

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE MATERNO-INFANTIL
MESTRADO ACADÊMICO

ANA MARIA NOGUEIRA SILVA

**DENSIDADE MAMOGRÁFICA EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA
USUÁRIAS DE TERAPIA HORMONAL DE BAIXA DOSE**

São Luís - MA

2007

ANA MARIA NOGUEIRA SILVA

**DENSIDADE MAMOGRÁFICA EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA
USUÁRIAS DE TERAPIA HORMONAL DE BAIXA DOSE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno-Infantil da Universidade Federal do Maranhão, para obtenção do Título de Mestre em Saúde Materno-Infantil.

Orientadora:
Professora Doutora Luciane Maria Oliveira Brito

São Luís - MA

2007

Silva, Ana Maria Nogueira

Densidade mamográfica em mulheres na pós-menopausa usuárias de terapia hormonal de baixa dose / Ana Maria Nogueira Silva. – São Luís: UFMA, 2007.

43-f.

Dissertação (Mestrado em Saúde Materno-Infantil) – Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno-Infantil - Universidade Federal do Maranhão, 2007.

1. Mamografia 2. Terapia hormonal 3. Baixa dose I. Título.

CDU: 618.19-073:612.43

ANA MARIA NOGUEIRA SILVA

**DENSIDADE MAMOGRÁFICA EM MULHERES NA PÓS-MENOPAUSA
USUÁRIAS DE TERAPIA HORMONAL DE BAIXA DOSE**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Materno-Infantil da Universidade Federal do Maranhão, para obtenção do Título de Mestre em Saúde Materno-Infantil.

Área de Concentração: Saúde da Mulher e da Família.

A Comissão Julgadora da Dissertação de Mestrado apresentada em sessão pública, considerou a candidata aprovada em ____/____/____.

Profa. Dra. Luciane Maria Oliveira Brito
Universidade Federal do Maranhão
Orientadora

Profa. Dra. Paula Andréa de Albuquerque Salles Navarro
Universidade Federal de São Carlos
Examinadora

Profa. Dra. Maria Bethânia da Costa Chein
Universidade Federal do Maranhão
Examinadora

Prof. Dr. Raimundo Antônio da Silva
Universidade Federal do Maranhão
Examinador

A Deus, fonte de vida, amor, esperança e perdão.

AGRADECIMENTOS

À minha mãe, alicerce seguro para minha vida.

Aos meus familiares, que entenderam as minhas ausências e me fortaleceram no momento do reencontro.

À Profa. Dra. Luciane Maria Oliveira Brito, minha orientadora e amiga, pela compreensão, paciência e conselhos na escolha deste tema, assim como os instantes compartilhados em sua companhia durante a execução desta dissertação.

À Profa. Dra. Maria do Desterro Soares Brandão Nascimento, pela disposição a mim dispensada.

À Dra. Rosemeire Almeida de Jesus, pelo suporte, discernimento e pela prazerosa convivência.

A todos que direta ou indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

“Toda palavra de Deus é pura; ele é escudo para os que nele confiam”.

Provérbios, 29: 5

LISTA DE QUADROS

Quadro 1	Risco relativo dos fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama em mulheres	2
Quadro 2	Classificação Mamográfica de Wolfe	6
Quadro 3	Classificação Mamográfica - BI-RADS	7

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Distribuição quanto ao estado civil, ocupação e escolaridade de mulheres na pós-menopausa usuárias ou não de terapia hormonal de baixa dose, no período de 2005 a 2006. São Luís – MA.	14
Tabela 2 -	Distribuição quanto à cor da pele, número de gestações e paridade de mulheres na pós-menopausa usuárias de terapia hormonal de baixa dose, no período de 2005 a 2006. São Luís – MA.	15
Tabela 3 -	Comparação quanto idade, idade da menarca, tempo do menacme, idade da menopausa e duração da menopausa de mulheres na pós-menopausa usuárias ou não de terapia hormonal de baixa dose, no período de 2005 a 2006. São Luís – MA.	16
Tabela 4 -	Distribuição quanto ao índice de massa corporal (IMC) antes (T0) e após o seguimento de 12 meses (T1) em mulheres na pós-menopausa usuárias ou não de Terapia Hormonal de baixa dose, no período de 2005 a 2006. São Luís – MA.	17
Tabela 5 -	Distribuição das pacientes quanto à classificação de BI-RADS antes (T0) e após o seguimento de 12 meses (T1) em mulheres na pós-menopausa usuárias ou não de terapia hormonal de baixa dose, no período de 2005 a 2006. São Luís – MA.	17
Tabela 6 -	Distribuição de acordo com a evolução da categoria BI-RADS após o período de seguimento de 12 meses (T1) em mulheres na pós-menopausa usuárias ou não de terapia hormonal de baixa dose, no período de 2005 a 2006. São Luís – MA.	18
Tabela 7 -	Distribuição quanto à classificação de Wolfe antes (T0) e após o seguimento de 12 meses (T1) em mulheres na pós-menopausa usuárias ou não de terapia hormonal de baixa dose, no período de 2005 a 2006. São Luís – MA	18
Tabela 8 -	Distribuição quanto à classificação de Wolfe em mamas não densas e densas, antes (T0) e após o seguimento de 12 meses (T1) em mulheres na pós-menopausa usuárias ou não de terapia hormonal de baixa dose, no período de 2005 a 2006. São Luís – MA.	19
Tabela 9 -	Distribuição de acordo com a alteração da densidade mamográfica após o seguimento de 12 meses (T1) em mulheres na pós-menopausa usuárias ou não de terapia hormonal de baixa dose, no período de 2005 a 2006. São Luís – MA.	19
Tabela 10 -	Distribuição de acordo com a idade à menarca após o seguimento de 12 meses (T1) em mulheres na pós-menopausa usuárias ou não de terapia hormonal de baixa dose que tiveram aumento da densidade mamográfica, no período de 2005 a 2006. São Luís – MA.	20

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACS	American Cancer Society
TH	Terapia Hormonal
EVN	Esperança de Vida ao Nascer
WHI	Women's Health Initiative
RR	Risco Relativo
MWS	Million Women Study
ACR	American College of Radiology
BI-RADS	Breast Imaging and Reporting Data System
CFM	Conselho Federal de Medicina
AMB	Associação Médica Brasileira
SBM	Sociedade Brasileira de Mastologia
FEBRASGO	Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia
IMC	Índice de Massa Corpórea
HU	Hospital Universitário
UFMA	Universidade Federal do Maranhão
E2	Estradiol
NMG	Norgestimato
MA	Mamografia antes
MD	Mamografia depois
IMS	Sociedade Internacional da Menopausa

RESUMO

Objetivos: Avaliar mudanças no padrão da densidade mamográfica (DM) com a utilização da terapia estro-progestativa de baixa dose com norgestimato entre mulheres na pós-menopausa durante um período de 1 ano.

Metodologia: Realizado estudo prospectivo com 40 pacientes menopausadas do Hospital Universitário Materno-Infantil (São Luís, Maranhão), divididas em dois grupos: tratado (n=20) usando 1 mg de beta-estradiol (E_2) e 1mg de E_2 + 90mcg de norgestimato (NMG); e controle (placebo). Cento e sessenta mamografias foram realizadas antes e depois de 12 meses de acompanhamento. A DM foi aferida por dois métodos qualitativos (classificação de Wolfe e do Breast Image Reporting and Data System – BI-RADS) por dois observadores. Os dados foram analisados e tabulados utilizando-se o programa Epi-Info (alfa=5%). A variabilidade interobservador foi considerada baixa nas duas classificações, assim como houve ótima concordância entre os dois métodos. Os testes t de Student e Fisher foram utilizados para, respectivamente, médias e variáveis binomiais.

Resultados: Ambos os grupos foram considerados homogêneos. O índice de massa corpórea (IMC) não se alterou durante o período do estudo tanto no grupo A como no B. A classificação de DM no grupo tratado, de acordo com Wolfe foi, respectivamente: N1=12, P1=5, P2=3, DY=0; e N1=11, P1=6, P2=3, DY=0, respectivamente antes e depois da terapia hormonal de baixa dose, sem diferenças estatísticas. Um padrão similar foi também observado no grupo controle. Não houveram mudanças significativas na densidade mamária de acordo com a classificação BI-RADS nos dois grupos.

Conclusão: A terapia hormonal de baixa dose com norgestimato não foi associada com aumento de DM após 12 meses de tratamento, ratificando literatura corrente. Há necessidade de melhores tecnologias para avaliar a DM e confirmar a estabilidade do epitélio mamário com diferentes tipos de terapia hormonal de baixa dose.

Palavras-chave: Mamografia. Densidade Mamária. Terapia Hormonal de Baixa Dose. Norgestimato.

ABSTRACT

Objetives: To assess the effects between non-treatment (placebo group) and a low dosage estrogen-progestin regimen with norgestimate on changes in mammographic breast density (BD) in postmenopausal women after 12 months of hormone therapy.

Methods: A prospective study was performed with 40 postmenopausal patients from Materno-Infantil University Hospital (São Luís, Maranhão), divided into two groups: treated (n=20) using 1 mg of beta-estradiol (E₂) and 1mg of E₂ + 90mcg norgestimate (NMG); and control (placebo). One-hundred sixty mammograms were done before and after a 12-month period of hormone therapy and BD between the two exams in each group was compared. BD was measured by two qualitative methods (Wolfe and Breast Image Reporting and Data System – BI-RADS classification) by two different observers. Data were analysed using Epi-Info program, with statistical significance of 5%. Interobserver variability from mammograms was considered low in both classifications, as well as there were a high percentage of agreement between the two methods. T-student test was used for means and Fisher test for binomial variables.

Results: Both groups were considered homogeneous. Body mass index (BMI) did not change during the study period in both groups. Mammographic breast density's classification according to Wolfe was respectively in treated and placebo groups, N1=12, P1=5, P2=3, DY=0; and N1=11, P1=6, P2=3, DY=0, before and after low dose hormone therapy, with no significant differences. A similar pattern was observed at placebo group using Wolfe classification. There were no significant changes in BD according to BI-RADS category in both groups.

Conclusion: Low dosage hormone therapy with norgestimate was not associated with increased BD after 12 months of treatment, supporting current literature. Further studies using devices with better technology in analyzing BD are needed to confirm a stability of breast epithelium with different types of low dosage hormone therapy.

Keywords: Mammography. Breast density. Low-Dose Hormone Therapy. Norgestimate.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
1.1 Câncer de Mama – Aspectos Epidemiológicos	12
1.2 1.1 Hormônios, Densidade Mamográfica e Câncer de Mama	14
1.3 Densidade Mamográfica e Risco de Câncer de Mama	17
2. OBJETIVOS	20
2.1 Geral	20
2.2 Específicos.....	20
3 METODOLOGIA	21
3.1. Tipo de Estudo	21
3.2 Local e período	21
3.3 Amostra	21
3.4 Instrumento de coleta de dados	23
3.5 Análise e tabulação dos dados	23
3.6 Aspectos éticos	23
4. RESULTADOS	24
5. DISCUSSÃO	30
6. CONCLUSÕES	35
REFERÊNCIAS	35
APÊNDICE A	40
ANEXO A	42

1 INTRODUÇÃO

1.2 Câncer de mama - aspectos epidemiológicos

Com a implantação e a implementação dos programas de rastreamento para o câncer de mama, sua incidência vem apresentando um crescimento contínuo na última década, o que pode ser resultado de mudanças sócio-demográficas, maior acessibilidade aos serviços de saúde, além do avanço técnico científico contemporâneo. É o segundo tipo de câncer mais freqüente no mundo e o primeiro entre as mulheres. Mais da metade dos casos novos ocorre em países desenvolvidos (INCA, 2005).

Comparando-se a incidência e a mortalidade do câncer de mama em mulheres nos anos de 2006 e 2007 nos EUA, observa-se um declínio. Em 2006, foram contabilizados 210.64 novos casos com 41.034 mortes, representando 31% dos cânceres, ou seja, 1 em cada 3 cânceres femininos. Em 2007, estima-se que a incidência será de 178.480 mil novos casos com 40.460 mortes, representando 26%, ou seja, 1 em cada 4 cânceres (ACS, 2006, 2007).

A estimativa para o Brasil, em 2006 foi de 48.930 casos novos, com risco de 53/100 mil mulheres/ano. Na região Sudeste, é mais incidente com um risco estimado de 71/100 mil. Excetuando os tumores de pele não melanoma, é o mais freqüente nas regiões Sul (69/100.000), Centro-Oeste (38/100.000) e Nordeste (27/100.000), sendo precedido somente pelo câncer de colo uterino na região Norte (15/100.000) (INCA, 2005).

Seu prognóstico é relativamente bom se diagnosticado nos estádios iniciais, sua sobrevida média geral cumulativa após cinco anos varia de 53 a 74% nos países desenvolvidos e de 49 a 51% nos países em desenvolvimento. Na população mundial, a sobrevida média após cinco anos é de 61% (INCA, 2005).

Dentre os fatores de risco, destaca-se o cromossomial (XX). Para cada 100 mulheres acometidas há 1,08 homens com câncer de mama. Os riscos relativos para o desenvolvimento do câncer de mama variam de acordo com o fator de risco, como classificado pela American Cancer Society (ACS) em 2005, demonstrados no quadro a seguir (Quadro 1).

Quadro 1 – Risco relativo dos fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama

Risco relativo (RR)	Fatores de Risco
Acima de 4,0	Sexo cromossomial Idade (acima da 6ª década) Mutações genéticas no BRCA1 e ou BRCA2 Dois ou mais parentes de 1º grau com câncer de mama História pregressa pessoal de câncer de mama Mamas densas
Entre 2,1 e 4,0	Parentes de 1º grau com câncer de mama Diagnóstico histopatológico de hiperplasia atípica mamária Alta dose de radiação torácica Densidade óssea elevada na pós-menopausa
Entre 1,1 e 2,0	Gravidez a termo após os 30 anos Menarca antes dos 11 anos Menopausa após os 55 anos Nuligesta Lactação ausente Uso de contraceptivos orais Terapia hormonal recente por longo tempo Obesidade na pós-menopausa História pessoal de câncer endometrial, de ovário ou cólon Consumo de álcool Estatura alta Nível sócio-econômico alto Origem Judaica

Fonte: *Breast Cancer Facts & Figure, 2005 – 2006. (ACS, 2005)*

Dentre os fatores de maior associação (RR acima de quatro) com o desenvolvimento do câncer de mama, o único onde uma intervenção médica pode alterar promovendo um agravamento ou minimizando é a densidade mamográfica. Os demais fatores de risco são até o presente, independentes de intervenções “*oneself*”, como também não são passíveis de manipulação diante dos recursos técnico-científicos disponíveis na atualidade.

Diante do exposto, fica evidente que dentre esses fatores apontados como de maior risco é a densidade mamográfica aquele onde a atuação médica pode minimizar o risco de desenvolvimento do câncer de mama.

1.3 Hormônios, densidade mamográfica e câncer de mama

Durante o climatério ocorre uma diminuição da atividade folicular ovariana, resultando em um declínio contínuo na produção de estradiol pelos ovários. Nos tecidos e órgãos que sofrem ação deste hormônio, ocorre uma diminuição gradativa de sua atividade proliferativa. Nas mamas instala-se um processo de substituição do tecido fibro-ducto-glandular pelo tecido adiposo (liposubstituição) e no sistema urogenital, surge atrofia, que são processos progressivos cuja velocidade de instalação varia de pessoa a pessoa.

A liposubstituição não acontece de maneira uniforme em todas as mulheres, nem tampouco em todos os quadrantes de uma mesma mama, podendo ser avaliada pelo exame mamográfico. Mulheres na pós-menopausa, com a mesma idade, sob o mesmo efeito hormonal, podem apresentar densidades mamográficas diferentes (STOMPER, 1996).

A mamografia é o exame mais simples e eficaz para a detecção precoce do câncer de mama, às vezes, detectando-o anos antes de seu diagnóstico clínico (ACS, 2005).

A sensibilidade ou precisão diagnóstica da mamografia varia na dependência de diversos fatores, destacando-se a densidade mamográfica, que está diretamente relacionada com a idade cronológica da mulher e, por conseguinte, da composição da mama, que apresenta uma quantidade variável de tecidos: adiposo, conjuntivo e glandular.

A densidade mamográfica aumenta proporcionalmente com a quantidade de tecido fibroglandular em atividade, que é um efeito do estímulo hormonal proveniente da função ovariana. Nas mulheres jovens há predomínio de tecido fibro-ducto-glandular, que radiologicamente é expresso por densidade mamográfica elevada.

A partir dos 35 anos de idade este tecido vai sendo progressivamente substituído por tecido gorduroso permitindo um contraste visual radiológico que favorece o melhor rastreamento de alterações mamárias, ou seja, uma melhor sensibilidade do exame mamográfico (STOMPER, 1996).

Com o climatério surgem os sintomas desagradáveis associados à baixa hormonal que prejudicam a qualidade de vida da mulher, fazendo com que muitas nesta fase, procurem os

ginecologistas para tratarem destes sintomas, iniciando então, a primeira avaliação individual para a indicação ou não da terapia hormonal (TH).

A TH promove o alívio da sintomatologia (fogachos, insônia, labilidade emocional, hipotrofismo urogenital, etc.) e conservação da massa óssea. Pode ser utilizada em mulheres na peri ou pós-menopausa, selecionadas de acordo com sua individualidade, considerando sua eficácia e segurança. Consiste na administração de estrogênios associados ou não com progestagênios (TH combinada) e em, algumas situações, com androgênios (BRITO et al, 2001).

Os avanços da medicina contemporânea e as melhorias nas condições gerais de vida repercutiram no sentido de elevar a expectativa de vida ao nascer, resultando em um número maior de mulheres a ultrapassar a menopausa. De acordo com o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE, 2004) a população brasileira, vem se estabelecendo com um predomínio de adultos e idosos.

Em 2000 eram 1,8 milhões com mais de 80 anos e em 2050 poderão ser 13,7 milhões. Em 2000 a esperança de vida ao nascer (EVN) era de 70,4 anos, o diferencial entre os sexos foi de 7,6 anos, cabendo ao sexo masculino uma EVN de 66,71 anos, e ao feminino, 74,29 anos. No ano de 2010, a projeção da EVN é de 73,53 anos (77,37 para mulheres e 69,87 para homens), em 2050 o patamar será de 81,3 anos (IBGE, 2007).

Esses dados são de extrema importância, principalmente para os formuladores das políticas públicas, em especial no campo da saúde pública, para que reflitam a imperiosa necessidade em investir todos os tipos de recursos com vistas a proporcionar um amplo acesso às diversas modalidades de serviços promotores de saúde física e mental. Cuidar e atenuar os dissabores tornou-se uma necessidade imposta pelo padrão de vida alcançado com longevidade.

Sendo assim, tornou-se imprescindível tratar os sintomas existentes e, desta maneira, ajudar as mulheres para que esse período lhes seja o mais agradável possível, então a TH tornou-se uma opção valiosa para o alívio desta sintomatologia oferecendo uma qualidade de vida melhor.

Vários esquemas de TH já foram avaliados, quanto ao potencial evolutivo para o desenvolvimento de patologias cardiovasculares, cânceres e outras alterações destacando-se, entretanto, o risco aumentado para o desenvolvimento do câncer de mama (WHI, 2002; FERNANDES et al, 2005; BOYD et al, 2006).

O estudo *Women's Health Initiative* (WHI, 2002) contou com 16.608 mulheres entre 50 e 80 anos de idade, selecionadas entre os anos de 1993 e 1998. Planejado a princípio para

avaliar a prevenção primária de doença cardiovascular na pós-menopausa, interrompeu o seguimento (média 5,2 anos) nas usuárias de TH combinada por apresentarem um risco 26% maior para o desenvolvimento de câncer invasivo de mama, quando comparada com o grupo placebo. No entanto, nas mulheres histerectomizadas que usavam TH estrogênica, continuaram a pesquisa até completar 7 anos de seguimento, e em nenhum momento foi identificado nelas um risco aumentado de câncer de mama.

A média etária das pacientes na seleção para o estudo foi de 63,2 anos e, 66,6% tinham mais de 60 anos de idade, o que já limitaria a indicação da TH (FERNANDES et al, 2005).

Posteriormente, o estudo *Million Women Study* (MWS, 2003), com 1.084.110 mulheres entre 50 e 64 anos de idade, participantes de um programa de rastreamento mamográfico, observou e relacionou diferentes tipos de TH sobre a incidência e mortalidade por câncer de mama. Após 2,6 anos, o RR para câncer de mama nas não-usuárias foi de 1.00 (IC 95% = 0.96/1.04); nas usuárias de estrogênio foi de 1.30 (1.21/1.40); na TH combinada foi de 2,00 (1.88/2.12) e da tibolona foi de 1.45 (1.25/1.68). Seus resultados foram semelhantes ao WHI (2002), confirmando uma associação entre o uso de TH combinada com o aumento de risco na incidência (1.66 – 1.58/1.75) e mortalidade (1.22 – 1.00/1.48) por câncer de mama.

Importante ressaltar que todo resultado de pesquisa observacional, como o MWS (2003), é por princípio, adequado para testar hipóteses, devendo a seguir, ser testada com estudo prospectivo randomizado com pseudoplacebo controlado.

O diagnóstico do câncer de mama realizado no MWS (2003) ocorreu com 2,5 anos de seguimento. Certamente esses cânceres já existiam no início do período observacional, reforçando que a TH atua mais como promotora do crescimento do câncer de mama, do que iniciadora do processo. De fato, o que suporta esta assertiva é a não observação de maior risco de câncer de mama nas ex-usuárias de TH de baixa dose, e em contrapartida um risco maior naquelas que tiveram o diagnóstico de câncer de mama, após pouco tempo de uso da TH (FERNANDES et al, 2005).

É importante e fundamental que todo artigo científico, seja avaliado de maneira criteriosa antes de extrapolar seus resultados para outras amostras ou população, principalmente quando se identifica nos critérios de seleção, falhas de amostragem.

Admite-se que a individualização terapêutica, dose mínima, tempo reduzido são hoje rios indispensáveis na TH, o que reforça a indicação de uma TH de baixa dose, já que um dos princípios fundamentais que rege o tratamento farmacológico é a administração das mais

baixas doses possíveis de uma determinada substância para se alcançar o efeito terapêutico desejado (FERNANDES et al, 2005).

Alguns trabalhos, como o de Baeurug et al (1998), Utian et al (2001) e de Sturdee (2005) já apontam a TH de baixa dose como efetiva para alívio dos fogachos e da atrofia urogenital.

A TH ainda deve ser bastante investigada a fim de que cada vez mais se torne eficaz e segura, gerando menos riscos para as mulheres.

1.4 Densidade mamográfica e risco de câncer de mama

O primeiro a postular a associação entre câncer de mama e densidade mamográfica foi Wolfe em 1976. Baseado na proporção dos tecidos que compõem a mama, Wolfe classificou a densidade mamográfica em quatro padrões (Quadro 2).

Quadro 2 – Classificação Mamográfica de Wolfe

CATEGORIA	PADRÃO DE DENSIDADE MAMOGRÁFICA
N1 N = normal	Predominantemente adiposo composto quase inteiramente por gordura.
P1 P = proeminent	Fibro-ducto-glandular, com ductos proeminentes ocupando até um quarto (menor que 25%) do seu volume.
P2 P = proeminent	Fibro-ducto-glandular, com ductos proeminentes ocupando mais que um quarto (maior ou igual que 25%) do seu volume.
DY DY = dysplasia	Fibro-ducto-glandular ocupando quase toda a mama, com áreas densas nodulares.

Fonte: Wolfe (Am J Roentgenol., 1976)

Os padrões P2 e DY são os que apresentam maior densidade mamográfica e são considerados de alto risco para o desenvolvimento de câncer de mama.

O American College of Radiology (ACR), reuniu-se em 1992 e publicou a 1ª edição da classificação elaborada para padronizar os laudos mamográficos, conhecida como Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS). Em sua última revisão em 2003 (4ª edição), expressa a quantidade de densidade parenquimatosa com a sensibilidade do exame mamográfico, ressalta a importância da evolução diagnóstica das mamografias anteriores, na elaboração do laudo orientando, e no final, a conduta médica (COSTA; SOARES-PEREIRA, 2006).

Quanto à densidade foi classificada em mamas lipossustituídas (com menos de 25% de tecido fibro-ducto-glandular), parcialmente lipossustituídas (com 25 a 50% de tecido

fibro-ducto-glandular), heterogeneamente densas (com mais de 50 a 75% de tecido fibro-ducto-glandular) e extremamente densas (com mais de 75% de tecido fibro-ducto-glandular) (COSTA ; SOARES-PEREIRA, 2006).

Quadro 3 – Classificação Mamográfica – BI-RADS

CATEGORIA	DEFINIÇÃO	CONDUTA PRECONIZADA
0	Inconclusiva	Exames complementares
1	Parênquima normal	Controle habitual
2	Patologia benigna	Expectante ou tratamento
3	Provavelmente benigna	Controle em 6 meses
4	Provavelmente maligna	Biópsia
	4A	Baixa suspeita
	4B	Suspeita intermediária
	4C	Moderada suspeita
5	Sugestiva de malignidade	Biópsia imediata
6	Malignidade	Diagnóstico histopatológico

Fonte: Adaptado do American College of Radiology, 2003.

De acordo com a classificação BI-RADS (Quadro 3), a paciente incluída na categoria 1 e 2 possui 0,05% de risco para desenvolver câncer de mama e deve fazer um controle anual a partir dos 40 anos de idade. Na categoria 3 existe 2% de risco de ser câncer e facultada a intervenção diagnóstica ou novo exame 6 meses após (individualizando os casos). Caso não ocorra alteração após 24 ou 36 meses de seguimento, a paciente passa a ser classificada como BI-RADS categoria 2.

A categoria 4 representa uma anormalidade suspeita de malignidade maior que 20%, na qual a punção aspirativa para avaliação citopatológica ou histopatológica da região suspeita ou a realização de biópsia cirúrgica, devem ser consideradas. Esta categoria é subdividida em 4A (suspeita leve), 4B (suspeita moderada) e 4C (suspeita forte, sem lesão típica de câncer). A categoria 5 é altamente sugestiva de malignidade com 95% de possibilidade, é um achado típico de câncer de mama, sendo a biópsia a conduta preconizada. A categoria 6 é apropriada quando o achado mamográfico já apresenta a conclusão prévia de câncer por biópsia histopatológica.

Na mamografia há duas densidades: gordurosa, que expressa a quantidade de tecido adiposo, e água, que representa a quantidade de tecidos conjuntivo e glandular. A imagem radiológica da mama resulta da superposição desses tecidos, sendo a gordura hipertransparente de maneira parcial ou total, resultando em imagem com pouca ou nenhuma densidade. Enquanto a densidade da água (tecido conjuntivo e glandular) é hipotransparente, resultando em imagem com densidade de moderada a acentuada (STOMPER, 1996).

Quando na mamografia há predomínio do tecido fibro-ducto-glandular (ou seja, pouco tecido gorduroso) a imagem mamográfica caracteriza-se por uma densidade mamográfica predominante, ou seja, hipotransparente. Aquelas onde há predomínio do tecido gorduroso (ou seja, pouco tecido fibro-ducto-glandular), radiologicamente a densidade mamográfica é mínima, isto é, hipertransparente. O padrão mamográfico denso, além de diminuir a sensibilidade e a especificidade do exame, provoca retardo no diagnóstico do câncer de mama e é considerado de risco para o seu desenvolvimento (GREENDALE et al, 1999; VAN GILS, 1999; DAY; WARREN, 2000; CHLEBOWSKI et al, 2003; ACS, 2005; BOYD et al, 2006, 2007; MARCHESONI et al, 2006).

Como rastreamento considerando-se custos e benefícios, é a mamografia o exame de escolha. Sua sensibilidade está principalmente relacionada com a idade da paciente, apresentando taxas de 54 a 58% em mulheres abaixo de 40 anos e de 81 a 94% naquelas acima dos 50 anos (ACS, 2005).

De acordo com o Projeto Diretrizes promovido pelo Conselho Federal de Medicina (CFM) e Associação Médica Brasileira (AMB) e desenvolvido pela Sociedade Brasileira de Mastologia (SBM) e Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO), a triagem mamográfica deve ser realizada anualmente a partir dos 40 anos de idade, entre os 50 e 69 anos, em intervalos não superiores a dois anos, sendo que a partir dos 70 anos sua realização deverá obedecer a fatores clínicos como perspectiva de vida e ou risco familiar, conduta esta também preconizada pelo Instituto Nacional de Câncer (INCA, 2006).

Apesar do desenvolvimento nas últimas duas décadas de tecnologias que permitiram uma sensibilidade maior no diagnóstico das lesões mamárias pré-clínicas, como a mamografia de alta resolução, a mamografia digital, a ultra-sonografia com transdutores multifrequenciais que variam de 7,5 a 13,5 MHz, e a ressonância nuclear magnética, ainda não há nenhum método de rastreamento com sensibilidade e especificidade próximos de 100% para o câncer de mama (ARAÚJO et al. 2004).

Vários estudos tais como GREENDALE et al, 1999, CURRAN & WAGSTAFF, 2002, CHLEBOWSKI et al 2003, FIGUEIRA et al 2003, GELFAND et al 2003, ARAÚJO et

al 2004, SIQUEIRA et al 2004, CLAPAUCH et al 2005, JUNKERMANN et al 2005, MARCHESONI et al 2006, BOYD et al 2006 e 2007 demonstraram, por meio dos exames mamográficos, associação positiva entre TH e densidade mamográfica.

Em função da preocupação constante em prolongar o bem estar feminino, minimizar os efeitos deletérios da pós-menopausa quanto às conseqüências da baixa de esteróides sexuais na esfera bio-psico-social, minimizando os potenciais riscos inerentes à utilização da TH, particularmente com o maior risco para o desenvolvimento de câncer de mama e eventos cardiovasculares, terapias hormonais com concentrações “mínimas” têm sido propostas com tais finalidades. Portanto, por ser tema de permanente busca pela melhor terapia, e na escassez de estudos sobre a utilização de estradiol com norgestimato, considerado TH de baixa dose, planejou-se esta pesquisa, para identificar se seus efeitos na glândula mamária interferem aumentando a densidade mamográfica, diminuindo assim a sensibilidade da mamografia para detecção precoce do câncer de mama.

2. OBJETIVOS

2.1. Geral

- Comparar as alterações da densidade mamográfica entre as pacientes usuárias e não usuárias de TH de baixa dose por 12 meses.

2.2. Específicos

- Identificar variáveis associadas com as pacientes que apresentarem aumento da densidade mamográfica.

3. METODOLOGIA

Tipo de estudo

Realizou-se estudo analítico do tipo coorte prospectivo.

Local e período

A amostra foi proveniente do Ambulatório de Ginecologia do Hospital Universitário (HU) Materno Infantil da Universidade Federal do Maranhão (UFMA), a partir de janeiro de 2005, por 12 meses.

Amostra

Foram selecionadas consecutivamente, mulheres na pós-menopausa que apresentavam como critérios de inclusão a indicação de TH combinada estro-progestativa em função das seguintes queixas: fogachos, sudorese, associada com insônia ou desconforto urogenital pela presença de atrofia.

Foram excluídas aquelas com menopausa cirúrgica, menopausa precoce (antes dos 40 anos), histerectomizadas, tabagistas, com antecedentes de hepatopatias, endocrinopatias, eventos tromboembólicos, doenças cardiovasculares tais como acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio, hipertensão arterial sistêmica descompensada entre outras), usuárias de qualquer medicação hormonal nos últimos 12 meses, antecedentes familiares de 1º grau para câncer de mama, ovário e endométrio.

Aquelas que concordaram em utilizar a TH constituíram o Grupo A (com hormônio) e aquelas que não a aceitaram, integraram o Grupo B (controle). A princípio foram selecionadas um total de 62 pacientes, 22 destas foram excluídas por abandono (6) e as demais (16) por manifestarem comorbidades tais como hipotireoidismo, mastalgia, dislipidemias, diabetes ou lúpus eritematoso sistêmico e artrite reumatóide. No final de 12 meses de seguimento permaneceram 40 pacientes, 20 em cada grupo.

No início do seguimento todas foram submetidas a exames laboratoriais, colpocitologia oncótica, ultra-sonografia transvaginal e mamografia simples bilateral. A

normalidade destes exames permitiu a inclusão das mesmas no estudo. Esta normalidade foi assim considerada:

- Colpocitologia Oncótica: células dentro dos limites de normalidade ou compatíveis com alterações celulares benignas (INCA, 2006);
- Mamografia: Classificadas com o sistema BI-RADS em categoria I (parênquima mamário normal) ou categoria II (parênquima normal com alteração tipicamente benigna) (COSTA; SOARES-PEREIRA, 2006) e por Wolfe (1976) para análise de densidade mamográfica.
- Ultra-Sonografia Transvaginal: anexos dentro dos limites de normalidade e espessura endometrial com o “cut off” de 5 mm para o normal avaliada por um único radiologista para evitar a variabilidade interobservador (EVERETT et al, 2003; SIT et al, 2004).

As integrantes do Grupo A, receberam TH combinada de baixa dose, 01 comprimido por dia sem interrupção por 12 meses seguidos. Cada embalagem continha 30 comprimidos, 15 com 1mg de estradiol (E2) e 15 com 1mg de E2 mais 90mcg de norgestimato (NMG). Os comprimidos estavam distribuídos na cartela, com esquema 3 X 3.

No final do seguimento dois médicos radiologistas avaliaram as mamografias das 40 pacientes, comparando a mamografia antes (MA) e depois (MD) de 12 meses, desconhecendo a que grupo a paciente em questão pertencia. Para tal, as mamografias foram numeradas de 1MA/1MD sucessivamente até finalizar a 40MA/40MD. O controle desta identificação ficou sob guarda, tendo acesso a ele somente os pesquisadores responsáveis pelo projeto para consulta após o seu término, evitando-se assim uma tendenciosidade na análise dos resultados.

As mamografias foram realizadas no setor de Radiologia do Hospital Universitário Materno-Infantil, nas incidências médio lateral oblíqua e crânio-caudal. Foram categorizadas de acordo com a classificação proposta por Wolfe (1976) e o sistema BI-RADS (COSTA SOARES-PEREIRA, 2006). No final de 12 meses de seguimento a densidade foi classificada de acordo com a sua evolução em: aumentada, quando ocorreu um aumento na densidade mamográfica, diminuída quando ocorreu uma redução e inalterada quando a densidade permaneceu a mesma. Também foram agrupadas em mamas densas (categorias P2 e DY) e não densas (categorias N1 e P1).

Instrumento de coleta de dados

Utilizou-se uma ficha protocolo (Apêndice A) para registro dos dados das seguintes variáveis: idade, cor da pele, ocupação, estado civil, escolaridade, idade à menarca, número de gestações, número de paridades, idade à menopausa, duração da menopausa, peso e altura.

Também foram registrados os resultados dos seguintes exames: clínico ginecológico, com aferição de altura e peso para cálculo do índice de massa corpórea (IMC) expresso em Kg/m², colpocitologia oncótica, mamografia simples bilateral, ultra-sonografia transvaginal, glicemia em jejum, hemograma e lipidograma. Esses exames foram realizados antes (T0) e até 15 dias após o término de 12 meses de seguimento (T1).

Análise e tabulação de dados

Os dados foram tabulados e submetidos à análise estatística utilizando o programa Epi-Info, versão 3.2.2. Os valores foram apresentados em números inteiros e relativos, médias e desvio-padrão. O teste t de Student foi usado para comparar as médias. O teste qui-quadrado (χ^2) para verificar associações entre as variáveis, porém quando indicado, foi usado o teste exato de Fischer. Todos os testes foram feitos considerando um $p < 0,05$ (5%).

Para avaliar a intensidade da concordância entre os achados radiológicos (classificação de Wolfe e BI-RADS) realizados pelos dois observadores utilizou-se o teste de Kappa, que é baseado no número de respostas concordantes, além do que seria esperado tão somente pelo acaso. O valor do Kappa encontrado foi de 0,811, com intervalo de confiança de 95% [1-0,564]. Este Kappa é considerado uma concordância quase perfeita (LANDIS & KOCH, 1977).

Aspectos éticos

Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão sob o nº 320/2004 (Anexo A).

4. RESULTADOS

Verificou-se no Grupo A (com hormônio) e Grupo B (controle), maior frequência de mulheres casadas com 14 (70%) e 17 (85%) respectivamente. Em relação à ocupação principal, às atividades domésticas em suas residências apareceram com igual frequência (8/40%) nos dois grupos. Quanto à escolaridade predominaram aquelas com ensino fundamental completo no Grupo A (7/35%) e superior completo no Grupo B (6/30%). (Tabela 1).

Tabela 1 - Distribuição quanto ao estado civil, ocupação e escolaridade de mulheres na pós-menopausa usuárias ou não de terapia hormonal de baixa dose, no período de 2005 a 2006. São Luís – MA.

VARIÁVEIS	GRUPO A (n = 20) (f / %)	GRUPO B (n = 20) (f / %)
ESTADO CIVIL		
Casada	14 / 70	17 / 85
Solteira	3 / 15	3 / 15
Divorciada	2 / 10	0 / 0
Viúva	1 / 5	0 / 0
OCUPAÇÃO		
Do lar	8 / 40	8 / 40
Outras	12 / 60	12 / 60
ESCOLARIDADE		
Fundamental completo	7 / 35	4 / 20
Fundamental incompleto	3 / 15	3 / 15
Médio completo	6 / 30	4 / 20
Médio incompleto	2 / 10	3 / 15
Superior completo	2 / 10	6 / 30

Grupo A: com hormônio; Grupo B: controle.

Em relação à cor da pele e número de gestações, observou-se maior frequência no Grupo A de não brancas (15/75%), uma ou duas gestações e três ou quatro gestações com igual ocorrência (7/35%) e um ou dois nascimentos (partos) (10/50%), respectivamente. Já no Grupo B houve uma equivalência da cor da pele (brancas e não brancas) com 50% (10), e número de gestações, entre aquelas que tiveram 1 ou 2 filhos e 3 ou 4 filhos, com 7 (35%), respectivamente. Em relação à paridade houve predomínio de 1 a 2 filhos nos Grupos A e B 50% (10) e 45% (9), respectivamente. (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição quanto à cor da pele, número de gestações e paridade de mulheres na pós-menopausa usuárias ou não de terapia hormonal de baixa dose, no período de 2005 a 2006. São Luís – MA.

VARIÁVEIS	GRUPOS A (n = 20) (f / %)	GRUPOS B (n = 20) (f / %)	p
COR DA PELE			
Não Branca	15 / 75	10 / 50	0,09
Branca	5 / 25	10 / 50	
Nº. DE GESTAÇÕES			
Nenhuma	1 / 5	3 / 15	
1 – 2	8 / 40	7 / 35	0,77
3 – 4	8 / 40	7 / 35	
≥ 5	3 / 15	3 / 15	
PARIDADE			
Zero	2 / 10	3 / 15	
1 – 2	10 / 50	9 / 45	
3 – 4	5 / 25	5 / 25	0,97
≥ 5	3 / 15	3 / 15	

Grupo A: com hormônio; Grupo B: controle

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os Grupos A e B, quanto à idade ($49,05 \pm 7,53$ e $52,10 \pm 4,59$), idade à menarca ($12,35 \pm 1,46$ e $12,25 \pm 1,71$), duração do menacme ($33,15 \pm 5,46$ e $34,90 \pm 2,90$), idade à menopausa ($45,50 \pm 5,06$ e $47,15 \pm 2,66$) e duração da menopausa ($3,55 \pm 3,35$ e $5,45 \pm 4,12$), ou seja, os grupos foram homogêneos em relação a estas variáveis (Tabela 3).

Tabela 3 - Comparação quanto idade, idade à menarca, tempo do menacme, idade à menopausa e duração da menopausa de mulheres na pós-menopausa usuárias ou não de terapia hormonal de baixa dose, no período de 2005 a 2006. São Luís – MA.

VARIÁVEIS (em anos)	GRUPO A (n = 20)	GRUPO B (n = 20)	p*	t**
	X	X		
Idade	49,05 ± 7,53	52,10 ± 4,59	0,13	1,55
Idade à menarca	12,35 ± 1,46	12,25 ± 1,71	0,84	0,20
Duração do menacme	33,15 ± 5,46	34,90 ± 2,90	0,21	1,26
Idade à Menopausa	45,50 ± 5,06	47,15 ± 2,66	0,20	1,29
Duração da menopausa	3,55 ± 3,35	5,45 ± 4,12	0,12	1,60

X = média; Grupo A: com hormônio; Grupo B: controle p>0,05 e t (teste de Student) > 2,02.

Ambos os grupos se apresentaram homogêneos no início (T0) e no final do seguimento (T1), quanto aos resultados do lipidograma e da glicemia de jejum.

O índice de massa corporal (IMC) apresentou discreta variação no Grupo A (0,51 ± 1,30) em relação ao Grupo B (-0,07 ± 0,93), porém sem valor estatisticamente significante (Tabela 4).

Tabela 4 - Distribuição quanto ao índice de massa corporal (IMC) antes (T0) e após o seguimento de 12 meses (T1) em mulheres na pós-menopausa usuárias ou não de terapia hormonal de baixa dose, no período de 2005 a 2006. São Luís – MA.

GRUPOS	IMC (kg/m ²) em MÉDIA (X)		VARIAÇÃO	t
	T0	T1		
A (n=20)	24,51 ± 4,25	25,02 ± 2,50	0,51 ± 1,30	1,65
B (n=20)	25,11 ± 2,30	25,04 ± 2,10	-0,07 ± 0,93	

Grupo A: com hormônios; Grupo B: controle; t (teste de Student) >2,04.

A Tabela 5 mostra a distribuição das pacientes nos seus respectivos grupos quanto à classificação de BI-RADS no início (T0) e após o seguimento de 12 meses (T1). Após este período não ocorreu mudança de classificação na maioria das pacientes do Grupo A, permanecendo 95% (19) na categoria 1, enquanto que no Grupo B predominou a mudança de

categoria, caracterizada por um aumento na frequência da categoria 1, de 75% (16) para 90% (18) e na categoria 2 de uma diminuição de 20% (4) para 10% (2). Essas diferenças não foram estatisticamente significativas.

Tabela 5 - Distribuição das pacientes quanto à classificação de BI-RADS antes (T0) e após o seguimento de 12 meses (T1) em mulheres na pós-menopausa usuárias ou não de terapia hormonal de baixa dose, no período de 2005 a 2006. São Luís – MA.

BI-RADS	GRUPOS em T0			GRUPOS em T1		
	A (n = 20) (f / %)	B (n = 20) (f / %)	<i>p</i> *	A (n = 20) (f / %)	B (n = 20) (f / %)	<i>p</i>
1.1.1 Categoria I	19 / 95	16 / 75	0,17	19 / 95	18 / 90	0,50
1.1.2 Categoria II	1 / 5	4 / 20		1 / 5	2 / 10	

Grupo A: com hormônio; Grupo B: controle

Quanto à evolução da categoria na classificação de BI-RADS após os 12 meses de seguimento, houve predomínio das pacientes que permaneceram na mesma categoria, ou seja, inalteradas com 90% (18) no Grupo A e 80% (16) no Grupo B. Em nenhuma delas foi observado o aparecimento das demais categorias (0, III, IV e V). Apenas uma paciente em cada grupo passou da categoria I para II. A regressão da categoria, ou seja, de II para I (diminuição), foi observada em uma paciente do Grupo A e em três do Grupo B (Tabela 6).

Tabela 6 - Distribuição de acordo com a evolução da categoria BI-RADS após o período de seguimento de 12 meses (T1) em mulheres na pós-menopausa usuárias ou não de terapia hormonal de baixa dose, no período de 2005 a 2006. São Luís – MA.

Evolução da Categoria BI-RADS	Grupo A (n = 20) (f%)	Grupo B (n = 20) (f%)	<i>p</i> *
Aumentada	1 / 5	1 / 5	
Diminuída	1 / 5	3 / 15	0,57
Inalterada	18 / 90	16 / 80	

Grupo A: com hormônio; Grupo B: controle

Quanto a classificação de Wolfe (1976) no início (T0) e no final do seguimento (T1), a Tabela 7 demonstra que tanto no início como no final, as pacientes do Grupo A, predominaram na categoria N1, com uma pequena redução de 5%, de 60% (12) para 55%

(11), não alterando a maior frequência nesta categoria. No Grupo B houve predomínio da categoria P1, com um pequeno aumento de 10%, representado por 40% (8) em T0 e 50% (10) em T1.

Tabela 7 - Distribuição quanto à classificação de Wolfe antes (T0) e após o seguimento de 12 meses (T1) em mulheres na pós-menopausa usuárias ou não de terapia hormonal de baixa dose, no período de 2005 a 2006. São Luís – MA.

CLASSIFICAÇÃO DE WOLFE	GRUPOS em T0			GRUPOS em T1		
	A (n = 20) (f / %)	B (n = 20) (f / %)	<i>p</i> *	A (n = 20) (f / %)	B (n = 20) (f / %)	<i>p</i>
1.1.3 N1	12 / 60	5 / 25		11 / 55	6 / 30	
1.1.5 P1	5 / 25	8 / 40	0,13	6 / 30	10 / 50	1.1.4 0,27
1.1.6 P2	3 / 15	6 / 30		3 / 15	4 / 20	
1.1.7 DY	0 / 0	1 / 5		0 / 0	0 / 0	

Grupo A: com hormônio; Grupo B: controle

Agrupando as categorias de Wolfe (1976) em mamas não densas (N1 e P1) e mamas densas (P2 e DY), os valores encontrados antes (T0) e após o seguimento de 12 meses (T1) não demonstraram ser estatisticamente significativos. (Tabela 8).

Tabela 8 - Distribuição quanto à classificação de Wolfe em mamas não densas e densas, antes (T0) e após o seguimento de 12 meses (T1) em mulheres na pós-menopausa usuárias ou não de terapia hormonal de baixa dose, no período de 2005 a 2006. São Luís – MA.

CLASSIFICAÇÃO DE WOLFE	GRUPOS em T0			GRUPOS em T1		
	A (n = 20) (f / %)	B (n = 20) (f / %)	<i>p</i> *	A (n = 20) (f / %)	B (n = 20) (f / %)	<i>p</i>
1.1.8 Não densas 1.1.9 (N1 e P1)	17 / 85	13 / 65	0,14	17 / 85	16 / 80	1.1.10 0,50
1.1.11 Densas 1.1.12 (P2 e DY)	3 / 15	7 / 35		3 / 15	4 / 20	

Grupo A: com hormônio; Grupo B: controle; p < 0,05.

Na Tabela 9, observou-se após os 12 meses de seguimento, que as pacientes dos Grupos A e B permaneceram com as densidades mamográficas predominantemente inalteradas, com 55% (11) e 60% (12), respectivamente.

O aumento desta densidade ocorreu em 25% (5) no Grupo A e 20% (4) no Grupo B, totalizando 9 (22,5%) pacientes, diferença estatisticamente não significativa entre as categorias aumentada, diminuída e inalterada (Tabela 9).

Tabela 9 - Distribuição de acordo com a alteração da densidade mamográfica após o seguimento de 12 meses (T1) em mulheres na pós-menopausa usuárias ou não de terapia hormonal de baixa dose, no período de 2005 a 2006. São Luís – MA.

DENSIDADE MAMOGRÁFICA	GRUPO A (n = 20) (f / %)	GRUPO B (n =20) (f / %)	p	TOTAL (f/ %)
1.1.13 Aumentada	5 / 25	4 / 20		9 / 22,5
1.1.14 Diminuída	4 / 20	4 / 20	0,92	8 / 20
1.1.15 Inalterada	11 / 55	12 / 60		23 / 57,5

Grupo A: com hormônio; Grupo B: controle: p<0,05.

Naquelas pacientes onde a densidade mamográfica ficou aumentada (9/22,5%), observou-se que dentre as variáveis analisadas somente a idade à menarca mostrou uma variação significativa ($p < 0,05$), com 7 (7/9- 77,8%) mulheres assim distribuídas, no Grupo A uma maior frequência aos 12 anos de idade com 60% (3) e no Grupo B aos 11 anos de idade com 100% (4). (Tabela 10)

Tabela 10 - Distribuição de acordo com a idade à menarca após o seguimento de 12 meses (T1) em mulheres na pós-menopausa usuárias ou não de terapia hormonal de baixa dose que tiveram aumento da densidade mamográfica, no período de 2005 a 2006. São Luís – MA.

Idade à menarca (anos)	GRUPO A (n= 5) (f / %)	GRUPO B (n=4) (f / %)	p*
11	0 / 5	4 / 100	
12	3 / 60	0 / 0	
13	1 / 20	0 / 0	0,02
14	1 / 20	0 / 0	

Grupo A: com hormônio; Grupo B: controle

5. DISCUSSÃO

Com a possibilidade da longevidade, muitas mulheres estão vivenciando os efeitos clínicos do hipoestrogenismo, o que tem aumentado a indicação da TH na peri ou pós-menopausa para minimizar esses efeitos. Isto fomenta ampla discussão sobre esta terapia e suas prováveis repercussões sobre o desenvolvimento do câncer de mama (BOYD et al., 2007). Após os estudos WHI (2002) e o MWS (2003), a administração da TH ganhou uma maior relevância, tanto no meio científico como na mídia, pois seus resultados demonstraram um aumento no risco de câncer de mama nas usuárias de TH convencional.

A questão ainda não respondida é se a TH na pós – menopausa inicia o crescimento de novos cânceres de mama ou se promove uma maior detecção de tumores já existentes?

Sabe-se que a TH convencional ou dose plena ao aumentar a densidade mamográfica prejudica a sensibilidade deste método para o rastreamento das alterações mamárias, ademais, ela está incluída na atualidade, no grupo de fatores de maior risco (RR acima de 4,0) para o desenvolvimento do câncer de mama (ACS, 2005).

Esse e outros fatores tem motivado o desenvolvimento de terapias hormonais com doses menores com o interesse em não alterar a densidade mamográfica, não interferindo, portanto, na capacidade rastreadora da mamografia, o que seria um fator limitante do exame (FERNANDES et al, 2005).

Com esta preocupação realizou-se este estudo utilizando uma TH combinada de baixa dose em mulheres com indicação para TH e assim, avaliar seus efeitos na densidade mamográfica.

Nos grupos selecionados (A e B), observou-se uma homogeneidade entre as variáveis: estado civil, ocupação, escolaridade, cor da pele, número de gestações, paridade, idade, idade à menarca, duração do menacme, idade à menopausa, duração da menopausa e índice de massa corporal (IMC).

Em relação à escolaridade, prevaleceu no Grupo A (com hormônio) aquelas com ensino fundamental completo e no Grupo B (controle) o superior completo. Esse resultado sugere que as mulheres do grupo controle, de maior escolaridade, expressaram uma maior resistência ao uso da TH combinada, provavelmente resultado da preocupação criada na mídia com os resultados do estudo WHI (2002), que demonstraram que a TH combinada aumentava o risco de câncer invasivo de mama.

As características das usuárias e não usuárias de TH no presente estudo são divergentes às descritas na literatura mundial, pois além de habitualmente serem desenvolvidas com mulheres residentes na Europa e América do Norte com realidade sócio-cultural e econômica distintas, ressalta-se que a amostra aqui representada, foi proveniente de um continente diferente e de um mesmo local, onde o medicamento foi disponibilizado de forma gratuita. Estes fatores não limitaram o acesso à TH, ou seja, a renda não se tornou um discriminador para as usuárias de TH.

Fournier et al (2005) realizaram uma coorte prospectiva, na França, com aplicação de questionários iniciando a seleção em 1990 com uma média de seguimento de 5,8 anos. Observaram que das 54.584 mulheres pós-menopáusicas acompanhadas, as usuárias de TH combinada (n=29.420) apresentaram uma escolaridade maior que as não usuárias (n=25.128), característica também similar àquelas observadas nos estudos WHI (2002) e MWS (2003).

No Brasil, Aranha et al (2004) observaram que algumas características sócio-econômicas são indicativas para distinguir usuárias e não usuárias da TH. Em sua análise, as não-usuárias apresentam menor escolaridade e renda familiar, idade mais avançada, menor frequência de brancas e maiores índices de massa corporal. Tais características podem ser explicadas da seguinte maneira: o custo relativamente alto da TH e a sua não distribuição gratuita facultam o seu uso a mulheres mais providas economicamente, o que invariavelmente associa-se com maior frequência em mulheres brancas.

Outro aspecto, é que os sintomas típicos da fase inicial da menopausa, como fogachos, sudorese e atrofia urogenital, são menos intensos naquelas com sobrepeso (IMC acima de 30), visto apresentarem uma quantidade maior de tecido celular subcutâneo, sabidamente um reservatório fisiológico de estrona, hormônio que minimiza a intensidade dos fogachos, sudorese e atrofia urogenital.

Quanto ao IMC no final de 12 meses de TH, a discreta variação apresentada no Grupo A, quando comparado ao Grupo B, apesar de não expressar uma diferença estatisticamente significativa, provavelmente ocorreu pela maior retenção hídrica proporcionada pelo componente gestacional da TH no Grupo A, resultado similar aos de Aranha et al (2004).

Este pequeno aumento ponderal pode ocasionar um desconforto importante em algumas mulheres. Apresentar uma variação ponderal para mais de até 1.800 gramas ($0,51 \pm 1,30$), em vez de perder ou apresentar um aumento de até 937 gramas ($-0,07 \pm 0,93$), pode influenciar sobremaneira na vida e na auto-estima da mulher, principalmente se ela já estava com sobrepeso no início da TH.

Uma limitação desta pesquisa é que os hábitos alimentares e de atividade física não foram investigados, portanto, não há como sugerir se o uso de TH de baixa dose facilitou ou não, o ganho ponderal.

Delibasi et al (2006), ao estudarem 287 pacientes distribuídas em grupos de usuárias e não usuárias de TH observaram que nas usuárias pode causar leve aumento da gordura corporal pela diminuição da massa magra e alteração de distribuição da gordura corporal, sem haver alterações significativas no IMC.

Rozemberg (2001), Curram e Wagstaff (2002); Ylikorkala et al (2002), Gelfand et al (2003), ao utilizarem a mesma TH de baixa dose adotada nesta pesquisa, sugerem ser este esquema uma ótima opção de TH. Rozemberg (2001) identificou em suas usuárias um alívio nos sintomas vasomotores, sangramentos uterinos aceitáveis, ausência de hiperplasia endometrial, efeitos benéficos sobre os lipídeos e excelente tolerabilidade.

Curram e Wagstaff (2002) acrescentaram que além de ser um terapia eficiente para alívio dos sintomas climatéricos e de boa tolerabilidade, atuam diminuindo a perda óssea.

Gelfand et al (2003) aplicaram o questionário de Kupperman para mensuração do alívio da sintomatologia menopausal e outro para avaliar a qualidade de vida (Menopause Quality of Life-Intervention questionnaire). Concluíram que esta terapia realmente melhora a qualidade de vida sendo bem tolerada entre suas usuárias.

Foi verificado nesta pesquisa que no início do seguimento a maioria das pacientes do Grupo A e do Grupo B, apresentaram mamas adiposas (N1 e P1 – não densas) com 85% (17) e 65% (13), respectivamente. No Grupo B, 35% (7) apresentaram mamas densas (P2 e DY), ou seja, consideradas de alto risco para o desenvolvimento de câncer de mama, por dificultarem o diagnóstico precoce das alterações mamográficas pela maior densidade e ou pela cinética lobular aumentada, pela presença de maior quantidade de tecido fibro-ducto-

alveolar (VAN GILS, 1999; CHLEBOWSKI et al, 2003; ACS, 2005; MARCHESONI et al, 2006; BOYD et al, 2006 e 2007).

Na classificação de BI-RADS e de Wolfe, no Grupo A não foram observadas mudanças que expressassem um aumento de risco para o desenvolvimento do câncer de mama, pois a maioria das pacientes permaneceu na categoria 1 (BI-RADS) com 95% (19) e na de Wolfe na categoria de mamas não densas (N1 ou P1) com 85% (17).

No Grupo B ocorreram alterações nas classificações mamográficas. Na BI-RADS, a categoria 1 que tinha 75% (16) de pacientes passou para 90% (18); na categoria 2, de 20% (4) passou para 10% (2). Na classificação de Wolfe, na categoria de mamas não densas (N1 e P1), passou de 65% (13) para 80% (16). Essas alterações podem biologicamente serem explicadas, plausivelmente pelo processo de lipossustituição que no Grupo B (sem hormônio) não foi interrompida.

O aumento da densidade mamográfica ocorreu em 9 pacientes, 5 (25%) no Grupo A e 4 (20%) no Grupo B, respectivamente, diferença esta estatisticamente não significativa. Esta baixa frequência registrada pode ser atribuída pela utilização de TH de baixa dose, diferente dos valores encontrados nas demais pesquisas que estão sob terapia de dose plena ou convencional.

Nestas 9 (22,5%) pacientes, não foram observadas nenhuma associação significativa com faixa etária, idade à menopausa, duração do menacme, duração da menopausa, IMC e a classificação de BI-RADS, exceção para a idade à menarca ($p < 5\%$).

Greendale et al (1999), demonstram após a média de 3 anos de seguimento, utilizando 3 esquemas de TH convencional, observaram que o maior aumento na densidade mamográfica, ocorreu no primeiro ano de terapia estro-progestativa.

Figueira et al (2003) encontraram uma associação positiva da densidade mamográfica com idade, IMC e paridade. A multiparidade, o aumento da idade e do IMC (exceto em mulheres com menos de 25 anos) estavam associados com padrão mamográfico não denso e a nuliparidade (em mulheres abaixo dos 55 anos), pouca idade e diminuição do IMC com padrão mamográfico denso.

Da mesma maneira, Siqueira et al (2004) encontraram uma relação positiva com a idade, IMC e paridade e ainda com tempo de menopausa, esta última inversamente proporcional, ou seja, quanto maior o tempo de menopausa menor a densidade mamográfica.

Araújo et al (2004) não encontraram associação direta entre a densidade mamográfica e idade à menarca.

Junkermann et al (2005) comparando os efeitos de dois tipos de TH sobre os padrões mamográficos, observaram que o grupo com TH contínua de baixa dose, com 1 mg de 17 β -E2 e 0,5 mg de acetato de noretisterona (NETA) e o outro seqüencial com 0,625 mg de estrógenos eqüinos conjugados (EEC) e 5 mg de acetato de medroxiprogesterona (AMP), ambos com 233 mulheres, apresentaram após nove meses de TH seqüencial, resultados semelhantes, ou seja, aumento de 30% na densidade mamográfica nos dois esquemas.

A ressalva para esta pesquisa é o intervalo de observação que foi inferior a 12 meses, período mínimo preconizado para a realização da mamografia de rastreamento (ACS, 2005; INCA, 2006).

Já com resultados diferentes, Christodoulakos et al (2006) avaliaram três grupos com diferentes terapias por 12 meses. O Grupo 1 com TH com 1mg de E2 + 0,5 mg de NETA, Grupo 2 com 0,625mg de EEC + 5mg de AMP e o último Grupo 3 com 2mg de E2 + 1mg de NETA.

Após 12 meses, o aumento da densidade mamográfica foi observado nos três grupos, 31,8% no Grupo 1, 13,2% no Grupo 2 e 12,2% no Grupo 3. A diferença do Grupo 1 para os demais grupos foi significativa ($p < 0,05$), mostrando que concentrações menores de E2 modificam a influência da TH sobre a mama.

Os dados obtidos nesta pesquisa após os 12 meses de seguimento com TH de baixa dose, demonstraram que ambos os grupos apresentaram mudanças na densidade mamográfica, com valores muito próximos, Grupo A com 25% (5) e B com 20% (4), diferença estatisticamente não significativa.

A Sociedade Internacional de Menopausa (IMS), em fevereiro de 2007, publicou uma declaração de um Consenso promovido pela mesma, sobre a utilização da TH no climatério, recomendando doses mais baixas do que as usadas até então e destacando a necessidade de pesquisas adicionais com esquemas, vias de administração, baixas doses e ultra baixas doses. Ressalta ainda que, em relação ao aumento da densidade mamográfica observada com a terapia estro-progestativa, informa que pode impedir a interpretação diagnóstica das mamografias (Pines et al, 2007).

A valorização deste estudo está pautada nos resultados encontrados em cada mulher, individualmente, levando-se em consideração a sintomatologia manifestada e o impacto sobre a melhoria da sua qualidade de vida respaldado nos princípios fundamentais norteadores do tratamento com fármacos.

Assim sendo, estes resultados dão substrato básico para novas pesquisas clínicas demonstrando a importância de prosseguir, pesquisando doses menores conforme o Consenso da IMS, tentando com isso, reduzir não apenas os possíveis efeitos adversos, como não prejudicar ou retardar o diagnóstico do câncer de mama.

Sendo as mulheres climatéricas, figuras principais deste cenário, suscitam importantes decisões no âmbito científico e social, principalmente na perspectiva da TH quando indicada, requerendo a necessidade de políticas de saúde específicas, respeitando os princípios da Bioética (autonomia, beneficência, não maleficência e justiça).

6. CONCLUSÕES

O presente achado sugere que:

- A terapia hormonal de baixa dose, utilizando 1 mg de estradiol e 1 mg de estradiol com 90 mcg de norgestimato por 12 meses, não aumentou a densidade mamográfica de maneira significativa quando comparada com as não usuárias de terapia hormonal (controle);
- Nas pacientes em que se verificou aumento da densidade mamográfica após 12 meses de seguimento, dentre as variáveis estudadas no presente estudo, a idade à menarca foi a única variável, que esteve associada de maneira inversamente proporcional e significativa com a densidade mamográfica.

REFERÊNCIAS

AMERICAN CANCER SOCIETY (ACS). **Breast Cancer Facts & Figure, 2005 – 2006**. Disponível em: <http://www.cancer.org/downloads/stt/caff2005BrF.pdf>. Acesso em: 23 jun. 2007.

_____. **Statistics for 2006-Breast Cancer Facts & Figure, 2006**. Disponível em: http://www.cancer.org/docroot/stt/stt_o.asp Acesso em: 23 jun. 2007.

_____. **Statistics for 2007-Breast Cancer Facts & Figure, 2007**. Disponível em: http://www.cancer.org/docroot/stt/stt_o.asp Acesso em: 23 jun. 2007.

ARANHA, R. N.; FAERSTEIN, E.; AZEVEDO, G. M.; WERNECK, G.; LOPES, C. S. Análise de correspondência para avaliação do perfil de mulheres na pós-menopausa e o uso da terapia de reposição hormonal. **Cad. Saúde Pública**, 20(1):100-108, 2004.

ARAÚJO, H.R ; COSTA, L.O.B.F ; MIRANDA, N.M.M ; COLARES, M C.R. Densidade mamográfica em mulheres climatéricas e uso de terapia de reposição hormonal. **Rev. Bras Ginecol Obstet.**, 26 (7): 563-71, 2004.

BAERUG, V; WINGE, T.; NORDLAND, G.; FABER-SWENSSON, E.; HELDAS, K.; NORLING, B.; LARSEN, S; ARCE, J. C. Do combinations of 1 mg estradiol and low doses of NETA effectively control menopausal symptoms? **Climateric**, 1: 219-28, 1998.

BOYD N.F ; MARTIN, L.J; SUN, L; GUO, H; CHIARELLI, A.; HISLOP, G; YAFFE, M; MINKIN, S. Mammographic density as a surrogate marker for the effects of hormone therapy on risk off breast. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.**, 15(5): 961-6, 2006.

BOYD, N.F.; GUO, H.; MARTIN, L.J.; SUN, L.; STONE, J.; FISHELL, E., JONG, R.A.; HISLOP, G.; CHIARELLI, A.; MINKIN, S.; YAFFE, M.J. Mammography Density and the Risk and Detection of Breast Cancer. **N Engl J Med.**; 356:227-236, 2007
BRITO, L.M.O, CHEIN, M.B.C. ; BRITO, L.G.O.; MAGALHÃES, J.D.S.; SAMPAIO, A.L.O. Um estudo sobre as pacientes climatéricas atendidas no Hospital Universitário Materno-Infantil. **Rev. Bras Obst.**, v. 23, supl. 2001.

CHLEBOWSKI, R. T. HENDRIX,S.L; LANGER, R.D; STEFANICK, M.L;GASS, M; LANE, D; RODABOUGH, R.J; GILLIGAN, M.A; CYR, M.G; THOMSON, C.A; KHANDEKAR, J; PETROVITCH, H; McTIERNAN A. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. **JAMA**, 289 (24):3243-53. 2003.

CHRISTODOULAKOS, G. E.; LAMBRINOUDAKI, I.V; VOURTSI, A.D.; VIACHOU, S; CREATSA, M.; PANOULIS, K.P; BOTSIS, D. The effect of low dose hormone therapy on mammographic breast density. **Maturitas**, 54 (1):.78-85. 2006.

CLAPAUCH, R; ATAYDE, A; MEIRELLES, R.M.R; WEIS, R.V; PARDINI, D.P; LEAO, L.M.C.S.M; MARINHEIRO,L.P.F. Terapia hormonal da menopausa: posicionamento do Departamento de Endocrinologia Feminina e Andrologia da SBEM em 2004. **Arq Brás Endocrinol Metab.**, 49(3): 449-50. 2005.

COSTA, M. M.; SOARES – PEREIRA, P. M. Lesões não palpáveis da mama. In: BOFF, R.A.; WISINTAINER, F. **Mastologia moderna**. Rio Grande do Sul:.Mesa Redonda, 2006.

CURRAN, M. P.; WAGSTAFF, A. J. Spotlight on estradiol and norgestimatato as hormone replacement therapy in postmenopausal women. **Treat Endocrinol.**, 1(2):127-9. 2002.

DAY, N.; WARREN, R. Mammography screening and mammographic patterns. **Breast Cancer Res.**, 2(4):247-251. 2000.

DELIBASI, T.; BERKER, D.; AYDIN, Y; PINAR, T; OZBEK, M. Effects of combined female sex hormone replacement therapy on body fat percentage and distribution. **Adv Ther**, 23(2): 263-73. 2006.

EVERETT, E; TAMINI, H; GREEER, B; SWISSHER, E; PALEY, P; MANDEL,; GOFF, B. The effect of body mass index on clinical/pathologic features, surgical, morbidity, and outcome in patients with endometrial cancer. **Gynecol Oncol.**, 90.150-7. 2003.

FERNANDES, C.E; SEPHAN, C.; NASSER, E.J.; FERREIRA, J.A.S; MELO, N.R; PEIXOTO, S. Síndrome do climatério: como diagnosticar e tratar. **Rev. Bras. Med.**, p. 50-61. Edição especial, 2005.

FIGUEIRA, R.N.M ; SANTOS, A.I.; CAMARGO, H.A.K. Fatores que influenciam o padrão radiológico de densidade das mamas. **Radiol Bras**, 36(5):287-292. 2003.

FOURNIER, A; BERRINO, F; RIBOLI, E; AVENEL, V; CLAVEL-CHAPELON, F. Risco de câncer de mama associado a diferentes tipos de terapia de reposição hormonal na coorte E3N-EPIC. **Int J. Cancer**: 114, 448-454, 2005.

GELFAND, M.M; MOREAU, M; AYOTTE, N.J; HILDITCH, J.R; WONG, B.A; LAU CY. Clinical assessment and quality of life of postmenopausal women treated with new intermittent progestogen combination hormone replacement therapy: a placebo-controlled study. **Menopause**, 10(1):29-36. 2003.

GREENDALE, G.A.; REBOUSSIN, B.A.; SIE, A.; SINGH, H.R.; OLSON, L.K.; GATEWOOD, O.; BASSET, L.W.; WASILAUSKAS, C.; BUSH, T.; BARRET-CONNOR, E. Effects of estrogen and estrogen-progestin on mammographic parenchymal density. **Ann Intern Med**, 130(4): (Part 1) 262-269. 1999.

PINES, A; STURDEE, D.W.; BIRKHÄUSER, M.H.; SCHNEIDER, H.P.G.; GAMBACCIANI, M.; PANAY, N. IMS Updated Recommendations on postmenopausal hormone therapy. **Climateric**, 10(3):181-94. 2007.

IBGE. Projeção da população do Brasil por sexo e idade para o período de 1980-2050: revisão 2004. Rio de Janeiro: IBGE. Disponível em:

<<http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/estimativa2005/metodologia.pdf>>.
Acesso em: 21 jan. 2007.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER (INCA). Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. **Estimativa 2006**: incidência de câncer no Brasil.. Rio de Janeiro: INCA, 2005. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2006/versaofinal.pdf>>. Acesso em: 12 nov. 2006.

_____. **Parâmetros técnicos para programação de ações de detecção precoce do câncer de mama**: recomendações para Instituto Nacional de Câncer, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2006. Disponível em: <http://www.inca.gov.br/inca/Arquivos/publicacoes/Parametrotexto.pdf>. Acesso em: 12 nov. 2006.

JUNKERMANN, H; HOLST, T.V; LANG, E; RAKOV, V. Influence of different HRT regimens on mammographic density. **Maturitas**, 50(2):105-10. 2005.

LANDIS, J.R; KOCH, G. The measurement of observer agreement for categorical data. **Biometrics**, 33:159-174. 1977.

MARCHESONI, D; DRIUL,L; LANNI, A; FABINI, G; DELLA MARTINI, M; ZUIANI, C; BAZZOCCHI, M. Postmenopausal hormone therapy and mammographic breast density. **Maturitas**, 53(1): 59-64. 2006.

MACHADO, R.B.; LAKRYC, E.M.; HAIDAR, M. TRH em doses baixas por via oral: efeitos da associação combinada contínua de 17-beta estradiol com acetato de noretisterona. **Femina** 29(9):619-26. 2001

MILLION WOMEN STUDY COLLABORATORS (MWS). Breast Cancer and Hormone Replacement Therapy in the Million Women Study. **Lancet**, 362: 419-27. 2003.

ROZENBERG, S. Clinical evidence supporting the rationale for constant oestrogen, intermittent progestogen hormone replacement therapy. **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.**, 94(1): 86-91. 2001.

SICKLES, E. A; OMINSKY, S.H; SOLLITTO, R.A; GALVIN, H.B; MONTICCILOLO, D.L. Medical audit of a rapid-throughput mammography screening practice: methodology and results of 27114 examinations. **Radiology**, 175:323-7. 1990.

SIQUEIRA, R. F. C. B. ; BEZERRA SÁ, D.S.; AARÃO NETO, M.P.; CABELLO, C.; CONDE, D.M.; PAIVA, L.H.S.C.; FONSECHI-CARVA, G.A. Fatores associados à densidade mamográfica de mulheres na pós-menopausa. **Rev. Bras Ginecol Obstet.**, 26(1):45-52. 2004.

STOMPER, P.C. Analysis of parenchymal density on mammograms in 1353 women 25-79 years old. **AJR Am J Roentgenol.**, 167:1261-5, 1996.

STURDEE, D.W. New developments in HRT: low-dose therapy. **Obstet Gynaecol**, 7:40-43. 2005

SURVEILLANCE, EPIDEMIOLOGY, AND END RESULTS (SEER) – Stat Fact Sheets. Cancer of the Breast SEER Incidence. USA: National Cancer Institute, 2005. Disponível em: <<http://www.seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>>. Acesso em: 18 nov. 2006.

WHI. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the women's health initiative randomized controlled trial. **JAMA**, 3(288):321-33. 2002.

UTIAN, W.H.; SHOUPE, D.; BACHMANN, G.; PINKERTON, J.V.; PICKAR, J.H. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. **Fertil Steril**, 75:1065-79, 2001.

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

WOLFE, J. N. Breast patterns as an index of risk for developing breast cancer. **Am J Roentgenol.**, 126:1130-7. 1976.

YLIKORKKALA, O; WAHISTROM, T.; CAUBEL, P.; LANE, R. Intermittent progestin administration as part of hormone replacement therapy: long-term comparison between estradiol 1mg combined with intermittent norgestimate and estradiol 2mg combined with constant norethisterone acetate. **Acta Obstet Gynecol Scand.**, 81:654-60. 2002.

APÊNDICE A – FICHA PROTOCOLO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE MESTRADO ACADÊMICO
MATERNO-INFANTIL

Título da Pesquisa: Densidade mamográfica em mulheres na pós-menopausa usuárias de terapia hormonal de baixa dose.

Número da ficha (NFICHA): _____ GRUPO A () GRUPO B ()

Data da 1ª consulta (DATACONS): _____/_____/_____

IDENTIFICAÇÃO

Nome da paciente: _____

Idade: _____ Data nascimento: _____/_____/_____

Endereço: _____

Telefone: _____

Cor: Branca () Não Branca () Ocupação: Do Lar () Outras ()

Estado Civil: Casada () Solteira () Divorciada () Viúva () Outros () _____

Escolaridade: Analfabeta () Fundamental incompleto () Fundamental completo ()

Médio incompleto () Médio completo () Superior completo ()

ANTECEDENTES PESSOAIS E TOCO-GINECOLOGICOS:

Menarca: ____ anos Gesta: _____ Para: _____ Abortos: _____

Idade à Menopausa: _____ Duração da Menopausa _____

CRITÉRIOS PARA EXCLUSÃO: História anterior de:

() hepatopatias () endocrinopatias (tireóide, diabetes)

() eventos tromboembólicos () usou medicação hormonal nos últimos 12 meses

() antecedentes familiares de 1º grau p/ CA de mama, ovário ou endométrio.

TEMPO ZERO (T0)

Peso: _____ Kg Altura: _____ m IMC (kg/m²): _____

Espessura endometrial (mm): _____ Data: ____/____/____

Mamografia: _____ Data: ____/____/____

Colpocitologia oncótica: _____ Data ____/____/____

Colesterol total (COLT): _____ Data: ____/____/____

HDL (HDL): _____ Data: ____/____/____

LDL (LDL): _____ Data: ____/____/____

Triglicerídeos (TGL): _____ Data: ____/____/____

Glicemia em jejum: _____ Data: ____/____/____

Observações: _____

TEMPO 1 (T1)

Peso: _____ Kg Altura: _____ m IMC (kg/m²): _____

Espessura endometrial (mm): _____ Data: ____/____/____

Mamografia: _____ Data: ____/____/____

Colesterol total (COLT): _____ Data: ____/____/____

HDL (HDL): _____ Data: ____/____/____

LDL (LDL): _____ Data: ____/____/____

Triglicerídeos (TGL): _____ Data: ____/____/____

Glicemia em jejum: _____ Data: ____/____/____

Observações: _____

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

PARECER CONSUBSTANCIADO

Pesquisador(a): Luciane Maria Oliveira Brito

Registro CEP: 320/04

Processo nº. 33104-1344/2004

Instituição: Hospital Universitário Unidade Materno Infantil

Grupo: III

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão analisou o processo de número 33104-1344/2004, referente ao projeto de pesquisa: “Aspectos mamográficos em pacientes climatéricas submetidas à terapia hormonal de baixa dose”, tendo como pesquisadora responsável a Profª. Luciane Maria Oliveira Brito.

A avaliação ocorreu na sessão do dia 20.12.04.

Tem por objetivos: “estudar os aspectos mamográficos em pacientes climatéricas usuárias de TH de baixa dose; caracterizar a população quanto aos aspectos sócio-econômicos, biológicos e culturais; analisar aspectos de densidade mamária antes e após o uso de TH”.

Assim, mediante a importância social e científica, a sua aplicabilidade e conformidade com os requisitos éticos, somos de parecer **FAVORÁVEL** à realização do projeto.

Solicita-se à pesquisadora o envio a este CEP, de relatório final.

São Luís, 20 de dezembro de 2004.

Prof. Dr. Raimundo Antonio da Silva
Coordenador do CEP-HUUFMA

Comitê de Ética em Pesquisa
do Hospital Universitário da UFMA
aprovado em reunião de:

20/12/04.

Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão
Rua Barão de Itapary, 227 Centro C.E.P. 65. 020-070 São Luís – Maranhão Tel: (98) 219-1223
E-mail huufma@huufma.br