982.
43. PEREIRA, F.P.; ESTABROOK, A.; HEWER, A. et al. Carcinogen-DNA adducts in human breast tissue. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**. v. 4, n.3, p. 233-238, apr 1995.

44. PETERS, F.; SCHTH, W. Hyperprolactinemia and nonpuerperal mastitis (duct ectasia). **The Journal of the American Medical Association**. v. 261, n.11, p.1618-1620, mar 1989.
45. PETERSEN, L.; GRAVERSEN, H.P.; ANDERSEN, J.A. et al. The duct ectasia syndrome. A prospective clinical study of patients with breast diseases. **Ugeskrift for Laeger**. v. 155, n. 20, p. 1545-1549, may 1993.
46. PETRAKIS, N.L.; MIIKE R; KING, E. B.; LEE, L.; MASON, L.; CHANG-LEE, B. Association of breast fluid coloration with age, ethnicity and cigarette smoking. **Breast Cancer Research and Treatment**. v. 11, n.3, p.255-262, jul 1988.
47. RAHAL, R.M.S.; FREITAS-JÚNIOR, R.; PAULINELLI, R.R. Risk factors for duct ectasia. **The Breast Journal**. v. 11, n. 4, p. 262-265, jul-aug 2005.
48. ROHAN, T.E. Cigarette smoking and risk of benign proliferative epithelial disorders of the breast. **European Journal of Epidemiology**. v. 15, n. 6, p. 529-535, mar 1999.
49. ROHAN, T.E.; COOK, M.G.; BARON, J.A. Cigarette smoking and benign proliferative epithelial disorders of the breast in women : a case-control study . **Journal of Epidemiology Community of Health**. v. 43, n. 4, p. 362-368, dec 1989.
50. SANDISON, A.T. **A postmortem study of the adult breast**. [MD thesis]. Univesity of St Andrew's; 1957.

- 51.SANDISON, A.T.; WALKER, J.C. Inflammatory mastitis, mammary duct ectasia and mammary fistula. **British Journal of Surgery**. v. 50, n. 219, p. 57-64, 1962.
- 52.SARNELLI, R.; SQUARTINI, F. Fibrocystic condition and "at risk" lesions in asymptomatic breast: a morphologic study of postmenopausal women. **Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology**. v. 18, n. 4, p.217-279, 1991.
- 53.SHAABAN, A.M.; SLOANE, J.P.; WEST, C.S. et al. Histopathologic types of benign breast lesions and risk of breast cancer. **The American Journal of Surgical Pathology**. v. 26, n.4, p.421-424, apr 2002.
- 54.SHAFER, P.; FURRER, C.; MERMILLOD, B. An association of cigarette smoking with recurrent subareolar breast abscess. **International Journal of Epidemiology**. v. 17, n. 4, p. 810-813, jan 1988.
- 55.TANABE, K.K. Duct ectasia, periductal mastitis and infections. In: HARRIS, J.R.; LIPPMAN, M.E.; MARROW, M. editors. *Diseases of the breast*. 2nd ed. Philadelphia:Lippincott; 2000.
- 56.TEDESCHI, L.G. Involutional mammary duct ectasia and periductal mastitis. **American Journal of Surgery**. v. 106, p. 517-521, sep 1963.
- 57.THOMAS, J.A.; WEBSTER, D.J.T.; WILLIAMSON, M.E.R. Smoking and benign breast cancer .Smoking linked to duct ectasia. **British Medical Journal**. v. 307, n. 6912, p.1146, oct 1993.
- 58.THOMAS, W.G.; WILLIAMSON, R.C.N.; DAVIES, J.D. et al. The clinical syndrome of mammary duct ectasia. **British Journal of Surgery**. v. 69, n. 7, p. 423-425, jul 1982.

59.ZERVOUDIS, S.; IATRAKS, G.; ECONOMIDES, P. et al. Nipple discharge screening. **Women's Health**. v. 6, n. 1, p. 135-151, 2010.

7. ANEXOS

7.1. Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética

035/06



UF
HC
hospital das clínicas

SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO E DO DESPORTO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
HOSPITAL DAS CLÍNICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA MÉDICA HUMANA E ANIMAL

PROTOCOLO CEPMHA/HC/UFG Nº 035/06 **Goiânia, 27/04/2006**

INVESTIGADOR (A) RESPONSÁVEL (IES): Prof. Ruffo de Freitas Júnior,
Dra. Rosemar Macedo Sousa Rahal e Dr. Luiz Carlos da Cunha

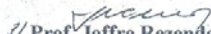
TÍTULO: Estudo dos níveis séricos de cotidina plasmática e sua relação com a ectasia ductal

Área Temática: Grupo III
Local de Realização: HC/UFG – Programa de Mastologia-Depto de Ginecologia e Obstetrícia
Patrocinador:

Informamos que o Comitê de Ética em Pesquisa Médica Humana e Animal, após a análise, aprovou sem restrições o projeto de Pesquisa acima referido, e o mesmo foi considerado em acordo com os princípios éticos vigentes.

→ Não há necessidade de aguardar o parecer da CONEP- Comissão Nacional de Ética em Pesquisa para iniciar a pesquisa.

→ O pesquisador responsável deverá encaminhar ao CEPMHA/HC/UFG, relatórios trimestrais do andamento da pesquisa, encerramento, conclusão(ões) e publicação(ões).


Prof. Joffre Rezende Filho
Coordenador do CEPMHA/HC/UFG

1ª AVENIDA, S/Nº, SETOR LESTE UNIVERSITÁRIO - CEP: 74 605-050 - FONE: 269 83 38 - FAX: 269 84 26
GOIÂNIA - GOIÁS

7.2. Anexo 2 – TCLE

A ectasia ductal consiste na dilatação de ductos mamários e por vezes pode se manifestar clinicamente como uma descarga mamilar (secreção mamilar) por múltiplos ductos, bilateral e colorida. A sensação de queimor ou prurido (coceira) é relatado por algumas pacientes. Quando em volume maior pode sujar as vestes da mulher levando a um transtorno social. Um fator que parece estar relacionando a essa situação clínica é o fumante, mesmos estudando pacientes portadoras de ectasia ductal e não portadoras assim como fumante e não fumante para chegarmos a uma conclusão definitiva. Utilizaremos para esse estudo a dosagem na urina de uma substância chamada cotinina. A coleta de urina (uma única coleta) ocorrerá durante uma consulta de rotina no Ambulatório do Serviço de Mastologia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás. A coleta será feita seguindo a técnica correta com material adequado e em local apropriado e com cuidados necessários visando a segurança da paciente. A paciente não irá ingerir nenhum medicamento e nenhum outro procedimento será realizado a não ser uma única coleta de urina.

Esse estudo permitirá sabermos se existe alguma correlação real entre o tabaco e a ectasia ductal, e se essa correlação for confirmada talvez poderíamos determinar um limite de nível de cotinina responsável pela ectasia ductal

Gostaríamos de incluir a Senhora nesse estudo, por acharmos que poderá se beneficiar dele. Caso concorde deverá assinar o Termo de

Consentimento Livre e Esclarecido que se segue. Do contrário, a Sra. será tratada normalmente, como sempre temos tratado, com toda a seriedade e respeito.

Em situações que decorram diretamente do procedimento realizado, a equipe médica responsável irá custear as despesas médicas justificadas e não reembolsáveis. Portanto, não pagará por despesas médicas que não sejam de alguma forma atribuíveis ao exame em questão ou provenientes de danos relacionados ao exame descrito ou que puderem ser atribuídos de qualquer forma ao curso natural da ectasia ductal ou de outras doenças subjacentes ou processos de tratamento. A senhora não arcará com despesas decorrentes de danos relacionados à pesquisa e se caso venha a acontecer, a senhora terá direito a indenizações com cobertura material, em reparação ao dano imediato ou tardio, causado diretamente pela pesquisa. Ao assinar este formulário, você não estará renunciando aos direitos legais que de outrora maneira teria como participante de um estudo.

Caso haja qualquer dúvida, ou seja, necessário maior esclarecimento a senhora poderá entrar em contato com o Dra. Rosemar Macedo Sousa Rahal pelo telefone 9971 8581.

Data ____/____/____ Iniciais testemunha _____.

Eu, após ter ouvido as explicações referentes ao estudo, concordo em participar como voluntária do ESTUDO DOS NÍVEIS URINÁRIOS DE COTININA E SUA RELAÇÃO COM A ECTASIA DUCTAL. Estou ciente de que caso não deseje

participar do estudo, terei o mesmo tratamento dispensado as demais pacientes.

Goiânia,de..... de 200....

Paciente

Examinador

Testemunha

7.3. Anexo 3 – Ficha de coleta de dados

Nome da paciente: _____

Data da Coleta: ____/____/____

Hora da coleta: ____:____

1. GRUPO: 1.1. ☐ com descarga mamilar
1.2. ☐ sem descarga mamilar

IDENTIFICAÇÃO: 2. Estudo nº _____ 3. Prontuário: _____
4. Idade: _____ anos 5. Peso: _____, _____ kg

ANTECEDENTES:

6. D.U.M.: ____ / ____ / ____ 7. Gestações: |__| |__| 8. Abortos: |__|

9. Amamentações anteriores **9.1.** | | Não **9.2.** | | Sim

10. Tempo total de amamentação |__|__|__| meses

11. Tabagismo: 11.1. ☐ Não usuário 11.2. ☐ Uso na vida
11.3. ☐ | ☐ Uso no mês 11.4. ☐ | ☐ Uso frequente

12. Fumante passiva: 12.1. | ☐ Não 12.2. | ☐ Não

13. Tempo como fumante: |__| |__| anos

14. Tempo de abstenção: anos (se tab. atual ou não tab. = -1)

15. Quantidade: | | | cigarros/dia

16. Data do último cigarro: / /

17. Horário do último cigarro: _____:

18. Etilismo: 18.1. ☐ Não usuário 18.2. ☐ Uso na vida
18.3. ☐ Uso no mês 18.4. ☐ Uso frequente

19. Café 19.1. ☐ Uma xícara/dia 19.2. ☐ Duas ou mais xícaras/dia
19.3. ☐ Não usuária

Obs.: _____

Nota: Não incluir: mulheres menores de 20 anos, no puerpério ou história de amamentação nos últimos 12 meses.