

CÉSAR CABELLO DOS SANTOS

**EFEITOS DA TERAPIA DE REPOSIÇÃO
HORMONAL NA DENSIDADE MAMOGRÁFICA
DE MULHERES MENOPAUSADAS**

Tese de Doutorado apresentada ao
Curso de Pós-Graduação da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção
do Título de Doutor em Medicina, área
de Tocoginecologia

**ORIENTADOR: Prof. Dr. HENRIQUE BENEDITO BRENELLI
CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. AARÃO MENDES PINTO NETO**

**UNICAMP
1997**

BANCA EXAMINADORA DA TESE DE DOUTORADO

Aluno: CÉSAR CABELLO DOS SANTOS

Orientador: Prof. Dr. HENRIQUE BENEDITO BRENELLI

Co-Orientador: Prof. Dr. AARÃO MENDES PINTO NETO

Membros:

1.

2.

3.

4.

5.

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

Data: 12/12/97

D.P.Z, 56 anos, menopausada há 5 anos.

***mamografia prévia
ao tratamento***



***mamografia após 14 meses de
terapia de reposição hormonal***

Este trabalho é dedicado,

*a minha querida Mara,
companheira e luz nestes tantos caminhos ...*

*aos meus pais, Accácio e Leny,
por me ensinarem o valor do conhecimento ...*

*aos irmãos Marcos e Adriana,
por serem a imagem que vejo no espelho ...*

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Henrique Benedito Brenelli, pela orientação, incentivo e pelos inestimáveis ensinamentos de mastologia, medicina e de vida.

Ao Prof. Dr. Aarão Mendes Pinto Neto, pela amizade, orientação e principalmente por nos oferecer um modelo a ser seguido de educador e pesquisador

Ao Dr. José Michel Kalaf, colaborador deste trabalho por todos os ensinamentos e apoio.

Ao mestre Eduardo Tinóis, nosso colaborador, pela dedicação em todos os momentos desta tese, traduzindo a linguagem médica em física.

Ao Dr. José Roberto Salinas, nosso colaborador, pelo apoio e auxílio na coleta dos dados.

A Cleusa e Estevão do grupo de estatística da FCM UNICAMP, pela dedicação nas análises estatísticas

A Sra Sueli Chaves e profissionais da ASTEC, pelo árduo trabalho de correção e arte final feitos com muito mais do que competência; com carinho, incentivo e amor.

Aos professores, colegas e amigos da área de oncologia e patologia mamária,
pelo incentivo e pelos ensinamentos de todos os dias.

Aos amigos Dr. Frederico K. Masuko, Dr.^a Maria Gabriela D'Ottaviano e Dr.
Renato Z. Torresan, pelo incentivo e apoio.

A Sra Sílvia M. A. Fortes e Sr. Antonio Lino Fortes, por todo o carinho e
suporte nestes momentos de crescimento.

***“They are ill discoverers that think there is no
land when they can see nothing but sea.”***

Francis Bacon
(1561-1621)

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

- AMP** Acetato de Medróxiprogesterona
- CAISM** Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
- CGR^R**
SENOGRAPHE^R Marca e tipo do mamógrafo de alta resolução
500T
- DNA** “Deoxyribonucleic acid” - ácido desoxirribonucléico
- DTG** Departamento de Tocoginecologia
- DY** “Dysplasia” - Tipo de padrão mamográfico segundo WOLFE, 1976
- E1** Estradiol
- E2** Estrona
- EGF** “Epidermal Growth Factor” - fator de crescimento epidermal
- EPI INFO6^R** Programa de computador para: edição de texto, banco de dados e análise estatística
- FCM** Faculdade de Ciências Médicas
- GH** “Growth Hormone - Hormônio do crescimento
- HD** “Hard disk”- Disco rígido (computador)
- HP** Hewlett Packard^R - Marca de empresa para material de informática
- IBM^R** Marca de empresa para material de informática
- IGF (I - II)** “Insulin Growth Factor” - Fator de crescimento insulínico
- Kg** Quilogramas
- kg / m²** Quilograma dividido por metro quadrado

Kodak^R	Marca de empresa fornecedora de filmes de mamografia
KodaK^R RPX-OMAT	Marca e tipo da processadora de filmes de mamografia
m²	Metro quadrado
MATHLAB4^R	Programa de computação para interpretação de imagens
MICROSOFT^R	Marca de empresa para material de informática
mg	Miligrama
mg / dia	Miligrama por dia
n	Tamanho amostral
N1	“Normal Pattern” - Tipo de padrão mamográfico segundo WOLFE, 1976
P1	“Prominents ducts 1” - Tipo de padrão mamográfico segundo WOLFE, 1976
P2	“Prominents ducts 2” - Tipo de padrão mamográfico segundo WOLFE, 1976
PAINTBRUSH^R	Programa de computador para edição de imagens
PC	“Personal Computer” - Computador pessoal
PCCM	Programa de controle do câncer mamário
pixel	“Picture Element” - Componentes da imagem
pg / ml	Picograma dividido por mililitro
p-valor	Probabilidade - significância estatística
PRL	Prolactina
RAM	Memória do computador
SCANNER	Máquina captadora e digitalizadora de imagens
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TGF (, ?)	“Transforming Growth factor”- factor de transformação de crescimento
TRH	Terapia de Reposição hormonal
TSH	“Tireotrophic Stimulation Hormone”- Hormônio de estimulação da tireóide
t' student	Teste estatístico

UNICAMP Universidade Estadual de Campinas

χ^2 Qui-Quadrado - Teste estatístico

? Erro tipo I - critério estatístico

? Erro tipo II - critério estatístico

? Igual a

< Menor que

> Maior que

? Menor ou igual a

? Maior ou igual a

% Porcentagem

RESUMO

OBJETIVO: Avaliar a influência da terapia de reposição hormonal (TRH) no comportamento da densidade mamográfica em mulheres menopausadas.

METODOLOGIA: Foi realizado um estudo de coorte com 81 usuárias de TRH e 46 não usuárias. As mamografias foram reavaliadas e classificadas segundo dois critérios: subjetivamente, pelos padrões de WOLFE, 1976 e objetivamente, quantificando a densidade mamográfica por meio de digitalização de imagens. Foi analisada a relação entre as mudanças quantitativas de densidade mamográficas e algumas variáveis independentes. Foram também avaliados, para o grupo usuário de TRH, a influência do tipo, esquema e tempo de reposição hormonal. Para este estudo utilizou-se os testes de Qui-Quadrado, Exato de FISHER e T de "Student" para análise univariada. Para determinar entre os dois métodos de avaliação mamográfica, qual o mais eficiente, foi utilizado o teste de MAC NEMAR. Realizou-se análise multivariativa com regressão logística para avaliar as variáveis com maior influência nas mudanças de densidade. Os testes de PEARSON e WILCOXON também foram empregados.

RESULTADOS: Os dois grupos; usuárias e não usuárias de TRH foram comparáveis segundo as variáveis estudadas. O método de digitalização de

imagens mostrou-se significativamente mais eficiente do que o método baseado nos padrões de WOLFE. Foi observado 25% de aumento de densidade mamográfica na população geral segundo a digitalização de imagens e 8% pelo método de WOLFE ($p < 0,0000$). O uso de TRH esteve associado significativamente ao aumento de densidade mamográfica em relação ao não uso, pelos dois métodos de avaliação ($p < 0,000$). Constatou-se que 37% das usuárias de TRH aumentaram a densidade mamográfica pela digitalização de imagens e cerca de 4% das não usuárias tiveram o mesmo comportamento. Em usuárias de TRH que aumentaram a densidade mamográfica à digitalização de imagens, cerca de 41% demonstraram um aumento maior ou igual à 10%. Nenhuma das não usuárias obteve aumento maior ou igual a 10%. Dentre as variáveis independentes estudadas; uso de TRH, tempo de uso de TRH, e antecedente de não-amamentação estiveram associados significativamente ao aumento de densidade mamográfica segundo a análise univariada ($p < 0,05$). Dentre estas variáveis, pela análise múltipla com regressão logística, o tempo de uso de TRH por mais de 36 meses foi a com maior poder de associação (OR: 17,6). Na análise isolada do grupo de TRH, observou-se um maior aumento de densidade entre usuárias de estrógenos conjugados (0,625mg) associados à acetato de medroxiprogesterona (AMP) em relação ao grupo de estrógenos conjugados de forma isolada ($p < 0,05$). Também observou-se uma maior associação com aumento de densidade entre as usuárias de 5mg de AMP comparadas com as usuárias de 10mg de AMP ($p < 0,05$).

CONCLUSÃO: Conclui-se que o uso de TRH na pós-menopausa aumenta a densidade mamográfica das mulheres. As implicações desta situação devem ser consideradas.

SUMÁRIO

SÍMBOLOS, SIGLAS E ABREVIATURAS

RESUMO

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS	16
2.1. OBJETIVO GERAL.....	16
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	16
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	18
3.1. TIPO DE ESTUDO	18
3.2. TAMANHO DA AMOSTRA	18
3.3. CRITÉRIOS E PROCEDIMENTOS PARA SELEÇÃO DOS SUJEITOS	19
3.4. VARIÁVEIS E CONCEITOS.....	20
3.5. COLETAS DE DADOS OU AMOSTRAS	29
3.6. PROCESSAMENTO DOS DADOS	34
3.7. ANÁLISE DOS DADOS.....	34
3.8. ASPECTOS ÉTICOS	36
4. RESULTADOS	37
5. DISCUSSÃO.....	52
6. CONCLUSÕES.....	68
7. SUMMARY	71
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	73
9. BIBLIOGRAFIA DE NORMATIZAÇÕES.....	87
10. ANEXOS.....	88

1. INTRODUÇÃO

O aumento da longevidade do ser humano tem-se tornado evidente com o passar dos tempos, efeito direto das melhores condições sociais e de saúde. Em nossos dias, a expectativa média de vida da mulher no Ocidente é de 77 anos, sendo que no Brasil, cerca de 15% tem mais de 50 anos, com a expectativa já atingindo 69 anos (IBGE, 1993). Dessa forma, nos países ocidentais e, mais especificamente, em certas regiões do Brasil, as mulheres passam respectivamente um terço e um quarto do tempo de vida no período de pós-menopausa, a qual ocorre em média com 51 anos (SPEROFF, 1994).

A menopausa é o momento do término das menstruações, com queda dos níveis plasmáticos de estrógenos, levando a uma série de alterações fisiológicas com repercussões físicas e psicológicas. O hipoestrogenismo deste período ocorre devido à falência da esteroidogênese ovariana, principal fonte do estradiol sérico que corresponde ao mais potente dos estrógenos endógenos. Este processo apresenta-se devido ao esgotamento dos folículos - unidades funcionais dos ovários (OMS,1981; WENTZ, 1990).

Os tecidos no corpo da mulher que apresentam atividade biológica relacionada à ação direta ou indireta dos níveis de estrógenos apresentam mudanças que podem ser observadas após a menopausa. Dentre elas, destacam-se as complicações cardiovasculares e a osteoporose, causas freqüentes de mortalidade em mulheres acima de 50 anos, assim como repercussões neurológicas e sexuais, que podem interferir com a qualidade de vida. (FRIES & CRAPO, 1981). Baseando-se nestes conhecimentos, a partir da década de 40, incorporou-se a idéia da terapia de reposição hormonal (TRH) (GEIST & SPIELMANN, 1989).

Após mais de 60 anos do início da sua utilização, a TRH estabeleceu-se como um instrumento de valor para mulheres, quer no sentido preventivo ou no terapêutico. Existem evidências com diminuição de até 50% de complicações cardiovasculares, assim como fraturas relacionadas à osteoporose (ETTINGER, GENANT, CANN, 1985; LOBO, 1990; BARRET-CONNOR & BUSH, 1991; RIGGS & MELTON, 1992). A melhora da qualidade de vida pelo tratamento de condições clínicas como as ondas de calor, insônia, depressão, perda de libido, e atrofia do epitélio urogenital é destacável (FERNANDES et al., 1990; MacLENNAN, et al., 1992). A ação direta em mediadores químicos do sistema nervoso central também apresenta evidências de melhora cognitiva, do equilíbrio, do *parkinsonismo*, e diminuição da incidência de demência senil do tipo "ALZHEIMER". Cada vez mais indica-se a TRH, seja pelo número crescente de mulheres na pós-menopausa quer pelos benefícios observados (FEBRASGO, 1995).

A princípio, o esquema proposto de TRH foi baseado na utilização de estrógenos isolados (GEIST & SPIELMANN, 1989). Mais tarde observou-se elevação da incidência de carcinoma de endométrio nestas mulheres, sendo que o risco relativo atingiu níveis dez vezes maiores do que a população geral (SMITH et al., 1975; ZIEL & FINKLE, 1975). A partir de então, preconizou-se a associação de progestágenos aos estrógenos em mulheres com útero. A progesterona provou antagonizar a ação proliferativa dos estrógenos, diminuindo a promoção da carcinogênese endometrial e tornando o risco de carcinoma de endométrio insignificante se comparado com a população não-usuária de TRH (VODA, 1992). A TRH combinada é realizada atualmente com baixas dosagens hormonais de estrógenos e progestágenos, que são administrados de forma cíclica ou contínua para as mulheres com útero; nos casos de mulheres histerectomizadas, a orientação é para a utilização de estrógenos isoladamente (WEINSTEIN, BEWTRA, GALLAGHER, 1990; JONES, 1992).

No entanto, um dos importantes pontos de controvérsia a respeito da utilização da estrogênio-terapia é o comportamento da mama nessas mulheres, principalmente no que concerne ao risco de câncer, estabelecendo-se como uma das mais freqüentes causas de abandono da terapia, como também na resistência à prescrição destas drogas por parte dos médicos (MANN, 1991).

A mama é um órgão glandular, hormônio-dependente, bilateral, posicionado na parede anterior do tórax e recoberto por pele. Externamente,

em sua porção central apresenta o complexo aréolo-papilar, por onde ocorre a exteriorização da secreção láctea. Internamente é formada por 15 a 20 ductos principais que desembocam de forma independente na papila. Estes ductos ramificam-se em ductos secundários (segmentares e subsegmentares) até atingirem os lóbulos, que são ductos terminais, também denominados “unidades ducto-lobulares terminais” (RUSSO & RUSSO, 1991). Os ductos e lóbulos são recobertos por duas camadas de células; uma superficial e outra basal. Dentre estas, apresentam-se as células mioepiteliais, responsáveis pela ejeção do leite. Sustentando a porção epitelial existe um estroma formado, basicamente, por gordura, tecido fibroso, vasos sangüíneos e linfáticos, e nervos.(HUGHES, MANSEL, WEBSTER; 1989; ALVARENGA, 1994).

Até a fase pré-púbere, as mamas no sexo feminino e no masculino são muito semelhantes - de pequeno volume, basicamente formadas por tecido ductal primordial. Com a puberdade, no sexo feminino, ocorre um aumento dos níveis séricos de estrógeno e progesterona, associados a um crescimento mamário histologicamente avaliado como aumento da porção ducto-glandular e estromal. (HUGHES, et al., 1989).

O controle da proliferação celular mamária envolve um delicado balanço entre os efeitos de diferentes moléculas reguladoras, principalmente os hormônios e os fatores peptídicos locais de crescimento, que provocam no meio ambiente celular, sinais de estimulação ou inibição. Os dois principais hormônios envolvidos neste mecanismo, não só na mama, mas na maioria dos

orgãos sexuais femininos são o estradiol e a progesterona (CLARKE & SUTHERLAND, 1990).

O estradiol (E2), proveniente da estereoidogênese ovariana e em menor intensidade, pela estrona (E1) no tecido periférico, tem ação direta no desenvolvimento ductal mamário. Durante a puberdade apresenta ação conjunta, principalmente com a prolactina e o hormônio do crescimento (GH), estimulando a proliferação dos “brotos ductais” que passam a apresentar conformação de “ramos de árvores” (CLARKE & SUTHERLAND, 1990).

O estradiol atua nas células epiteliais mamárias por meio de receptores específicos (BBG, 1980). Os níveis de estradiol no tecido mamário aumentam os seus próprios receptores nucleares tanto como os de progesterona (MONSLER, McCARTY, JONHSTON, 1981). O complexo estradiol-receptor liga-se ao DNA das células estimulando sua multiplicação. Ocorre um grande aumento de DNA, o que demonstra atividade mitótica. As células epiteliais, nesta fase, são consideradas “totipotentes” (*stem cells*), dando origem às camadas de células mioepiteliais e ductais luminais maduras (WILLIAMS & DANIEL, 1983). O estradiol experimentalmente no modelo animal, também estimula a formação de fatores de crescimento locais (TGF β , TGF α , IGF-I, IGF-II, EGF), que são peptídeos que irão atuar geralmente potencializando ainda mais a ação mitótica, tanto epitelial como do estroma mamário, processos estes, exemplos de controles autócrino e parácrino de crescimento (DICKSON & LIPPMAN, 1991).

Em espécimes de mamas humanas, após a puberdade, a ação do estradiol parece necessitar da progesterona para estimular a proliferação epitelial (NAZÁRIO, SIMÕES, LIMA, 1994). Além de estrógenos, progesterona, hormônio do crescimento, prolactina e fatores peptídicos de crescimento local, outros hormônios relacionam-se indiretamente com a proliferação tecidual mamária não-gestacional, dentre eles; hormônio tireoidiano (TSH), insulina e cortisol (HUGHES et al.; 1989).

A progesterona, cuja principal fonte também é a estereoidogênese ovariana, não atua de forma efetiva no processo de desenvolvimento ductal na fase inicial da puberdade, mas tardiamente, durante o desenvolvimento do lóbulo mamário, conjuntamente com o estradiol (E2), prolactina (PRL) e o hormônio do crescimento (GH) (TOPPER & FREEMAN, 1980; HASLAM, 1988). Na mama já madura, a progesterona parece estar intimamente relacionada com a proliferação tecidual. Durante a menacme, pode-se observar na segunda fase do ciclo menstrual (fase secretora), onde a progesterona atinge seus maiores níveis séricos, intensa atividade mitótica epitelial e estromal, o que resulta em lóbulos maiores secretores com ductos alargados e freqüentes fibroblastos. (VOGEL et al., 1981; LONGACRE & BARTOW, 1986, NAZÁRIO et al., 1994).

Com o tempo, e a falência ovariana do período menopausal associados aos menores níveis de estrógenos e progesterona, o espaço da porção ductoglandular vai sendo substituído por um estroma mamário menos celular e, principalmente, por tecido gorduroso. As mulheres na pré-

menopausa apresentam uma tendência de maior quantidade de tecido ductoglandular e fibroso nas mamas, comparando-se ao tecido gorduroso. Esta relação vai se invertendo com o transcorrer do tempo, a ponto de quase uma ocupação total da mama por gordura, quando os níveis de estrógeno-progesterona são muito baixos (HUGHES, et al., 1989).

Durante a TRH, quando ocorre um aumento dos níveis séricos de estrógeno e ou progesterona, existem evidências clínicas claras de alterações na glândula mamária como desconforto, típico de fases pré-menstruais e aumento da consistência das mamas à palpação, resultante da ação proliferativa destes hormônios. Assim, ocorre provavelmente uma alteração no comportamento natural da atrofia fibroglandular da pós-menopausa (McNICHOLAS, et al., 1994).

A promoção de carcinogênese mamária, experimentalmente desencadeada pelos estrógenos e progesterona, não reproduziu a princípio, em estudos observacionais, evidências definitivas de aumento de risco para o carcinoma da mama em usuárias de TRH (DUPONT & PAGE, 1991; GAMBREL, 1991; NACHTIGALL et al.; 1992). No entanto, um risco entre duas a quatro vezes maior esteve associado às usuárias de mais de seis anos ou com doses mais altas de estrógenos (1,25mg de estrógenos conjugados) do que as convencionais (BERGKVITS et al.; 1989a; DUPONT & PAGE, 1991). Nesses estudos, o exame mamográfico foi utilizado como método de imagem principal no diagnóstico dos casos de câncer.

A mamografia, ou o exame radiológico das mamas, é reconhecida atualmente como um importante instrumento diagnóstico do câncer inicial, como também na investigação de lesões mamárias diversas, mesmo em mulheres jovens (SANTOS, 1994; TABAR, DUFFY, BURHENNE, 1993).

SALOMON¹, um cirurgião alemão, em 1913, foi quem utilizou pela primeira vez radiografias em espécimes de mastectomias para avaliar as características dos tumores (BASSET, 1992). Ele relacionou, já àquela época, a presença das microcalcificações, além das áreas radiopacas nodulares de contornos irregulares e/ou assimétricas, com a malignidade. Ainda hoje estas características são a base do diagnóstico mamográfico das lesões precoces (OLIVEIRA, 1994).

Em 1930, WARREN foi o primeiro a descrever a técnica de utilização da mamografia em pacientes. Na época, ele empregou o exame entre mulheres clinicamente com câncer. Foram examinados 100 casos com exames em incidência sagital. O autor descreveu distorções e assimetrias associadas aos tumores. Os dados de sensibilidade e especificidade foram de 97% e 100%, respectivamente, apesar de todos os tumores terem sido palpáveis e, em sua maioria, de grande volume. Em muitos casos, o RX da mama se prestou a avaliar a invasão da parede torácica e da cavidade pleural (FENTIMAN, 1990).

¹SALOMON apud BASSETT, L.W. - Mammographic analysis of calcifications. **Radiol. Clin. North Am.**, 30:93-105, 1992.

Em 1951, LEBORGNE, um radiologista uruguaio, ressaltou a importância das microcalcificações suspeitas como sinais mamográficos de câncer, descrevendo estes achados nos mesmos termos atualmente utilizados: "... inúmeras e punctiformes calcificações semelhantes a finos grãos de sal, geralmente agrupadas em uma região da mama". Outro aspecto descrito pelo autor foi que estas microcalcificações poderiam ser encontradas dentro ou ao redor de um tumor ou, ainda, isoladamente, como único sinal radiológico de malignidade.

Os sinais radiológicos estabelecidos em lesões suspeitas para malignidade, são divididos em diretos, quando correspondem ao próprio tumor, e indiretos, quando associados a reações do ambiente mamário ao crescimento do câncer (OLIVEIRA et al., 1993). Os sinais diretos, historicamente, foram os primeiros detectados (SALOMON¹, 1913; WARREN, 1930; LEBORGNE, 1951), sendo divididos em: opacidade circunscrita, densidade assimétrica focal ou difusa, e as microcalcificações.

As opacidades circunscritas correspondem aos nódulos ou tumores. Quando malignos, apresentam normalmente contornos espiculados ou bocelados, além de densidade elevada, principalmente quando comparada com a imagem do tecido gorduroso da mama. As densidades assimétricas estão relacionadas a carcinomas normalmente mais agressivos que podem se apresentar apenas como um ligeiro aumento de densidade. São as imagens que trazem maior dificuldade para a visualização, principalmente em mamas mais densas. As calcificações da mama ditas suspeitas seguem normalmente

os critérios de LEBORGNE (1951). São menores que 0,5mm, pleomórficas, agrupadas em número maior que cinco. As calcificações que não se enquadram nestas situações, o que correspondem a maioria (cerca de 80%), estão mais associadas com benignidade (FRAPPART et al., 1984; FROUGE et al., 1993; OLIVEIRA et al., 1993).

Atualmente sabe-se que cerca de 30% do carcinomas invasivos da mama e mais de 70% dos carcinomas *"in situ"* (doença pré-invasiva) diagnosticados apresentam como única manifestação as microcalcificações suspeitas: características que não podem ser diagnosticadas ao exame clínico ou a qualquer outro que não seja o mamográfico e o anatomopatológico (BASSET, 1992; TABAR et al., 1997). Logo, as microcalcificações "malignas" isoladas correspondem à apresentação mais precoce da doença pré-invasiva e/ou invasiva detectáveis. O diagnóstico do carcinoma da mama nesta fase, quando o tratamento cirúrgico pode ser conservador e as mais altas taxas de sobrevida são atingidas, é o alvo dos programas de detecção precoce, por mamografia (HURLEY & KALDOR, 1992).

Quanto aos sinais indiretos, os mais importantes são: distorção parenquimatosa, dilatação ductal isolada, espessamento cutâneo, retração da pele e/ou do complexo areolomamilar, aumento unilateral da vascularização e linfonodopatia axilar.

Nos casos de mamas mais densas, a avaliação dos sinais diretos ou indiretos da presença de lesões suspeitas fica dificultada, pois estas normalmente

apresentam atenuação ao RX semelhante ao tecido fibroglandular. Desta forma o diagnóstico precoce do câncer da mama torna-se comprometido (BIRD, WALLACE, YANKASKAS, 1992; JACKSON, et al.; 1993).

Resumidamente pode-se dizer que a imagem mamográfica apresenta a capacidade de definir diferenças de densidade caracterizadas pelas mudanças nas proporções entre o tecido gorduroso e o fibroglandular. Isto é possível devido aos diferentes comportamentos de atenuação do RX destes tipos de tecidos. O tecido fibroglandular apresenta uma impressão radiológica mais radiopaca (esbranquiçada) e o tecido gorduroso é mais radiotransparente (escurecido). Quanto maior a proporção de tecido fibroglandular maior a densidade mamográfica. Desta forma, possíveis mudanças da proporção do tecido fibroglandular sobre o gorduroso, poderiam ser detectadas ao exame mamográfico, inclusive as desencadeadas pela TRH (LAYA et al., 1995).

WOLFE, em 1976, foi o primeiro a propor um sistema que avaliaria a densidade radiológica mamária. Ele criou uma classificação que dividia as mamografias das mulheres em quatro grupos principais de acordo com a densidade mamográfica. Em ordem crescente de densidade os grupos foram; N1, P1, P2, DY (WOLFE, 1976).

O autor observou na época uma maior associação dos padrões mais densos (DY e P2) em pacientes menores de 49 anos, além de um alto risco para o carcinoma da mama de mulheres mais jovens e com padrão mamográfico denso. As mulheres com o padrão Dy apresentaram 22 vezes mais carcinoma da mama

que o grupo N1. Quando as categorias P2 e DY, e N1 e P1 foram agrupadas, os padrões mais densos apresentaram um risco 6 vezes maior (WOLFE, 1976; WOLFE et al., 1983). Outros autores observaram a mesma associação em menor intensidade (STAVOLA et al., 1990; SAFTLAS et al., 1991). No entanto, alguns não apresentam resultados que correlacionam densidade mamográfica e risco para carcinoma de mama (GOODWIN & BOYD, 1988).

Após 18 anos, GRAM, FUNKHOUSER, TABAR em 1994, propuseram um novo sistema, também subjetivo, de classificação mamográfica correlacionando às avaliações anatomopatológicas. Os grupos destas vez foram divididos em cinco categorias com uma alta correspondência ao sistema de WOLFE. Os autores observaram uma associação significativa entre os grupos mais densos e a pré-menopausa (GRAM et al.; 1994, STOMPER et al., 1996).

Desta forma, alguns autores, avaliando a possibilidade de um comportamento proliferativo do epitélio mamário, pelo aumento dos níveis de estrógenos e progestágenos com a TRH, estudaram o comportamento da densidade mamográfica desta mulheres, utilizando os métodos de WOLFE, 1976. Os resultados destes estudos populacionais não observaram associação entre a presença de mamografias mais densas e a TRH. (BLAND et al. 1980; BUCHANAN, WEISBURG, SANDOZ, 1980; BERGSKVIST et al.; 1989b).

Contrastante com estes resultados, em outros estudos alguns autores observaram um aumento da densidade mamográfica nas usuárias de

TRH que variou de 15% a 70% (BERKOWITZ, et al.; 1990; STOMPER et al., 1990; KAUFMAN et al., 1991; McNICHOLAS et al., 1994; LAYA et al., 1995; EREL, et. al., 1996, HEYTMANEK, et al.,1997; PERSSON, THURFJELL, HOLMBERG, 1997).

Desta forma, existem controvérsias em relação ao real efeito da TRH sobre a densidade mamográfica, sua intensidade e possíveis fatores associados a estas mudanças. (LAYA et al., 1995).

Segundo LAYA et al., 1995, a principal causa desta diversidade de resultados foi a diferença nos métodos de avaliação das mudanças mamográficas. Os autores apresentaram dificuldades de quantificar estas mudanças objetivamente pois as imagens irregulares das frações fibroglandular e gordurosa foram quase sempre mensuradas subjetivamente e de diferentes formas. Alguns utilizaram mudanças nas categorias de WOLFE, 1976 (BLAND et al., 1980; BUCHANAN et al.,1980; BERGSKVIST et al.; 1989b). Outros atribuíram valores de mudanças subjetivamente, segundo critérios pessoais (PECK & LOWMAN, 1978; BERKOWITZ, et al.; 1990; STOMPER et al., 1990; KAUFMAN et al., 1991; DOYLE & McLEAN, 1994; McNICHOLAS et al., 1994; EREL et al. 1996; RAND et al.; 1997; PERSSON et al., 1997).

Outra controvérsia dos autores é a relação entre variáveis epidemiológicas populacionais de influência hormonal e o comportamento mamográfico das mulheres, usuárias ou não-usuária de TRH. Idade, Idade à menarca, Idade ao primeiro filho, Antecedente de amamentação, Paridade,

Idade à menopausa e Tempo de menopausa. Estas variáveis parecem influenciar a incidência do carcinoma da mama. Estes fatores, de um modo geral, estariam relacionados ao número de ciclos ovulatórios durante a vida das mulheres e existiria uma relação inversa entre este número e o risco para o câncer mamário (BERSTEIN et al., 1987; COLDITZ, 1993; HARDY et al., 1993). Porém, as variáveis, cor, peso, altura e índice de massa corpórea, (IMC), também associadas ao risco da carcinogênese mamária não foram muito estudadas em relação as características mamográficas (HART et al., 1989; SWANSON, et al., 1989, HARRIS, KADAMBARI, WYNDER, 1992).

A digitalização das mamografias (mamografia digital indireta) tem sido em nossos dias uma das formas mais promissoras de avaliação dos aspectos radiológicos mamários (CYMBERKNOH, 1994). Os filmes de RX realizados por mamógrafos de alta resolução são captados por câmaras de vídeo e processados por computador ou captados diretamente por “*scanners*”. Este processo transforma a imagem normal ou analógica em digital, que pode ser analisada e quantificada pelo computador. As imagens duvidosas podem ser filtradas e ampliadas por várias vezes o que permite uma melhor interpretação (BICK et al., 1996). A partir deste método as mamografias podem ser analisadas por programas elaborados com algoritmos específicos para as anormalidades radiológicas, transformando a avaliação por vezes subjetiva em objetiva (CYMBERKNOH, 1994 ; GUEDES, 1997).

Considera-se que o esclarecimento das questões envolvendo as mamografias e a TRH é de fundamental importância, pois estas mudanças

poderiam influenciar a avaliação das mamografias, dificultando o diagnóstico das lesões malignas iniciais, e a diferenciação de aspectos radiológicos benignos. Além disto, o aumento da densidade mamográfica desencadeada pela maior presença da fração fibroglandular nas mamas, poderia selecionar mulheres com mamas mais sensíveis à hormonioterapia ou talvez mais susceptíveis à carcinogênese.

Baseado nestes pontos, realizou-se este trabalho que objetiva avaliar o comportamento da densidade mamográfica, correspondente a proporção entre as frações fibroglandular e gordurosa em mulheres usuárias ou não de TRH. Para isto foram comparados dois métodos de avaliação mamográficas; um quantitativo e outro subjetivo. O método quantitativo foi baseado na digitalização de imagens por computação e o subjetivo aos critérios de WOLFE.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar as mudanças de densidade mamográfica de mulheres menopausadas usuárias e não-usuárias de TRH, utilizando os métodos baseados nos critérios de WOLFE e na digitalização de imagens.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ? Comparar os métodos baseados nos critérios de WOLFE e de digitalização de imagens na detecção de mudanças da densidade mamográfica de pacientes menopausadas usuárias e não-usuárias de TRH.
- ? Quantificar as mudanças mamográficas em usuárias e não-usuárias de TRH através do método de digitalização de imagens.

- ? Determinar qual o comportamento mamográfico das mulheres que não apresentaram aumento quantitativo da densidade pelo método de digitalização de imagens.
- ? Determinar se cor, idade, idade à menarca, idade ao primeiro filho, paridade, antecedente de amamentação, idade à menopausa, tempo de menopausa, antecedente de doenças, peso, altura, IMC, mudanças no peso padrão inicial de WOLFE, uso e tempo de uso de TRH, associam-se significativamente às mudanças de densidade mamográfica em usuárias e não-usuárias de TRH pelo método de avaliação mais eficiente.
- ? Estudar os efeitos do uso de TRH com estrógenos isolados ou combinados com progestágenos nas mudanças de densidade mamográfica.
- ? Verificar qual a dose de progestágeno dentre as estudadas, associada às mudanças de densidade mamográfica.
- ? Verificar a influência dos esquemas de TRH cíclico ou contínuo nas mudanças de densidade mamográfica.
- ? Comparar, caso a caso, as mudanças de densidade mamográfica segundo a digitalização de imagens, em duas avaliações no tempo em usuárias ou não de TRH, que tiveram três mamografias realizadas.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. Tipo de Estudo

Foi realizado um estudo observacional analítico, tipo coorte com mulheres admitidas nos Ambulatórios de Menopausa e no Programa de Controle de Câncer Mamário (PCCM) de janeiro de 1989 a dezembro de 1992. Foram avaliados dois grupos principais: usuárias e não-usuárias de TRH.

3.2. Tamanho da Amostra

? O número mínimo (**n**) de pacientes para uma amostra significativa foi calculado para um estudo clínico com uma variável qualitativa principal (uso de TRH), levando-se em conta um aumento esperado de densidade mamográfica de 27% dos indivíduos usuários de TRH com o passar do tempo (McNICHOLAS et al., 1994). Portanto; **n = 30 mulheres** (para cada grupo; usuárias ou não-usuárias de TRH) (ANEXO 2).

3.3. Critérios e Procedimentos para Seleção dos Sujeitos

Foram incluídas no estudo, as mulheres admitidas no Ambulatório de Menopausa do Departamento de Tocoginecologia (DTG) da Faculdade de Ciências Médicas (FCM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP), que foram encaminhadas para o Ambulatório do Programa de Controle de Câncer Mamário (PCCM) da mesma faculdade, para realização das mamografias de triagem de janeiro de 1989 à dezembro de 1992.

3.3.1. Os critérios de inclusão foram:

- ? Mulheres referindo data da última menstruação há pelo menos 12 meses.
- ? Exame mamográfico feito no PCCM anteriormente ao início do tratamento hormonal em duas vias do raio de incidência (médio-lateral e crâniocaudal).
- ? Apresentarem pelo menos um exame mamográfico em incidência médio-lateral após um ano subsequente ao início do acompanhamento.

3.3.2. Os critérios de exclusão foram:

- ? Antecedente pessoal de carcinoma de mama.
- ? Uso de TRH anteriormente ao início do estudo.
- ? Dosagem séricas hormonais não-compatíveis com a menopausa (estradiol > 25pg/ml).

- ? Dentre as usuárias de TRH, uso menor que 12 meses ininterruptos.
- ? Mamografias não serem encontradas para reavaliação.
- ? Abandono por mais de um mês da utilização de TRH para o grupo de usuárias.
- ? Troca do tipo de TRH (estrógeno ou estrógeno-progestágeno) ou do esquema de TRH (cíclico ou contínuo) ou da dose do progestogênio (5mg ou 10mg) para o grupo de usuárias.
- ? Utilização de TRH para o grupo de não-usuárias.
- ? Apresentação de câncer de mama.
- ? Realização de cirurgias mamárias.

3.4. VARIÁVEIS E CONCEITOS

3.4.1. Variáveis Dependentes

- ? ***Mudança de densidade mamográfica***
(Método de digitalização de imagem)

(= % fibroglandular final - % fibroglandular inicial)

- ? ***Aumento:*** diferença > 2% (Foi realizado um pré-teste para estabelecer este critério - ítem 3.5.2).
- ? ***Não-Aumento:*** qualquer outra situação.
- ? ***Diminuição:*** diferença < -2%.

? **Não-Diminuição:** diferença $> -2\%$ e $\leq 2\%$.

Para avaliação do comportamento mamográfico em dois diferentes momentos das mulheres com três mamografias (**usuárias de TRH:** uma mamografia antes do início da terapia e duas após; e **não-usuárias:** três mamografias), foram usadas as seguintes variáveis:

? **Mudança inicial** = diferença entre a primeira mamografia pós-TRH e a mamografia pré-TRH

? **Mudança final** = diferença entre a segunda mamografia pós-TRH e a mamografia pré-TRH

? **Mudança de densidade mamográfica**

Método de WOLFE (WOLFE, 1976)

Segundo WOLFE as imagens seriam divididas em quatro classes:

? **N1 (menor radiopacidade)** - A mama seria composta quase inteiramente por gordura (FIGURA 1).

? **P1** - Padrão fibroductoglandular (“**proeminentes ductos**”) ocupando até um quarto do volume da mama (FIGURA 2).

? **P2** - Padrão fibroductoglandular (“**proeminentes ductos**”) ocupando mais que um quarto do volume da mama (FIGURA 3).

? **DY (maior radiopacidade)** - Padrão fibroglandular severo (“displasia severa”) ocupando quase toda a mama (FIGURA 4).

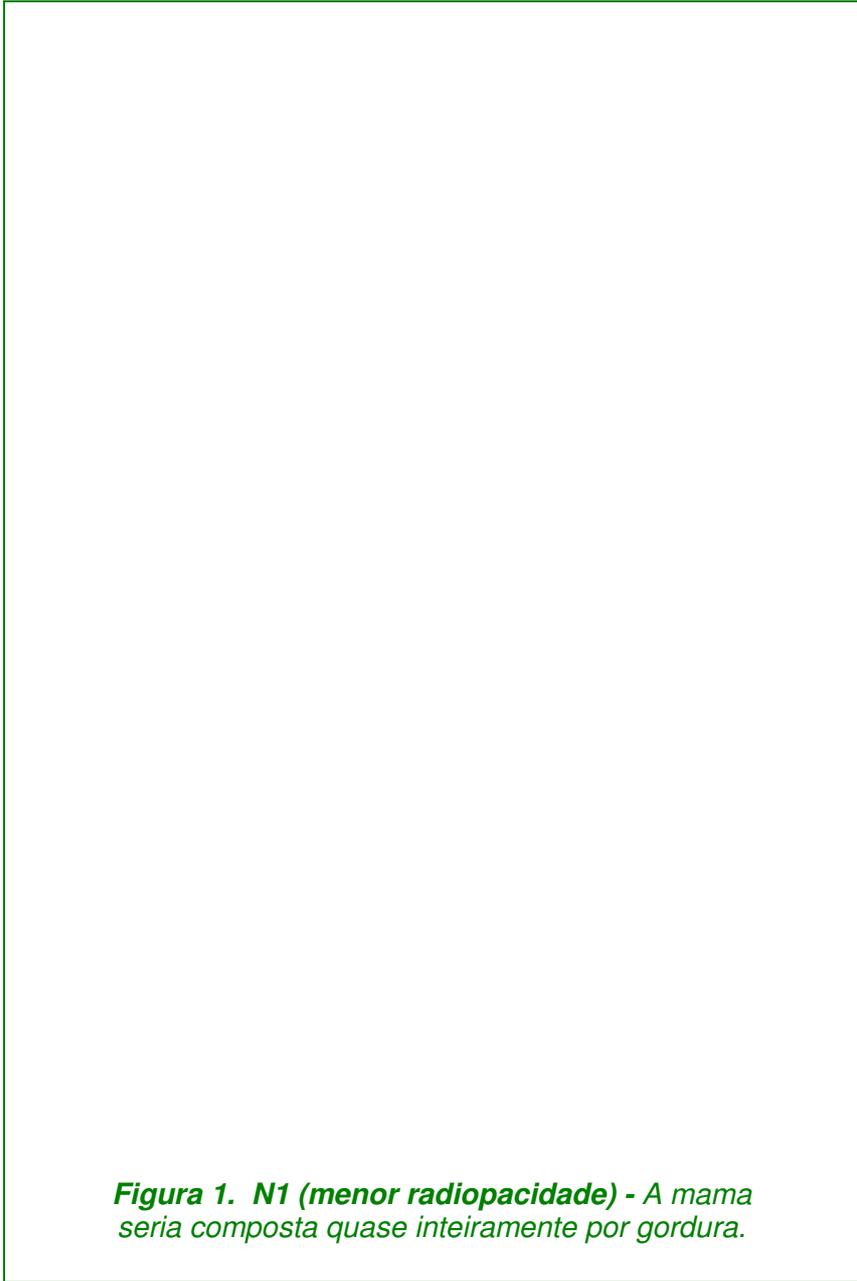
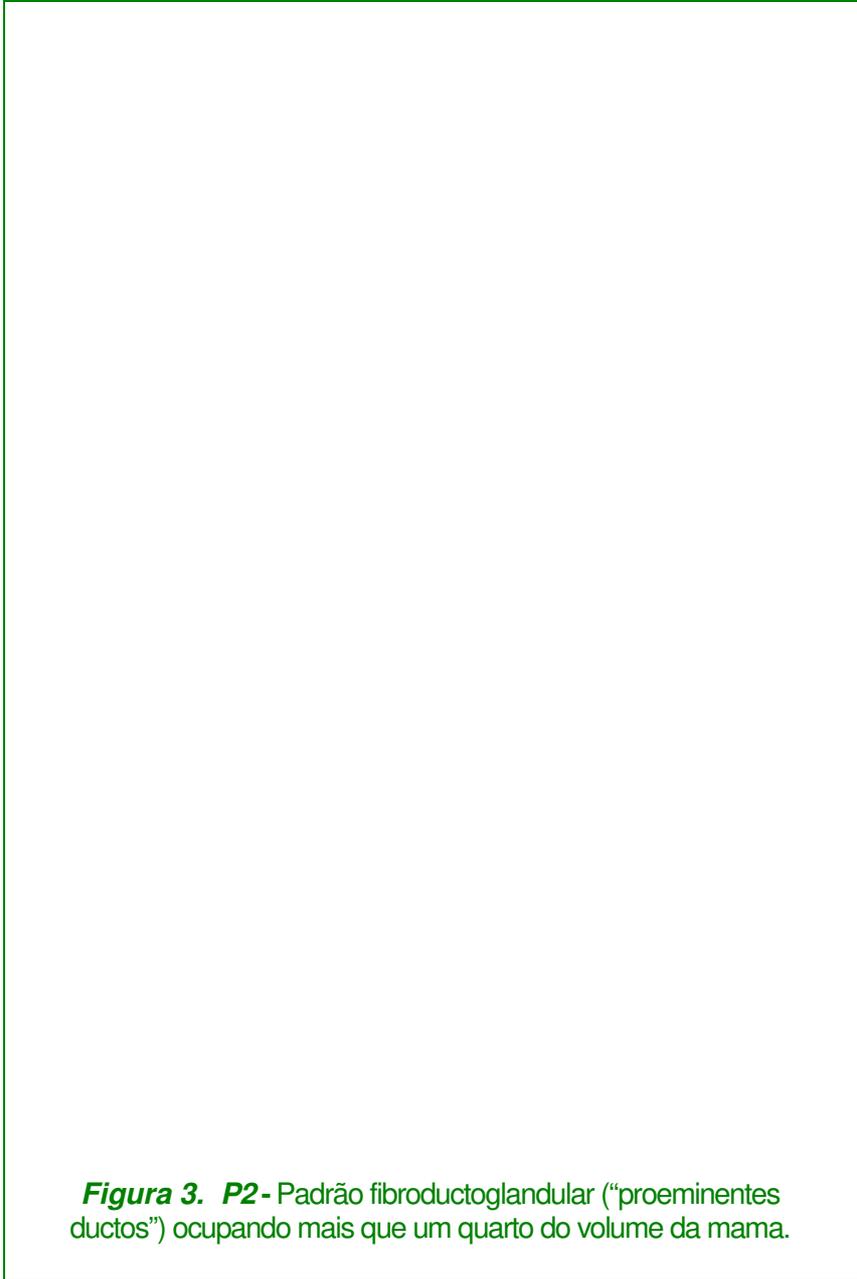
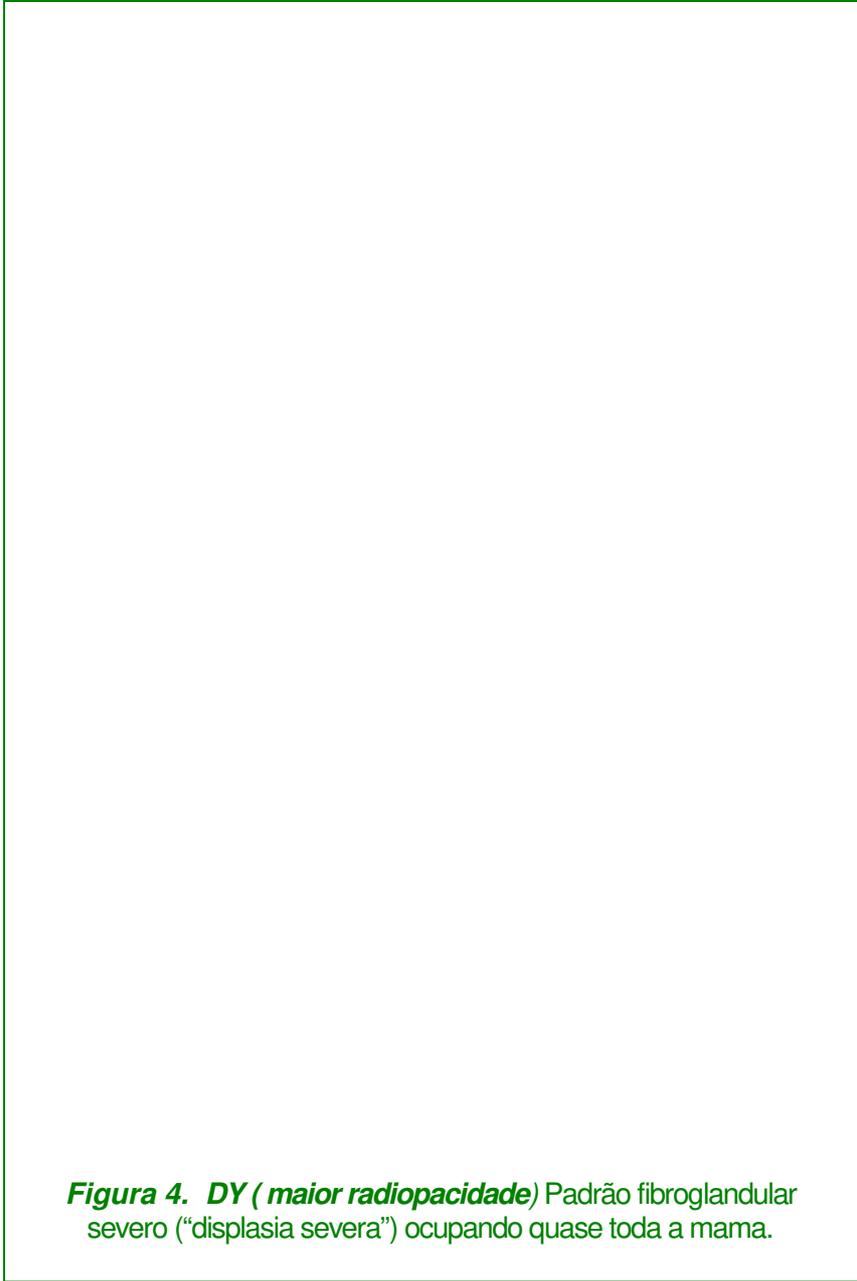




Figura 2. P1 - Padrão fibroductoglandular (“proeminentes ductos”) ocupando até um quarto do volume da mama.





Portanto, as mudanças serão classificadas em:

- ? **Aumento:** N1 para P1 ou P2 ou Dy
P1 para P2 ou Dy
P2 para Dy

- ? **Não-Aumento:** Manter a mesma classe
Dy para P2 ou P1 ou N1
P2 para P1 ou N1
P1 para N1

3.4.2. Variáveis Independentes

? *Uso da TRH:*

- ? **Usuárias** - Uso de TRH após a primeira mamografia avaliada no estudo por pelo menos 12 meses.

- ? **Não-usuárias** - Nunca usou TRH.

? TIPO DE TRH

- ? **Estrógeno** : Utilização de 0,625mg/dia de estrógenos eqüinos conjugados via oral continuamente.

- ? **Estrógeno-Progestágeno:** Utilização de 0,625mg/dia via oral de estrógenos eqüinos conjugados associados à acetato de medroxiprogesterona via oral.

- ? **Esquema de TRH utilizado (para o grupo estrógeno-progestágeno):** Referência do paciente anotada na pasta.
 - ? **Contínuo:** Utilização da TRH diariamente sem interrupções.
 - ? **Cíclico:** Utilização da TRH no seguinte esquema: são 21 dias de 0,625mg/dia de estrógenos eqüinos conjugados via oral. A partir do nono dia de uso do estrógeno é associado o acetato de medroxiprogesterona por 12 dias. Ao término deste período é feito um intervalo de sete dias e reiniciado o esquema.

- ? **Dose de progestágeno:** Referida pela paciente anotada no prontuário.
 - ? **5mg :** Utilização de 5mg/dia via oral de acetato de medroxiprogesterona.
 - ? **10mg :** Utilização de 10mg/dia via oral de acetato de medroxiprogesterona.

- ? **Tempo de uso:** Tempo de uso da TRH referida pela paciente em meses, até a data do exame mamográfico.

- ? **Cor:** Cor da pele segundo avaliação do examinador na primeira consulta:
 - ? Branca
 - ? Preta
 - ? Parda
 - ? Outras

- ? **Idade:** Idade em anos.

- ? **Idade à menarca:** Idade em anos referida pela paciente quando apresentou a primeira menstruação.
- ? **Idade ao primeiro filho:** Idade em anos referida pela paciente no parto do primeiro filho.
- ? **Paridade:** Número de partos a termo referido pela paciente.
- ? **Antecedente de amamentação:** Antecedente de amamentação de um filho por pelo menos três meses, referido pela paciente:
 - ? Sim
 - ? Não
- ? **Idade à menopausa** Idade em anos referida pela paciente quando apresentou a última menstruação.
- ? **Tempo de menopausa:** Tempo em meses entre a última menstruação e a primeira mamografia no PCCM.
- ? **Antecedente de doenças:** Antecedente pessoal de doenças referidas pela paciente.
- ? **Peso:** Peso em kg no momento da primeira mamografia (até dois meses).
- ? **Altura:** Altura em metros.
- ? **Índice de massa corpórea:** Peso em kg/Altura em (m)² (KEYS et al., 1972).

- ? **Mudança de peso:** Diferença entre o peso no momento da segunda mamografia (até dois meses) e o da primeira mamografia.

3.5. COLETAS DE DADOS OU AMOSTRAS

Os números dos prontuários médicos de cerca de 900 pacientes que iniciaram acompanhamento no ambulatório de menopausa como casos novos de janeiro de 1989 à dezembro de 1992 foram resgatados a partir do banco de dados do CAISM, e os prontuários foram avaliados segundo os critérios de inclusão e exclusão para obtenção do tamanho amostral mínimo. Dados referentes à: idade, cor, idade à menarca, idade à menopausa, tempo de menopausa, paridade, idade ao primeiro filho, antecedente de amamentação, antecedente pessoal de doenças gerais, peso, altura, índice de massa corpórea, uso, tipo, tempo e ciclicidade de TRH foram coletados a partir das anotações médicas (ANEXO 1). As mamografias das pacientes foram realizadas por um mamógrafo de alta resolução tipo **CGR SENOGAPHE 500T** do Setor de Mama do CAISM (pacientes admitidas pelo PCCM). O processador utilizado foi da **KODAK^R RPX-OMAT** e os filmes foram tipo “**DIAGNOSTIC FILMS**” da **KODAK^R** . Foi selecionado um dos lados por paciente, o que apresentou as mamografias de melhor qualidade. As mamografias avaliadas foram feitas em médiolateral segundo o raio de incidência, sendo etiquetadas e numeradas, o que impossibilitou a

identificação das pacientes. As mamografias foram misturadas de forma aleatória e avaliadas segundo dois métodos:

3.5.1. Método de Avaliação pela Classificação de WOLFE (WOLFE, 1976):

As mamografias foram classificadas segundo os critérios de WOLFE (N1,P1,P2,DY), por dois examinadores separadamente de forma cega. Os laudos não semelhantes, foram avaliados por um terceiro examinador, também de forma cega. Serão aceitos somente os casos com pelo menos duas opiniões concordantes.

3.5.2. Método de Avaliação pela medida da área da imagem (digitalização da imagem)

As mamografias foram colocadas sobre um aparelho tipo negatoscópio para a visualização da imagem (FIGURA 5). Um papel transparente tipo vegetal foi sobreposto sobre a chapa de Rx. Com uma caneta azul para desenhos em transparências marca **Faber^R 8**, os contornos das imagens correspondentes à porção fibroglandular e gordurosa foram riscados por um especialista em mamografias (FIGURA 6). As áreas de porção fibroglandular foram consideradas as que apresentavam a mesma densidade da faixa do músculo peitoral maior visível à mamografia, o restante foi considerado área gordurosa. Os desenhos foram digitalizados através de um “**SCANNER**” tipo **H.P. (HEWLETT PACKARDT^R)** e um computador tipo **PC** (“**personal computer**”) **IBM 486, DX4, 8 RAM, 540HD**. A digitalização

fragmentou a figura em pequenas regiões denominadas “pixels” (“picture elements”) (FIGURA 6). No computador as imagens foram abertas em um editor de imagens; software **PAINTBRUSH**[®] - **MICROSOFT**[®], onde cada tipo de área da imagem correspondente a porção fibroglandular ou gordurosa foram pintadas com duas diferentes cores. Foi utilizado cinza claro e preto que corresponderam, respectivamente, ao padrão gorduroso e fibroglandular (FIGURA 7). Na imagem digital é atribuído um valor numérico para cada cor. Atribuiu-se o valor zero para o preto e o valor 250 para o cinza claro. A seguir, as imagens foram avaliadas através do software **MATLAB**⁴[®], por um especialista em física, do Centro de Engenharia Biomédica/UNICAMP (ANEXO 3).

O processo de desenho das imagens foi pré-testado em um universo de 21 imagens por duas vezes, num intervalo de três semanas, de forma cega pelo mesmo examinador avaliando a taxa de variação dos valores obtidos pelo método. Estas imagens já classificadas pelos critérios de WOLFE, foram selecionadas por acaso, da seguinte forma : sete casos de P1, P2 e DY. As variações de valores da mesma imagem foram 1,5%. Portanto será considerada mudança nas proporções, os valores menores ou maiores à 2%. Para estas considerações utilizamos como padrão os estudos prévios WOLFE.





3.6. PROCESSAMENTO DOS DADOS

Os dados coletados dos prontuários, assim como os valores das avaliações mamográficas foram revisados por duas vezes, manualmente, e transcritos para uma ficha pré-codificada que foi digitada em um banco de dados do programa “**EPI INFO6^R**”. Estes códigos foram reavaliados pelo mesmo programa para “limpeza dos dados”. A seguir os dados foram transportados para o programa **SPSS** para análise estatística.

3.7. ANÁLISE DOS DADOS

Foram calculadas as mudanças de padrão entre a primeira e todas as outras mamografias realizadas pelo método WOLFE e pela digitalização de imagens. Também foram calculadas diferenças de tempo, peso e tamanho das mamas.

Para resultados de associação e comparação de proporções foram utilizados Teste Exato de Fisher e Teste do Qui-Quadrado (χ^2) e Teste T de Student (ALTMAN, 1987a).

O coeficiente de MacNEMAR para avaliar amostras emparelhadas foi utilizado para determinar qual o método mais eficiente para detecção das mudanças de densidade mamográfica (ALTMAN, 1987b).

O coeficiente de correlação linear de PEARSON foi aplicado para verificar a relação entre diferença de mama e diferença de peso em todos os momentos (ALTMAN, 1987b).

O teste de WILCOXON foi aplicado para avaliar as diferenças de mudanças mamográficas em diferentes momentos das mesmas mulheres (ALTMAN, 1987c).

Com o objetivo de estudar a influência de algumas variáveis na mudança da densidade mamográfica (aumento ou não) , foi utilizada análise de regressão logística - modelo logito (ANEXO 4) (HOSMER & LEMESHOW, 1989).

A partir das variáveis explanatórias foi feita a análise univariada, que consiste em estudar cada uma delas separadamente com a variável mudança de densidade. Essa análise é utilizada não só para identificar o quanto cada variável explanatória está associada com a mudança de padrão mamográfico individualmente, mas também para uma possível seleção das variáveis que posteriormente serão analisadas no modelo múltiplo.

As variáveis analisadas que apresentaram p-valor < 0,20 serão consideradas para entrar no modelo conjunto.

3.8. ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi realizado de acordo com as recomendações da DECLARAÇÃO DE HELSINKI, 1986. O projeto de pesquisa foi devidamente aprovado pela Comissão de Pesquisa do DTG/UNICAMP e pelo Comitê de Ética da FCM/UNICAMP.

4. RESULTADOS

Não se observaram diferenças significativas em relação às variáveis independentes avaliadas nos grupos de usuárias ou não de TRH (TABELA 1).

TABELA 1- Distribuição de variáveis estudadas, segundo o uso ou não de terapia de reposição hormonal (n=127)

VARIÁVEIS INDEPENDENTES	USO DE TRH (n=81)	NÃO USO DE TRH (n=46)	P-VALOR
Idade (anos)	53 (? 4,7)	52,2 (?5,5)	0,7 *
Idade à Menarca (anos)	13,4 (? 1,7)	13 (?1,6)	0,4 *
Idade à Menopausa (anos)	47 (? 4,4)	48,7 (?4,3)	0,9 *
Idade ao 1º filho (anos)	21 (? 7,2)	22,4 (?5,7)	0,5 *
Paridade	3,5 (? 2,3)	3,6 (? 2,3)	0,1 *
Tempo de Menopausa (meses)	48,8 (? 51,0)	42,3 (? 43,9)	0,6 *
Cor			0,4 *
branca	88,9%	84,8%	
negra	4,9%	10,9%	
parda	6,2%	4,3%	
Antecedente de Amamentação			0,9 #
sim	87,7%	87,0%	
não	12,3%	13,0%	
Antecedente de Doenças			0,7#
não	80,2%	84,8%	
HAS	16%	10,9%	
diabetes mellitus	2,4%	6,5%	
outras	1,2%	-	
Peso (kg)	67,9 (? 9,50)	70,5 (?11,40)	0,4 *
Altura (m2)	1,56 (? 0,06)	1,57 (? 0,06)	0,7 *
I.M.C (kg/m2)	28,2 (? 3,90)	28,3 (? 4,20)	0,5 *

p-valor # = Qui-Quadrado

p-valor * = t de student

Observou-se que cerca de 8% das mulheres aumentaram a densidade mamográfica segundo o método de WOLFE, enquanto cerca de 25% apresentaram o mesmo comportamento segundo o método de digitalização de imagens (TABELA 2).

TABELA 2

Distribuição das mudanças de densidade mamográfica segundo os métodos de WOLFE e digitalização de imagens (n=127)

Mudança de Densidade	Métodos			
	WOLFE		Digitalização de Imagens	
	n	%	n	%
Aumento	10	7,9	32	25,2
Não-Aumento	117	92,1	95	74,8
Total	127	100,0	127	100,0

O método de digitalização de imagens apresentou uma taxa de aumento de densidade mamográfica significativamente maior que o método de WOLFE (TABELA 3).

TABELA 3

Correlação entre os métodos de WOLFE e digitalização de imagens na avaliação das mudanças de densidade mamográfica (n=127)

Digitalização de Imagem	WOLFE	
	Aumento	Não-Aumento
Aumento	10	22
Não-Aumento	0	95
Total	10	117

Teste de MAC NEMAR
(BINOMIAL) 2-tailed
p-valor * = 0.0000

Verificou-se que 37% das pacientes usuárias de TRH aumentaram a densidade mamográfica, o que foi altamente significativo em relação ao grupo de não-usuárias com 4,3% de aumento (TABELA 4).

TABELA 4

Distribuição das mudanças de densidade mamográfica pelo método de digitalização de imagens, segundo o uso de TRH (n=127)

Mudança de Densidade	Uso de TRH			
	Usuárias		Não-Usuárias	
	n	%	n	%
Aumento	30	37,0	2	4,3
Não-Aumento	51	63,0	44	95,7
Total	81	100,0	46	100,0

Teste Exato de Fisher
p-valor= 0,000 (*)

Cerca de 12% das pacientes usuárias de TRH apresentaram um aumento de densidade mamográfica segundo os critérios de WOLFE, sendo que não houve aumento de densidade entre as não-usuárias (TABELA 5).

TABELA 5

Distribuição das mudanças de densidade mamográfica pelo método de WOLFE, segundo o uso de TRH (n=127)

Mudança de Densidade	Uso de TRH			
	Usuárias		Não-Usuárias	
	n	%	n	%
Aumento	10	12,4	0	0,0
Não-Aumento	71	87,6	46	100,0
Total	81	100,0	46	100,0

Dentre as mulheres que aumentaram a densidade mamográfica segundo a digitalização de imagens, cerca de 43% das usuárias de TRH apresentaram 10% ou mais de ganho de densidade. Não houve aumento de densidade maior ou igual a 10% nas não-usuárias (TABELA 6).

TABELA 6

Valores do aumento de densidade mamográfica pelo método de digitalização de imagem segundo o uso de TRH (n=32)

Aumento de Densidade	Uso de TRH			
	Usuárias*		Não-Usuárias**	
	n	%	n	%
≥ 10%	13	43,3	0	0,0
< 10%	17	56,7	2	100,0
Total	30	100,0	2	100,0

* Média do aumento da densidade (%)=13,34
 Valor mínimo=3,0 Valor máximo =38,0 DP= 11,13
 ** Média do aumento da densidade (%) = 4,0
 Valor mínimo=2,1 Valor Máximo=5,9

No grupo de usuárias de TRH com aumento de densidade mamográfica segundo a digitalização de imagens, 70% das vezes que também houve aumento segundo o método de WOLFE, estes foram maiores ou iguais a 10%, segundo a digitalização de imagens. Cerca de 80% das vezes que o método de Wolfe não detectou aumento, este foi menor que 10% à digitalização. As diferenças foram significativas (TABELA 7).

TABELA 7

Valores de aumento de densidade mamográfica pelo método de digitalização de imagens segundo as mudanças de densidade mamográfica pelo método de WOLFE em usuárias de TRH (n=30)

Aumento de Densidade (Digitalização de Imagens)	Mudança de Densidade (WOLFE)			
	Aumento		Não-Aumento	
	n	%	n	%
≥ 10%	7	70,0	4	20,0
< 10%	3	30,0	16	80,0
Total	10	100,0	20	100,0

Teste Exato de FISHER
p=0,02

Cerca de 67% das usuárias de TRH que não aumentaram a densidade mamográfica, também não apresentaram diminuição (padrão estacionário), o que foi significativamente maior que o grupo de não-usuárias (TABELA 8).

TABELA 8

Distribuição das categorias de não-aumento de densidade mamográfica pela digitalização de imagens, segundo o uso de TRH (n=95)

Não-Aumento (Digitalização de Imagens)	Uso de TRH			
	Usuárias		Não-Usuárias	
	n	%	n	%
Não Diminuição	34	66,7	19	43,2
Diminuição	17	33,3	25	56,8
Total	51	100,0	44	100,0

Qui-Quadrado = 5,28
p-valor=0,02

O uso de TRH, antecedente de não-amamentação e principalmente o uso de TRH por mais de 36 meses estiveram relacionados, de forma significativa, ao aumento de densidade mamográfica, segundo o método de digitalização de imagens (TABELA 9).

TABELA 9

Análise univariada das variáveis estudadas segundo as mudanças de densidade mamográfica pela digitalização de imagens (N=127)

Variável	Parâmetro	S.E.	CHISQ	p-valor
Cor	0,3465	0,5830	0,3533	0,5522
Idade	0,0348	0,0409	0,7226	0,3953
Idade à Menarca	0,1068	0,1228	0,7567	0,3844
Idade ao primeiro filho	0,0461	0,0392	1,3872	0,2389
Paridade	-0,0874	0,0942	0,8619	0,3532
Antecedente de Não-Amamentação	1,2879	0,5060	5,4709	0,0193
Idade à Menopausa	0,0461	0,3920	1,3872	0,2389
Tempo de Menopausa	0,0003	0,0421	0,0051	0,9430
Antecedente de Doenças	-1,1275	0,6521	2,9900	0,0838
Peso	-0,0265	0,0214	1,5314	0,2159
Altura	2,1496	3,9169	0,3012	0,5831
IMC	-0,0386	0,0570	0,4487	0,5030
Mudança no Peso*	0,0289	0,0477	0,3675	0,5443
Padrão Inicial de Wolfe	-0,1041	0,4153	0,0628	0,8021
Uso de TRH	2,5604	0,7587	11,3880	0,0007
Uso TRH \leq 36 Meses*	1,4447	0,5008	8,3227	0,0039
Uso de TRH $>$ 36 Meses*	2,5745	0,6384	16,2638	0,0001

* ANEXO 5 e 11

p valor = Q-Quadrado ou T de Student

Dentre as variáveis que estiveram associadas significativamente ao aumento de densidade mamográfica segundo o método de digitalização de imagens, o uso de TRH por mais de 36 meses foi a que apresentou maior poder de associação, segundo a análise multivariada com regressão logística (TABELA 10).

TABELA 10

Avaliação multivariativa com regressão logística de variáveis associadas ao aumento de densidade mamográfica pelo método de digitalização de imagens

VARIÁVEIS	Estimativa paramétrica	Qui-Quadrado	p-valor	Estimativa padrão	odds ratio	Intervalo de confiança
Antecedente de Não-Amamentação	1,279	3,862	0,0494	0,235043	3,595	(1,0-12,9)
Uso de TRH (? 36 meses)	1,523	8,471	0,0036	0,391649	4,587	(1,6 - 12,8)
Uso deTRH (> 36 meses)	2,869	15,849	0,0001	0,526929	17,621	(4,3 -72,4)

As pacientes usuárias de estrógenos apresentaram significativamente uma menor associação com aumento de densidade mamográfica do que as usuárias de estrógenos e progestágenos (TABELA 11).

TABELA 11

Distribuição das mudanças de densidade mamográfica pela digitalização de imagens segundo o tipo de TRH (n=81)

Mudança de Densidade (Digitalização)	Uso de TRH			
	Estrógeno		Estrógeno + Progestágeno	
	n	%	n	%
Aumento#	7	28,0	23	41,1
Não-Aumento	18	72,0	33	58,9
Total	25	100,0	56	100,0

Qui-Quadrado=0,26

p-valor=0,3

avaliando-se somente as proporções de aumento, segundo o tipo de TRH :

Qui-Quadrado=5,87

p-valor=0,02 (*)

Não houve associação significativa entre o tipo de TRH e as mudanças de densidade mamográfica segundo o método de WOLFE (TABELA 12)

TABELA 12

Distribuição das mudanças de densidade mamográfica pelo método de WOLFE segundo o tipo de TRH (n=81)

Mudança de Densidade (WOLFE)	Uso de TRH			
	Estrógeno		Estrógeno + Progestágeno	
	n	%	n	%
Aumento	1	4,0	9	16,1
Não-Aumento	24	96,0	47	83,9
Total	25	100,0	56	100,0

Teste Exato de FISHER

p-valor=0,16

Dentre as pacientes usuárias de estrógenos e progestágenos, as com 5mg de progestágenos apresentaram significativamente maior aumento de densidade mamográfica do que as que utilizaram 10mg de progestágenos (TABELA 13) (ANEXO 6).

TABELA 13

Distribuição das mudanças de densidade mamográfica pela digitalização de imagens segundo a dose de progestágenos (n=56)

Mudança de Densidade (Digitalização)	Dose de Progestágeno			
	5mg		10mg	
	n	%	n	%
Aumento#	18	46,2	5	29,4
Não-Aumento	21	53,8	12	70,6
Total	39	100,0	17	100,0

Qui-Quadrado=1,371

p-valor=0,2

Avaliando-se somente as proporções de aumento, segundo a dose de progestágenos:

Qui-Quadrado=5,08

p-valor=0,02 (*)

Não foi observada associação significativa entre a dose de progestágeno e as mudanças de densidade mamográficas segundo o método de WOLFE (TABELA 14)

TABELA 14

Distribuição das mudanças de densidade mamográfica pelo método de WOLFE, segundo a dose de progestágenos (n=56)

Mudança de Densidade (WOLFE)	Dose de Progestágeno			
	5mg		10mg	
	n	%	n	%
Aumento#	7	17,9	2	11,8
Não-Aumento	32	82,1	15	88,2
Total	39	100,0	17	100,0

Teste exato de FISHER

p-valor=0,7

Não houve associação significativa entre o esquema de TRH e o aumento de densidade mamográfica à digitalização de imagens (TABELA 15).

TABELA 15

Distribuição das mudanças de densidade mamográfica pela digitalização de imagens segundo os esquemas de TRH das usuárias do tipo estrógenos + progestágenos (n=56)

Mudança de Densidade (Digitalização)	Esquema de TRH			
	Contínuo		Cíclico	
	n	%	n	%
Aumento	12	40,0	11	42,3
Não-Aumento	18	60,0	15	57,7
Total	30	100,0	26	100,0

Q-Quadrado=0,03
p-valor=0,86

Não houve relação significativa entre o esquema de TRH e as mudanças de densidade mamográfica segundo o método de WOLFE (TABELA 16)

TABELA 16

Distribuição das mudanças de densidade mamográfica pelo método de WOLFE, segundo os esquemas de TRH das usuárias do tipo estrógenos + progestágenos (n=56)

Mudança de Densidade (WOLFE)	Esquema de TRH			
	Contínuo		Cíclico	
	n	%	n	%
Aumento	5	16,7	5	19,2
Não-Aumento	25	83,3	21	80,8
Total	30	100,0	26	100,0

Q-Quadrado (correção de YATES) = 0,01
p-valor = 0,92

Mais da metade das mulheres (56,3%) com aumento inicial da densidade mamográfica permanecerem com um aumento após a avaliação final. Apenas 26% das mulheres que não apresentaram aumento de densidade na primeira avaliação a aumentaram após avaliação posterior (TABELA 17) (ANEXOS 7 - 8).

TABELA 17

Correlação entre as mudança finais e iniciais de densidade mamográfica de usuárias de TRH, pelo critério de digitalização de imagens (n=43)

Mudança Final	Mudança Inicial			
	Aumento		Não-Aumento	
	n	%	n	%
Aumento	9	56,3	7	25,9
Não-Aumento	7	43,8	20	74,1
Total	16	100,0	27	100,0

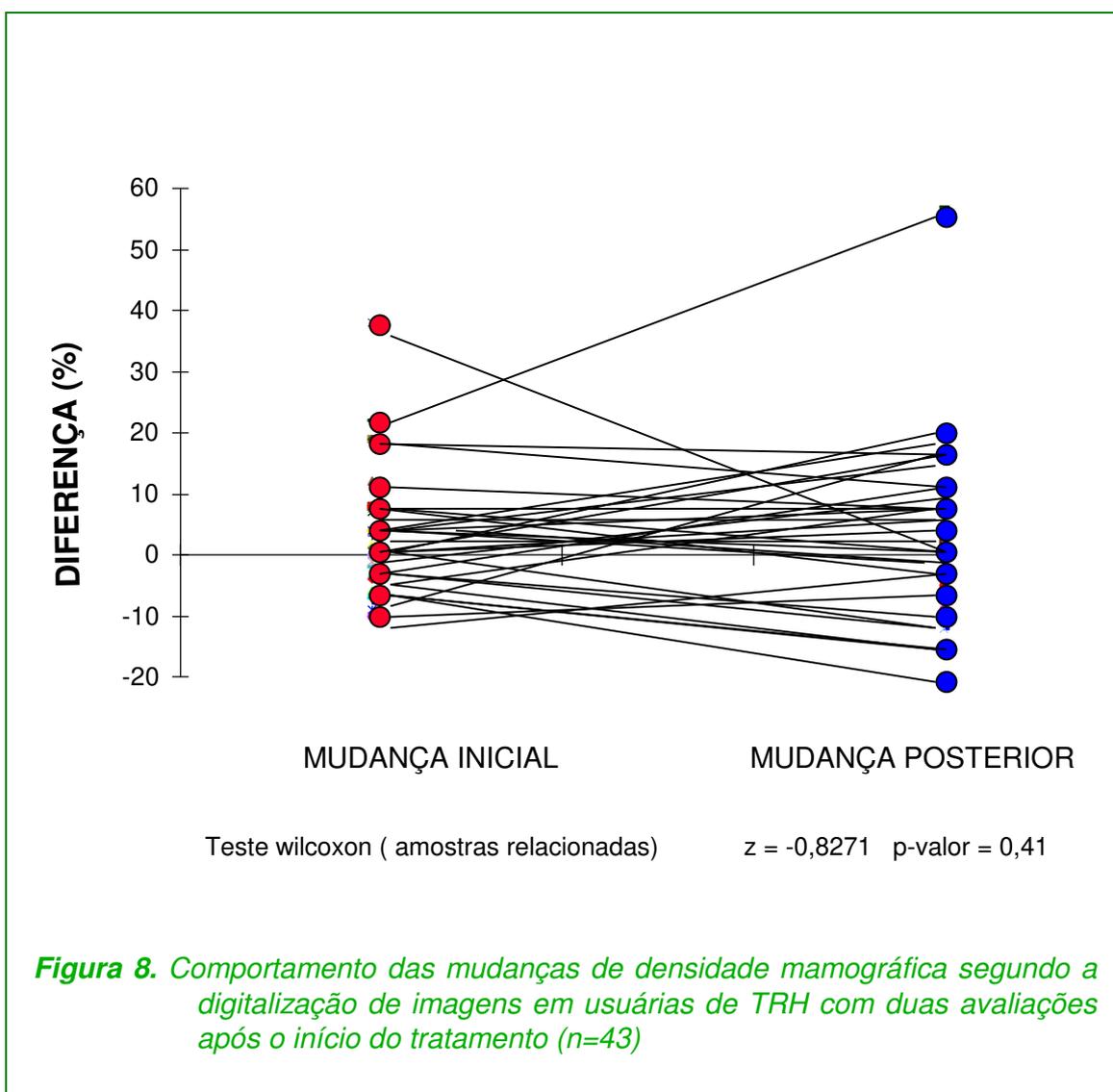
Q-Quadrado=2,76 (correção de YATES)

p= 0,09 (correção de YATES)

Mudança inicial = diferença entre a primeira mamografia pós-TRH e a mamografia pré-TRH

Mudança final = diferença entre a segunda mamografia pós-TRH e a mamografia pré-TRH

Não foram observadas diferenças significantes entre o comportamento do aumento de densidade mamográfica inicial e final, segundo a digitalização de imagem entre as mulheres usuárias de TRH (FIGURA 8).



Todas as mamas que não eram totalmente gordurosas, à avaliação inicial, apresentaram diminuição da densidade mamográfica à avaliação final, segundo a digitalização de imagens (TABELA 18) (ANEXOS 9 - 10).

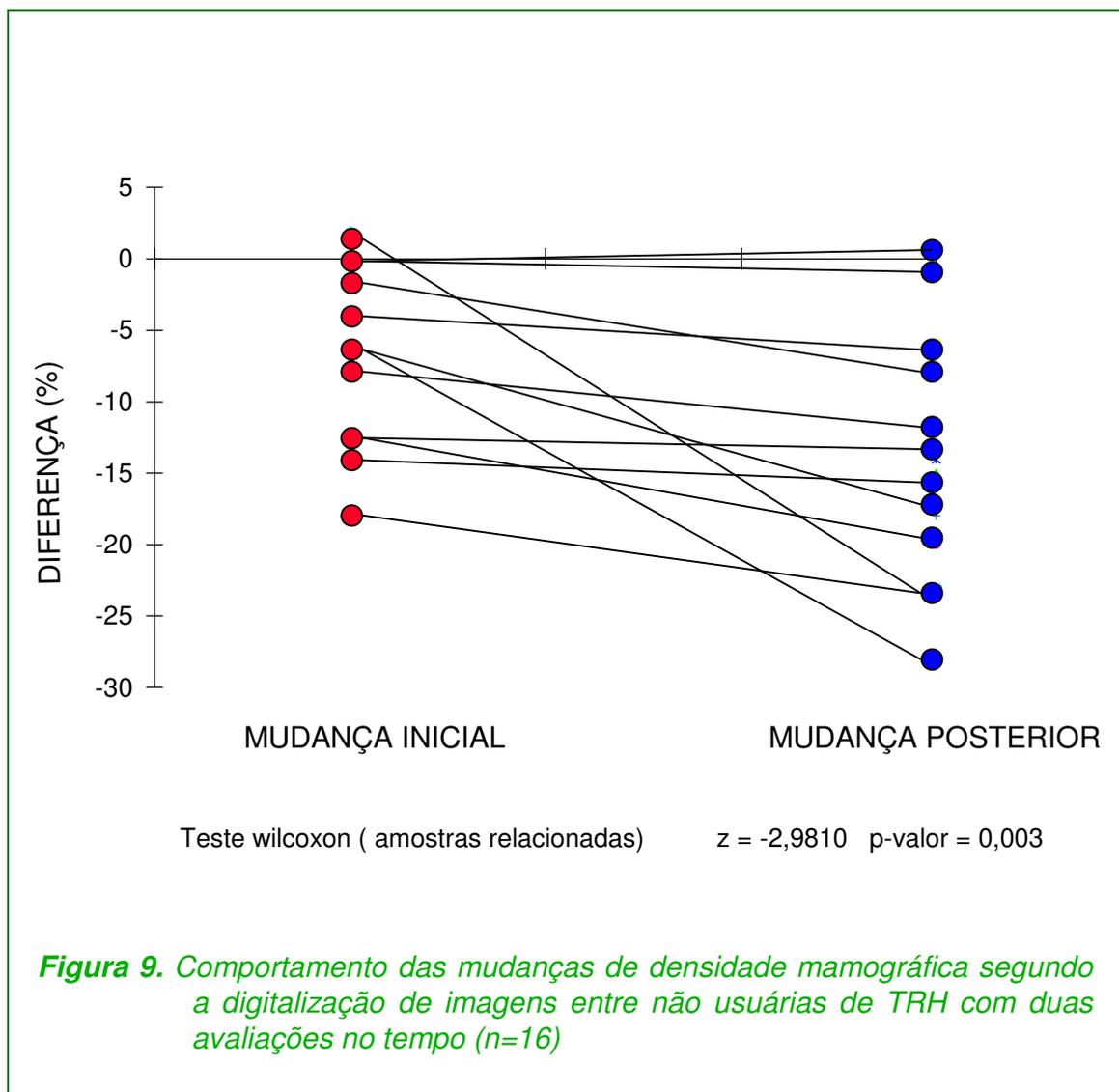
TABELA 18

Correlação entre as mudança finais e iniciais de densidade mamográfica de não-usuárias de TRH, pelo critério de digitalização de imagens (n=16)

Mudança Final	Mudança Inicial	
	Não-Diminuição	Diminuição
	n	n
Não-Diminuição	4*	0
Diminuição	2	10
Total	6	10

* Estas quatro mulheres possuíam mamas totalmente gordurosas desde a primeira mamografia (padrão N1 de WOLFE).

Foram observadas diferenças significantes entre o comportamento do aumento de densidade mamográfica inicial e final segundo a digitalização de imagem entre as mulheres não-usuárias de TRH (FIGURA 9).



5. DISCUSSÃO

A mamografia é considerada atualmente como o principal método de triagem no diagnóstico precoce do carcinoma da mama. Importantes estudos a respeito da utilização deste exame em mulheres assintomáticas, apresentam diminuição da taxa de mortalidade por câncer de mama da ordem de 24% (HURLEY & KALDOR, 1992). Porém a possibilidade do seu uso para a avaliação dos efeitos da TRH na mama ainda foi pouco explorada.

Os autores PECK & LOWMAN, em 1978, foram os primeiros a observar mudanças na densidade mamográfica em mulheres usuárias de TRH. Foram relatados três casos com aumento de densidade e formação de cistos durante o uso de estrógenos conjugados.

Neste estudo observamos que o método de digitalização de imagens mostrou-se mais efetivo que o baseado na avaliação dos critérios de WOLFE. Segundo a digitalização de imagens, cerca de um quarto da população geral apresentou aumento da densidade mamográfica, o mesmo ocorreu com apenas 8% pelo método de WOLFE. Esta diferença mostrou-se altamente significativa.

Nossa população geral foi dividida entre usuárias e não-usuárias de TRH. Segundo as variáveis avaliadas os grupos foram comparáveis, pois não apresentaram diferenças significativas.

Em relação ao grupo de usuárias de TRH, 37% evidenciaram aumento de densidade mamográfica segundo a digitalização de imagens, enquanto 12,4% reproduziram o mesmo comportamento, segundo o método baseado nos critérios de WOLFE. De acordo com os dois métodos, as usuárias de TRH, apresentaram aumento significativo de densidade mamográfica em relação ao grupo de não-usuárias. Observamos assim que o aumento de densidade mamográfica, desencadeado pela TRH, pode ser detectado tanto subjetivamente (WOLFE) quanto objetivamente, pela quantificação numérica das proporções de densidade mamográfica (digitalização de imagens).

Observamos apenas um trabalho que se propôs a estudar as diferenças entre um método subjetivo e outro objetivo para avaliar as mudanças na densidade mamográfica entre usuárias de TRH (LAYA et al.; 1995). Cerca de 73% das mamografias aumentaram a densidade pela avaliação objetiva, sendo que 24% pelo método subjetivo. Foram avaliadas 41 mulheres usuárias de TRH combinado (estrógenos + progestágenos), com mamografias em incidência cranio-caudal e de forma cega.

Os nossos valores observados foram quase a metade dos que os de LAYA et al., 1995. Isto deve ter ocorrido por diferenças na metodologia

empregada; este estudo avaliou mamografias em incidência médio-lateral, as alterações de áreas mamográficas de até 2cm foram consideradas não-mudanças, o instrumento de avaliação quantitativa foi diferente, assim como o grupo de usuárias de TRH; em nosso estudo cerca de 31% das mulheres utilizaram apenas estrógenos.

Outros estudos, desta vez todos baseados em avaliações subjetivas apresentaram diferentes resultados com respeito ao aumento de densidade mamográfica em usuárias de TRH.

Os autores BERKOWITZ et al.; em 1990, observaram 17% de aumento de densidade mamográfica entre usuárias de TRH, onde os pesquisadores que avaliaram os exames conheciam a identidade das pacientes e a disposição temporal das mamografias. Cada caso era classificado em aumento de densidade ou não , subjetivamente. O grupo de estudo foi comparável a este, pela presença de um subgrupo de usuárias de estrógenos isolados.

Outro estudo que utilizou um grupo de estrógenos isolados, além do grupo estrógenos-progestágenos, foi o de STOMPER et al. em 1990. Foi observado um aumento de 24% de densidade mamográfica, novamente com um método subjetivo questionável (avaliação mamográfica “não-cega”).

Os autores KAUFMAN, et al 1991, avaliaram o comportamento das mamografias baseados nos métodos de WOLFE, de forma cega. Foi observado um aumento de 20% no grupo de maior densidade após a TRH,

entre mulheres com menos de três filhos. No entanto, não esclareceram os tipos de hormônios utilizados assim como o tempo de uso.

Foi observado por McNICHOLAS et al., 1994, um aumento de 27% de densidade mamográfica em usuárias de TRH com um método subjetivo semelhante aos anteriores, destacando-se que além dos grupos de estrógenos isolados e estrógenos - progestágenos, estudaram também um grupo de não-usuárias de TRH.

Desta forma, estes trabalhos apresentam problemas metodológicos que limitam a comparação de seus resultados. A grande dificuldade está nas avaliações não-cegas dos investigadores, assim como não-padronização do que realmente representa mudança.

O aumento de densidade mamográfica observada em duas pacientes no grupo de não-usuárias de TRH, segundo o método de digitalização de imagens, chamou-nos muito a atenção. No entanto, este achado não foi compatível com as avaliações subjetivas de vários autores. (GROVE, GOODMAN, GILBERT, 1985; WHITEHOUSE & LEINSTER, 1985; HART et al.;1989; KAUFMAN et al., 1991; McNICHOLAS et al., 1994). Apenas um trabalho na literatura observada; PERSSON et al.; 1997, observou o mesmo comportamento, com 3% das não-usuárias de TRH apresentando aumento de densidade mamográfica subjetivamente (PERSSON et al., 1997).

De uma forma geral, o que se propõe na literatura é que, com o passar do tempo após a menopausa, existe uma proporção cada vez menor de

mamas mais densas (LAYA, 1997). Isto não é o mesmo que dizer que não é possível que ocorram subgrupos nestas populações que apresentem um aumento de densidade, não-representativo da maioria. Em nossa análise, quando utilizamos um critério subjetivo (WOLFE), também não observamos aumento no grupo de não-usuárias. A razão porque observamos não-aumento subjetivamente e 4,3% (dois casos) pela digitalização, deve estar relacionado ao quanto de aumento objetivamente ocorreu. No grupo de não-usuárias, as duas pacientes que apresentaram aumento pelo método de digitalização de imagens, o fizeram abaixo de 10%, o que não foi capaz de induzir impressão subjetiva de mudança à inspeção dos examinadores. O mesmo pode ser observado em relação ao grupo de usuárias de TRH. Setenta por cento dos casos de aumento de densidade, segundo os métodos de WOLFE, estiveram associados a um aumento de 10 % ou mais pela digitalização de imagens.

Apesar destas considerações, é muito difícil avaliar porque estes dois casos apresentaram este comportamento. É possível que outros fatores sistêmicos ou locais de crescimento tecidual tenham atuado. Sabe-se que certas mulheres, apesar dos baixos níveis séricos de estradiol, apresentam concentrações mamárias elevadas deste hormônio, com alta positividade para receptores hormonais (O'BRIEN, ANANDJIWALA, PRICE, 1997). Talvez, este comportamento deva ser observado com atenção.

A ação da TRH pode também ser constatada nas usuárias nas quais não aumentou a densidade mamográfica. A maioria deste grupo não apresentou atrofia da densidade, enquanto significativamente o inverso foi

observado nas não-usuárias de TRH. É possível que a TRH nestes casos paralise o processo natural de atrofia mamária, como sugeriram KAUFMAN et al., 1991. Assim os efeitos destes hormônios exógenos devem ser maiores do que possamos mensurar apenas com os critérios de aumento de densidade mamográfica.

Com relação aos fatores associados ao aumento de densidade mamográfica, podemos avaliar que na análise univariada somente os fatores: tempo de uso de TRH e antecedente de amamentação, apresentaram significância. Na análise multivariativa estas variáveis mantiveram-se significantes, sendo que a com maior poder de associação ao aumento de densidade foi o uso de TRH por mais de 36 meses, que aumentou o risco relativo em 17 vezes. Ao mesmo tempo, o antecedente de amamentação apresentou-se como um fator protetor ao aumento de densidade mamográfica.

Estas observações apresentam implicações importantes. Quanto maior o tempo de uso de TRH maior a chance de aumento de densidade; mais que três anos de uso esteve associado aos maiores valores. É interessante observar que o risco de câncer de mama entre usuárias de TRH também aumenta quanto maior o tempo de uso (DUPONT & PAGE, 1991; COLDITZ et al.; 1995). Talvez a mamografia esteja nestes casos retratando o efeito de uma possível promoção hormonal na carcinogênese mamária.

Com respeito ao antecedente de amamentação, este parece estar relacionado diretamente a um menor risco para o câncer de mama segundo os

autores HARDY et al., 1983 e SISKIND et al., 1989 e, ao mesmo tempo, a um menor risco de aumento de densidade mamográfica com a TRH, como observado nesta pesquisa. É possível que o amadurecimento mamário associado à lactação diminua a sensibilidade do parênquima a uma futura estimulação da TRH, alterando o seu potencial carcinogênico.

Não observamos relação entre cor, idade, idade à menarca, idade ao primeiro filho, paridade, idade à menopausa, tempo de menopausa, peso, altura, IMC, com as mudanças de densidade mamográfica. Estas variáveis, na maioria das vezes, são reconhecidas como fatores epidemiológicos na influência hormonal, associadas ao risco de carcinoma da mama (HART et al., 1989; SWANSON et al., 1989, COLDITZ et al., 1993, HARDY et al., 1993) Segundo LAYA et al., 1995, a menarca precoce e a idade mais avançada estiveram associadas a um maior risco de aumento da densidade mamográfica. Talvez estas diferenças sejam porque, neste estudo, as mulheres tiveram um tempo de uso de TRH maior. Talvez o aumento do tempo de uso diminua a importância destas variáveis.

Observamos que o padrão de densidade inicial das mamografias não influenciou as mudanças de forma significativa. Ou seja, mesmo as mamas de mais baixa densidade radiológica (N1 e P1 de WOLFE) estiveram sujeitas aos aumentos de densidade. Isto nos permite pensar que o tecido fibroglandular, mesmo atrófico, é estimulável pela TRH, como relatado por LAYA et al. 1995.

No grupo de usuárias de TRH, 77% das mulheres que apresentaram aumento de densidade segundo a digitalização de imagens, eram usuárias de estrógeno associado ao progestágeno. Desta forma, o grupo de usuárias de estrógenos isoladamente esteve significativamente menos associado ao aumento. Esta observação é concordante com a de outros autores (BERKOWITZ et al., 1990; STOMPER et al., 1990; PERSSON et al., 1997). No entanto, MacNICHOLAS et al., 1994 que também estudaram uma população de usuárias de estrógenos isoladamente, não observaram diferenças significativas.

Parece-nos, que este comportamento de um aparente sinergismo entre estrógenos e progestágenos no aumento de densidade mamográfica, basicamente seja uma constatação radiológica do que se observa em termos de proliferação epitelial e estromal na mama, quando exposta a estes hormônios conjuntamente (LONGACRE & BARTOW 1986; NAZÁRIO et al., 1994). É interessante observar que os progestágenos introduzidos na TRH para diminuir a ação proliferativa do estrógeno no endométrio, parece ter ação inversa na mama. Talvez, além de uma ação proliferativa direta, os progestágenos na mama desencadeiem a atividade de redução da enzima 17 beta-hidróxiesteróide-óxido-redutase (17 β HSOR), aumentando a conversão local de estrona em estradiol, mais potente, e estimulando mais a proliferação mamária. No endométrio, os progestágenos estimulam a oxidação de estradiol em estrona pela 17 β HSOR, favorecendo a atrofia tecidual. (COLDHAN & JAMES; 1990)

No entanto, baseado em nossas observações, o aumento da dosagem de 5mg para 10mg de AMP junto ao estrógeno, esteve associado a uma menor proporção de aumento de densidade. É difícil comparar estes dados com outros autores. LAYA et al.; 1995 ao comparar estrógenos associados à 2,5mg de AMP e 5,0mg não observaram aumento significativo de densidade. Possivelmente, a ação estimuladora da progesterona esteja vinculada à dose do estrógeno, independentemente de aumento de dose do progestágeno. Em estudos com animais, o estrógeno aumenta o número de receptores de progesterona, permitindo assim a sua ação proliferativa (CLARKE & SUTHERLAND, 1990)

Outros autores observaram que os progestágenos podem induzir atrofia mamária quando em doses mais elevadas (GOMPEL et al.,1986). É digno de nota que o uso de AMP em doses altas pode ser utilizado com efeitos anti-estrogênicos semelhantes ao acetato de tamoxifeno em tumores mamários malignos (DISAIA, 1993, COBAU et al., 1996) Desta forma, é possível que uma maior dose de progesterona na mama, sem um excedente de estrógeno, acarrete uma ação de atrofia.

Em relação ao esquema de ciclicidade no grupo de estrógeno - progestágeno, não observamos associação com o aumento de densidade. Ou seja, o uso constante sem interrupção apresentou pouca influência, apesar de uma dose mensal mais alta de progestágeno.Outros autores observaram uma maior associação do esquema contínuo com o aumento de densidade (PERSSON et al., 1997).

No sentido de estudar qual seria o comportamento mamográfico tardio nas mulheres em relação ao comportamento inicial, avaliamos um grupo de mulheres que apresentavam três avaliações mamográficas. Foram 43 no grupo de usuárias de TRH e 16 nas não-usuárias.

Entre as usuárias de TRH, observamos que a maioria que teve aumento de densidade, inicialmente, manteve este acréscimo após a segunda avaliação, ao mesmo tempo que pouco mais que um quarto das que não apresentaram mudanças a princípio, posteriormente evoluíram com aumento. Os hormônios da TRH parecem ser capazes de manter um aumento de densidade mamográfica à medida que a administração é mantida. Baseado nestas observações, na prática clínica, se a TRH aumentar a densidade de mamografias, tornando-as densas e desfavoráveis como instrumento diagnóstico para o câncer de mama inicial, é possível que a maior parte destas mamografias permaneçam com estes padrões durante o uso da TRH.

No grupo das não-usuárias de TRH, como era esperado, a tendência foi de atrofia progressiva com o tempo.

No sentido de detectar alguma interferência no aumento dos tamanhos das mamas, correlacionada ao aumento de peso destas mulheres durante o uso de TRH ou não, estudamos a correspondência entre estes parâmetros. Em nossos dados observamos que não houve uma relação entre o aumento de peso e o aumento da mama. Este achado permite que estes dados sejam interpretados adequadamente sem a interferência de um

aumento das mamas desencadeado pelo ganho de peso. Isto poderia influenciar as mudanças de densidade mamográfica principalmente nas usuárias de TRH (HART et al., 1989; KOPANS, 1993).

Em nosso ponto de vista, este trabalho apresentou algumas contribuições à literatura. Manteve-se uma metodologia adequada com a avaliação das mamografias sendo realizada de forma cega. Tanto os critérios de mudança subjetivos (WOLFE) como o objetivo-quantitativo (digitalização de imagens) apresentaram-se bem estabelecidos, podendo desta forma, serem reproduzidos com facilidade por outros pesquisadores, o que é a base do método científico.

Foi de muita utilidade o instrumento computacional de processamento digital das imagens. Historicamente a técnica de captação de imagens iniciou-se com radares que apenas captavam sinais. Esta técnica aprimorada foi utilizada pela primeira vez no início de 1920 para transmitir imagens de fotos de jornais de Londres (UK) para Nova York (EUA), por meio de cabos submarinos. A partir daí, o conhecimento foi-se implementando, até que em 1964 a nave RANGER 7 transmitiu imagens da lua por meio de *scanners* à terra. (GONZALES & WOODS, 1993).

A digitalização de imagens já vem sendo utilizada no sentido de implementar o diagnóstico de lesões malignas da mama, onde as radiografias são diretamente digitalizadas ou já são realizadas por meio de mamógrafos digitais (CYMBERKNOH, 1994).

Pareceu-nos importante a utilização de um grupo de não-usuárias de TRH, que se prestou fundamentalmente para testar os instrumentos de avaliação. Esperávamos um comportamento progressivamente atrófico da densidade destas mulheres, como o observado, o que, de certo modo, valida estas observações.

Acreditamos ser de muito interesse a influência do tempo de uso de TRH no comportamento das densidades mamográficas, além do comportamento dos indivíduos no tempo.

Entretanto, observamos algumas limitações neste trabalho. Dentre elas, o fato de ser um trabalho retrospectivo criou-nos alguns problemas. Não nos permitiu distribuir, de forma linear no tempo, as mamografias. Gostaríamos de ter um número exato de mulheres por período realizando as mamografias (ex: seis meses, 12 meses etc.). Isto, de uma certa forma, restringe a observação do momento exato das mudanças. No entanto, pudemos utilizar de forma satisfatória os intervalos das mudanças.

Outro problema foi que só tivemos as mamografias em uma posição de incidência de raio (médio-lateral); desta forma, não tivemos uma medida de volume da densidade. Seria possível implementar o programa para medir o aumento de densidade, baseado no volume estimado a partir de digitalização de imagens em duas incidências (craniocaudal e médio-lateral). Talvez por esta razão tenhamos subestimado os valores de aumento. Isto ocorreu porque

é protocolo que as mulheres assintomáticas do grupo de menopausadas sejam submetidas à mamografias em uma posição (médio-lateral).

Nossa amostragem foi diminuída em virtude do uso de mamografias laterais, pois estas apresentam duas principais variações: a médio-lateral e a oblíqua. A mesma mama altera o seu tamanho com estas mudanças. Sendo rígidos no critério de apenas utilizar as mamografias em médio-lateral, nossa população acabou pequena. Com mamografias em craniocaudal, onde a variação é menor, talvez pudéssemos trabalhar com uma população maior.

Outro ponto a ser observado é que a nossa técnica de imagem não nos permite observar possíveis aumentos da fração fibroglandular mamária, que espacialmente ocupem a mesma área na mamografia. É possível que ocorram aumento destas frações que apresentem apenas aumento da radiopacidade (maior radiopacidade). Para isto, provavelmente, a resposta seria a digitalização direta das mamografias com utilização de instrumentos que observassem mudanças de área, volume e intensidade de cor da radiopacidade fibroglandular através de algoritmos pré-determinados.

Uma observação importante à qual não tivemos acesso pelo estudo retrospectivo de avaliação, foi a correlação entre as mudanças da densidade e a sintomatologia mamária destas mulheres. MacNICHOLAS et al., 1994, observaram uma alta correlação entre mudanças subjetivas e dor mamária. Talvez este dado pudesse apresentar resultados interessantes.

Observando os resultados, algumas suposições são evidentes. Em princípio, da mesma forma que o tempo parece ser importante para o aumento do risco de câncer entre as usuárias de TRH neste estudo, também parece ser para o aumento de densidade mamográfica (DUPONT & PAGE, 1991; COLDITZ et al., 1995). Muita controvérsia ainda perdura a respeito da teoria clássica de WOLFE de que as mamografias que apresentam-se mais densas estão associadas a um maior risco para o câncer de mama (WOLFE, 1976; WOLFE et al., 1983; GOODWIN & BOYD, 1988; STAVOLA et al., 1990). No entanto, será que isto não passa a ter importância quando temos mamas que tornaram-se mais densas por estimulação de fatores provavelmente promotores da carcinogênese?

Talvez o grupo responsivo a TRH em termos de densidade mamográfica, particularmente tenha um risco maior para o carcinoma da mama, pois sabemos que a base da carcinogênese está na estimulação à proliferação epitelial, principalmente em indivíduos mais idosos, onde os mecanismos locais de proteção são debilitados (HART & SAINI, 1992).

Se isto for constatado, a avaliação das mudanças da densidade mamográfica justificaria serem observadas como um dado a mais para o estabelecimento do risco para o câncer nestas mulheres.

Em nossos dados, cerca de 41% das paciente usuárias de TRH que aumentaram a densidade mamográfica, o apresentarm com mais de 10% de área. Certamente este conhecimento é relevante. Grandes aumentos de

densidade mamográfica, mesmo que não sejam marcadores de risco para o câncer, certamente dificultam a avaliação mamográfica para o diagnóstico precoce do carcinoma da mama. Um rejuvenescimento mamográfico em grupos onde o risco de câncer é mais elevado, pela idade ou mesmo pela reposição hormonal, não seria adequado.

O carcinoma da mama representa hoje o principal tumor que acomete a população feminina no Ocidente (CAYGILL & HILL, 1991). No Brasil, estima-se que seja o mais freqüente dentre as mulheres adultas (INCA, 1997). Ao mesmo tempo é responsável pela principal causa de morte por câncer nestas populações. É consenso em nossos dias a importância do diagnóstico precoce dessa doença. Com isto, permite-se um aumento de sobrevivência dessas mulheres como também tratamentos cirúrgicos mais conservadores (VERONEZZI, SACCOZZI, DEL VECCHIO, 1981; FENTIMAN et al, 1984; FISHER, BAUER, MARGOLESE, 1985). Para isto, a mamografia é hoje reconhecida como o instrumento diagnóstico mais habilitado (DODD, 1993; HOLBER, 1993). As situações que dificultam a boa avaliação mamográfica devem ser consideradas com critério, fundamentalmente em mulheres onde o risco para o câncer de mama seja alto, como naquelas com importante história familiar ou nas com dosagens compatíveis com mutação em oncogenes como o BRCA1 (MARCUS et al., 1996).

De um modo geral, os grandes estudos populacionais não observaram um risco significativo para o câncer de mama em usuárias de TRH por até seis anos e com baixas dosagens, porém, qual é o risco das mulheres

que aumentaram a densidade mamográfica com o uso de TRH? Qual o impacto desse aumento na acurácia diagnóstica em tumores iniciais da mama?

Acreditamos que esta metodologia permita outras pesquisas nesta área, com possibilidade de correlações experimentais bioquímicas e histológicas. Desta forma, teríamos uma melhor compreensão do intrincado comportamento hormonal das mamas nesta fase tão importante na vida das mulheres, que é a pós-menopausa.

6. CONCLUSÕES

- ? O uso de TRH esteve relacionado a um aumento de densidade mamográfica, comparado ao não-uso, pelos dois métodos estudados: digitalização de imagem e WOLFE.
- ? O método de digitalização de imagens foi mais eficiente do que o método de WOLFE para avaliar o aumento de densidade mamográfica.
- ? A média de aumento de densidade mamográfica entre as usuárias de TRH foi de 13,34%. Quarenta e um por cento destas usuárias apresentaram aumento de densidade maior ou igual a 10%. Não houve aumento de densidade maior ou igual a 10% no grupo de não-usuárias.
- ? Dentre as mulheres que não aumentaram a densidade mamográfica segundo a digitalização de imagens, foi observado que o uso de TRH esteve associado significativamente a não-diminuição de densidade.

- ? As variáveis cor, idade, idade à menarca, idade ao primeiro filho, paridade, idade à menopausa, tempo de menopausa, antecedente de doenças, peso, altura, índice de massa corpórea, mudança de peso e tipo de padrão mamográfico inicial não estiveram associados a mudanças de densidade mamográfica, segundo o método de digitalização de imagens.

- ? O antecedente de não-amamentação, o uso de TRH e tempo de uso estiveram significativamente associados ao aumento de densidade mamográfica segundo o método de digitalização de imagem pela análise univariada.

- ? O uso de TRH associado a um tempo maior que 36 meses apresentou maior poder de associação ao aumento de densidade mamográfica, segundo método de digitalização de imagens pela análise multivariada com regressão logística.

- ? O uso de 0,625mg de estrógenos conjugados combinados ao acetato de medroxiprogesterona esteve associado, de forma significativa, ao aumento de densidade mamográfica, comparado com o uso de isolado de 0,625mg de estrógenos conjugados, segundo o método de digitalização de imagens e não-associado, segundo o método de WOLFE.

- ? O uso de 5mg de acetato de medroxiprogesterona combinado a 0,625mg de estrógenos conjugados esteve associado a um aumento significativo de densidade mamográfica comparado ao uso de 10mg de acetato de medroxiprogesterona associado a 0,625mg de estrógenos conjugados, segundo o método de digitalização de imagens e não esteve associado, segundo o método de WOLFE.
- ? O uso de acetato de medroxiprogesterona combinado a 0,625mg de estrógenos conjugados de forma cíclica ou contínua não esteve associado a um maior aumento de densidade mamográfica, segundo os métodos de digitalização de imagem e WOLFE.
- ? A maioria das usuárias de TRH que apresentam um aumento da densidade mamográfica em uma primeira avaliação após um ano de uso, permanecem com o aumento em uma segunda avaliação. Dentre as que não aumentam a densidade inicialmente, pouco mais de um quarto apresentou este comportamento em um segundo momento.
- ? As não-usuárias tendem a apresentar atrofia mamográfica de forma significativa, com o passar do tempo.

7. SUMMARY

OBJETICVES: To evaluated the influence of hormonal replacement therapy upon mammographic density in post menopausal women, a cohort study was carried out with 81 women who were users of HRT and 46 who were non-users.

METHODOLOGY: The mammographies of all patients were re-evaluated and classified according to two approaches: subjectively through of WOLFE patterns, 1976; objectively quantifying mammographic density through of digitalization of image. The increase of mammographic density was evaluated in the users and non-users of HRT. The method of evaluation of changes, according to the approaches of “WOLFE” and digitalization of images, was compared. The relation among the quantitative changes of mammographic density (dependent variable - methods of digitalization of images) were analyzed with some independent variables. For the group using HRT, the influence of the type, outline and time of hormonal replacement was also evaluated. The statistical analysis was performed by Chi-square, Fisher tests and Student’s T test. To determine which, among the two methods of mammography evaluation, is the most efficient, MacNEMAR’s test was used for matched samples. Multivariate analysis was accomplished with logistic regression to evaluate the variables with larger influence in the density changes.

RESULTS: The two groups were similar in relation to the studied variables. It was observed that there was a 25% of increase of mammography density in the general population according to the digitalization of images and an 8% increase for the method of WOLFE ($p < 0.0001$). The use of HRT was significantly associated with the increase of mammographic density in relation to the non use, so much for the method of digitalization of images as for the WOLFE ($p < 0.0001$). It was showed that 37% of the users of HRT increased the mammographic density according to the method of digitalization of images, and about 4% of the non-users had the same finding. In this same group of users of HRT that increased the mammographic density to the digitalization of images, about 41% presented a larger increase of 10%. In the case of the non-users group, there was no a larger increase of 10%. Among the studied independent variables, usage of HRT, time of usage of HRT, and history of breast-feeding were significantly associated to the increase of mammographic density according to the univariate analysis ($p < 0.05$). According to the logistic regression, the length of usage of HRT for more than 36 months presented higher association (OR: 17.6). Regarding to isolated analysis of the group using HRT, a larger density increase was observed among users of conjugated estrogenous associated to medroxyprogesterone acetate (MPA) in relation to the group that used estrogenous without progestogen ($p < 0.05$). A larger association was also observed with density increase among the users of 5mg of MPA compared with the users of 10mg of MPA ($p < 0.05$).

CONCLUSION: It was concluded that the HRT increase the mammographic density of menopausal breasts. This situation must be evaluated.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALTMAN, D.G. - Some common problems in medical research. In:
ALTMAN, D.G. - **Statistics for medical research**. London,
Chapman and Hall, 1987a. p.396-439.
- ALTMAN, D.G. - Comparing groups - Categorical data. In: ALTMAN, D.G.
- **Statistics for medical research**. London, Chapman and Hall,
1987b. p.229-323.
- ALTMAN, D.G. -. Comparing groups - Continuous data In: ALTMAN, D.G. -
Statistics for medical research. London, Chapman and Hall,
1987c. p.179-228.
- ALVARENGA, M. - Anatomia patológica e imunohistoquímica: importância do
patologista na mastologia atual. In: DIAS, E.N.; CALEFFI, M.; SILVA,
H.M.S.; FIGUEIRA FILHO, A.S.S. - **Mastologia Atual**. Rio de Janeiro
(BR) REVINTER, 1994. p.127-53.
- BARRET-CONNOR, E. & BUSH, T.L., - Estrogen and coronary
heart disease in women. **JAMA**, **265**:1861-7, 1991.
- BASSET, L.W. - Mammographic analysis of calcifications. **Radiol.**
Clin. North Am., **30**:93-105, 1992.

- BBG - British Breast Group Statement - Stereoid receptor assay in human breast cancer. **Lancet**, **9**:298-9, 1980.
- BERGKVIST, L.; ADAMI, H.O.; PERSSON, I.; HOOVER, R.; SCHAIRER, C. - The risk of breast cancer after estrogen and estrogen progestogen replacement. **New Engl. J. Med.**, **321**:293-7, 1989a.
- BERGKVIST, L.; TABAR, L.; ADAMI, H.O.; PERSSON, I.; BERGSTROM, R. - Mammographic parenchymal patterns in women receiving noncontraceptive estrogen treatment. **Am. J. Epidemiol.**, **130**:503-10, 1989b.
- BERKOWITZ, J.E.; GATEWOOD, O.M.B.; GOLDBLUM, L.E.; GAYLER, B.W. - Hormonal replacement therapy. Mammographic manifestations. **Radiology**, **174**:199-201, 1990.
- BERSTEIN, L.; ROSS, R.K.; LOBO, R.A.; HANISCH, R.; KRAILO, M.D.; HENDERSON, B.E. - The effects of moderate physical activity on menstrual cycle patterns in adolescence: Implications for breast cancer prevention. **Br. J. Cancer**, **55**:681-5, 1987.
- BICK, U.; GIGER, M.L.; SCHMIDT, R.A.; NISHIKAWA, R.W.; DOI, K. - Density Correction of peripheral breast tissue on digital mammograms. **Radiographics**, **16**:1403-11, 1996.
- BIRD, R.E.; WALLACE, T.W.; YANKASKAS, B.C. - Analysis of Cancer Missed at Screening Mammography. **Radiology**, **184**:613-7, 1992.
- BLAND, K.I.; BUCHANAN, J.B.; WEISBERG, B.F.; HAGAN, T.A.; GRAY, L.A. - The effects of exogenous estrogen replacement therapy of the breast: breast cancer risk and mammographic parenchymal patterns. **Cancer**, **45**:3027-33, 1980.

BUCHANAN J.B.; WEISBURG, B.F.; SANDOZ, J.P.- The effects of exogenous estrogen replacement therapy of the breast: breast cancer risk and mammographic parenchymal pattern. **Cancer**, **45**:3027-33, 1980.

CAYGILL, C.P.J. & HILL, M.J. - Trends in european breast cancer incidence and possible etiology. **Tumori**, **77**:126-9, 1991.

CLARKE, C.L. & SUTHERLAND, R.L., - Progestin regulation of cellular proliferation. **Endocr. Rev.**, **11**:266-301, 1990.

COBAU, C.D.; DECLERCQ, K.; NEUBERG, D.; INGLE, J.N.; TORMEY, D.C. - A randomized trial of megestrol acetate with or without premarin in the treatment of potentially responsive metastatic breast cancer. **Cancer**, **77**: 483-9, 1996.

COLDHAM, N.G. & JAMES, V.H.T. - A possible mechanism for increased breast cell proliferation by progestin through increased reductive 17 β HSOR activity. **Int. J. Cancer**, **45**:174-8, 1990.

COLDITZ, G.A. - Epidemiology of breast cancer - Findings from the nurses' health study. **Cancer**, **71**:1480-9, 1993.

COLDITZ, G.A.; KATHLEEN, M.E.; STAMPFER, M.J. - Hormone replacement therapy and risk of breast cancer: Results from epidemiologic studies. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **168**:1473-80, 1993.

COLDITZ, G.A.; HANKINSON, S.E.; HUNTER, D.J.; WILLETT, W.C.; MANSON, J.E.; STAMPFER, M.J.; HENNEKENS, C.; ROSNER, B.; SPEIZER, F.E - The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. **New Engl. J. Med.**, **332**:1589-93, 1995.

CYMBERKNOH, M.; Mamografia Digital. In: DIAS, E.N.; CALEFFI, M.; SILVA, H.M.S.; FIGUEIRA FILHO, A.S.S. - **Mastologia Atual**. Rio de Janeiro (BR) REVINTER, 1994. p.75-8.

DECLARACION DE HELSINKI: Recomendaciones para guiar a los médicos en la investigation biomedica em seres humanos. In: **Colégio Médico de Chile (A.G.)**. Etica médica, Graphos, 1986.

DICKSON, R.B. & LIPPMAN, M.E. Growth factors and oncogenes. In: POWLES, T.J. & SMITH, I.A. - **Medical management of breast cancer**. London, Martin Dunitz, United Kingdom (UK), 1991. p.6-18.

DISAIA, P.J.- Hormone replacement therapy in patients with breast cancer. **Cancer**, **71**:1490-500, 1993.

DODD, G.D. - American cancer society guidelines from the past to the present. **Am. Cancer Soc.**, **72**:1429-32, 1993.

DOYLE, G.L. & McLEAN, L. - Unilateral increase in mammographic density with Hormone Replacement Therapy. **Clin. Radiol.**, **49**:50-1, 1994.

DUPONT, W.D. & PAGE, D.L. - Menopausal estrogen replacement therapy and breast cancer. **Arch. Intern. Med.**, **151**:67-72, 1991.

EREL, C.T.; SEYISOGLU, H.; SENTURK, M.L.; AKMAN, C., ERSAVASTI, G., BENIAN, A.; URAS, C.; ALTUG, A., ERTUNGEALP, E. - Mammographic changes in women on hormonal replacement therapy. **Maturitas**, **25**:51-57, 1996.

ETTINGER, B.; GENANT, H.K.; CANN, C.E. - Long-term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures. **Ann. Intern. Medicine**, **102**: 319-24, 1985.

FEBRASGO. Climatério. **Manual de Orientação**. edit FEBRASGO. 1995.
p.22.

FENTIMAN, I.S. - Making the diagnosis. In: FENTIMAN, I.S. -
Detection and treatment of early breast cancer. London,
Martinz Dunitz, 1990. p.39-57.

FENTIMAN, I.S.; CUZICK, J.; MILLIS, R.R.; HAYWARD, J.L. - Wich
patients are cured of breast cancer? **Br. Med. J.**, **289**:1108-11,
1984.

FERNANDES, C.E.; MORITA, M.H.; FERREIRA, J.A.; DA SILVA, E.P.;
WEHBA, S. - Abordagem dos disturbios do trato urinário na mulher
pós-menopausada. **Rev. Paul. Med.**, **108**:230-5, 1990.

FISHER, B.; BAUER, M.; MARGOLESE, R. - Five year results of
randomised clinical trial comparing total mastectomy and segmental
mastectomy with or without radiation in the treatment of breast
cancer. **New Engl. J. Med.**, **312**:665-73, 1985.

FRAPPART, L.; BOUDEULLE, M.; BOUMENDIL, J.; LIN, H.C.;
MARTINON, I.; PALAYER, C.; MALLET-GUY, Y.; RAUDRANT, D.;
BREMONT, A.; ROCHET, Y.; FEROLDI, J. - Structure and
composition of microcalcifications in benign and malignant lesions of
the breast: study by light microscopy, transmission and scanning
electron microscopy, microprobe analysis, and X-ray diffraction. **Hum.
Pathol.**, **15**:880-9, 1984.

FRIES, J.F. & CRAPO, L.M. - **Vitality and aging**. W.H. Freeman and
Com, São Francisco, 1981. p.11-112.

- FROUGE, C.; MEUNIER, M.; GUINEBRETIERE, J.M.; GILLES, R.;
VANDEL, D.; CONTESSO, G.; DI PAOLA, R.; BLÉRY, M. -
Polyhedral microcalcifications at mammography: histologic
correlation with calcium oxalate. **Radiology**, **186**:681-4, 1993.
- GAMBREL, R.D. Breast cancer : improved prognosis in hormone users
and decreased incidence in oestrogen-progestogen users, In:
Hormone replacement therapy and breast cancer. London.
Baillière Tindall, 1991. p.133-45.
- GEIST, S.H. & SPIELMAN, F. - The therapeutic value of amniotin in the
menopause. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **74**:398-402, 1989.
- GOMPEL, A.; MALETC., SPRITZER, P.; LALARDIE, J.P.; TUTEN, F.;
MAUVAIS-JARVIS, P. - Progestin effect on cell proliferation and
17 β hydroxysteroid dehydrogenase activity in normal human breast cells
in culture. **J. Clin. Endocrinol. Metab.**, **63**:1174-80, 1986.
- GONZALES, R.C. & WOODS, R.E. - Introduction . In: GONZALES, R.C. &
WOODS, R.E. - **Digital image processing**. Addison-Wesley publishing
company, USA, 1993. p.1-19.
- GOODWIN, P.J. & BOYD, N.F. - Mammographic parenchymal pattern and
breast cancer risk: a critical appraisal of the evidence. **Am. J. Epidemiol.**,
127:1097-107, 1988.
- 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.
- GROVE, J.S.; GOODMAN, M.J.; GILBERT, F.I., MI, M.P. - Factors associated
with mammographic pattern. **Br. J. Radiol.**, **58**:21-5, 1985.

GUEDES, G.P. - **Aplicação de algoritmo de segmentação de imagem para detecção de bordas e quantificação de estruturas em medicina nuclear.** Ribeirão Preto, 1997. [Faculdade de Filosofia e Letras de Ribeirão Preto].

HARDY, E.; FAÚNDES, A.; MARUSSI, E.F.; AGALBA, M.F.O; PINOTTI, J.A. - Aleitamento materno e câncer de mama: Estudo caso-controle desenvolvido em Campinas São Paulo. **Rev. Bras. Ginecol. Obstet.**, (Março-Abril):93-102, 1983.

HARDY, E.E.; PINOTTI, J.A.; OSIS, M.J.D.; FAÚNDES, A. - Variáveis reprodutivas e risco para câncer de mama: estudo caso-controle desenvolvido no Brasil. **Bol. Saint. Panam.**, **115**: 93-102, 1993.

HARRIS, R.E.; KADAMBARI, N.K.; WYNDER, E.L. - Breast cancer risk: Effects of estrgen replacement therapy and body mass. **J. Natl. Cancer Inst.**, **84**:1575-81, 1992.

HART, B.L.; STEINBOCK, R.T.; METTLER, F.A.; PATHAK, D.R.; BARTOW, S.A. - Age and race related changes in mammographic parenchymal patterns. **Cancer**, **62**:2537-9, 1989.

HART, I.R. & SAINI, A.; - Biology of tumor metastasis. **Lancet**, **339**:1453-7, 1992.

HASLAM, S.Z. - Progesterone effects on deoxydoribonucleic acid syntethesis. **Endocrinology**, **122**:464-70, 1988.

HOLBER, L.; - Evaluation of breast cancer screening programs. **Cancer**, **72**:1433-6, 1993.

- HOSMER, D.W. & LEMESHOW - **Applied logistic regression**. New York, Wiley Interscience publication, 1989. p.23.
- HUGHES, L.E.; MANSEL, R.E.; WEBSTER, D.J.T. - Breast anatomy and physiology. In: HUGHES, L.E.; MANSEL, R.E.; WEBSTER, D.J.T. - **Benign disorders and diseases of the breast: concepts and clinical management**. London (UK), Baillière Tindall, 1989. p.5-14.
- HURLEY, S.F. & KALDOR, J.M. - The benefits and risks of mammographic screening for breast cancer. **Epidemiol. Rev.**, **14**:101-28, 1992.
- IBGE - FUNDAÇÃO INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA-**Anuário Estatístico do Brasil . CENSO BRASIL 1990**. Rio de Janeiro, 1993.
- INCA-INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER - MINISTÉRIO DA SAÚDE - **Estimativa da incidência e mortalidade por câncer no Brasil**. Rio de Janeiro 1997. p1-18.
- JACKSON, V.P.; HENDRICK, R.E.; FEIG, S.A.; KOPANS, D.B. - Imaging of the radiographically dense breast. **Radiology**, **188**:297-301, 1993.
- JONES, K.P. - Estrogens and progestins: what to use and how to use it. **Clin. Obstet. Gynecol.**, **35**:871-83, 1992.
- KAUFMAN, Z.; GARSTIN, W.I.H.; HAYES, R., MICHELL, M.J. ; BAUM; M. - The mammographic parenchymal patterns of women on hormonal replacement therapy. **Clin. Radiol.**, **43**:389-92, 1991.
- KEYS, A.; FIDANZA, F. KARVONEN, M.J.; KIMURA, N.; TAYLOR, H.L. - Indices of relative weight and obesity. **J. Chron. Dis.**, **25**:329-43, 1972.

KOPANS, D.B. - Introduction. In: KOPANS, D.B. - **Breast Imaging**. Boston, USA, 1993. p.4-8.

LAYA, M.B.; GALLAGHER, J.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.

LAYA, M.B.- Changes in the breast with ovarian aging. **Menop. Manag.**, (January-February):10-6, 1997.

LEBORGNE, R. - Diagnosis of tumor of the breast by simple roentgenography: calcifications in carcinoma. **AJR**, **65**:1, 1951.

LOBO, R.A. - Cardiovascular implications of estrogen replacement therapy. **Obstet. Gynecol.**, **75**:18-25, 1990.

LONGACRE, T.A. & BARTOW, S.A. - A correlative morphologic study of human breast and endometrium in the menstrual cycle. **Am. J. Surg. Pathol**, **10**:382-93,1986.

MacLENNAN, A.H.; MacLENNAN, A., O'NEIL S.; KIRKGARD, Y.; WENZEL, S.; CHAMBERS, M. - Oestrogen and cyclical progestogen in postmenopausal hormone replacement therapy. **Med. J. Aust.**, **157**:167-70, 1992.

MANN, R.D. - Hormone replacement therapy and breast cancer risk: studies of the last fifteen years. In: **Hormone replacement therapy and breast cancer**. London (UK), Baillière Tindall, 1991. p.1-13.

MARCUS, J.N.; WATSON, P.; PAGE, D.L., NAROD, S.A.; LENOIR, G.M.; TONIN, P.; LINDER-STEPHENSON,L.; SALERNO, G., CONWAY, T.A.;

- LYNCH, H.T. - Hereditary breast cancer: pathobiology, prognosis, and BRCA1 and BRCA2 gene linkage. **Cancer**, **77**:697-709, 1996.
- McNICHOLAS, M.M.J.; HENEGHAN, J.P.; MILNER, M.H.; TUNNEY, T., HOURIHANE, J.B.; MacERLAINE, D.P. - Pain and increased mammographic density in women receiving hormone replacement therapy: A prospective study. **AJR**, **163**:311-5, 1994.
- MONSLER, J.A.; McCARTY, K.S.; JONHSTON, W.W. - The correlation of cytologic grade and steroid receptor content in effusions of metastatic breast carcinoma. **Acta Cytol.**, **25**:653-8, 1981.
- NACHTIGALL, M.J.; SCOTT, SMILEN, S.W.; NACHTIGALL, R.D.; NACHTIGALL, R.H.; NACHTIGALL, L.E. - Incidence of breast cancer in a 22-year study of women receiving estrogen-progestin replacement therapy. **Obstet. Gynecol.**, **80**:827-30, 1992.
- NAZÁRIO, A.C.P; SIMÕES, M.J.; LIMA, G.R. - Morphological and ultrastructural aspects of the cyclical changes of human mammary gland during the menstrual cycle. **São Paulo Med. J.**, **112**: 543-7, 1994.
- O'BRIEN, S.N., ANANDJIWALA, J.; PRICE. T.M. - Differences in the estrogen content of breast adipose tissue in women by menopausal status and hormone use. **Obstet. Gynecol.**, **90**:244-8, 1997.
- OLIVEIRA, O.; STEFENON, C.; ALMEIDA, L.; LUNA, M. - Mamografia. In: COSTA, M.M. - **Câncer de mama para ginecologistas**. Rio de Janeiro, Revinter, 1993. p.1-27.
- OMS - ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE - Report of a WHO Scientific Group - **Research on the menopause**. WHO Technical Report Series. 670. Genebra, 1981.

- PECK; D.R. & LOWMAN; R.M., - Estrogen and postmenopausal breast - mammographic considerations. **JAMA**, **240**:1733-5, 1978.
- PERSSON, I.; THURFJELL, E.; HOLMBERG, L. - Effect of estrogen and estrogen-progestin replacement regimens on mammographic breast parenchymal density. **J. Clin. Oncol.**, **15**:3201-7, 1997.
- RAND, T.; HEYTMANEK, G.; SEIFERT, M.; WUNDERBALDINGER, P.; KREUZER, S.; SCHNEIDERD, B.; WOLF, G. - Mammography in women undergoing hormone replacement therapy : possible effects revealed at routine examination. **Acta Radiol.**, **38**:228-31, 1997.
- RIGGS, B.L. & MELTON L.J. - The prevention and treatment of osteoporosis. **New Engl. J. Med.**, **27**:620-7, 1992.
- RUSSO I.H. & RUSSO, J. - Progestagens and mammary gland development: differentiation versus carcinogenesis. **Acta Endocrinol.**, **125**:7-23, 1991.
- SAFTLAS A. F.; HOOVER R. N.; BRINTON, L.A.; SZKLO, M.; OLSON, D.R.; SALANE, M.; WOLFE, J.N. - Mammographic densities and risk of breast cancer. **Cancer**, **67**:2833-8, 1991.
- SANTOS, C.C. - **Acurácia da mamografia no diagnóstico do cancer de mama inicial em mulheres sintomáticas com idade entre 35 e 49 anos.** Campinas, 1994. [Tese - Mestrado. Faculdade de Ciências Médicas- UNICAMP].
- SISKIND, V.; SCHOFIELD, F.; RICE, D.; BAIN, C. - Breast cancer and breastfeeding: results from an australian case-control study. **Am. J. Epidemiol.**, **130**:229-36. 1989.

SMITH, D.C.; PRENTICE, R.; THOMPSON, D.J.; HERMAN, W.L. - Association of exogenous estrogens and endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. **New Engl. J. Med.**, **293**:1167-9, 1975.

SPEROFF, L.; The menopause: a signal for the future. In: LOBO, R.A. - **Treatment of menopause woman**. New York. Raven Press, 1994. p.1-7.

STAVOLA, B.L.; GRAVELLE, I.H.; WANG, D.Y.; ALLEN, D.S.; BULBROOK, R.D.; FENTIMAN, I.S.; HAYWARD, J.L.; CHAUDARY, M.C. - Relationship of mammographic parenchymal patterns with breast cancer in a prospective study. **Int. J. Epidemiol.**, **19**:247-54, 1990.

STOMPER, P.C.; BRADLEY, J.V.V.; RAVNIKAR, V.A.; MEYER, J.E. - Mammographic changes associated with postmenopausal hormone replacement therapy: A longitudinal study. **Radiology**, **174**:487-90, 1990.

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

SWANSON, C.; BRINTON, L.A.; TAYLOR, P.R.; LICITRA, L.M.; ZIEGLER, R.G.; SCHAIRER, C. - Body size and breast risk assessed in women participating in the breast cancer detection demonstration project. **Am. J. Epidemiol.**, **130**:1133-41, 1989.

TABAR, L.; DUFFY, S.W.; BURHENNE, L.W. - New swedish breast cancer detection results for women aged 40-49. **Cancer**, **72**:1437-48, 1993.

- TABAR, L.; GAD, A.; PARSONS, W.C.; NEELAND, D.B. - Mammographic appearance of in situ carcinomas. In: SILVERSTEIN, M. - **Ductal carcinoma in situ of the breast**. WILLIAMS & WILKINS. Baltimore. Pennsylvania. USA. 1997. p.95-117.
- TOPPER, Y.J. & FREEMAN, C.S. - Multiple hormone interactions in the development biology of the mammary gland. **Physiol. Rev.**, **60**:1049-106 1980 .
- VERONESI, U.; SACCOZZI, R.; DEL VECCHIO, M. - Comparing radical mastectomy with quadrantectomy, axillary dissection and radiotherapy in patients with small cancers of the breast. **New Engl. J. Med.**, **305**:6-11, 1981.
- VODA, A.M. - Menopause. A normal View. **Clin. Obstet. Gynecol.**, **3**:923-33, 1992.
- VOGEL, P.M.; GEORGIADIS, N.G.; FETTER, B.F., VOGEL, F.S.; MCCARTY, K.S. - The correlation of histology changes in the human breast with the menstrual cycle. **Am. J. Pathol**, **104**:23-34, 1981.
- WARREN, S.L. - A roentgenol study of breast. **AJR**, **24**:113-24, 1930.
- WEINSTEIN, L.; BEWTRA, C.; GALLAGHER, J.C. - Evaluation of a continuous combined low-dose regimen of estrogen-progestin for treatment of menopausal patient. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, **162**:1534-42, 1990.
- WENTZ, A.C. - Tratado da menopausa. In: JONES, H.W.; WENTZ, A.C.; BERNETT, L.S. - **Novak, tratado de ginecologia**. 11^a ed., Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1990. p.288-320.

- WHITEHOUSE, G.H. & LEINSTER, S.J.- The variation of breast parenchymal patterns with age. **Br. J. Radiol.**, **58**:315-8, 1985.
- WILLIAMS, J.M. & DANIEL, C.W. - Mammary ductal elongation: differentiation of myoepithelium and basal lamina during branching morphogenesis. **Dev. Biol.** **97**:274-90, 1983.
- WOLFE, J.N.: Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. **Am. J. Roentgenol**, **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.
- ZIEL, H.K. & FINKEL, W.D. - Increase risk of endometrial carcinoma among users of conjugated estrogens. **New Engl. J. Med.**, **293**: 1167-70, 1975.

9. BIBLIOGRAFIA DE NORMATIZAÇÕES

1. HERANI, M.L.G. - Normas para apresentação de dissertações e teses.
BIREME, São Paulo, 1991. 45p.
2. Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses.
Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD - OF. CIR/
PRPG/06/95 - Normas ABNT. 1995. 8p.

10. ANEXOS

ANEXO 1 - FICHA DE COLETA DE DADOS

I) IDENTIFICAÇÃO

- 1) HC: |_|_|_|_|_|_|_|_|_|_| 2) Data Nascimento __/__/__ 3) Idade |_|_|_| anos
4) Data de entrada __/__/__ 5) Cor (_) 1) branca 6) Idade menopausa |_|_|_| anos
7) Paridade |_|_|_| 2) preta 8) Idade 1 filho |_|_|_| anos
9) Amamentação (_) 1) sim 3) parda 10) Idade da menarca |_|_|_| anos
(> 3 meses) 2) não 4) outras
11) Antecedente pessoal cancer (_) 1) sim Descrever (Tipo e quando) _____
2) não _____
12) Antec. de histerectomia (_) 1) sim 13) Antec. cirurgia mama (_) 1) sim
2) não 2) não
14) Antec. patologia: _____ 15) Antec. familiar ca mama (_) 1) sim
2) não

II) TRH

- 16) Peso (_) (_) . (_) kg 17) Altura (_) (_) (_) m
18) I.M.C. (peso/altura²): |_|_|_|_| kg/m²
19) TRH (_) 1) sim - Contínuo (_) 1) sim 20) Tipo (_) 1) estrog.
2) não 2) não 2) estrog. + progest.
21) Dose de progest. _____ mg
22) Tempo de estrog. |_|_|_|_| meses 23) Tempo de progest. |_|_|_|_| meses
24) Data de início do estrog. __/__/__ 25) Data do início da progest. __/__/__
26) Data da interrup/ do estrog. __/__/__ 27) Data da interrup. progest. __/__/__

Observações: _____

—

III) Mamografia (wolf)

28) MG1 (pré hormonio) |__| |__| data __/__/__

29) Tempo TRH/ MG |__|__|__| meses

Coment. _____

30) MG2 (pós hormonio) |__| |__|

data __/__/__

31) Tempo TRH/ MG |__|__|__| meses

Coment. _____

32) MG3 (pós hormonio) |__| |__|

data __/__/__

33) Tempo TRH/ MG |__|__|__| meses

Coment. _____

IV) Mamografia (MATHLAB)

38) Proporção1 Fibroglandular/ Gordura: |__|__|%

39) Área fibroglandular |__|__|. |__|

40) Área gordura |__|__|. |__|

41) Proporção2 Fibroglandular/ Gordura: |__|__| %

42) Área fibroglandular |__|__|. |__|

43) Área gordura |__|__|. |__|

44) Proporção3 Fibroglandular/ Gordura: |__|__| %

45) Área fibroglandular |__|__|. |__|

46) Área gordura |__|__|. |__|

47) Data da última consulta __/__/__

ANEXO 2 - Processo de avaliação das imagens pelo MATLAB[®]

Para avaliar o percentual de cada tecido presente na mama, foi contabilizado as quantidades de pixels de cada tom, e efetuado os seguintes cálculos:

$$\text{Mama (100\%)} = \text{número pixels pretos} + \text{número pixels cinzas}$$

$$\% \text{ de tecido fibroglandular} = (\text{número pixels pretos})/(\text{Mama})$$

$$\% \text{ de tecido gorduroso} = (\text{número pixels cinzas})/(\text{Mama})$$

já que os pixels pretos correspondem ao tecido fibroglandular e os pixels cinzas correspondem ao tecido gorduroso.

A determinação da área pressupõe uma calibração do digitalizador de imagens, que efetivamente consiste em calcular a área de um pixel. Para tanto, desenhamos um quadrado preto de 10 *cm* de lado, portanto com 100 *cm*², e o digitalizamos com os mesmos parâmetros utilizados para as mamografias. Utilizando o mesmo programa, contabilizamos o número de pixels pretos, e com uma regra de três simples determinamos a área de um pixel:

$$\text{Número de pixels pretos} \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad 100 \text{ cm}^2$$

$$\text{Um pixel} \quad \underline{\hspace{2cm}} \quad \text{área de um pixel}$$

Tendo em mãos este valor, calculou-se a superfície de cada tecido por regra de três simples:

Superfície glandular = n.º de pixels pretos x área de um pixel

Superfície gordurosa = n.º de pixels cinzas x área de um pixel

Superfície total = Mama x área de um pixel

Para identificar a quantidade de cada tipo de tecido presente, e realizar os cálculos, desenvolvemos um programa no **MATLAB4^R**, a qual contabiliza quantos pixels de cada tom (portanto de cada tipo de tecido) estão presentes na imagem.

Abaixo arrolamos o programa empregado para o processamento das imagens, descrevendo abaixo de cada linha de comando, sua função. As descrições das tarefas são precedidas por hífen.

```
%Este programa tem como objetivo separar tecido glandular
%do tecido adiposo em mammografias.

%---- Leitura da imagem Médio-Lateral ----
clear all;
clear global;
- as duas linhas acima limpam todos os espaços da memória RAM
destinados às variáveis utilizadas.

[im,gray]=bmpread('c:\gmn\tinois\caism\cais159l.bmp');
- esta linha realiza a leitura da imagem, colocando-a na variável im.

%---- Determinando o tamanho da imagem ----
[m,n]=size(im)
```

- este comando fornece as dimensões da imagem digital (número de linhas e de colunas).

%---- Contabilização do número de pixels de cada tom ----

% intgl = número de pixels de tecido glandular

% intgo = número de pixels de tecido gorduroso

intgl=0;

intgo=0;

- estas duas linhas atribuem valor inicial zero para as variáveis que armazenarão o número de pixels de cada tom.

for i=1:m,

for j=1:n,

- estes comandos servem para percorrermos todos os pixels da imagem e checar o tom de cinza.

if im(i,j)<10

intgl=intgl+1;

- o preto corresponde ao valor zero. Assim toda vez que o valor do pixel é zero, é adicionado 1 ao número de pixels correspondente ao tecido glandular.

else if(i,j)<200

intgo=intgo+1;

- o cinza corresponde ao valor 100. Assim toda vez que o valor do pixel for 100, é adicionado 1 ao número de pixels correspondente ao tecido glandular.

end

end

end

%---- Relação área glandular/área da mama ----

pergl=intgl/(intgl+intgo)

- aqui calculamos o percentual de tecido glandular na mama.

%---- Relação área gorduroso/área da mama ----

pergo=intgo/(intgl+intgo)

- aqui calculamos o percentual de tecido gorduroso na mama.

%---- Área do Pixel (cm²) ----

```
spixel=0.0025;
```

- nesta linha determinamos a área de um pixel.

```
%---- Calculando a Área da Mama ----
```

```
smama=(intgl+intgo)*spixel
```

- smama corresponde à área da mama.

```
sgl=intgl*spixel
```

- sgl é a variável correspondente à superfície glandular.

```
sgo=intgo*spixel
```

- sgo é a variável correspondente à superfície gordurosa.

```
%---- Mostrando a Imagem ----
```

```
imshow(im1,gray);
```

- a imagem analisada é mostrada ao usuário.

ANEXO 3 - Cálculo do Tamanho Amostral

Para avaliar as mudanças de densidade mamográfica em mulheres na menopausa usuárias ou não-usuárias de TRH, foi calculado o tamanho amostral mínimo (n) da seguinte forma;

? p1=Proporção de indivíduos na menopausa com aumento da densidade à mamográfica, com o passar do tempo e não-usuárias de TRH= 0% (MCNICHOLAS et al., 1994)

portanto;

? p2 = Proporção de indivíduos com aumento de densidade na menopausa pós - TRH = 27%

d = diferença entre as proporções p1 e p2 = 0,27

? = Erro tipo I =0.05

? = Erro tipo II = 0.05

$$f(?,?) = 13$$

$$n = \frac{p1 \times (1-p1) + p2 \times (1-p2)}{d^2} \times f(?,?) = \frac{0,0 \times (1-0,0) + 0,27 \times (1-0,27)}{(0,27)^2} \times 13$$

Portanto;

Assim **n** = 30 pacientes (para cada grupo de usuárias ou não de TRH)

ANEXO 4 - ANÁLISE DE REGRESSÃO LOGÍSTICA - MODELO LOGITO -

Este modelo é descrito pela seguinte relação:

$$g(x) = \log_e \left(\frac{p}{1-p} \right) = \text{média geral } (\beta_0) + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k$$

onde

$\log_e \left(\frac{p}{1-p} \right)$ é o logito (ou transformação logística)

e

p é a probabilidade de apresentar mudança de padrão mamográfico, sendo definida pela seguinte função (Hosmer, D.W. & Lemeshow, S.; 1989):

$$p(x) = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k)}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k)}$$

A variável resposta é MUDOUM1 (mudança de padrão pelo Math), que assume as categorias 0=Não / 1=Sim, e as variáveis explanatórias que foram consideradas no estudo são descritas abaixo:

N3IDADE = Idade (anos)

N5COR = Cor (branca / não branca)

N7TEMPOM = Tempo de menopausa (meses)

N8PARI = Número de gestações

N9IDADE1 = Idade 1º filho (anos)

N10AMAME = Amamentação (1=Sim / 2=Não)
N11IDADE = Idade da menarca (anos)
N15ANTPA = Antecedentes patológicos (1=Não / 2=Sim)
N17PESO = Peso (kg)
N18ALTU = Altura (m)
N19IMC = Índice de massa corporal (kg/m²)
N20USOTR = Uso de hormônio (0 = Não / 1 = Sim)
DIFPESO1 = Diferença de peso entre a primeira e segunda mamografias
TEMPO1 = Tempo entre primeira e segunda mamografias (meses)
DENSID1 = Densidade (1=N1+P1 / 2=P2+DY)

A variável TEMPO1 foi categorizada em agrupamentos de significado clínico e considerada na análise de forma agrupada:

. GM1T1 (1 => TEMPO1 ? 24 meses / 2 => 24 <TEMPO1 ? 36 / 3 => TEMPO1 > 36 meses), e na forma de Dummy (variável indicadora, onde uma variável categórica de a níveis é representada por $(a-1)$ variáveis indicadoras, cada uma tomando o valor 0 ou 1):

. T1 = 1 => 12 <tempo1 ?36 / 0 =>caso contrário; T2=1 => TEMPO1 > 36 / 0 =>caso contrário);

Também foram estudadas interações de interesse clínico, como segue:

IT1 = Interação entre N20USOTR e T1

IT2 = Interação entre N20USOTR e T2

ANEXO 5

Distribuição do tempo de utilização de terapia de reposição entre as mulheres usuárias segundo o aumento de densidade mamográfica pelo método de digitalização de imagem (n=81)

Densidade Mamográfica	Tempo (Meses)					
	≤ 24 (%)		> 24 ≤ 36 (%)		> 36 (%)	
	n	%	n	%	n	%
Aumento	6	24,0	14	35,0	10	62,5
Não Aumento	19	76,0	26	65,0	6	37,5
Total	25	100,0	40	100,0	16	100,0

chi-quadrado= 6,342
p-valor=0,042 (*)

ANEXO 6

Distribuição da dose de progestágeno utilizado pelas usuárias de TRH do estrógeno e progestágeno, segundo o tipo de esquema utilizado (n=56)

ESQUEMA DE TRH	DOSE			
	5mg		10mg	
	n	%	n	%
Cíclico	22	56,4	8	47,1
Contínuo	17	43,6	9	52,9
Total	39	100,0	17	100,0

chi quadrado=0,41
p-valor=0,5

ANEXO 7

Distribuição percentual das mudanças de densidade mamográfica entre as pacientes usuárias de terapia de reposição hormonal segundo o critério de digitalização de imagens (n=81)

Mudança na Densidade	Porcentagem	Porcentagem Cumulativa
-16	1,2	1,2
-13	2,5	3,7
-10	2,5	6,2
-9	1,2	7,4
-8	1,2	8,6
-7	2,5	11,1
-6	4,9	16,0
-4	1,2	17,3
-3	3,7	21,0
-2	3,7	24,7
-1	2,5	27,2
0	25,9	53,1
1	2,5	55,6
2	7,4	63,0
3	2,5	65,4
4	8,6	74,1
5	1,2	75,3
6	1,2	76,5
7	2,5	79,0
8	4,9	84,0
11	1,2	85,2
12	1,2	86,4
19	2,5	88,9
21	1,2	90,1
22	1,2	91,4
25	1,2	92,6
30	1,2	93,8
31	2,5	96,3
32	1,2	97,5
33	1,2	98,8
38	1,2	100,0

ANEXO 8

Distribuição percentual das mudanças de densidade (primeira e terceira mamografia) mamográfica entre as pacientes usuárias de terapia de reposição hormonal segundo o critério de digitalização de imagens (n=81)

Mudança na Densidade	Porcentagem	Porcentagem Cumulativa
-20	2,3	2,3
-16	4,7	7,0
-12	4,7	11,6
-11	2,3	14,0
-10	2,3	16,3
-9	2,3	18,6
-8	2,3	20,9
-5	2,3	23,3
-3	2,3	25,6
-2	2,3	27,9
-1	4,7	32,6
0	18,6	51,2
1	2,3	53,5
2	7,0	60,5
3	4,7	65,1
4	4,7	69,8
5	2,3	72,1
7	4,7	76,7
8	4,7	81,4
10	2,3	83,7
11	2,3	86,0
15	2,3	88,4
16	4,7	93,0
17	2,3	95,3
20	2,3	97,7
57	2,3	100,0

ANEXO 9

Distribuição percentual das mudanças de densidade mamográfica entre as pacientes não-usuárias de terapia de reposição hormonal segundo o critério de digitalização de imagem (n=46)

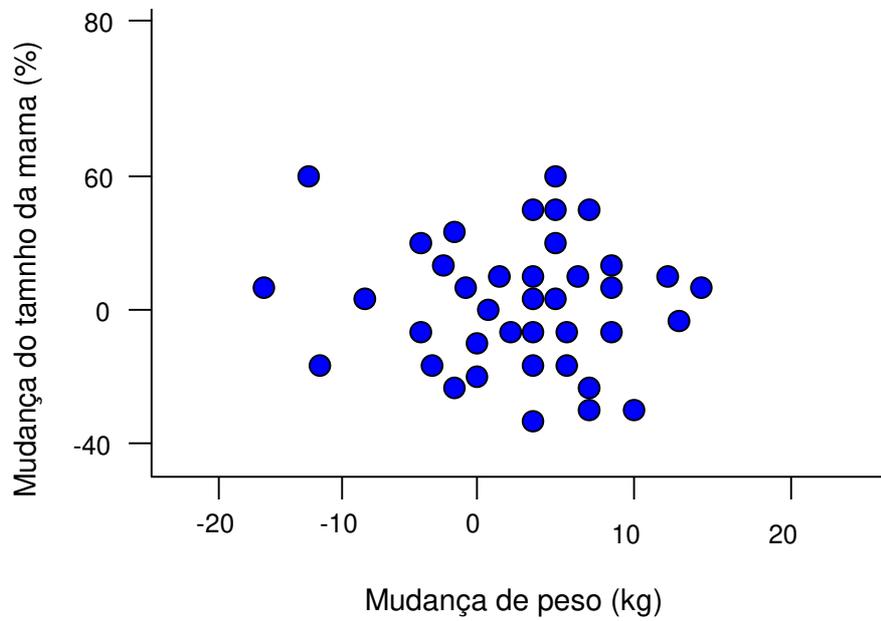
Mudança na Densidade	Porcentagem	Porcentagem Cumulativa
-37	2,2	2,2
-21	2,2	4,3
-20	2,2	6,5
-19	2,2	8,7
-18	2,2	10,9
-15	2,2	13,0
-14	2,2	15,2
-13	6,5	21,7
-12	2,2	23,9
-11	2,2	26,1
-10	2,2	28,3
-9	4,3	32,6
-7	4,3	37,0
-6	6,5	43,5
-5	2,2	45,7
-4	2,2	47,8
-3	6,5	54,3
-2	2,2	56,5
-1	4,3	60,9
0	30,4	91,3
2	4,3	95,7
4	2,2	97,8
8	2,2	100,0

ANEXO 10

Distribuição percentual das mudanças de densidade mamográfica (entre a primeira e terceira mamografia) entre as pacientes não-usuárias de terapia de reposição hormonal segundo o critério de digitalização de imagem (n=11)

Mudança na Densidade	Porcentagem	Porcentagem Cumulativa
-28	6,3	6,3
-23	12,5	18,8
-20	6,3	25,0
-18	6,3	31,3
-17	6,3	37,5
-15	6,3	43,8
-14	6,3	50,0
-8	12,5	62,5
-6	6,3	68,8
0	25,0	93,8
1	6,3	100,0

ANEXO XI



ANEXO 11 - Correlação entre as mudanças no tamanho das mamas e a mudança nos pesos segundo a digitalização de imagens (n = 94)

	Média	DP	Mínimo	Máximo
Mudança no Peso	0,74	5,0	-19,9	16,2
Mudança no Tamanho da Mama	4,23	22,8	-38,5	63,5

Coefficiente de Correlação de Pearson.....0,53