



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO  
CENTRO DE CIÊNCIAS HUMANAS E NATURAIS  
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS

DIEGO DO PRADO VENTORIM

# Estudo epidemiológico sobre densidade mamográfica e sua possível influência no risco de câncer de mama

VITÓRIA

2015

DIEGO DO PRADO VENTORIM

# Estudo epidemiológico sobre densidade mamográfica e sua possível influência no risco de câncer de mama

Monografia apresentada ao Departamento de Ciências Biológicas do Centro de Ciências Humanas e Naturais da Universidade Federal do Espírito Santo como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas.

Orientador: Prof. Dr. Iúri Drumond Louro

VITÓRIA

2015

**DIEGO DO PRADO VENTORIM**

# Estudo epidemiológico sobre densidade mamográfica e sua possível influência no risco de câncer de mama

Monografia apresentada ao Departamento de Ciências Biológicas do Centro de Ciências Humanas e Naturais da Universidade Federal do Espírito Santo como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas.

Aprovada em 23 de novembro de 2015.

## **COMISSÃO EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Iúri Drumond Louro  
Universidade Federal do Espírito Santo  
Orientador

---

Ma. Elaine Stur  
Universidade Federal do Espírito Santo

---

Ma. Lidiane Pignaton Agostini  
Universidade Federal do Espírito Santo

*“The moment that you own it, you better never let it go.”*

*Lose Yourself - Eminem*

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço à minha família em geral que sempre me deu todo apoio, tanto na escolha do curso como também na escolha da área de atuação

Agradeço à minha mãe, Giovana, por ser esta pessoa guerreira que não desiste nunca e detentora de uma imensa singularidade, sempre me dando diversos conselhos, não só para com a faculdade e estágio, mas também, para com a vida. Agradeço também por sempre abrir meus olhos, mostrando como verdadeiramente são as pessoas e nunca ser ingênuo para com nada. Finalmente, agradeço por ser você, a minha mãe, pois, apesar de nossas muitas opiniões contrárias, sei que sem você eu não saberia nem 1/4 do que eu sei do mundo, hoje.

Agradeço à meu pai, Luciano, por ser este homem trabalhador, conseguindo fazer tudo ao mesmo tempo, dar aula, cuidar da casa, fazer comida e sempre conseguir arrumar tempo para andar no calçadão e ir à praia!! Hehe. Você me ensina a fazer tudo, por sua causa eu não tenho mais esse problema de ligar para alguém e falar em público! (tenho um pouco ainda). Agradeço por todos os conselhos que você e minha mãe sempre me deram e pelo total apoio em tudo que faço, pelos esporros também, porque sabemos que filhos precisam de limite e puxões de orelha (vê-se, meus irmãos)

Agradeço a Pedro e Vinicius, meu queridos irmãos mais novos, por todas as brincadeiras quando nossos bonecos estavam quebrados, por todos os vídeo games quebrados e por todas as brincadeiras de lutinhas que sempre acabavam com alguém chorando heheh. Quando novo, falava que queria ser filho único, mas hoje no auge dos meus quase 22 anos, sei que a vida foi e sempre será muito melhor sabendo que pude, posso e sempre poderei contar com vocês.

Voltando ao meu presente trabalho, agradeço imensamente às meninas do Núcleo de Genética Humana e Molecular da UFES, Fernanda, Jéssica, Lyvia, Lidiane, Elaine, Raquel dentre muitas outras que já passaram pelo laboratório. Fernanda e Jéssica sempre dispostas a me ajudar com tudo, Lyvia foi a primeira pessoa que acompanhei no laboratório, sempre se mostrando super dedicada a tudo que faz, o que me animava e anima bastante. Raquel sempre tirando qualquer dúvida minha, mesmo que não seja nada sobre estágio. Elaine e Lidiane, de fato, minhas mentoras em praticamente toda minha graduação, sem elas certamente eu não seria

o que sou hoje. Sempre me corrigindo quando fazia algo errado, me ensinando o certo (a mexer no Word hehe) e também sempre me elogiando quando eu superava suas expectativas, sou muito agradecido a vocês duas, obrigado!! Agradeço também ao meu orientador Iúri, por confiar em mim e me dar uma segunda chance no laboratório, sem você, nada disso seria possível!

Agradeço à meus colegas de sala por todo incentivo, por me ajudarem a passar nas matérias quando necessário também hehe. Um agradecimento em especial para Matheus, Manu e João Felipe que fizeram parte de toda minha graduação e me ajudaram bastante, desde Sistemática até TCC 2. Sem vocês e sem muitos outros colegas de turma, minha graduação seria totalmente diferente!

Agradeço meu time de coração, Seleção Natural F.C. Agradeço à todos os integrantes por sempre estarem comigo na hora da alegria e na tristeza e por sempre me apoiarem em toda e qualquer decisão.

Agradeço à minha amada namorada por sempre me dar apoio em qualquer decisão, mesmo que difícil, por me ouvir, por me ensinar, por brigar comigo quando faço besteira, por me aceitar do jeito que sou (mesmo gordinho), pelo total companheirismo, mesmo nas horas mais difíceis e finalmente, por fazer parte da minha vida!

Ao final, mas não menos importante, agradeço a todos os professores que passaram pela minha vida! Desde Tia Elaine e Jaqueline, no ensino fundamental, até os que me dão aula atualmente. Todos me ensinaram algo, deixaram ensinamentos, tanto acadêmicas quanto pessoais. Todos fazem parte da minha formação como pessoa e como profissional! Obrigado!!

No mais, Agradeço a todos e deixo aqui o meu Muito Obrigado!!!!

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Análise de Dados referente a idade e IMC.....	19
Tabela 2: Distribuição das frequências e porcentagens da paridade, densidade, e impressão na população de análise.....	21
Tabela 3: Associação entre a densidade mamográfica e os principais fatores que influenciam na mesma.....	24



## RESUMO

A aparência radiográfica da mama feminina varia entre indivíduos devido a diferença na quantidade relativa de gordura, tecidos conjuntivo e epitelial. Alta densidade mamográfica tem sido associada com um aumento de 4 a 6 vezes no risco de câncer de mama, entretanto, ainda não é completamente claro o que essa densidade representa biologicamente. A sensibilidade de um mamograma para a detecção de um câncer também é reduzido em mulheres com mamas densas. A densidade mamográfica é inversamente proporcional à idade e, dentre mulheres com a mesma faixa etária, é menor naquelas que já pariram, que têm um índice de massa corporal maior, ou que estão na pós-menopausa. A densidade é maior em mulheres que fazem terapia de reposição hormonal. A composição do tecido mamário tem um forte componente genético, o que pode explicar sua alta variação. Assim, este trabalho objetivou realizar um levantamento epidemiológico para correlacionar possíveis fatores de risco e de proteção, como, IMC, idade, paridade, estado menopausal, classificação BI-RADS, uso hormonal, dentre outros, com o grau de densidade mamográfica. Para tanto, foram coletados dados de mamografias realizadas durante o ano de 2014 no serviço de radiologia do CDI Mulher/Vitória-ES. Os dados foram tabelados e analisados pelo software SPSS Statistics V. 21.0. Os resultados demonstraram que o IMC é uma das principais características que influenciam na composição do tecido mamário. Além disso, foi observado que mamas muito densas apresentam um maior número de lesões, comprovando a hipótese de que alta densidade mamográfica aumenta o risco do desenvolvimento de lesões. Foi observado também a relação diretamente proporcional dos fatores de proteção IMC > 25 e cirurgia nas mamas com a diminuição da densidade mamográfica, acarretando em uma mama mais adiposa, oferecendo menor risco à saúde da mulher.

**Palavras chave:** Densidade mamográfica; Câncer de mama; Mamografia; Fatores de risco; Fatores de proteção.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>9</b>
<b>1.1 Epidemiologia.....</b>	<b>9</b>
<b>1.2 Câncer de Mama.....</b>	<b>10</b>
<b>1.3 Densidade Mamográfica.....</b>	<b>13</b>
<b>2 MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>16</b>
<b>3 RESULTADOS.....</b>	<b>18</b>
<b>3.1 Análise Descritiva.....</b>	<b>18</b>
<b>3.2 Análise de Correlação.....</b>	<b>21</b>
<b>4 DISCUSSÃO.....</b>	<b>25</b>
<b>5 CONCLUSÃO.....</b>	<b>32</b>
<b>6 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>33</b>

# 1 INTRODUÇÃO

## *1.1 Epidemiologia*

Nos primórdios do homem moderno, há mais de dois mil anos, Hipócrates afirmou que existiam fatores ambientais que podiam influenciar na ocorrência de doenças, apresentando assim, a primeira ideia sobre epidemiologia (Waldman & Rosa, 1998). Atualmente, dentre as diversas definições, a mais aceita é a proposta por Last (1995) que apresenta a epidemiologia como sendo o estudo da distribuição de determinantes de estados relacionados à saúde em populações específicas e a aplicação deste estudo no controle das doenças.

De acordo com Waldman & Rosa (1998), a pesquisa epidemiológica é responsável pela produção de conhecimento sobre o processo saúde-doença, por intermédio do estudo da frequência e distribuição das doenças na população, com a identificação dos seus fatores determinantes e também, por meio da avaliação do impacto à saúde, expressão e curso da doença.

O método epidemiológico é, em linhas gerais, o método científico aplicado aos problemas de saúde das populações. Dentre os usos da epidemiologia, é possível citar como exemplos, a descrição do espectro clínico de doenças e sua história; identificação de fatores de risco e de grupos de indivíduos que possuem maior risco de apresentarem a doença (Waldman & Rosa 1998). Dentre os objetivos da epidemiologia, é possível citar a identificação do agente ou fatores relacionados à causa da patologia e a elucidação dos modos de transmissão. Além disso, auxilia a definir e determinar fatores contribuintes ao agravamento da enfermidade e identificar e explicar padrões de distribuição geográfica da doença, assim como estabelecer medidas preventivas. (Waldman & Rosa 1998).

De acordo com Rodrigues et al (2015) o diagnóstico em estágios avançados do câncer reduz drasticamente as chances de cura e é um dos fatores responsáveis pela alta taxa de mortalidade do câncer de mama. No mesmo estudo, os autores apontam que ações de prevenção ajudam a minimizar as despesas com saúde, além de melhorar a qualidade de vida

da população, pois, as consequências da alta incidência desta neoplasia podem atingir aspectos sociais e econômicos do país.

A utilização do estudo epidemiológico é de suma importância na prevenção e diagnóstico do câncer de mama, pois permite observar inúmeras características da doença, como por exemplo, população de risco, comportamento do câncer em diferentes etnias, distribuição geográfica, maiores ou menores taxas de mutação. Além de auxiliar na análise de fatores de risco, como IMC alto, ausência de paridade, utilização de terapia de reposição hormonal (TRH), dentre outros. (Borges et al., 2013).

## ***1.2 Câncer de mama***

De acordo com o National Center of Biotechnology Information (NCBI, 2015) define-se câncer como sendo uma doença na qual células anormais (malignas) sofrem mitoses descontroladas e invadem tecidos e órgãos, podendo se disseminar para o resto do corpo (metástase).

Por sua divisão desordenada, tais células tendem a ser agressivas e incontroláveis, determinando a formação de tumores (acúmulo de células cancerosas) ou neoplasias malignas. Em contrapartida, um tumor benigno é apenas uma massa de células que se multiplica vagarosamente, bem semelhante ao tipo celular que o originou e não possuem a capacidade de provocar metástase (Sociedade Beneficente Israelita Brasileira, 2015).

Segundo estudo publicado por Almeida et al (2005), os cânceres são classificados pelo tipo celular de origem. Aqueles que possuem início em tecidos epiteliais como pele ou mucosas, são denominados de carcinoma (responsável por 80% das mortes causadas pelo câncer). Quando tem início em tecidos conjuntivos como ossos, músculos ou cartilagens, denominam-se sarcoma. Os linfomas são originados nos linfócitos, células estas encontradas em todo o organismo, particularmente em glândulas linfáticas e no sangue. Dentre os demais tipos de cânceres, são conhecidas as leucemias (células da medula óssea); melanomas (células pigmentadas da pele); gliomas (células teciduais do sistema nervoso central), dentre outros. Outra característica que

difere os muitos tipos de cânceres são a velocidade de multiplicação das células e a capacidade de metástase.

Conforme a Organização Mundial da Saúde (OMS) (2015) foi estimada, para o ano de 2030, 27 milhões de casos incidentes de câncer, 17 milhões de mortes e 75 milhões de pessoas vivas, anualmente, com a doença.

Com base em informações do Instituto Nacional do Câncer (INCA), foram esperados para o ano de 2012, 1.67 milhões de novos casos de câncer de mama no mundo, o que representa 25% de todos os cânceres diagnosticados em mulheres. As taxas de incidência variam nas diferentes regiões do mundo, com as maiores na Europa, onde foram observados 96 casos a cada 100 mil mulheres e as menores taxas na África Central e na Ásia Oriental onde constataram 27 casos a cada 100 mil mulheres (INCA, 2015).

No Brasil, a última estimativa válida do INCA para os anos de 2014 – 2015 mostrou que são esperados 57.120 casos de câncer de mama, o que equivale a aproximadamente 56 casos a cada 100 mil mulheres. As frequências são distintas em cada região, haja visto, que o Brasil é um país continental e sua população é bastante miscigenada, acarretando em variações genéticas pelas diferentes etnias e variações de hábitos como tabagismo e etilismo por exemplo. Na região Sudeste a taxa de casos foi de 71,18 a cada 100 mil mulheres, muito semelhante ao Sul, com 70,98. Já no Centro-Oeste, a estimativa é de 51,3 casos de câncer de mama a cada 100 mil indivíduos, seguidos de Nordeste com 36,74 casos e Norte, com 21,29 ocorrências.

O câncer de mama pode ser notado através de vários sinais e sintomas. Conforme Silva & Ruil (2011), entre os principais sintomas estão nódulos nas mamas ou axilas e alterações da pele que recobre a mama, como abaulamentos ou retrações. O câncer de mama localiza-se principalmente nos quadrantes superiores externos e em geral as lesões são indolores e fixas, acompanhadas de alterações da pele quando em estágio avançado (Silva & Ruil, 2011).

De acordo com a Sociedade Brasileira de Mastologia (2015), o câncer de mama surge principalmente a partir dos ductos ou dos lóbulos da glândula mamária. Os tumores iniciais que ainda não infiltraram a membrana basal que separa os ductos e lóbulos dos tecidos adjacentes são denominados de carcinomas “*in situ*”. Já os tumores que infiltraram os tecidos mamários são denominados carcinomas invasivos. Os tumores invasivos podem infiltrar a pele e músculos como também podem se disseminar, levando à metástases através da circulação para os linfonodos, ossos, pulmões, cérebro, etc.

Dentre os inúmeros tipos de cânceres de mama excluindo os carcinomas ductais e lobulares (que são os mais observados), pode-se citar também alguns menos frequentes como: tipo medular, mucinoso, tubular e papilar, correspondendo juntos a menos de 10% de todos os casos. A Doença de Paget é um tipo raro de carcinoma “*in situ*” que se acredita iniciar nos ductos do mamilo.

Muitos fatores de risco para o desenvolvimento do câncer de mama são bem conhecidos, sendo os mais comuns, o envelhecimento, fatores relacionados à vida reprodutiva da mulher, história familiar de câncer de mama, consumo de álcool, gravidez, excesso de peso, sedentarismo, exposição à radiação ionizante e alta densidade do tecido mamário (razão entre o tecido fibroglandular e o tecido adiposo da mama) (Ministério da Saúde, 2014).

Um estudo feito por Beebe-Dimmer et al (2015) demonstrou que mulheres que possuíam história familiar de câncer de mama apresentavam 78% de chance a mais de desenvolverem a doença, em comparação às mulheres sem histórico familiar desta neoplasia.

Sabe-se também que existem fatores genéticos associados ao desenvolvimento do câncer de mama. Alteração de alguns genes como BRCA1, BRCA2, MTHFR, HER2, TP53 estão intrinsecamente ligados ao desenvolvimento da doença (Stafin et al., 2014). Mutações (sendo a principal a C677T) do gene da enzima metilenotetrahidrofolato redutase (MTHFR), responsável pela metabolização das homocisteínas, prejudicam o processo de metilação, síntese e reparo do DNA e está relacionada ao surgimento de metástases, com maiores chances de óbito, além de ser também relacionada ao comprometimento linfonodal (Stafin et al., 2014).

De acordo com Zucari et al (2008) o oncogene HER2 está relacionado ao controle fisiológico da divisão e diferenciação celular. Sua superexpressão ocorre através de mutações ou eventos epigenéticos, sendo um marcador de pior prognóstico para o câncer de mama, pois, com sua superexpressão há um maior nível de AKT-fosforilada ativada, o que pode suprimir a apoptose, promovendo resistência à várias drogas anticâncer.

Conforme Stafin et al (2014), as mutações no gene supressor tumoral TP53, que codifica a proteína p53, estão entre as mais relacionadas ao desenvolvimento da neoplasia mamária. Estão associados à recorrência precoce da doença e pior sobrevida, além de observar -se uma relação entre o aumento da proteína p53 e uma maior agressividade do tumor.

### ***1.3 Densidade Mamográfica***

Densidade mamográfica é obtida através da realização do mamograma e é definida como a proporção de tecido fibroglandular em relação ao tecido adiposo da mama (Hellmann et al., 2013) e está associada com a proliferação do estroma ou do epitélio (Guo et al., 2001). A área radiodensa é geralmente expressada como uma porcentagem, onde calcula-se a densidade mamográfica pela porcentagem de área da mama observada no mamograma que é dita radiodensa ou branca (Ursin & Qureshi, 2009). A gordura é radiograficamente luzente e aparece escura no mamograma, enquanto os tecidos epitelial e conjuntivo são radiograficamente densos e aparecem como luz – uma aparência que refere-se como “densidade mamográfica” (Boyd et al., 2002). A alta densidade em mais de 75% da mama tem sido associada com um aumento de 4 a 6 vezes no risco de câncer de mama, quando comparadas com mamas com menos de 5% de densidade (Hellmann et al., 2013).

Mulheres com grandes quantidades de gordura mamária têm menores riscos de desenvolverem o câncer de mama, independentemente da idade, estado de menopausa, histórico familiar desse tipo de câncer, e uso de terapia hormonal (Kerlikowske et al., 2013). Mamas com alta quantidade de gordura possibilitam aos radiologistas um fácil discernimento sobre a característica da lesão, devido às características da mesma não serem ocultadas pelo tecido fibroglandular, como ocorre em mamas mais densas. (Kerlikowske, 2013). A aparência radiográfica, ou padrão mamográfico, da mama feminina, varia entre indivíduos por causa das diferenças na quantidade relativa de gordura, tecidos conjuntivo e epitelial, e na diferença das características de atenuação de raio X nesses tecidos (Li et al., 2005).

Estudos mostraram que cerca de 16% dos casos de câncer de mama são atribuídos à mama densa e que estes tendem a ser mais agressivos (Manning et al., 2013). Apesar da densidade da mama ser um claro fator de risco para o câncer de mama, ainda não é completamente claro o que tal densidade representa biologicamente (Ursin et al., 2009). Guo et al. (2001) propuseram que os efeitos combinados da proliferação celular e danos no DNA de células em divisão por mutagênicos endógenos, constituem a base da associação entre mama densa e o risco de câncer de mama. Li et al. (2005) demonstraram que mamas mais densas estavam associadas ao aumento da fibrose com microcalcificação e hiperplasia epitelial.

Também já foram encontrados, nesses tecidos mamários, grandes quantidades do fator de crescimento IGF-I e da proteína regulatória da matriz estromal TIMP-3 (Guo et al., 2001).

O IGF-I é um fator mitogênico produzido pelo estroma mamário e também pelo fígado. Muitos componentes do sistema IGF, incluindo, IGF peptídeos, IGF proteínas construtoras e receptores, por meio dos quais os IGF's exercem sua ação mitótica, apresentam-se desregulados no câncer de mama (Rasmussem & Cullen, 1998). Guo et al (2001) após analisar mulheres na pré-menopausa, observou por imunocoloração, maiores áreas coradas (possuíam IGF-I) em tecidos mamários densos, em relação aos menos densos, evidenciando que tal composto pode estar relacionado ao risco de câncer de mama. Tradicionalmente a matriz estromal é vista como uma ultra-estrutura de moléculas capazes de fornecerem suporte para células e tecidos (Guo et al., 2001).

Além disso, independente da ação de mutagênicos, a densidade mamográfica também tem um forte componente genético, o que pode explicar uma grande porcentagem da sua variação (Ursin et al., 2009). Após o ajuste para idade, parto e estado de menopausa, um modelo genético aditivo explica aproximadamente 60% da variação residual (Li et al., 2005). Os genes responsáveis pela densidade mamográfica ainda não foram identificados, mas os responsáveis pela atividade proliferativa, manutenção e regulação do epitélio mamário, estroma e matriz extracelular e gordura parecem prováveis candidatos (Li et al., 2005). Existem evidências de que alguns dos genes envolvidos no metabolismo hormonal ou que os genes da insulina tenham alguma relação com esse processo (Ursin et al., 2009).

A densidade mamográfica é inversamente proporcional à idade e, dentre mulheres com a mesma idade, é menor naquelas que já pariram, que têm um índice de massa corporal maior, ou que estão na pós-menopausa (Li et al., 2005). Contudo, a densidade é maior em mulheres que fazem terapia de reposição hormonal (Couto et al., 2012).

De acordo com o estudo de Gerting et al. (1999) a paridade e menopausa estão associadas à redução da densidade mamográfica. O parto causa mudanças na morfologia da mama (por exemplo, número e estado de diferenciação das estruturas lobulares), na histologia e na bioquímica (Woolcott et al., 2012). Em relação à menopausa, Hellmann et al. (2013) observou em seu trabalho que há uma diminuição da densidade mamográfica durante a transição do estado pré-menopausa para o estado pós-menopausa.



Este estudo é relevante, pois, como foi explanado em parágrafos anteriores, a densidade mamográfica é um forte fator para o desenvolvimento do câncer de mama, entretanto, não sabe-se exatamente como a mesma atua na mama feminina. Assim, este trabalho objetivou correlacionar os diferentes graus de densidade mamográfica com dados como idade, paridade, IMC, estado menopausal, uso hormonal, dentre outros e ainda verificar como tais correlações podem influenciar no aparecimento de lesões de mamárias.

## 2 MATERIAIS E MÉTODOS

Para a realização deste projeto, foram coletados dados de mamografias no serviço de radiologia do Centro de Diagnóstico por Imagem-Mulher (CDI-Mulher/Vitória-ES), uma vez que esta instituição é referência em serviços de mamografia no Espírito Santo.

Os dados foram obtidos a partir de prontuários do ano de 2014. O levantamento ocorreu entre agosto de 2014 e junho de 2015. Foram coletadas informações como idade, paridade, peso, altura, uso de hormônio, densidade mamográfica, presença ou não de cirurgia antes do exame, se ocorrido, qual tipo de cirurgia, município onde reside, estado menopausal, profissão, exame específico que a paciente realizou (mamografia ou mamografia digital), histórico familiar, qual a queixa principal para a procura do exame mamográfico e classificação BI-RADS (impressão).

O resultado final do exame mamográfico é representado pela impressão, que é baseado na classificação BI-RADS (*Breast Image Reporting and Data System*). Esta classificação é dividida em categorias, sendo B1 e B2 as categorias certamente benignas. As demais, (B3, B4, B5 e B6) obedecem um nível crescente de malignidade. A categoria B6, que representa um achado certamente maligno, é utilizada quando uma mulher que já possui câncer, faz um outro exame de imagem, assim, o câncer não é contabilizado duas vezes, o que auxilia em análises estatística. A categoria B0 é dita incompleta, pois, são necessários outros exames ou comparações com exames prévios para concluir em qual BI RADS aquela mama se encaixa.

Há dois modelos diferentes de mamografia, a mamografia convencional e a mamografia digital. Os dois sistemas utilizam o raio-X para a produção da imagem mamária, assim como os dois necessitam da compressão da mama para obter uma boa imagem. A diferença está na forma de captação do raio-x, a convencional utiliza um filme para a visualização da imagem após a exposição da mama ao raio-X, enquanto a digital utiliza um detector que transforma o raio-X em sinal elétrico e transmite para um computador. O sistema digital possibilita a visualização da imagem em monitores de alta resolução e também possibilita o armazenamento da imagem em computadores.

É importante destacar que durante toda a coleta de dados, não houve nenhum contato com as pacientes e não foram coletados dados pessoais como nome, endereço e telefone.

Para armazenamento das informações, foi desenvolvido um banco de dados através do programa *Microsoft Access 2013*®. Para a análise descritiva, utilizou-se o programa IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Foram analisadas as frequências de todas as categorias listadas acima, com exceção da categoria “estado menopausal”.

Para identificar os fatores que estão associados com a densidade mamográfica, utilizou-se a análise de Regressão Logística Politômica. A magnitude da associação entre os fatores de risco e a ocorrência dos agravos, foi expressa em *odds ratio* (OR) e respectivos intervalos de confiança (IC95%). O processo de modelagem foi baseado em estratégia ordenada da seguinte forma: primeiro, selecionadas as variáveis que apresentaram valor de  $p < 0,20$  na análise univariada politômica, conforme critério sugerido por Hosmer & Lemeshow; posteriormente, realizada a análise multivariada empregando-se a técnica de Regressão Logística Politômica. Permaneceram no modelo ajustado apenas aquelas com valor de  $p < 0,05$ . A variável densidade foi adotada como o desfecho, categorizada em níveis (1, 2, 3, 4). O primeiro nível corresponde a uma mama predominantemente adiposa, ou seja, apresenta o menor nível de malignidade. O segundo nível corresponde a uma mama moderadamente densa, o terceiro à uma mama heretogênea/predominantemente densa e o quarto à uma mama extremamente densa. Os níveis de malignidade, com maiores chances de observação de lesões nas mamas, são decrescentes,  $4 > 3 > 2 > 1$ .

Este projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa conforme protocolo 002/09

### **3 RESULTADOS**

Foram levantadas 4158 prontuários mamográficos, independente do diagnóstico obtido, onde foram analisados dados como IMC, idade, profissão, município onde a paciente reside, tipo específico de mamografia (mamografia ou mamografia digital), realização de cirurgias prévias ao exame mamográfico, reposição hormonal, histórico familiar, queixa principal, densidade mamográfica e classificação BI-RADS. Foram utilizadas tais informações, pois, as mesmas estavam presentes no prontuário e, claramente, tais categorias parecem possuir relação intrínseca com o aumento ou a diminuição da densidade mamográfica.

Em alguns casos não foi possível utilizar o resultado mamográfico devido a falta de informações legíveis ou ausência de algumas informações, o que inviabilizou inseri-las na análise estatística. Esses dados foram denominados “dados inválidos”.

#### ***3.1 Análise Descritiva***

As análises realizadas correspondem a 4158 prontuários mamográficos. Os dados socioeconômicos revelam que em relação à profissão, 1935 mulheres (56,6%), se auto intitulam “dona de casa” (em um total de 3418 casos). Em contrapartida, a menor porcentagem correspondeu às profissões de arquiteta, profissional de área alimentícia, jornalista e pensionista, cada uma com 1% (5 mulheres). Quanto aos profissionais da área da saúde, e que possivelmente possuem o conhecimento sobre a importância da mamografia, correspondem a 163 pacientes (3,9%).

Quanto ao município onde residem, dentre 4129 dados, 89,6% (3715) das mulheres residem na Grande Vitória e 9,9% (410) vivem no Interior do estado. É importante ressaltar que todas aquelas cidades que não englobavam a Grande Vitória (Vitória, Serra, Vila Velha, Viana, Cariacica, Guarapari e Fundão), foram consideradas como cidades do interior do estado.

Já em relação a faixa etária, os dados analisados (4139 casos) demonstram a média de idade de 52,5 anos, variando entre 20-90 anos. Dados antropométricos, como o Índice de Massa Corpórea (IMC), onde foram considerados 3892 casos, foi observado que a média do IMC foi de 25,67, correspondendo à sobrepeso. O IMC é calculado a partir de informações de peso e altura do indivíduo,  $(\text{peso}/\text{altura}^2)$  e é dividido em categorias, sendo o  $\text{IMC} < 18,5$  correspondendo à uma pessoa subnutrida.  $\text{IMC } 18,5\text{-}24,9$  corresponde ao uma pessoa com o peso saudável.  $\text{IMC } 25\text{-}29,9$  identifica um indivíduo com sobrepeso e pessoas que apresentam  $\text{IMC} > 30$  possuem obesidade.

Tabela 1: Análise de dados referente a idade e IMC.

<b>Característica</b>	<b>N</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>	<b>Média</b>
<i>Idade</i>	4139	20	90	52,5
<i>IMC</i>	3892	15,82	71,63	25,7

*N- Número de mulheres analisadas*

*IMC- Índice de Massa Corpórea*

Em relação aos dados clínicos, observa-se que na variável “densidade mamográfica”, a categoria “heterogênea/ predominantemente densa” foi a mais expressiva, com 1554 casos (37,5%). Logo em seguida, na categoria “moderadamente densa” foram observados 1522 pacientes (36,7%). A categoria “predominantemente adiposa” apresentou 650 ocorrências (15,7%) e por fim, a categoria “extremamente densa” obteve 297 (7,2%) casos. O restante, 3% correspondem a dados inválidos.

Ainda em variáveis clínicas como tipo de exame realizado, cirurgia prévia, uso de hormônios, histórico familiar, queixa prévia, paridade, densidade mamográfica e impressão, foram analisados, 4147 dados válidos.

Em referência ao exame realizado, 2296 (55,4%) são exames de Mamografia Digital e 1796 (42,7%) são Mamografias Convencional. O restante (2%) equivale a dados insuficientes, devido ausência ou inespecificidade de dados.

No que concerne a cirurgia prévia, 2638 (63,5%) não realizaram cirurgia prévia à mamografia e 1449 (34,9%) haviam feito algum tipo de cirurgia, como mastectomia, plástica, quadrantectomia e retirada de nódulos ou cistos. Dentre as mulheres que fizeram algum tipo de cirurgia, a mais ocorrente foi a mamoplastia em 21,6%. Já as cirurgias menos expressivas, foram aquelas realizadas para a retirada de algum tumor maligno, correspondendo a apenas 0,1%. Já as intervenções cirúrgicas para retirada de nódulos ou cistos correspondem a 6,2% dos casos.

Tendo em vista o histórico familiar, 29% das pacientes possuem históricos da doença na família, enquanto 0,2% não possuíam nenhum histórico. O restante, 70,8% (2936) corresponde a dados não informados no prontuário do paciente.

Quanto a queixa principal ou o principal motivo pelo qual a paciente buscou o exame, a prevenção foi o mais observado, correspondendo a 93,3% (3871 casos). O motivo menos expressivo foi para fim pré-operatório, correspondendo a 17 ocorrências (0,4%).

Observando a variável “uso de hormônios”, 1054 (25,4%) correspondem a mulheres que utilizam algum tipo de hormônio e 3062 (73,8%) a mulheres que não fazem uso de nenhuma pratica hormonal. Devido à falta de informação ou apresentação de dados incorretos, não foi possível categorizar os tipos de hormônios utilizados. Em referência à paridade, 3539 (85,3%) já tiveram 1 ou mais filhos e 531 (12,8) são mulheres nulíparas, ou seja, não possuem nenhuma prole.

Relativo à Impressão, 3628 (87,5%) apresentavam BI-RADS (*Breast Imaging Reporting and Data System*) zero, um, ou dois. Quanto as demais, 254 (6,1%) apresentavam BI-RADS 3; 52 (1,3%) foram classificados como BI-RADS 4; 18 (0,4%) com BI-RADS 5 e por fim, apenas 2 indivíduos apresentavam a categoria BI-RADS 6. Os dados anteriormente citados estão apresentados na tabela 2.

Tabela 2: Distribuição das frequências e porcentagens da paridade, densidade, e impressão na população de análise.

<b>Característica</b>	<b>Frequência (N)</b>	<b>Porcentagem Válida (%)</b>
<b>Paridade</b>		
Sim	3539	85,3%

Não	531	12,8%
<b>Total*</b>	4070	98,1%
<b>Densidade</b>		
1	650	15,7%
2	1522	36,7
3	1554	37,5%
4	297	7,2%
<b>Total*</b>	4023	97,1%
<b>Impressão</b>		
0,1 ou 2	3628	87,5%
3	254	6,1%
4	52	1,3%
5	18	0,4%
6	2	0,05%
<b>Total*</b>	3954	95,35%

*N – Total de casos*

*\*Visto que dados inválidos não podem ser considerados na análise multivariada, a tabela 1 apresenta aqueles dados que puderam ser analisados em todas as etapas da análise estatística.*

### **3.2 Análise de Correlação**

Os resultados de correlação entre os principais fatores que influenciam no aumento ou diminuição da densidade mamográfica estão apresentados na tabela 3. A densidade 1 foi utilizada como modelo de comparação, pois, é a que menos influência na alta densidade mamográfica.

Quanto a faixa etária, observa-se na densidade 4 que mulheres com idade inferiores a 45 anos apresentam 3 vezes mais chance de ter uma densidade mamográfica elevada quando comparadas com mulheres com idade superior ou igual a 45 anos. Dados semelhantes são observados para as demais categorias de densidade, observando-se que mulheres com idades inferiores a 45 anos possuem uma chance de 2,1 e 2,05 de apresentarem mamas moderadamente densas e heterogênea/predominantemente densas, respectivamente. Foi esperado que a categoria 3 (heterogênea/predominantemente densa) apresentasse uma maior chance de possuir densidade

elevada, pois, esta categoria apresenta maior quantidade de lesões, nódulos e calcificações em comparação com a densidade 2, o que indica uma maior densidade mamográfica, porém, isto não foi observado estatisticamente nesta categoria.

Em relação a menopausa, a ausência da mesma eleva a chance em mais de 4 vezes da mulher apresentar mamas heterogeneamente densas (densidade 3). Já ao visualizar mamas moderadamente densas, observa-se que essa chance cai para 1,46, demonstrando assim que a menopausa atua como fator facilitador para o desenvolvimento de mamas mais adiposas.

Em situações onde a mulher é nulípara, observa-se que não existe uma influência desta característica para o desenvolvimento de mamas mais adiposas, demonstrando assim que a ausência de 1 ou mais gravidezes aumenta a chance da mama ser mais densa.

O IMC, que mede o índice de massa corpórea, indica nas análises que quanto maior for esta taxa, maior é a chance da mama ser mais adiposa. Os dados demonstram que IMC acima ou igual a 25 aumenta, aproximadamente, em 47% a chance da mama ser moderadamente densa, em 23% da mama ser heterogênea/predominantemente densa e em 11% da mama ser extremamente densa. Observando os dados, é possível constatar uma relação diretamente proporcional entre IMC alto e aumento do tecido adiposo mamário.

O uso de hormônios apresentou correlação somente com mamas heterogeneamente densas, aumentando a chance de a mesma ocorrer em 1,5 vez, quando comparada com mulheres que não utilizavam hormônios.

É possível observar na tabela 3 que a ocorrência de cirurgias prévias, independente do motivo, se comporta de forma semelhante ao IMC. A ocorrência da mesma, aumenta em 54% a chance de a mama ser moderadamente densa, 52% de a mama ser heterogênea/predominantemente densa e decai à 32% de chance da mama ser extremamente densa. Demonstrando assim, uma relação diretamente proporcional entre presença de cirurgia prévia ao exame mamográfico e aumento de gordura na mama.

A impressão é considerada a conclusão do exame mamográfico. Assim as categorias B1 e B2 são aquelas onde claramente a mama encontra-se saudável. Já as demais categorias como B3, B4, B5 e B6 são aquelas que apresentam algum possível tipo de lesão. Sendo assim, como inicialmente proposto, está claramente demonstrado que mamas mais densas tem quase 4 vezes mais chances de ter alguma lesão quando comparado com mamas adiposas, comprovando assim,



que lesões mamárias, tanto benigna quanto maligna, estão associadas a altos níveis de tecido fibroglandular na mama.

Tabela 1: Associação entre a densidade mamográfica e os principais fatores que influenciam na mesma.

Variáveis	P valor/ OR ajustada (IC 95%)		
	Densidade 2	Densidade 3	Densidade 4
<b>Idade</b>			
≥45 anos	1	1	1
<45 anos	0,000/ <b>2,10</b> (1,389-3,191)	0,000/ <b>2,053</b> (1,364-3,088)	0,000/ <b>3,021</b> (1,818- 5,019)
<b>Menopausa</b>			
Sim	1	1	1
Não	0,12/ <b>1,462</b> (1,008-1,964)	0,000/ <b>4,262</b> (3,175- 5,720)	0,000/ <b>3,773</b> (2,458- 5,793)
<b>Gestação</b>			
Sim	1	1	1
Não	0,966 / 1,008 (0,688-1,479)	0,007/ <b>1,686</b> (1,153- 2,465)	0,000 / <b>2,701</b> (1,703- 4,282)
<b>Uso de Hormônios</b>			
Não	1	1	1
Sim	0,347/ 1,133 (0,874-1,467)	0,002/ <b>1,541</b> (1,179- 2,013)	0,137/ 1,338 (0,912-1,962)
<b>Cirurgia Prévia</b>			
Não	1	1	1
Sim	0,000/ <b>0,540</b> (0,437- 0,666)	0,000/ <b>0,526</b> (0,420- 0,655)	0,000 / <b>0,318</b> (0,22-0,456)
<b>Impressão</b>			
70, 70B1 e 70B2	1	1	1
B3, B4, B5, B6	0,177/ 1,458 (0,843-2,519)	0,000/ <b>2,993</b> (1,748- 5,127)	0,000 / <b>3,857</b> (2,032- 7,321)
<b>IMC</b>			
<24,99	1	1	1
≥ 25	0,000/ <b>0,471</b> (0,376-0,589)	0,000/ <b>0,230</b> (0,182-0,291)	0,000/ <b>0,115</b> (0,80-0,165)

Os dados em negrito apresentam significância estatística e são considerados fatores de risco para com o aumento da densidade mamográfica. Os dados em negrito e sublinhados também apresentam significância estatística ( $p < 0,05$ ) e são fatores de proteção com relação ao aumento da densidade mamográfica.

## 4 DISCUSSÃO

O presente estudo analisou prontuários mamográficos com a finalidade de demonstrar as relações existentes entre a densidade mamográfica e seus fatores de risco e proteção como IMC, idade, paridade, estado menopausal, uso hormonal, dentre outros.

O maior motivo das mulheres terem procurado realizar o exame mamográfico, neste estudo, foi para prevenção do câncer de mama. De acordo com Thuler (2003), para iniciar qualquer prática preventiva, deve-se observar e controlar os fatores de risco da doença. No caso do câncer de mama pode-se citar alta densidade mamográfica, histórico familiar, exposição à radiação, estado pré-menopausal, alta taxa hormonal, dentre outros.

Dados do INCA (2015) mostram que por meio de alimentação saudável, nutrição e atividade física é possível reduzir em até 28% o risco da mulher desenvolver esta neoplasia. Controlar o peso corporal e evitar a obesidade, por meio da alimentação saudável com prática regular de exercícios físicos, e evitar o consumo de bebidas alcoólicas são recomendações básicas para prevenir o câncer de mama. A amamentação também é considerada um fator protetor. Assim, para uma correta ação preventiva, não só tendo em vista o câncer de mama, mas, para doenças em geral, deve-se haver a identificação dos fatores de risco e de proteção, com isso, serão propostas medidas para diminuir a incidência da doença.

Com relação ao histórico familiar, nosso estudo não pôde correlacionar tal categoria com a densidade mamográfica observada, pois, muitos prontuários não estavam preenchidos, o que acarretou em falta de dados. Entretanto, sabe-se a importância da história genética da paciente para o desenvolvimento desta neoplasia. Pharoah et al. (1997) demonstraram que o risco de câncer de mama associado à história familiar é mais elevado em mulheres com menos de 40 anos. Dugno et al (2014) analisou uma população caucasiana entre o período de agosto de 2012 à agosto de 2013 e observou que dentre as 273 mulheres diagnosticadas com câncer de mama, 49,5% apresentaram histórico familiar para câncer.

De acordo com Stein et al (2009), o risco de câncer de mama associado à parentesco de primeiro grau é variável, mas quanto mais jovem for o parente diagnosticado com câncer de mama, maiores são as chances da pessoa desenvolver a neoplasia. Mulheres que possuem parentes diagnosticadas com a doença acima dos 60 anos, apresentam a mesma chance de desenvolverem o tumor, que mulheres sem histórico de câncer de mama (Stein et al., 2009). O

números de familiares afetados e a proximidade dos parentes influenciam na aparecimento da doença, em geral, quanto mais familiares afetados e quanto mais próximos biologicamente eles forem, maior o risco de câncer de mama (Stein et al.,2009).

A relação entre parentesco e desenvolvimento do câncer de mama esta pautada em princípios genéticos. Variações em alguns genes como BRC1 e BRCA2, MTHFR e TP53, dentre muitos outros, são passados dos pais para a prole, aumentando o risco da neoplasia. Assim, visto os estudos apresentados, é perceptível a importância da história familiar/genética para com o desenvolvimento do câncer de mama.

No estudo em questão, foi possível observar que quanto mais idosa a mulher, menor é sua densidade mamográfica. Foi observado ainda, que mulheres que estão no período pré-menopausal possuem mais chance de possuir mamas mais densas em comparação às que estão no estado pós-menopausal. De acordo com Álvares et al (2012), a idade acarreta mudanças fisiológicas no organismo feminino, devido à menopausa, que atua na involução do parênquima mamário, deixando a mama mais adiposa. Estudos observam a inversa proporção entre idade e densidade mamográfica (Alvares et al.,2012). Com o avanço da faixa etária, a produção hormonal feminina sofre progressiva redução até sua completa interrupção na menopausa, que ocorre no Brasil, em média na 5ª e 6ª décadas de vida. Ocorre uma lipossustituição progressiva do parênquima mamário mesmo antes da menopausa, sendo mais acentuada na pós-menopausa (Figueira et al., 2003).

Na mesma linha, outros trabalhos também chegaram ao mesmo resultado do estudo em questão. Checka et al (2012) analisaram 7007 mamografias em uma população norte americana. Destas, 74% das mulheres entre 40 e 49 anos apresentavam uma mama mais densa, com a porcentagem de densidade mamográfica decrescendo com o aumento da idade, chegando a 36% em mulheres na faixa dos 70 anos. Rice et al (2015) levantou 1607 mamografias de mulheres na pré-menopausa e similarmente, constatou que a variável idade é inversamente proporcional ao aumento da densidade mamográfica.

Com relação à paridade, foi demonstrado que mulheres que não tinham passado por gestações possuem uma chance aumentada de possuírem mamas mais densas, em comparação à mulheres com 1 ou mais filhos. Caglayan et al (2015) fizeram um estudo com 215 pacientes divididos em dois grupos, sendo o primeiro composto por 175 mulheres com a mama menos densa e o segundo, composto por 40 mulheres que apresentavam a mama mais densa. Ao

analisar os dois grupos, observaram que a paridade está ligada inversamente ao aumento da densidade mamográfica, corroborando com os dados apresentados neste trabalho.

As mamas sofrem profundas modificações fisiológicas durante o período gestacional, sendo a diferenciação das glândulas a principal delas (Alvares et al., 2012). A gordura é a matéria prima para a produção de leite materno e a paridade é responsável pela acentuada diferenciação glandular para a produção de leite. De acordo com Yaghjyan et al (2015), a paridade tem mostrado efeito protetor no risco ao câncer de mama, aumentando a área de tecido não denso em comparação a de tecido denso. Assim, há uma relação antagônica entre paridade e densidade mamográfica (Alvares et al., 2012).

Em relação ao IMC, nosso estudo observou que mulheres com um maior índice de massa corpórea apresentaram uma mama mais adiposa em relação às que possuíam um IMC menor. O estudo de Figueira et al (2003), analisou 849 mulheres brasileiras, sendo que 99,6% da população se consideravam de etnia branca com idade mínima de 20 e máxima de 83 anos em fases reprodutivas distintas. O trabalho de Hart et al (2015), analisou 24.556 mamografias entre os anos de 2007 e 2013 em uma população predominantemente caucasiana e pós-menopausada. Eng et al (2014) analisaram 1100 prontuários mamográficos entre 2010 e 2012 em uma população caucasiana de mulheres na pós menopausa com idades entre 50 e 70 anos. Todos esses estudos chegaram aos mesmos resultados que o presente estudo, constatando que um maior IMC está relacionado a mamas mais adiposas.

Essa conclusão observada em diversas pesquisas diferentes pode ser explicada, pois, a presença de IMC elevado acarreta em uma maior porcentagem de tecido adiposo na mama, conseqüentemente, um maior número de adipócitos, células responsáveis pela conversão do colesterol em estrógeno, além da produção de diversos outros hormônios, o que ajuda no aumento mamário e resulta na diminuição da densidade mamográfica (Alvares et al., 2012).

Em contrapartida, de acordo com a Sociedade Beneficente Israelita Brasileira, mulheres obesas (IMC > 29.9) possuem uma maior chance de desenvolver câncer de mama, haja visto, que o tecido gorduroso, como dito anteriormente, é responsável pela produção de estrogênio na pós menopausa. O estrogênio promove a multiplicação celular nas células mamárias, acarretando em um maior risco de câncer de mama. Além do estrogênio, o tecido adiposo promove uma maior produção de fatores inflamatórios que promovem a proliferação e progressão de células malignas (Benesch et al., 2015).

De acordo com Marinheiro et al (2003) o estrógeno promove a proliferação de células do epitélio ductal mamário. Não é comprovado que o estrógeno seja carcinogênico. Entretanto, não se pode refutar a possibilidade de sua influência na proliferação de células que já seriam suscetíveis ao câncer, podendo acelerar o crescimento do tumor preexistente (Marinheiro et al., 2003). Além disso, estudos sobre epitélio mamário normal de mulheres pré-menopausadas tem mostrado hormônio-dependência, com o 17-beta-estradiol (estrógeno) agindo como um dos mais importantes agentes mitogênicos nas células epiteliais da mama (Marinheiro et al.,2003). Assim, um aumento do estrogênio em pacientes com câncer de mama ou com histórico familiar do mesmo, pode promover uma aceleração da doença devido à proliferação celular.

Assim, o alto IMC pode ser associado a uma menor densidade mamográfica, que acarreta um menor risco de câncer de mama com relação a este fator. Entretanto, como dito anteriormente, alto IMC é um fator de risco para o câncer de mama quando associado a outras variáveis, como por exemplo a altas taxas hormonais observadas em mulheres obesas.

Com relação à utilização ou não de hormônios, nosso estudo observou que mulheres que fazem uso de algum tipo hormonal, apresentam uma mama mais densa, em relação às que não utilizam. Chen et al (2010) analisou 467 pacientes chinesas, onde todas faziam algum tipo de reposição hormonal. A equipe constatou aumento na densidade mamográfica das mulheres que haviam recém saído da menopausa e que utilizaram hormônios por um longo tempo. Em consonância ao nosso estudo e ao de Chen et al (2010), Couto et al (2012) analisou 2424 mulheres norueguesas na pós-menopausa com idades entre 50 e 69 anos e constatou também que pacientes que utilizavam de terapia de reposição hormonal (TRH) apresentavam uma maior densidade mamográfica.

A utilização de hormônios em mulheres na pós-menopausa reflete mudanças no organismo feminino, sendo uma delas, a alteração mamária (Alvares et al.,2012). A TRH aumenta a densidade mamográfica em 3% a 5% (Pardini, 2014). Isto acontece pois algumas TRH atuam na elevação na concentração sérica de estrógeno e progesterona (Alvares et al.,2012). Com o aumento da densidade, a sensibilidade do mamograma é diminuída, haja visto que a mama densa é luzente, assim como, possíveis nódulos e tumores (Sanchez et al.,2013). Nestes casos, a utilização da Ultrassonografia é indispensável para um diagnóstico correto.

Em contraste aos estudos acima, o trabalho apresentado por Anderson et al (2004) mostrou que a aplicação exclusiva de estrogênio por um longo período (7 a 15 anos) não

incrementa nenhum aumento no risco do desenvolvimento do câncer de mama. Posteriormente foi evidenciado que o uso de estrogênio isolado por menos de cinco anos em pacientes que iniciaram a TRH muitos anos após a menopausa chegou a diminuir o risco do câncer de mama, fenômeno chamado “gap time”. Santen et al (2010) mostrou que 13/100 mulheres com idade entre 50 e 54 anos possuíam chance de desenvolverem câncer de mama após cinco anos de menopausa. Entretanto, mulheres que iniciaram terapia hormonal com estrogênio, após cinco anos, apresentaram uma chance de 2,59/1000. Uma possível explicação para isto seria o estrogênio induzir a apoptose. As células cancerígenas da mama privadas de estrogênio por longo período de tempo, em meio de cultura (mimetizando o efeito “gap time”), iriam se adaptar e tornariam-se sensíveis a efeitos apoptóticos do estrogênio (Pardini, 2014). Ao final do estudo, Santen e sua equipe afirmam que devem haver mais análises nesta área para se obter uma base mais sólida sobre o assunto.

O estudo acima entra em contraste com as informações apresentadas pela Sociedade Beneficente Israelita Brasileira, que apresentou o estrogênio como sendo um indutor da proliferação celular, e não que possui efeito apoptótico. Assim, pode-se dizer que o papel do estrogênio no desenvolvimento do câncer de mama não está totalmente elucidado.

Com relação à cirurgia prévia, nosso estudo demonstrou que mulheres que haviam realizado algum tipo de cirurgia (mastectomia, mamoplastia, biópsia) apresentaram uma mama menos densa, sendo essa categoria, um fator de proteção com relação à alta densidade mamográfica.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Mastologia (2015), as duas técnicas mais utilizadas para a reconstituição mamária após uma mastectomia total são: Autólogas e Heterólogas. A técnica Autóloga utiliza partes do corpo da mulher para a reconstituição mamária, como grande dorsal e abdome. A nova mama da paciente será composta por pele, gordura e músculos. A técnica Heteróloga é utilizada quando foi possível a preservação da pele e do complexo aréolopapilar após a mastectomia. Nela, utiliza-se prótese de silicone para dar volume à nova mama em construção. Esta prótese é colocada atrás do músculo peitoral maior, músculo este que se localiza atrás da glândula mamária.

Não foi encontrado literatura suplementar que apoiasse ou refutasse a hipótese de que a presença de cirurgias prévias fosse um fator de proteção ou de risco para a alta densidade mamográfica. Contudo, nas mastectomia total ou parcial, o tumor é retirado. Junto ao tumor,

pode-se retirar grande parte do tecido fibroglandular, este que é o maior contribuinte para uma alta densidade mamográfica. Na reconstrução mamária Autóloga, a nova mama será composta por gordura, pele e músculo, como dito anteriormente. Não há presença do tecido fibroglandular. Na reconstrução Heteróloga, comumente é feito o implante de silicone, também sem adição de tecido fibroglandular. Com isso, mesmo sem bases bibliográficas, pois o resultado é inédito, é possível raciocinar o porquê de mamas pós cirúrgicas apresentarem uma menor densidade mamográfica em comparação à mamas que nunca passaram por cirurgias.

É possível também, relacionar a impressão apresentada no prontuário (está baseada na classificação BI-RADS), com a densidade mamográfica observada. De acordo com nossa análise, mulheres que apresentavam BI-RADS 3, 4, 5 e 6, comumente possuíam uma mama mais densa, em comparação com os demais BI-RADS. Estas categorias citadas são utilizadas quando a mama apresenta um possível sinal de malignidade, conseqüentemente, uma possível maior quantidade de lesões. Lee et al (2015) apresentou em seu estudo, que 9,6% dos nódulos observados em uma população de 161 mulheres americanas, eram malignos. Todas as pacientes foram alocadas em BI-RADS 3. Nascimento et al (2010) analisou uma população brasileira de 115 mulheres e constatou que as diferentes subdivisões da categoria 4 (4a, 4b e 4c) de fato possuem um nível crescente de lesões suspeitas para malignidade.

De acordo com a Sociedade Brasileira de Mastologia (2015), a categoria 1 é apontada quando certamente não há nada no exame mamográfico, sem nenhum nódulo, cistos e congêneres. A categoria 2, quando o achado é certamente benigno, ou seja, a categoria 1 e 2 são equivalentes, certamente benignas. Como visto no presente estudo, mulheres com BI-RADS 1 e 2 foram as que apresentaram as menores densidade mamográficas com poucos ou nenhum sinal de malignidade.

Quando o médico relata BI RADS 3, o achado é quase com certeza benigno, a chance de um achado classificado nesta categoria ser realmente um câncer é de menos de 2%. Já a categoria 4 é dividida em três subseções, com a chance da lesão ser maligna variável de 2-95%. A categoria 5 é apontada quando o médico visualiza algo muito suspeito na mamografia e que a chance de ser um câncer é igual ou superior à 95%. Já a categoria 6 é apresentada quando uma paciente, que já possui câncer, faz um outro exame de imagem (mamografia, ultrassom, ressonância) e neste, é visto apenas o câncer conhecido. Tal categoria foi criada pois a classificação BI-RADS não existe apenas para fazer o atendimento individual da paciente em questão, mas também para permitir estatísticas que levam a compreender melhor o câncer. Foi necessário criar uma nova



categoria para que o mesmo câncer não fosse contabilizado duas vezes nas estatísticas em casos em que a paciente faz exames pré-operatórios adicionais.

## 5 CONCLUSÃO

Assim, é possível concluir que fatores epidemiológicos como IMC > ou igual a 25 (sobrepeso e obesidade) e ocorrência de cirurgias antes do exame mamográfico são considerados fatores de proteção, pois, diminuem a chance da ocorrência de altas densidades mamográficas. Os demais fatores, BI-RADS B3, B4, B5 e B6, nuliparidade, pré-menopausa, pouca idade e utilizar de reposição hormonal são considerados fatores de risco, pois, aumentam a chance do desenvolvimento de mamas mais densas.

Dentre os diversos fatores associados ao desenvolvimento do câncer de mama, pode-se dizer que o aumento da densidade mamográfica é um dos mais agressivos e presentes. Houve associações plausíveis entre a densidade mamográfica elevada e a observação de lesões nas mamas. Diante disso, nossa perspectiva para o futuro é a continuação deste levantamento epidemiológico para a obtenção de dados ainda mais sólidos e possivelmente testar outras categorias com a finalidade de observar a influência das mesmas no aumento/diminuição da densidade mamográfica.

## 6 REFERÊNCIAS

ALMEIDA, L. V. et al. Câncer e agentes antineoplásicos ciclo-celular específicos e ciclo-celular não específicos que interagem com o DNA: Uma introdução. **Química Nova**. v. 28, n. 1, p.118-129, 2005.

ALVARES, B. A. et al. Mammographic density in asymptomatic menopausal women: Correlation with clinical and sonographic findings. **Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem**. v. 45, nº 3, p. 149-155, 2012.

ANDERSON, G. L. et al. Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: The Women's Health Initiative randomized controlled trial. **Journal of the American Medicinal Association**. v. 291, n. 14, p. 1701-1712, 2004.

BEEBE-DIMMER, J. L. et al. Familial clustering of breast and prostate cancer and risk of postmenopausal breast cancer in the Women's Health Initiative Study. **Cancer Author manuscript**. v. 121, n. 8, p. 1265-1272, 2015.

BENESCH, M. G. et al. Tumor-induced inflammation in mammary adipose tissue stimulates a vicious cycle of autotaxin expression and breast cancer progression. **Federation of American Societies for Experimental Biology**. v.29, n. 9, p. 3990-4000, 2015.

BORGES, G. S.; REBELO, J. R.; MAMAN, A. S. Perfil epidemiológico de pacientes portados de câncer de mama atendidos em um ambulatório de mastologia da região do Vale do Itajaí. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**. v. 9, n. 33, p. 88-92, 2013.

BOYD, N. F. et al. Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. **N Engl J Med**, v. 347, n. 12, p. 886-894, 2002.

CAGLAYAN, E. K. et al. Factors Associated with Mammographic Density in Postmenopausal Women. **Journal of Menopausal Medicine**. v. 21, n. 2, p. 82-88, 2015.

CHECKA, C. M. et al. The relationship of mammographic density and age: implications for breast cancer screening. **American Journal of Roentgenology**. v. 198, n. 3, p. 292-295, 2012.

CHEN, F. P.; CHEUNG, Y. C.; SOONG, Y. K. Factors that influence changes in mammographic density with postmenopausal hormone therapy. **Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology**. v.49, n. 4, p. 413-418, 2010.

COUTO, E. et al. Hormone therapy use and mammographic density in postmenopausal Norwegian women. **Breast Cancer Research and Treatment**. v. 132, n. 1, p. 297-305, 2012.

DUGNO, M. L. G. et al. Breast cancer profile and association between risk factors and clinical staging in a hospital in the South of Brazil. **Revista Brasileira de Oncologia Clínica**. v. 10, n. 36, p. 61-66, 2014.

ENG, A. et al. Digital mammographic density and breast cancer risk: a case-control study of six alternative density assessment methods. **Breast Cancer Research**. v. 16, n. 5, p. 1-12, 2014. v.10, n. 36, p. 60-66, 2014.

FIGUEIRA, R. N. M. et al. Fatores que influenciam o padrão radiológico de densidade das mamas. **Radiologia Brasileira**. v.36, nº 5, p.287–291, 2003.

GERTING, D. M. et al. Association of age and reproductive factors with benign breast tissue composition. **Cancer Epidemiology Biomarkes and Prevention**. v. 8, n. 10, p.873-879, 1999.

GUO, Y. P. et al. Growth Factors and Stromal Matrix Proteins Associated with Mammographic Densities. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 10, p.243-248, 2001.

HART, V. et al. The Effect of Change in Body Mass Index on Volumetric Measures of Mammographic Density. **Cancer Epidemiol, Biomarkes & Prevention**. v. 24, n. 11, p. 1-7, 2015.

HELLMANN, S. S. et al. Mammographic density in birth cohorts of Danish women: a longitudinal study. **BMC Cancer**, v. 13, n. 409, p. 1-10, 2013.

IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.

INCA – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Câncer de Mama- Prevenção. **Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**, 2015. Disponível em:<

<http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/tiposdecancer/site/home/mama/prevencao> >. Acesso em: 15 de novembro de 2015.

INCA – Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Síntese de Resultados e Comentários. **Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**, 2015. Disponível em: <<http://www.inca.gov.br/estimativa/2014/sintese-de-resultados-comentarios.asp>>. Acesso em: 30 de setembro de 2015.

KERLIKOWSKE, K. et al. Outcomes of Screening Mammography by Frequency, Breast Density, and Postmenopausal Hormone Therapy. **JAMA Intern Med**, v. 173, n. 9, p. 807–816, 2013.

LAST, J.M. A dictionary of epidemiology. 3rd ed. Oxford: **Oxford University Press**, 1995.

LEE, S.; JUNG, Y.; BAE, Y. Synchronous BI-RADS Category 3 Lesions on Preoperative Ultrasonography in Patients with Breast Cancer: Is Short-term Follow-Up Appropriate? **Journal of Breast Cancer**. v. 18, n. 2, p. 181-186, 2015.

LI, T. et al. The Association of Measured Breast Tissue Characteristics with Mammographic Density and Other Risk Factors for Breast Cancer. **Cancer Epidemiol Biomarkers Prev**, v. 14 n. 2, p. 343-349, 2005.

MANNING, M. A. et al. Knowledge of Breast Density and Awareness of Related Breast Cancer Risk. **Journal Cancer Educ.**, v. 28, n. 2, p. 270–274, 2013.

MARTIN, D. C. et al. Insulin-like growth factor II signaling in neoplastic proliferation is blocked by transgenic expression of the metalloprotease inhibitor TIMP-1. **The Journal of Cell Biology**. v. 146, n.4, p. 881-892, 1999.

MARINHEIRO, L. P. F. et al. Expressão dos fatores de proliferação celular PCNA e Ki-67 e receptores de estrogênio e progesterona em tecido mamário normal de mulheres na pós-menopausa submetidas a dois esquemas de terapia de reposição hormonal. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabolia**. v.47, n. 1, p. 37-48, 2003.

MS (Ministério da Saúde). ABC do câncer. Rio de Janeiro: **INCA**, 124p, 2014.

NASCIMENTO, J. H. R.; SILVA, V. D.; MACIEL, A. C. Acurácia dos achados mamográficos do câncer de mama: correlação da classificação BI-RADS e achados histológicos. **Colégio Brasileiro de Radiologia e Diagnóstico por Imagem**. v.43, n.2, p. 91-96, 2010.

NCBI - NATIONAL CENTER OF BIOTECHNOLOGY INFORMATION. Cancer (Malignant Neoplasm). **NATIONAL CENTER OF BIOTECHNOLOGY INFORMATION**, 2015. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMHT0015630/>>. Acesso em: 05 de novembro de 2015.

PARDINI, D. Terapia de Reposição Hormonal na Menopausa. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolia**. v. 58, n.2, p. 172-181, 2014.

PHAROAH, P. D. P. et al. Family History and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Cancer**. v.71, n. 5, p. 800-809, 1997.

RASMUSSEM, A. A.; CULLEN, K. J. Paracrine/Autocrine regulation of breast cancer by the insulin-like growth factors. **Breast Cancer research and treatment**. v.47, n.3, p.219-233, 1998.

RICE, M. S.; BERTRAND, K. A.; LAJOUS, M. Reproductive and lifestyle risk factors and mammographic density in Mexican women. **Annals of Epidemiology**. v. 25, n. 11, p. 868-873, 2015.

RODRIGUES, J. D.; CRUZ, M. S.; PAIXÃO, A. N. An analysis of breast cancer prevention in Brazil. **Revista de Ciência e Saúde Coletiva**. v. 20, n. 10, p. 3163-3176, 2015.

SANCHEZ, C. A. et al. Assessment of mamographic density in postmenopausal women during long term hormone replacement therapy. **Gynecological Endocrinology**. v 29, nº 12, p. 1067-1070, 2013.

SANTEN, R. J. et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. v. 95, n. 7, p. 1-66, 2010.

SBM - SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA. Como interpretar seu laudo. **SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA**, 2015. Disponível em:<<http://www.sbmastologia.com.br/cancer-de-mama/rastreamento-diagnostico-cancer-de-mama/como-interpretar-resultado-do-seu-laudo-2.htm>>. Acesso em: 30 de agosto de 2015.

SBM – SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA. Diagnóstico do câncer de mama. **SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA**, 2015 Disponível em:

<<http://www.sbmastologia.com.br/index/index.php/rastreamento-e-diagnostico/54-diagnostico-do-cancer-de-mama>>. Acesso em: 28 de setembro de 2015.

SBM – SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA. Tipos de reconstrução mamária. **SOCIEDADE BRASILEIRA DE MASTOLOGIA**, 2015 Disponível em: <<http://www.sbmastologia.com.br/cancer-de-mama/cirurgia-cancer-de-mama/tipos-de-reconstrucao-mamaria-20.htm>>. Acesso em: 29 de outubro de 2015.

SILVA, P. A.; RIUL, S. S. Breast cancer: risk factors and early detection. **Revista Brasileira de Enfermagem**. v. 64, n. 6, p. 1016-1021, 2011.

STAFIN, I. et al. Prognostics factors in breasts cancer. **Revista de Patologia do Tocantins**. v.1; n.1, p.14-29, 2014.

STEIN, A. T. et al. Rastreamento do cancer de mama: recomendações baseadas em evidências. **Revista da Associação Médico do Rio Grande do Sul**. v. 53, n. 4, p.438-446, 2009.

SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA. Câncer benigno e maligno. Disponível em: **SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA**, 2015 <<http://www.einstein.br/einstein-saude/em-dia-com-a-saude/Paginas/cancer-benigno-e-maligno.aspx>>. Acesso em: 05 de novembro de 2015

SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA. Hormonioterapia. **SOCIEDADE BENEFICENTE ISRAELITA**, 2015 Disponível em: <<http://www.einstein.br/Hospital/oncologia/tratamento/hormonioterapia/paginas/hormonio-terapia-no-cancer-de-mama.aspx>>. Acesso em: 29 de outubro de 2015.

THULER, L. C. Considerações sobre prevenção do câncer de mama feminino. **Revista Brasileira de Cancerologia**. v.49, n. 4, p.227-238, 2003.

URSIN, G.; QURESHI, S. A. Mammographic density –a useful biomarker for breast cancer risk in epidemiologic studies. **Norsk Epidemiologi**, v. 19, n. 1, p. 59-68, 2009.

WALDMAN, E. A.; ROSA, T. E. C. Vigilância em Saúde Pública. São Paulo: **Fundação Petrópolis**, 1998. 267p.

WOOLCOTT, C. G. et al. Mammographic density, parity and age at first birth, and risk of breast cancer: an analysis of four case-control studies. **Breast Cancer Res Treat**. v. 132 n. 3, p. 1163–1171, 2012.

YAGHJYAN, L. et al.. Mammographic breast density and breast cancer risk: interactions of percent density, absolute dense and non-dense areas with breast cancer risk factors. **Breast Cancer Research and Treatment**. v. 150, nº1 p-181-189, 2015.

ZUCARRI, D. A. P. C. et al. Fatores prognósticos e preditivos nas neoplasias mamárias – importância dos marcadores imuno- histoquímicos nas espécies humanas e caninas – estudo comparativo. **Arquivo de Ciências da Saúde**. v. 15, n. 4, p.189-198, 2008.