

RENATA F. CLETO BITTENCOURT SIQUEIRA

**DENSIDADE MAMOGRÁFICA EM MULHERES NA
PÓS-MENOPAUSA: ASSOCIAÇÃO COM FATORES
EPIDEMIOLÓGICOS, ANTROPOMÉTRICOS,
REPRODUTIVOS E HORMONAIS**

Dissertação de Mestrado

**ORIENTADOR: Prof. Dr. AARÃO MENDES PINTO-NETO
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. CÉSAR CABELLO DOS SANTOS**

**UNICAMP
2004**

RENATA F. CLETO BITTENCOURT SIQUEIRA

**DENSIDADE MAMOGRÁFICA EM MULHERES NA
PÓS-MENOPAUSA: ASSOCIAÇÃO COM FATORES
EPIDEMIOLÓGICOS, ANTROPOMÉTRICOS,
REPRODUTIVOS E HORMONAIS**

Dissertação de Mestrado apresentada à
Pós-Graduação da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de
Campinas para obtenção do Título de
Mestre em Tocoginecologia, área de
Tocoginecologia

ORIENTADOR: Prof. Dr. AARÃO MENDES PINTO-NETO
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. CÉSAR CABELLO DOS SANTOS

UNICAMP
2004

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

Si75d

Siqueira, Renata Ferreira Cleto Bittencourt

Densidade mamográfica em mulheres na pós-menopausa: associação com fatores epidemiológicos, antropométricos, reprodutivos e hormonais / Renata Ferreira Cleto Bittencourt Siqueira. Campinas, SP : [s.n.], 2004.

Orientadores : Aarão Mendes Pinto Neto, César Cabello dos Santos

Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Mamografia. 2. Menopausa. 3. Mama – Câncer - cirurgia. 4. Índice de Massa Corporal. I. Aarão Mendes Pinto Neto. II. César Cabello dos Santos. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluno: RENATA F. CLETO BITTENCOURT SIQUEIRA

Orientador: Prof. Dr. AARÃO MENDES PINTO-NETO

Co-Orientador: Prof. Dr. CÉSAR CABELLO DOS SANTOS

Membros:

1.

2.

3.

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

Data:28/06/2004

Dedico este trabalho...

*... ao meu amado Cassiano,
brilho dos meus olhos,
companheiro e incentivador
nas minhas jornadas.*

*... aos meus queridos pais Cylka e José Waldemar,
pelo amor e dedicação incondicionais e
por representarem meus maiores exemplos na vida.*

*... aos meus queridos irmãos, Fábio e Eduardo,
pelo carinho e apoio constantes
numa convivência muito gostosa.*

*... à minha avó Maria Emy,
segunda mãe que sempre me acolheu
no seu coração e na sua casa.*

*... à minha querida sogra Cristina,
por seu amor,
respeito e admiração.*

Agradecimentos

A Deus, que sempre iluminou meu caminho...

*Ao Prof. Dr. Aarão Mendes Pinto-Neto pelo apoio, paciência e orientação deste estudo
– minha profunda admiração.*

*Ao Prof. Dr. César Cabello dos Santos por sua contribuição criativa que fez germinar
esta pesquisa.*

*À Profa. Dra. Lúcia Helena Simões da Costa Paiva pela atenção e disponibilidade no
término deste estudo.*

*À Profa. Dra. Shophie Françoise Maurcette Derchain pela incrível capacidade de
encaminhar futuros mestres e doutores.*

*À Dra Danielle Santos Bezerra Sá e ao Dr. Délio Marques Conde, pós-graduandos do
Departamento de Tocoginecologia, pelo auxílio na coleta de dados e finalização
deste trabalho.*

*À Dra. Carla Catarina Horr pela grande amizade e colaboração na área de diagnóstico
por imagem.*

*Aos colaboradores da ASTEC, especialmente Sueli Chaves, Sueli Regina, Cylene e
Maria do Rosario, pelo carinho e auxílio na qualidade da apresentação desta tese.*

*A todos os funcionários do SAME pelo trabalho importantíssimo na seleção dos
prontuários médicos.*

À Margarete, secretária da Comissão de Pós-Graduação, pela simpatia e ajuda ao longo do curso.

À Elenice, do Serviço de Informática, pela contribuição no levantamento dos casos do Ambulatório de Menopausa.

À Gislaine Fonsechi Carvasan, pelo carinho e dedicação na realização da análise estatística deste estudo.

A Nivaldo Montingelli, mais que um amigo, por contribuir com sua experiência profissional.

**“Vencer não é competir com o outro.
É derrotar seus inimigos interiores.
É a própria realização do ser.”**

Roberto Shinyashiki

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	
Resumo	
Summary	
1. Introdução	17
2. Objetivos	25
2.1. Objetivo Geral.....	25
2.2. Objetivos Específicos	25
3. Publicação.....	26
4. Conclusão	35
5. Referências Bibliográficas.....	36
6. Bibliografia de Normatizações	42
7. Anexo	43
7.1. Ficha para Coleta de Dados.....	43

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

ASTEC	Assessoria Técnica e Científica
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
DY	Tipo de padrão mamográfico segundo WOLFE, 1976
FSH	Hormônio folículo-estimulante
IMC	Índice de massa corpórea; peso em kg/altura em (m) ² (KEYS et al., 1972)
Kg	Quilograma(s)
LH	Hormônio luteinizante
m	Metro
m²	Metro quadrado
mUI/ml	Miliunidades internacionais por mililitro
n	Tamanho amostral
N1	Tipo de padrão mamográfico segundo WOLFE, 1976
P1	Tipo de padrão mamográfico segundo WOLFE, 1976
P2	Tipo de padrão mamográfico segundo WOLFE, 1976
pg/ml	Picograma por mililitro
p-valor	Probabilidade – significância estatística

SAME	Serviço de Arquivo Médico e Estatístico
TRH	Terapia de reposição hormonal
UNICAMP	Universidade Estadual de Campinas
%	Porcentagem
α	Erro tipo I

Resumo

O padrão de densidade mamográfica e seus fatores associados devem ser destacados com a finalidade de atentar o clínico para possíveis dificuldades no diagnóstico de lesões mamárias, principalmente das não palpáveis e em mulheres que serão submetidas à terapia de reposição hormonal, diante da menor sensibilidade e especificidade da mamografia nas mamas densas. **OBJETIVOS:** conhecer a frequência de mamas densas em mulheres na pós-menopausa e avaliar a associação da densidade mamográfica com fatores epidemiológicos, antropométricos, reprodutivos e hormonais. **MATERIAL E MÉTODOS:** Foi realizado estudo retrospectivo, de corte transversal, com 144 casos selecionados do Ambulatório de Menopausa do Departamento de Tocoginecologia - Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher, da Universidade Estadual de Campinas, no período de 1997 a 2002. Foram incluídas mulheres com 45 anos ou mais, com tempo mínimo de 12 meses de amenorréia, sem antecedentes pessoais de câncer de mama, de cirurgia mamária ou de utilização de terapia de reposição hormonal nos últimos seis meses. As mamografias foram reavaliadas nas incidências crânio-caudal e médio-lateral oblíqua e classificadas de forma cega, por

pelo menos dois examinadores, segundo os padrões de Wolfe, em densas (P2/DY) e não densas (N1/P1). Estes padrões foram correlacionados com os seguintes dados: idade, cor, antecedente familiar de câncer de mama, peso, altura, índice de massa corpórea, idade à menarca, paridade, idade à menopausa, tempo de pós-menopausa e níveis séricos de estradiol, dos hormônios luteinizante e folículo-estimulante. Foram utilizados para análise estatística a frequência, a mediana, os valores mínimo e máximo, o teste não paramétrico de Wilcoxon, para comparação das variáveis independentes e o *odds ratio* com seu respectivo intervalo de confiança para avaliar a associação entre a variável dependente (densidade mamográfica) e as variáveis independentes. A análise múltipla por regressão logística foi utilizada para avaliar as variáveis associadas com maior densidade mamográfica. **RESULTADOS:** A frequência de mamas densas na pós-menopausa foi de 45%. A média etária das pacientes foi de 55,5 anos, 82% de cor branca e 95% delas sem antecedente familiar de câncer de mama. O peso médio foi de 69,0kg, a altura média de 1,55m e o índice de massa corpórea médio foi de 29,0. A média etária de ocorrência da menarca foi de 13 anos e da menopausa 46 anos. A paridade média foi de 4 partos e o tempo médio desde a última menstruação foi de 9,2 anos. Em relação aos níveis séricos hormonais, observou-se em mulheres com mamas densas a mediana de FSH de 75,2mUI/ml e, em mulheres com mamas não densas, de 60,3 mUI/l ($p < 0,01$); as medianas de LH foram de 28,5mUI/ml e 22,3mUI/ml em mulheres com mamas densas e não densas, respectivamente. Não houve diferença significativa nos níveis séricos de estradiol. Quando o *odds ratio* foi ajustado por todas as variáveis, mostrou que o índice de massa corpórea e a paridade associaram-se de forma significativa

com o padrão de densidade mamográfica. **CONCLUSÃO:** Peso, índice de massa corpórea, paridade, tempo de pós-menopausa e nível sérico do hormônio folículo-estimulante associaram-se significativamente aos padrões de densidade mamográfica. Destacou-se a importância dos fatores antropométricos e reprodutivos associados à densidade mamográfica.

Summary

The pattern of mammographic density and its associated factors should be highlighted to warn the physician about the possible difficulties in diagnosing breast lesions, particularly nonpalpable masses and lesions in women undergoing hormone replacement therapy, due to the lower mammographic sensitivity and specificity in dense breasts. **OBJECTIVES:** to know the frequency of dense breasts in postmenopausal women and to evaluate the association between mammographic density and epidemiological, anthropometric, reproductive and hormonal factors. **MATERIALS AND METHODS:** A retrospective, cross-sectional study was conducted to evaluate 144 cases selected from the Menopause Outpatient Facility of the Department of Gynecology and Obstetrics-Women's Integral Healthcare Center at the Campinas State University from 1997 to 2002. Women aged 45 years or older, with at least 12 months of amenorrhea and no personal history of breast cancer, breast surgery or use of hormone replacement therapy during the last six months were included. Mammograms were reassessed in the craniocaudal and mediolateral oblique views and were blindly classified by at least two examiners, according to the method proposed by Wolfe as radiologically dense

(P2/DY) and nondense (N1/P1) breast parenchymal patterns. These patterns were correlated with the following data: age, color, family history of breast cancer, weight, height, body mass index, age at menarche, parity, age at menopause, time since menopause and serum levels of estradiol, luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone. For statistical analysis, we used the frequency, the median, minimum and maximum values, the nonparametric Wilcoxon test to compare independent variables and the odds ratio with its respective confidence interval to evaluate the association between the dependent variable (mammographic density) and the independent variables. Multiple logistic regression analysis was used to assess the variables associated with higher mammographic density.

RESULTS: The frequency of dense breasts in postmenopausal women was 45%. The mean age of the patients was 55.5 years, 82% of these were white and 95% had no family history of breast cancer. The mean weight of the patients was 69.0 kg, mean height was 1.55 meter and mean body mass index was 29.0. The mean age of menarche and menopause was 13 years and 46 years, respectively. The mean parity of the patients was 4 childbirths and the mean time since the last menstruation was 9.2 years. Regarding serum hormone levels, women with dense breasts showed median FSH levels of 75.2 mUI/ml and women with nondense breasts showed FSH levels of 60.3 mUI/ml ($p < 0.01$); median LH levels were 28.5 mUI/ml and 22.3 mUI/ml in women with dense and nondense breasts, respectively. There was no significant difference in serum levels of estradiol. When the odds ratio was adjusted for all variables, body mass index and parity were shown to be significantly associated with mammographic density pattern. **CONCLUSION:** Body weight, body mass index, parity, time since

menopause and serum levels of follicle-stimulating hormone were significantly associated with mammographic density pattern. The study highlighted the importance of the association between anthropometric and reproductive factors and mammographic density.

1. Introdução

A menopausa é definida como a parada permanente da menstruação, em consequência da perda definitiva da atividade folicular ovariana, ocorrendo nos países industrializados em torno dos 50 anos de idade (OMS, 1981). Atualmente, nos países desenvolvidos, 95% das mulheres alcançam a menopausa e 50% delas ultrapassam os 75 anos de idade (LAVÍN, 1998). Estima-se que as mulheres passem um terço ou mais de suas vidas na pós-menopausa.

As mudanças na qualidade de vida das populações têm permitido um aumento da prevalência de mulheres climatéricas não só no mundo como na América Latina, onde o número de mulheres com mais de 50 anos está em torno de 42 milhões (LAVÍN, 1998). No Brasil, segundo o Censo Demográfico (IBGE, 2000), 14,5 milhões de mulheres têm 50 anos ou mais, o que representa um sexto da população total de mulheres.

Na pós-menopausa, o ovário perde a sua função reprodutiva mas não endócrina, a qual permanece de maneira diferente do menacme, pois há diminuição relativa na produção estrogênica. A avaliação histológica do ovário na pós-

menopausa revela um número reduzido de folículos primordiais inativos e a permanência do estroma, que é o tecido produtor de androgênios. O esgotamento da população folicular e a conseqüente ausência do *feedback* negativo do estradiol e da inibina, levarão a um quadro de hipogonadismo hipergonadotrófico. O LH aumentado irá manter o estímulo trófico sobre as células do estroma ovariano que possuem receptores para LH e continuarão produzindo os esteróides. A androstenetiona é o androgênio produzido em maior quantidade, somando-se as origens ovariana e supra-renal. Sua aromatização periférica em estrona faz deste hormônio o principal estrogênio circulante na pós-menopausa (MACHADO, 2000).

Uma preocupação constante em relação às mulheres tem sido o câncer de mama; o segundo mais comum em todo o mundo, com 990.000 casos novos por ano (PARKIN et al., 2001). Estimativas do Instituto Nacional do Câncer para 2003 (INCA, 2003) prevêm para o Brasil 41.610 casos novos e 9.335 mortes por câncer de mama, o que corresponde, respectivamente, a 46,35/100.000 e 10,40/100.000. Sob este enfoque, deve fazer parte do atendimento à mulher a anamnese dirigida, incluindo os fatores para câncer de mama, a avaliação clínica e propedêutica onde se ressalta a mamografia como método diagnóstico mais importante na detecção das alterações da mama, e principalmente as lesões não palpáveis e em mulheres na pós-menopausa.

A mama, órgão bilateral, localiza-se na parede anterior do tórax tendo como limites topográficos: superior as segundas/terceiras costelas, inferior as sexta/sétima costelas, medial à borda do esterno e lateral á linha axilar anterior. A glândula mamária é composta pelos sistemas ductal e lobular envoltos por tecido adiposo,

por onde passam vasos sanguíneos, linfáticos e nervos, além de tecido conjuntivo específico que se distribui pela glândula. É recoberta por pele que se diferencia na porção central para formar o complexo aréolo-papilar (MALFACINI et al., 1997).

Os lobos mamários em número de 15 a 20 drenam, cada um através do próprio óstio, na papila. Os lobos, por sua vez, são constituídos por inúmeros lóbulos os quais são circundados por tecido conjuntivo frouxo que permite a sua distensão durante a atividade secretora. Os ductos mamários maiores são revestidos por células epiteliais colunares. Os ductos terminais e os ácinos mamários que constituem os lóbulos são revestidos por células epiteliais cubóides e apresentam, de forma descontínua, células mioepiteliais. Todo o complexo de ductos e ácinos mamários é revestido externamente por uma membrana basal de glicoproteína, a qual separa os elementos epiteliais do tecido conjuntivo circunjacente (LUZZATTO, 1994).

A mama é um órgão hormônio-dependente. A partir da puberdade, a mama feminina, sob ação do estrógeno e da progesterona, apresenta proliferação da porção epitelial e conjuntiva. Durante a gestação ocorre rápido aumento do epitélio ductal terminal e dos ácinos determinado pelo estrógeno. A produção de secreção láctea pelos lobos mamários é estimulada pela progesterona e prolactina, e sua eliminação pela ocitocina. Após a menopausa, o estroma e o epitélio glandular são reduzidos de forma acentuada e são progressivamente substituídos por tecido adiposo (LUZZATTO, 1994).

O padrão mamográfico depende da composição da mama e da atenuação ao feixe de raio X determinada por cada tecido. A gordura, menos densa, oferece

menor atenuação sendo radiotransparente (cinza escuro) na radiografia, enquanto os demais tecidos, mais densos, oferecem maior atenuação e são, portanto, radiopacos (brancos). Como a definição das estruturas ocorre devido à diferença de densidade entre elas, quanto mais lipossustituídas forem as mamas mais fácil se tornarão a visualização e o diagnóstico de eventuais lesões. A mamografia como método de triagem tem mostrado sensibilidade de 79% e especificidade de 81%. Esta última pode atingir 86% quando realizada a dupla leitura (TAPLIN et al., 2000).

Dentre os fatores de risco para câncer de mama pode-se destacar a história familiar (principalmente de mãe e irmã), menarca antes dos 12 anos de idade, menopausa após os 50 anos, nuliparidade, primeira gestação após os 30 anos de idade, ausência da amamentação ou a ocorrência da mesma após os 35 anos, hiperplasia atípica, carcinoma prévio de ovário, endométrio ou cólon, história de dieta alimentar com alto teor de gordura saturada, obesidade na pós-menopausa e terapia de reposição hormonal. Recentemente, mutações nos genes BRCA1 e BRCA2 foram também incluídas como fatores de risco para câncer de mama (SCOTT e SOBOL, 1999; PARKIN et al., 2001).

A relação entre risco de câncer de mama e padrões específicos de parênquima mamográfico foi primeiramente proposta por WOLFE (1976). Neste estudo, quatro padrões de parênquima mamográficos foram descritos: N1 predominantemente adiposo (Fig. 1); P1 fibroductoglandular, com ductos proeminentes ocupando até 1/4 da mama (Fig. 2); P2 fibroductoglandular, com ductos proeminentes ocupando mais de 1/4 da mama (Fig. 3) e DY, fibroglandular difuso (Fig. 4). Quando as categorias N1/P1 e P2/DY foram

agrupadas, os padrões mais densos apresentaram um risco seis vezes maior para carcinoma de mama (WOLFE, 1976; WOLFE et al., 1983).

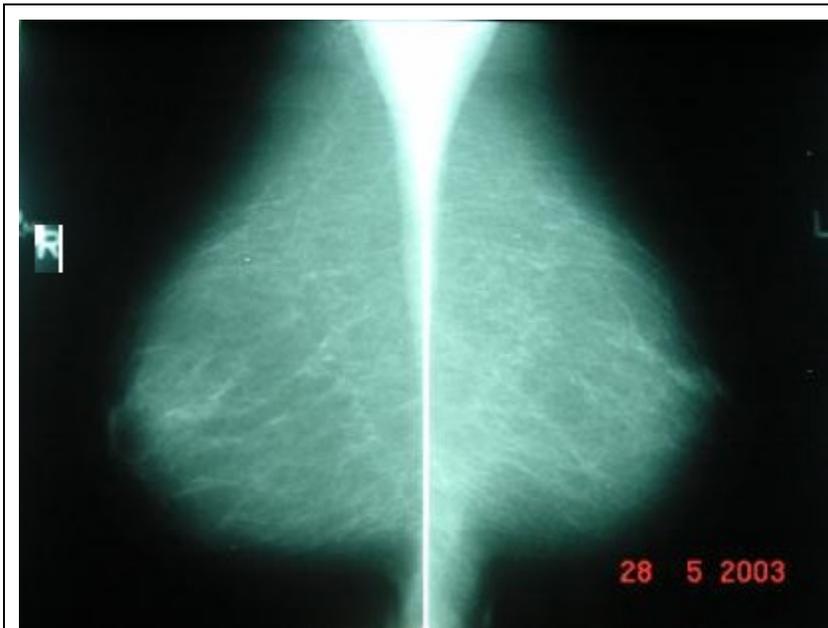


Figura 1. N1: predominantemente adiposo.

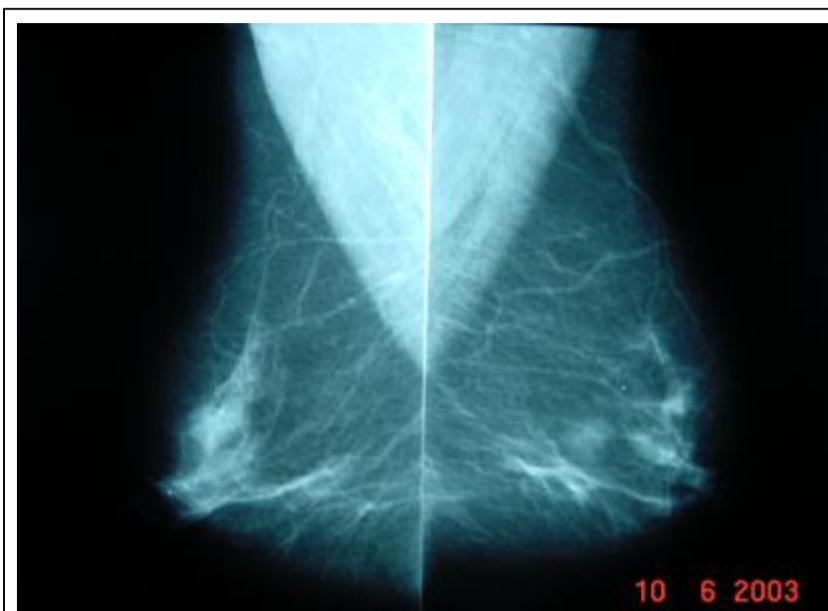


Figura 2. P1: fibroductoglandular, com ductos proeminentes ocupando até $\frac{1}{4}$ da mama.



Figura 3. P2: fibroductoglandular, com ductosproeminentes ocupando mais $\frac{1}{4}$ da mama.



Figura 4. DY: fibroglandular difuso.

Os padrões mamográficos densos (P2/DY) e não densos (N1/P1) foram associados por SALMINEN et al. (1998a,1998b) com variáveis como idade, índice de massa corpórea (IMC) e paridade. Houve associação da idade avançada, elevado IMC e multiparidade com os padrões mamográficos não densos. Segundo BERGKVIST et al., 1987, nuliparidade ou idade materna superior a 30 anos para o nascimento do primeiro filho apresentam porcentagens maiores de padrões mamográficos densos. A associação inversa entre IMC e padrões mamográficos densos na pós-menopausa foi comprovada por STAVOLA et al., (1990); GRAM et al., (1997) e SALA et al. (1999), ou seja, quanto maior o IMC, menor a densidade das mamas.

A terapia de reposição hormonal (TRH) também foi associada com aumento da densidade mamográfica (LAYA et al., 1995; LEUNG et al., 1997). Segundo SANTOS, 1997, que através de estudo observacional analítico, tipo coorte, avaliou o efeito da TRH no comportamento da densidade mamográfica, o uso da TRH esteve associado significativamente ao aumento da densidade mamográfica em relação ao não uso, tanto pela avaliação subjetiva segundo os padrões de Wolfe (WOLFE, 1976), como de forma objetiva por meio da digitalização de imagens. Constatou-se, assim, que 37% das usuárias de TRH aumentaram a densidade mamográfica à digitalização de imagens e que, dentre estas, cerca de 41% mostraram aumento maior ou igual a 10%.

Entretanto, o uso de padrões mamográficos na seleção de mulheres para triagem de câncer de mama tem sido criticado. Isto porque o câncer de mama também tem sido diagnosticado em um grande número de mulheres que

não apresentam algum marcador indicativo de aumento de risco (OZA e BOYD, 1993), ou seja, a sensibilidade do padrão mamográfico como teste de triagem é baixo. Os padrões densos teriam significado clínico como causa de mamografias falso-negativas (BIRD et al., 1992), visto que afetariam a sensibilidade na detecção precoce do câncer de mama. A sensibilidade poderia cair para 59% (VAN GILS et al., 1998).

Apesar de já existirem alguns trabalhos que correlacionam densidade mamográfica com antecedentes epidemiológicos, reprodutivos e antropométricos, muitos aspectos ainda não foram estudados. Dentre eles, a associação entre os níveis séricos hormonais de estradiol, LH e FSH com a densidade mamográfica. Especialmente na área médica não se conhece estudo que tenha sido realizado com este propósito.

O conhecimento da freqüência e dos fatores associados com mamas densas na pós-menopausa é importante na decisão médica de submeter portadoras desta ocorrência a acompanhamento clínico mais rigoroso, principalmente após a iniciação da TRH, o que pode gerar preocupação para as mulheres e para os profissionais que as acompanham. Deve-se citar também que a presença de mamas densas à mamografia acarreta o uso de recursos diagnósticos complementares, que oneram as pacientes e o sistema de saúde. Em se tratando de mulheres climatéricas em uma faixa etária de risco para doenças da mama, conhecer o padrão da densidade mamográfica inicial da paciente, e principalmente os fatores associados, pode representar segurança não só para a mulher como também para os profissionais que as assistem.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Associar densidade mamográfica na pós-menopausa com fatores epidemiológicos, antropométricos, reprodutivos e hormonais.

2.2. Objetivos Específicos

- Conhecer a frequência de mamas densas e não densas na pós-menopausa.
- Associar densidade mamográfica com idade, cor e antecedente familiar de câncer de mama.
- Associar densidade mamográfica com peso, altura e índice de massa corpórea.
- Associar densidade mamográfica com idade à menarca, paridade, idade à menopausa e tempo de pós-menopausa.
- Associar densidade mamográfica com os níveis séricos de estradiol e dos hormônios folículo-estimulante e luteinizante.

3. Publicação

SIQUEIRA, R.F.C.B.; SÁ, D.S.B.; PINTO NETO, A.M.; CABELLO, C.; CONDE, D.M.; PAIVA, L.H.C.; FONSECHI-CARVASAN, G.A. Fatores associados à densidade mamográfica de mulheres na pós-menopausa. *RBGO*, 26(1):45-52, 2004.

4. Conclusão

Verificou-se que o peso corporal, o índice de massa corpórea, a paridade, o tempo de pós-menopausa e os níveis séricos do hormônio folículo-estimulante associaram-se ao padrão densidade mamográfica. Quando as variáveis estudadas foram avaliadas em conjunto, o índice de massa corpórea e a paridade foram significativos.

5. Referências Bibliográficas

BERGKVIST, L.; TABAR, L.; BERGSTRÖM, R; ADAMI, H.O. Epidemiologia determinants of the mammographic parenchymal pattern. *Am J Epidemiol*, 126:1075-81, 1987.

BIRD, R.E.; WALLACE, T.W.; YANKASKAS, B.C. Analysis of Cancer Missed at Screening Mammography. *Radiology*, 184:613-7, 1992.

BOYD, N.F.; LOCKWOOD, G.A.; BYNG, J.W.; TRITCHLER, D.L.; YAFFE, M.J. Mammographic densities and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 7:1133-44, 1998.

BRIGHT, R.A.; MORRISSON, A.S.; BRISSON, J.; BURSTEIN, N.A.; SADOWSKY, N.S.; KOPANS, D.B et al. Relationship between mammographic and histologic features of breast tissue in women with benign biopsies. *Cancer*, 61:266-71, 1988.

BRISSON, J.; MORRISON, A.S.; KOPANS, D.B.; SADOWSKY, N.L.; KALISHER, L.; TWADDLE, J.A. et al. Height and weight, mammographic features of breast tissue, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol*, 119:371-81, 1984.

BYRNE, C.; SCHAIRER, C.; WOLFE, J.; PAREKH, N.; SALANE, M.; BRINTON, L.A. et al. Mammographic features and breast cancer risk: effects with time, age, and menopause status. **J Natl Cancer Inst**, 87:1622-9, 1995.

CHLEBOWSKI R.T.; HENDRIX, S.L.; LANGER, R.D. et.al. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women. **JAMA**, 289:3243-53, 2003.

COLACURSI, N.; FORNARO, F.; FRANCISCIS, P.D.; MELE, D.; PALERMO, M.; VECCHIO, W.D. Effects of a short-term suspension of hormone replacement therapy on mammographic density. **Fertil Steril**, 76:451-5, 2001.

CHRISTODOULAKOS, G.E.; LAMBRINOUDAKI, I.V.; VOURTSI, A.D.; PANOULIS, K.P.C.; KELEKIS, D.A.; CREATSAS, G.C.C. Mammographic changes associated with raloxifene and tibolone therapy in postmenopausal women: a prospective study. **Menopause**, 9:110-6, 2002.

GRAM, I.T.; FUNKHOUSER, E.; TABAR L. Reproductive and menstrual factors in relation to mammographic parenchymal patterns among perimenopausal women. **Br J Cancer**, 71:647-50, 1995.

GRAM, I.T.; FUNKHOUSER, E.; TABAR, L. Antropometric indices in relation to mammographic patterns among peri-menopausal women. **Int J Cancer**, 73:323-6, 1997.

GRAM, I.T.; URSIN, G.; SPICER, D.V.; PIKE, M.C. Reversal of gonadotropin-releasing hormone agonist induced reduction in mammographic densities on stopping treatment. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 10:1117-20, 2001.

GROVE, J.S.; GOODMAN, M.J.; GILBERT JR, F.I. M.I. Factors associated with mammographic pattern. **Br J Radiol**, 58:21-5, 1985.

HOSMER, D. W.; LEMESHOW, S. **Applied logistic regression**. New York: John Wiley & Sons; 1989. 307p.

IBGE – FUNDAÇÃO INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTADÍSTICA. **Censo Demográfico Brasil 2000**.

INCA. Instituto Nacional do Câncer: Estimativas 2003. Disponível em <<http://www.inca.gov.br/estimativas/2003/conteudo>>. Acesso em 26/05/2003.

KEYS, A.; FIDANZA, F. KARVONEN, M.J.; KIMURA, N.; TAYLOR, H.L. Índices of relative weight and obesity. **J Chron Dis**, 25:329-43, 1972.

LAVÍN, P. Envejecimiento poblacional y menopausia em Latinoamérica. In: CAMPOS, O.G.; URZUA, E.A.; CASTRO, P.C. (Orgs.) **Menopausia y longevidad. perspectiva clínica y epidemiológica em Latinoamérica**. Santiago de Chile, Bywaters, 1998, p. 47-71.

LAYA, M.B.; GALLAGHER, L.C.; SCHEREIMAN, J.S.; LARSON, E.B.; WATSON, P.; WEINSTEIN, L. Effect of postmenopausal hormonal replacement therapy on mammographic density and parenchymal pattern. **Radiology**, 196:433-7, 1995.

LEUNG, W.; GOLDBERG, F.; ZEE, B.; STERNS, E. Mammographic density in women on postmenopausal hormone replacement therapy. **Surgery**, 122:669-74, 1997.

LUZZATO, R. Patologia das glândulas mamárias , estrutura e fisiologia. In: DUARTE, D.L. **Radiologia da mama**. Rio de Janeiro: Médica e Científica Ltda; 1994. p.53-64.

MA, L.; FISHELL, E.; WRIGHT, B.; HANNA, W.; ALLAN, S.; BOYD, N.F. Case control study of factors associated with failure to detect breast cancer by mammography. **J Natl Cancer Inst**; 84:781-5, 1992.

MACHADO, L.V. Climatério. In: MACHADO, L.V. **Endocrinologia ginecológica**. Rio de Janeiro: Médica e Científica; 2000. p.97-120.

MALFACINI, S.S.; FRANCO, J.N.; SANTOS, R.A.; OLIVEIRA, L.D.P. Anatomia Cirúrgica da mama. In: Franco, J.M. **Mastologia: formação do especialista**. São Paulo: Ateneu; 1997. p.11-17.

OZA, A. M.; BOYD, N. F. – Mammographic parenchymal patterns: a marker of breast cancer risk. **Epidemiol Rev**, 15:196-208, 1993.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Report of a WHO Scientific Group – **Research on menopause**. WHO Technical Report Series. 670. Genebra, 1981.

OMS. ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva: WHO; 1997.

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

SALA, E.; WARREN, R.; MCCANN, J.; DUFFY, S.; DAY, N.; LUBEN, R. Mammographic parenchymal patterns and mode of detection: implication for the breast screening programme. **J Med Screen**, 5:180-5, 1998.

SALA, E., WARREN, R., MCCANN, J., DUFFY, S., LUBEN, R., DAY, N. High-risk mammographic parenchymal patterns and anthropometric measures: a case-control study. **Br J Cancer**, 81:1257-61, 1999.

SALMINEN, T.M.; SAARENMAA, I.E.; HEIKKILÄ, M.M.; HAKAMA, M. Risk of breast cancer and changes in mammographic parenchymal patterns over time. **Acta Oncol**, 37:547-51, 1998a.

SALMINEN, T.; HAKAMA, M.; HEIKKILA, M.; SAARENMAA, I. Favourable change in mammographic parenchymal patterns and breast cancer risk factors. **Int J Cancer**, 78:410-4, 1998b.

SANTOS, C.C. **Efeitos da terapia de reposição hormonal na densidade mamográfica de mulheres menopausadas**. Campinas, 1997.[Tese – Doutorado. Faculdade de Ciências Médicas UNICAMP].

SCOTT, R.J.; SOBOL H.H. Prognostic implication of cancer susceptibility genes: any new? **Recent Results Cancer Res**, 151:71-84, 1999.

SPEROFF, L. The meaning of mammographic breast density in users of postmenopausal hormone therapy. **Maturitas**, 41:171-5, 2002.

SPSS for windows. Version 6.0 Chicago, SPSS Inc., 1993.

STAVOLA, B., GRAVELLE, I.H., WANG, D.Y., ALLEN, D.S.; BULBROOK, R.D., FENTIMAN, I.S. et al. Relationship of mammographic parenchymal patterns with breast cancer risk factors and of breast cancer in a prospective study. **Int J Epidemiol**, 19:247-54, 1990.

STOMPER, P.C.; D'SOUZA, D.J.; DINITTO, P.A.; ARREDONDO, M.A. Analysis of parenchymal density on mammograms in 1353 women 25-79 years old. **AJR Am J Roentgenol**,167:1261-5, 1996.

TAPLIN, S.H., RUTTER, C.M., ELMORE, SEGER, D., BRENNER, R.J., Accuracy of screening mammography using single versus independent double interpretation. **Am J Roentegenol**, 174: 1257-62, 2000.

VAN GILS, C.H.; OTTEN, J.D.M.; VERBEEK, A.M.L.; HENDRIKS, J.H.C.L. Short communication; breast parenchymal patterns and their changes with age. **Br J Radiol**, 68:1133-5, 1995.

VAN GILS, C.H., OTTEN, J.D., VERBEEK, A.L., HOLLAND, R. Effect Of mammographic breast density on breast cancer screening performance: a study in Nijmegen, the Netherlands. **J Epidemiol Community Health**, 52:267-71, 1998.

VAN GILS, C.H. Mammographic density and breast cancer risk. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol**, 86:127-8, 1999.

WOLFE, J.N. Breast patterns as na index of risk for developing breast cancer. **Am J Roentegenol**, 126:1130-9, 1976.

WOLFE, J.N.; ALBERT, S.; BELLE, S.; HYG, M.; SALANE, M. Breast parenchymal patterns and their relationship to risk for having or developing carcinoma. **Radiol Clin North Am**, 21:127-35, 1983.

6. Bibliografia de Normatizações

FRANÇA, J.L.; BORGES, S.M.; VASCONCELLOS, A.C.; MAGALHÃES, M.H.A.
– **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4^a ed.,
Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade
de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD – Deliberação CCPG-001/98
(alterada 2002).

7. Anexo

7.1. Ficha para Coleta de Dados

Densidade mamográfica em mulheres na pós-menopausa: associação com fatores epidemiológicos, antropométricos, reprodutivos e hormonais.

1. Identificação: N°

1.1. R.H: _____

2. Dados epidemiológicos e antropométricos: N°

- 2.1. Idade (anos completos):
2.2. Cor: branca não branca
2.3. Peso (kg):
2.4. Altura (metros): .
2.5. Índice de massa corpórea (kg/m²):

3. Dados tocoginecológicos:

- 3.1. Idade à menarca (anos):
3.2. Paridade:
3.3. Idade à menopausa (anos):
3.4. Tempo de pós-menopausa (anos):
3.5. História familiar de câncer de mama: sim não

4. Dados mamográficos:

- 4.1. Data da 1^a mamografia na pós-menopausa (dia/mês/ano): //
4.1.1. Densidade mamográfica (Wolfe): N1/P1 P2/DY

5. Dados hormonais:

- 5.1. Níveis séricos hormonais:
-Estradiol: _____ pg/ml
-LH: _____ mUI/ml
-FSH: _____ mUI/ml