

**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS MAMÁRIAS DURANTE A GRAVIDEZ E LACTAÇÃO:
ASPECTOS ULTRASSONOGRÁFICOS E DOPPLERFLUXOMÉTRICOS**

ANTÔNIO ARILDO REGINALDO DE HOLANDA

NATAL – RN

2017

ANTÔNIO ARILDO REGINALDO DE HOLANDA

**ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS MAMÁRIAS DURANTE A GRAVIDEZ E LACTAÇÃO:
ASPECTOS ULTRASSONOGRÁFICOS E DOPPLERFLUXOMÉTRICOS**

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Norte como requisito para obtenção do título de doutor em Ciências da Saúde.

Orientadora: Prof^a Dra. Técia Maria de Oliveira Maranhão

Coorientadora: Prof^a Dra. Ana Katherine da S. Gonçalves

NATAL – RN

2017

Holanda, Antonio Arildo Reginaldo de.

Alterações fisiológicas mamárias durante a gravidez e lactação normais: aspectos ultrassonográficos e dopplerfluxométricos / Antonio Arildo Reginaldo de Holanda. - 2017.

69f.: il.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Natal, RN, 2017.

Orientadora: Profa. Dra. Tecia Maria de Oliveira Maranhão.

Coorientadora: Profa. Dra. Ana Katherine da Silveira Gonçalves.

1. Gravidez - Tese. 2. Lactação - Tese. 3. Ultrassonografia mamária - Tese. 4. Dopplerfluxometria das artérias mamárias internas - Tese. I. Maranhão, Tecia Maria de Oliveira. II. Gonçalves, Ana Katherine da Silveira. III. Título.

RN/UF/BSCCS

CDU 618.19:618.2

**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO NORTE
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:

Prof. Dr. Eryvaldo Sócrates Tabosa do Egito

Antônio Arildo Reginaldo de Holanda

**ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS MAMÁRIAS DURANTE A GRAVIDEZ E LACTAÇÃO:
ASPECTOS ULTRASSONOGRÁFICOS E DOPPLERFLUXOMÉTRICOS**

Aprovada em __/__/__

Presidente da banca:

Prof^a. Dra. Técia Maria de Oliveira Maranhão

Membros da banca:

Prof^a. Dra. Técia Maria de Oliveira Maranhão
(Universidade Federal do Rio Grande do Norte)

Prof^a. Dra. Ana Cristina Pinheiro Fernandes de Araújo
(Universidade Federal do Rio Grande do Norte)

Prof^a. Dra. Maria Thereza Albuquerque Barbosa Cabral Micussi
(Universidade Federal do Rio Grande do Norte)

Prof^a. Dra. Cristyanne Samara Miranda de Holanda
(Universidade do Estado do Rio Grande do Norte)

Prof. Dr. Cleber de Mesquita Andrade
(Universidade do Estado do Rio Grande do Norte)

DEDICATÓRIA

Aos meus pais José Edmilson e Terezinha, pelo exemplo de vida e incentivo para que eu seguisse minha trajetória pessoal embasada na determinação e fé.

A Julita, pelos vários anos de convivência, pela interação de paz e pelo companheirismo nas horas difíceis.

Aos meus filhos Lucas e Júlia, pelas alegrias que me proporcionam simplesmente por estarem ao meu lado. Todo o meu amor.

Aos meus irmãos Edmilson Júnior, Reginaldo e Sâmea, companheiros de jornada, embasados em amizade e solidariedade.

AGRADECIMENTOS

A Deus, razão de todas as coisas. Na minha trajetória evolutiva, todas as minhas vitórias pessoais por Ele concedidas, foram embasadas na minha fé inabalável, dentre elas, esta Pós-graduação, uma importante etapa na minha vida profissional.

Às pacientes da Maternidade Escola Januário Cicco, voluntárias neste estudo, pela importante contribuição que prestaram à pesquisa científica.

À minha orientadora, Prof^a Dra Técia Maria de Oliveira Maranhão, por me ter aceitado como orientando, por sua determinação e por seus valiosos ensinamentos durante a pós-graduação. Possuidora de currículo exemplar, norteado por anos de dedicação ao ensino e pesquisa, é um ícone na medicina brasileira.

À minha coorientadora Prof^a Dra Ana Katherine da Silveira Gonçalves, pela amabilidade, paciência, incentivo, dedicação ao ensino e disponibilidade em ajudar sem medir esforços. Minha gratidão! Um exemplo a ser seguido!

Ao Prof. Dr. Hélio Humberto Angotti Carrara, pelas valiosas sugestões na elaboração do projeto de pesquisa e pelas correções do último artigo produzido.

Ao Prof Dr. António Manuel Gouveia de Oliveira pelas excelentes orientações e disponibilidade em ajudar sempre que precisei, especialmente, no que tange aos dados estatísticos e revisão da literatura.

Aos professores do PPGCSA pelos ensinamentos que me foram proporcionados, sempre atrelados à ótica da multidisciplinaridade, em especial ao seu coordenador, Prof. Dr. Eryvaldo Sócrates Tabosa do Egito, pelos esforços, zelo e responsabilidade que tem na condução do programa, no sentido de melhorará-lo cada vez mais e à vice-coordenadora Profa. Dr^a Ivonete Batista de Araújo, pela disponibilidade que sempre teve em me receber e me incentivar.

Ao estatístico José Wilton de Queiroz, pela valiosa cooperação e orientações no tocante à análise estatística.

Ao tradutor Michael George Germain e ao meu professor de inglês Jan Goes pelas valiosas ajudas em diversas ocasiões da elaboração desta tese.

Às colegas do PPGCSA, companheiras e estudo, Maria Helena Vieira de Melo, Weruska Alcoforado Costa, Gisele Correia Pacheco Leite e Maria do Perpétuo Socorro

Nobre de Medeiros pela convivência harmoniosa, companheirismo e amizade, firmadas a partir da Pós-graduação.

Às funcionárias da Maternidade Escola Januário Cicco, Maria José de Araújo Batista e Jaqueline Campos pela ajuda no atendimento às pacientes participantes da pesquisa.

“Não se deve ir atrás de objetivos fáceis. É preciso buscar o que só pode ser alcançado por meio de esforços maiores”

Albert Einstein

RESUMO

Durante a gravidez e lactação, as mamas apresentam alterações importantes que ainda não são totalmente compreendidas. A ultrassonografia e a ressonância magnética são os métodos mais apropriados para avaliar as alterações mamárias durante a gravidez e lactação, sendo fundamental um conhecimento sólido da anatomia e das doenças mamárias. Além disso, existem poucas publicações sobre a imagem da mama, relacionando a anatomia e fisiologia durante o ciclo grávido-puerperal. A presente pesquisa teve como objetivo avaliar as alterações fisiológicas mamárias mediante ultrassonografia mamária e Dopplerfluxometria das artérias mamárias internas (AMI) em gestantes e lactantes normais, comparadas com um grupo de mulheres não grávidas, avaliadas na fase folicular do ciclo menstrual. Este estudo, classificado como observacional, de corte transversal, foi realizado entre agosto de 2013 e agosto de 2016, com 165 mulheres. As variáveis dependentes foram as medidas da pele, do tecido adiposo subcutâneo, do tecido fibroglandular, do tecido adiposo retromamário, o diâmetro dos ductos, assim como os Índices de pulsatilidade (IP) e resistência (IR) das artérias mamárias internas. As variáveis independentes foram os diversos momentos de avaliação, representados pelos cinco grupos estabelecidos. Para a análise estatística, foram calculadas médias e desvios-padrão, sendo usados dois modelos MANOVA (Análise de Variância Multivariada) para avaliar o efeito dos grupos sobre os valores médios encontrados, bem como foram ajustados modelos ANOVA univariados para os valores médios individualmente. O teste de comparações múltiplas de Tukey-Kramer foi usado para a análise da diferença e das características entre os grupos. Foi considerado o nível de significância de 5%. Na comparação entre os três grupos de grávidas, observou-se que a localização da mama (direita/esquerda) e o período gestacional não tiveram efeito significativo sobre as espessuras mamárias da pele, tecido celular subcutâneo e tecido adiposo retromamário, porém a espessura do tecido fibroglandular e o diâmetro dos ductos, apresentaram diferença significativa com o período gestacional ($p < 0,001$), do primeiro para o segundo e do primeiro para o terceiro trimestres. A Dopplerfluxometria das artérias mamárias internas revelou diferença entre as mamas e o período gestacional, ou seja, o lado direito apresentou medidas superiores ao lado esquerdo e os valores foram decrescentes ao longo da gestação ($p < 0,001$). Quando comparados os grupos de grávidas do terceiro trimestre e de lactantes, não foram observadas diferenças entre si, mas apresentaram diferenças significativas com um grupo controle, quanto às medidas da pele ($p = 0,001$), do tecido fibroglandular, diâmetro dos ductos e índices dopplerfluxométricos das AMI (os três com $p < 0,0001$) e ao tecido adiposo subcutâneo ($p = 0,045$). Conclui-se que esta pesquisa contribuiu com informações mais específicas acerca das características ultrassonográficas das mamas e aspectos dopplerfluxométricos das artérias mamárias internas, durante a gravidez e lactação normais, caracterizando mediante quantificação de valores, as

mudanças fisiológicas próprias de cada período do ciclo grávido-lactacional estudado, podendo servir de parâmetro para estudos posteriores.

PALAVRAS-CHAVE: Gravidez. Lactação. Ultrassonografia mamária. Dopplerfluxometria das artérias mamárias internas.

ABSTRACT

During pregnancy and lactation breasts undergo important changes that are not fully understood. Ultrasound and magnetic resonance are the most suitable methods to assess breast alterations during pregnancy and lactation, making a solid knowledge of anatomy and breast diseases essential. Moreover, there are few articles on breast imaging, relating anatomy and physiology during the pregnancy-postpartum cycle. The present study aimed to assess physiological breast changes using ultrasound and dopper flowmetry of internal mammary arteries (IMA) in normal pregnant and lactating women, compared to a group of non-pregnant women evaluated in the follicular phase of the menstrual cycle. This cross-sectional observational study was conducted between August 2013 and August 2016, with 165 women. The dependent variables were measures of skin, subcutaneous adipose tissue, fibroglandular tissue, retromammary adipose tissue, duct diameter, as well as pulsatility (PI) and resistive indices (RI) of internal mammary arteries. The independent variables were the different assessment moments, represented by the five groups established. Statistical analysis involved calculating the means and standard deviations using two MANOVA models (Multivariate analysis of variance) to assess the group effect on the average values obtained. ANOVA univariate models were individually fit to the mean values. The Tukey-Kramer multiple comparisons test was applied to analyze intergroup differences and characteristics, at a 5% significance level. In the comparison between three groups of pregnant women, it was observed that fibroglandular tissue thickness and duct diameter showed a significant difference with gestational period ($p < 0.001$), from the first to the second and from the first to the third trimesters. Doppler fluxometry of the internal mammary arteries showed a difference between breasts and between gestational period, i.e. the right breast exhibited higher measures than the left and these values decreased throughout the pregnancy ($p < 0.001$). No differences were found when the groups of pregnant and lactating women were compared, but significant differences with a control group were observed in terms of skin ($p = 0.001$), fibroglandular tissue thickness, duct diameter and laser Doppler flow measurements of the IMA (all three with $p < 0.001$) and subcutaneous adipose tissue ($p = 0.045$). This study provides more specific information on the ultrasound characteristics of breasts and Doppler flowmetry aspects of internal mammary arteries during normal pregnancy and lactation, quantifying the values and characterizing the physiological changes of each period of the pregnancy-lactation cycle, which may serve as parameters for future studies.

KEYWORDS: Pregnancy. Lactation. Breast ultrasound. Dopper flowmetry of internal mammary arteries.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

IP	Índice de pulsatilidade
IR	Índice de resistência
MANOVA	Análise de variância multivariada
ANOVA	Análise de variância univariada
RBGO	Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia
RB	Radiologia Brasileira
AMI	Artéria mamária interna
ATL	Artéria torácica lateral
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
HUOL	Hospital universitário Onofre Lopes
UFRN	Unversidade Federal do Rio Grande do Norte
MEJC	Maternidade Escola Januário Cicco
IMC	Índice de massa corporal

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	15
2. JUSTIFICATIVA	17
3. OBJETIVOS	18
3.1 OBJETIVO GERAL:.....	18
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	Erro! Indicador não definido.
4. MÉTODOS	18
4.1 DESENHO DO ESTUDO.....	19
4.2 LOCAL DE REALIZAÇÃO DA PESQUISA.....	19
4.3 AMOSTRA.....	19
4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO	20
4.5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	20
4.6 COLETA DE DADOS E EXAME ULTRASSONOGRÁFICO.....	20
4.7 ELENCO DE VARIÁVEIS	20
4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA	21
5. ARTIGOS PRODUZIDOS.....	23
5.1 Artigo 01 - Características ultrassonográficas mamárias e Índices hemodinâmicos das artérias mamárias internas durante a gravidez normal, publicado no periódico Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia – RBGO), que possui fator de impacto 0,693 e Qualis B3 da CAPES para área de Medicina II.....	23
5.2 Artigo 02 – Ultrasound findings of the physiological changes and most common breast diseases during pregnancy and lactation, publicado no periódico Radiologia Brasileira, que possui fator de impacto 1,598 e Qualis B2 para área de Medicina II	23
5.3 Artigo 03 – Breast changes in pregnancy and lactation observed by ultrasonography, aceito para publicação no periódico Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology, cujo fator de impacto é 0,514 e classificado como Qualis B3 da CAPES para área de Medicina II.	23
.....	30
6. COMENTÁRIOS, CRÍTICAS E SUGESTÕES.....	55
REFERÊNCIAS	58
APÊNDICES.....	61
APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre Esclarecido	61
APÊNDICE B – Ficha Clínica de atendimento/Coleta de dados.....	63

ANEXOS.....	65
ANEXO A – Parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Onofre Lopes/CEP HUOL.....	65
Anexo B – Carta de aceitação para publicação na revista Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology	67

1. INTRODUÇÃO

Durante a gravidez e lactação, as mamas sofrem mudanças fisiológicas importantes, ainda não totalmente conhecidas e atribuídas às alterações hormonais, que levam a hiperplasia vascular e lobular¹. A elevação dos níveis séricos dos hormônios progesterona, estrogênio e prolactina é o principal responsável por estas mudanças, iniciadas no primeiro trimestre da gravidez².

Sob a influência do estrogênio, durante o primeiro trimestre da gravidez, ocorrem proliferação e ramificação do sistema ductal, juntamente com o crescimento lóbulo-alveolar (mamogênese), acompanhados de aumento da vascularização, do fluxo sanguíneo e involução do estroma fibrogorduroso²⁻⁷. À medida que a gravidez progride ocorre diferenciação lóbulo-alveolar e ductal⁸, enquanto a progesterona induz à involução contínua do estroma fibrogorduroso^{2,8}.

A ação da prolactina, classicamente responsável pelo estímulo da lactogênese e lactopoiese, é inibida pelos altos níveis de estrogênio e progesterona, durante a gravidez, ação que impede a produção láctea plena. No final da gravidez, porém, se intensifica a produção de colostro nas células alveolares^{2,4,5}. Após o parto, a lactação é estimulada e mantida pelo término das ações hormonais antagônicas à prolactina^{2,4}, pela liberação contínua desse hormônio e da ocitocina, durante a sucção do mamilo^{2,4,5}.

No tocante ao fluxo sanguíneo mamário, durante a gravidez, acredita-se que dobre de volume^{9,10} e se processe, sobretudo pelos ramos da artéria mamária interna (AMI) e da artéria torácica lateral (ATL), as quais fornecem 60-70% e 30% do fluxo sanguíneo mamário, respectivamente^{9,11}. Todavia, não está bem definida a relação entre o fluxo sanguíneo e a produção láctea, sendo que alguns estudos em animais mostram uma relação positiva^{9,12} e outros não⁹. Já em humanos, não existem dados suficientes que estabeleçam esta associação⁹.

As modificações fisiológicas determinadas pela gestação são observadas clinicamente, como aumento do volume, entumescimento e hipernodularidade¹³, o que pode dificultar o diagnóstico de algumas doenças, como o câncer^{8,14,15}.

Para o diagnóstico preciso, os métodos de imagem, são indispensáveis na maioria das doenças mamárias. A ultrassonografia apresenta sensibilidade de 86,7 a 100%⁸, superior ao demais métodos^{8,13,14,16-21} e juntamente com a ressonância magnética¹⁹, constituem os métodos mais apropriados para avaliar as alterações mamárias durante a gravidez e lactação¹⁹.

Apesar da importância do tema, o número de estudos sobre as alterações fisiológicas mamárias, durante o ciclo grávido-puerperal é ainda insuficiente^{11,22} e os resultados são divergentes entre eles¹⁶. Ademais, os estudos sobre as mamas no ciclo grávido-puerperal quase sempre focalizam doenças concomitantes^{2,8,15,23}.

Diante do exposto, considera-se que as alterações fisiológicas e funcionais nas mamas na gravidez e a lactação necessitam ser melhor compreendidas. Assim sendo, este estudo teve como objetivo avaliar as características ultrassonográficas mamárias e os índices dopplerfluxométricos das artérias mamárias internas (AMI) em mulheres grávidas e lactantes, bem como naquelas fora do ciclo grávido-lactacional, na fase folicular média do ciclo menstrual, através de ultrassonografia mamária e de Dopplerfluxometria das artérias mamárias internas (AMI).

2. JUSTIFICATIVA

Existem várias publicações, na literatura mundial, sobre patologias mamárias, mas poucas sobre as alterações morfofuncionais das mamas. No que tange a mulheres no ciclo grávido-puerperal, há ainda menos publicações e praticamente todas abordam apenas patologias mamárias concomitantes.

O presente estudo é importante por contribuir com informações mais detalhadas sobre as alterações fisiológicas mamárias, no que concerne às características ultrassonográficas mamárias e aos aspectos dopplerfluxométricos das artérias mamárias internas (AMI) que ocorrem em mulheres grávidas e lactantes, comparadas a mulheres não grávidas, na fase folicular média do ciclo menstrual. Os dados analisados neste estudo, vistos como parâmetros de normalidade, podem facilitar o diagnóstico de doenças mamárias que ocorrem na gravidez e lactação.

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL:

Descrever mediante ultrassonografia mamária e Dopplerfluxometria das artérias mamárias internas (AMI), as características ultrassonográficas dos tecidos mamários e os índices hemodinâmicos das artérias mamárias internas (AMI) de mulheres grávidas e lactantes, comparadas com um grupo controle, constituído de mulheres não grávidas.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Observar se há diferenças nas características ultrassonográficas mamárias e nos aspectos dopplerfluxométricos das artérias mamárias internas de mulheres no primeiro, segundo e terceiro trimestres da gravidez;
- Observar se esses aspectos ultrassonográficos e dopplerfluxométricos avaliados apresentam diferenças de uma mama para a outra (lateralidade);
- Observar se há diferenças nas características ultrassonográficas e nos aspectos dopplerfluxométricos das artérias mamárias internas de mulheres grávidas no terceiro trimestre, lactantes e mulheres não grávidas, pertencentes a um grupo controle.

4. MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Este estudo, classificado como observacional, de corte transversal, foi realizado com mulheres grávidas, lactantes e mulheres não grávidas, na primeira fase do ciclo menstrual, que constituíram o grupo controle.

4.2 LOCAL DE REALIZAÇÃO DA PESQUISA

A pesquisa foi realizada na cidade de Natal, RN, Brasil, na Maternidade Escola Januário Cicco, da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN).

4.3 AMOSTRA

Os indivíduos empregados nesta pesquisa foram selecionados mediante amostra por conveniência. Foram recrutadas 165 mulheres, atendidas no Setor de Imagem da Maternidade Escola Januário Cicco (MEJC) provenientes do ambulatório do próprio serviço ou encaminhadas de Unidades Básicas de Saúde de Natal/ RN para se submeterem a exame ultrassonográfico de rotina, entre agosto de 2013 e agosto de 2016.

4.4 ELENCO DE VARIÁVEIS

Foram consideradas como variáveis independentes, cinco grupos de mulheres: grupo controle (CG), composto de mulheres não grávidas, na fase folicular média (7^o dia do ciclo menstrual), mulheres no primeiro trimestre da gravidez (G1), no segundo trimestre da gravidez (G2), no terceiro trimestre da gravidez (G3), bem como na lactação (LG), constituído de mulheres entre o 10^o e o 60^o dia de amamentação exclusiva, com média de 35 dias.

As medidas da espessura da pele, do tecido adiposo subcutâneo, do tecido fibroglandular, do tecido adiposo retromamário e os índices de pulsatilidade (IP) e

índice de resistência (IR) constituíram as variáveis dependentes. Como covariáveis, foram consideradas a idade e a paridade.

4.5 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Para serem incluídas no estudo, as mulheres deveriam ser consideradas clinicamente normais e terem idades variando entre 19 e 35 anos. No CG, as mulheres deveriam também ser eumenorreicas.

Os critérios de exclusão foram a presença de doenças mamárias, endócrinas, hepáticas, renais, cardiovasculares e obesidade. As mulheres dos grupos CG e LG não deveriam estar em uso de nenhuma medicação hormonal. O diagnóstico de obesidade baseou-se no cálculo do Índice de massa corporal (IMC > 30), sendo que para as grávidas, este índice teve como referência a tabela de Atalah-Sammur et al²⁴ (IMC variando desde > 30,1 na 6^a semana a > 33,3 na 42^a semana).

4.6 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto de pesquisa foi encaminhado ao Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Onofre Lopes, da UFRN (CEP/HUOL – UFRN) em conformidade com as diretrizes da resolução 466/2012 que norteia a realização de pesquisas envolvendo seres humanos no Brasil, obtendo parecer favorável, sob o número 369.467, datado em 26/07/2013 (nº CAAE 17956113.9.0000.5293).

Todas as participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) em duas vias, ficando uma com o pesquisador e a outra com a participante.

4.7 COLETA DE DADOS E EXAME ULTRASSONOGRÁFICO

Para cada mulher incluída no estudo, foi preenchida uma ficha clínica de atendimento, compreendendo dados epidemiológicos, clínicos e achados do exame a que foram submetidas (ultrassonografia mamária e Dopplerfluxometria das artérias mamárias internas), bilateralmente. As mulheres foram submetidas, pelo mesmo

examinador, a ultrassonografia mamária e Dopplerfluxometria das artérias mamárias internas, em equipamento dinâmico Logiq (GE, Little Chalfont, Reino Unido) em modo bidimensional, empregando-se uma sonda linear, na frequência de 7 a 10 MHz, sendo as configurações ajustadas para otimizar a imagem e o spectrum do Doppler, quando necessário. O exame ocorreu à temperatura ambiente constante de 25^o C, estando a mulher em decúbito dorsal, com as mãos atrás da cabeça e as mamas examinadas desde a linha para-esternal até a linha axilar média e da clavícula ao sulco inframamário, nos planos transversal, longitudinal, radial (transdutor em corte transversal e oblíquo, sentido horário) e antirradial (transdutor em corte transversal e oblíquo, sentido anti-horário), conforme preconizado na literatura²⁸. As medidas ultrassonográficas foram avaliadas no plano longitudinal, através da média de três mensurações nos quadrantes superiores, evitando-se incluir segmentos contendo gordura em perimeio na medição do tecido fibroglandular. Devido a literatura referir que existe ausência das artérias torácicas laterais (ATL) em 16% a 18% das mulheres²², preferiu-se estudar na Dopplerfluxometria, apenas as artérias mamárias internas (AMI), que também são as principais artérias responsáveis pela irrigação mamária. A identificação das AMI baseou-se em técnica documentada, onde se posiciona o transdutor em plano transversal, a partir do esterno, entre o segundo e o sexto espaços intercostais²². As mulheres lactantes foram examinadas antes da amamentação ou expressão mamária, conforme recomendado na literatura⁸. Para determinar a reprodutibilidade da técnica, 32 mulheres foram reavaliadas, pelo mesmo examinador, no mesmo dia.

4.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A avaliação estatística consistiu em apresentação dos eventos em médias e desvios padrões das respostas categorizadas por grupos. Para avaliar os efeitos dos grupos (CG, G1, G2, G3 e LG) sobre as variáveis dependentes, ou seja, as medidas dos tecidos mamários, o diâmetro dos ductos e os índices de pulsatilidade (IP) e resistência (IR) das artérias mamárias internas (AMI), foram ajustados modelos MANOVA (Análise de Variância Multivariada, teste de Wilks). Em seguida, foram empregados modelos ANOVA univariados para cada variável dependente, por existirem diferenças entre os perfis. O teste de comparações múltiplas de Tukey-Kramer foi aplicado onde houve diferença entre os grupos,

objetivando detalhar a caracterização de cada grupo. Foi utilizado um nível de significância de 5%.

5. ARTIGOS PRODUZIDOS

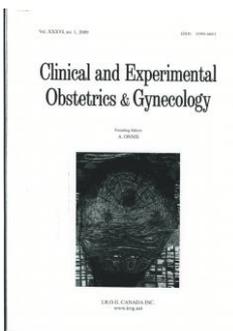
5.1 Artigo 01 - Características ultrassonográficas mamárias e Índices hemodinâmicos das artérias mamárias internas durante a gravidez normal, **publicado no periódico Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia – RBGO), que possui fator de impacto 0,693 e Qualis B3 da CAPES para área de Medicina II.**



5.2 Artigo 02 – Ultrasound findings of the physiological changes and most common breast diseases during pregnancy and lactation, **publicado no periódico Radiologia Brasileira, que possui fator de impacto 1,598 e Qualis B2 para área de Medicina II**



5.3 Artigo 03 – Breast changes in pregnancy and lactation observed by ultrasonography, **aceito para publicação no periódico Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology, cujo fator de impacto é 0,514 e classificado como Qualis B3 da CAPES para área de Medicina II.**



ANTÔNIO ARLDO REGINALDO DE HOLANDA¹
 ANA KATHERINE DA SILVEIRA GONÇALVES²
 TÉCIA MARIA DE OLIVEIRA MARANHÃO²

Características ultrassonográficas mamárias e índices hemodinâmicos das artérias mamárias internas durante a gravidez normal

Breast ultrasonographic features and internal mammary artery hemodynamic indexes during normal pregnancy

Artigo Original

Palavras-chave

Gravidez
 Ultrassonografia mamária
 Fluxometria por laser-doppler
 Artérias mamárias/ultrassonografia

Keywords

Pregnancy
 Ultrasonography, mammary
 Laser-doppler, flowmetry
 Mammary arteries/ultrasonography

Resumo

OBJETIVO: Avaliar as características ultrassonográficas mamárias e os índices hemodinâmicos das artérias mamárias internas em grávidas normais, correlacionando-os com os períodos da gestação. **MÉTODOS:** Estudo epidemiológico, observacional e transversal, realizado entre agosto de 2013 e fevereiro de 2015, com 93 mulheres distribuídas em três grupos: primeiro trimestre, segundo trimestre e terceiro trimestre. As variáveis dependentes foram as espessuras da pele, do tecido celular subcutâneo, do tecido fibroglandular, do tecido adiposo retromamário, o diâmetro dos ductos, assim como os índices de pulsatilidade e resistência das artérias mamárias internas. As variáveis independentes foram os três períodos da gestação. Para a análise estatística, empregou-se o teste de Levene (variâncias uniformes entre os períodos da gestação), o teste ANOVA com medidas repetidas, o teste de Tukey de comparação múltipla e de contraste. O teste *t* de Student foi utilizado para avaliar a diferença entre nulíparas e não nulíparas, e o coeficiente de correlação de Pearson para a correlação entre as duas mamas. Foi considerado o nível de significância de 5%. **RESULTADOS:** A média de idade foi 26,6±4,6 anos, a qual não houve diferença significativa entre os grupos. A localização da mama (direita/esquerda) e o período gestacional não tiveram efeito significativo sobre as espessuras mamárias da pele, tecido celular subcutâneo e tecido adiposo retromamário, porém a espessura do tecido fibroglandular e o diâmetro dos ductos apresentaram diferença significativa em relação ao período gestacional ($p < 0,001$) do primeiro para o terceiro e do segundo para o terceiro trimestres. A dopplerfluxometria das artérias mamárias internas revelou diferença entre as mamas e o período gestacional, ou seja, o lado direito apresentou medidas superiores ao lado esquerdo, e os valores foram decrescentes ao longo da gestação ($p < 0,001$). **CONCLUSÃO:** A espessura média de tecido fibroglandular e o diâmetro dos ductos mostraram diferenças significativas do primeiro para o segundo e do primeiro para o terceiro trimestre, não sendo observadas diferenças entre as duas mamas. O índice de pulsatilidade e o índice de resistência das artérias mamárias internas foram progressivamente menores durante a gravidez.

Abstract

PURPOSE: To evaluate breast ultrasonographic features and hemodynamic indexes of the internal mammary arteries in normal pregnant women, and their correlation with the gestational periods. **METHODS:** Observational and cross-sectional, epidemiological, study, conducted between August 2013 and February 2015, with 93 women divided into three groups: first trimester, second trimester and third trimester. The dependent variables were thickness of the skin, of subcutaneous tissue, fibroglandular tissue, and retromammary adipose tissue, the diameter of the ducts, as well as the pulsatility and resistance indexes of the internal mammary arteries. Independent variables were the three periods of gestation. Repeated measures ANOVA with the multiple comparison Tukey test and a test of contrasts were used for statistical analysis. The Levene test was used to test the homogeneity of variances between periods of gestation. Student's *t* test was used to evaluate the difference between nulliparous and non-nulliparous women, and Pearson's correlation coefficient was used for correlation analysis between the two breasts. The level of significance was set at 5%. **RESULTS:** Mean age was 26.6±4.6 years, with no significant difference among groups. Breast location (right/left) and gestational period had no significant effect on the thickness of the skin, of subcutaneous tissue and

Correspondência

Antônio Arlido Reginaldo de Holanda
 Rua Joaquim Câmara, 226/201 – Tirol
 CEP: 59015-270
 Natal (RN), Brasil

Recebido

28/04/2015

Aceito com modificações

30/06/2015

DOI: 10.1590/S0100-720320150005368

Maternidade Escola Januário Cicco, Departamento de Tocoginecologia da Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN – Natal (RN), Brasil.

¹Programa de Pós-graduação (Doutorado) em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN – Natal (RN), Brasil.

²Departamento de Tocoginecologia, Universidade Federal do Rio Grande do Norte – UFRN – Natal (RN), Brasil.

Conflito de interesses: não há.

adipose retromammary tissue. However, the thickness of fibroglandular tissue and the diameter of the ducts showed a significant difference according to gestational period ($p < 0.001$), i.e., from the first to the second and to the third trimesters. Doppler flowmetry of the internal mammary arteries showed a difference between breasts and between gestational periods, i.e., the measurements of the right breast were greater than those of the left, and these values decreased throughout pregnancy ($p < 0.001$). **CONCLUSION:** The average thickness of fibroglandular tissue and the diameter of the ducts showed significant differences from the first to the second and to the third trimesters, with no differences being observed between the two breasts. The pulsatility and resistance indexes of the internal mammary arteries decreased progressively throughout pregnancy.

Introdução

Durante a gravidez e lactação, várias mudanças fisiológicas que são atribuídas às alterações hormonais ocorrem nas mamas e causam hiperplasia vascular e lobular. As alterações nos níveis séricos de progesterona, estrogênio e prolactina são os fatores responsáveis por essas mudanças, que se iniciam no primeiro trimestre da gravidez¹. Durante o primeiro trimestre, sob a influência do estrogênio, ocorre a proliferação ductal e, em menor grau, crescimento lobular. Isso é acompanhado por involução do estroma fibrogorduroso, bem como por um aumento da vascularização e do fluxo sanguíneo^{1,2}. Durante o segundo e o terceiro trimestres, a progesterona induz hiperplasia lobular, assim como contínua involução do estroma fibrogorduroso. Por causa da ação estrogênica, a proliferação ductal se torna muito intensa^{1,3}. A influência da prolactina na produção láctea é inibida por níveis elevados do estrogênio e da progesterona até o final da gravidez, quando as células alveolares produzem colostro sob ação da prolactina^{1,2,4}.

Tais mudanças fisiológicas manifestam-se clinicamente pelo aumento de volume das mamas, associado ao entumescimento e ao aumento da nodularidade⁵, o que reduz progressivamente a acurácia do exame clínico^{6,7} bem como do diagnóstico por imagem, retardando frequentemente a detecção precoce de enfermidades⁷. Não obstante, a sensibilidade ultrassonográfica para detecção de lesões é de 95,2% e do exame clínico, de 66,7%⁸. Apesar da importância da avaliação mamária no ciclo grávido-puerperal, poucos estudos investigando a anatomia das mamas têm sido conduzidos desde que Cooper estudou as mamas lactantes com disseções há mais de 160 anos^{9,10}. Ademais, inconsistências na avaliação da anatomia das mamas no ciclo grávido-puerperal entre alguns estudos têm sido observadas¹¹.

A avaliação mamária no ciclo grávido-puerperal por ultrassonografia requer um conhecimento sólido da anatomia, das patologias mamárias e das técnicas de imagem exclusivas, sobretudo quando se tratar de mamas lactantes¹¹. Ainda que a mamografia^{5,6} e também a ressonância magnética¹² sejam necessárias e complementares à ultrassonografia para alguns diagnósticos no ciclo grávido-puerperal⁷, a ultrassonografia constitui o método radiológico mais apropriado para avaliar os distúrbios das mama em mulheres durante a gravidez e a lactação^{5,6,12,13} por

conferir maior sensibilidade^{3,14}, na faixa de 86,7 a 100%³ quando comparada a 30% na mamografia¹⁴. Dados mais recentes, todavia, mostram uma pequena vantagem da mamografia (80,9%), em comparação à ultrassonografia (77%), na detecção de cânceres na gravidez e puerpério¹⁵.

O fluxo sanguíneo mamário tem sido bem estudado em animais, porém em mulheres os dados são ainda escassos, admitindo-se que este aumente, principalmente por meio de ramos da artéria mamária interna (AMI) e ramos da artéria torácica lateral (ATL), as quais fornecem 60–70% e 30% desse fluxo, respectivamente^{8,16}. Alguns estudos em animais documentam uma relação positiva do fluxo sanguíneo com a produção láctea, mas em mulheres não há informações seguras nesse sentido¹⁶. Entretanto, a redução substancial desse fluxo em mulheres lactantes com baixa produção sugere um limiar abaixo do qual a produção de leite fica comprometida⁷.

Durante a gravidez, as mamas podem ser afetadas por uma variedade de distúrbios específicas, como processos inflamatórios, infecciosos, papilomatose juvenil e também tumores benignos ou malignos^{5,6}. Tais mudanças fisiológicas também retardam o diagnóstico de doenças, como o câncer¹⁷. Apesar disso, as diversas publicações relativas às mamas no ciclo grávido-puerperal abordam praticamente apenas doenças concomitantes^{1,3,5,7,18}, sendo ainda insuficiente o número de estudos sobre alterações fisiológicas, anatômicas e funcionais mamárias nessa fase. É necessária, todavia, uma melhor compreensão da anatomia mamária e das mudanças fisiológicas a fim de mais prontamente diagnosticar anormalidades⁸ e otimizar a abordagem das doenças³.

Nesse sentido, o presente estudo teve como objetivo avaliar e quantificar as alterações das mamas durante a gravidez normal, por meio de ultrassonografia mamária com dopplerfluxometria das artérias mamárias internas, correlacionando-as com os períodos da gravidez.

Métodos

Este estudo, classificado como epidemiológico, observacional e transversal, foi realizado na cidade de Natal, Rio Grande do Norte, Brasil, na Maternidade Escola Januário Cicco, da Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), com mulheres encaminhadas pelo próprio serviço ou de Unidades Básicas de Saúde para exame ultrassonográfico de rotina no Setor de Imagem

entre agosto de 2013 e fevereiro de 2015. A pesquisa foi conduzida de acordo com a declaração de Helsinque, revisada em 2008, sendo previamente cadastrada na Plataforma Brasil (PLBR) e analisada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Onofre Lopes, da UFRN (CEP/HUOL – UFRN), recebendo parecer favorável (número 369.467 – CAAE: 17598813.4.0000.5292). Todas as mulheres participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Participaram do estudo grávidas clinicamente normais, com idades entre 19 e 35 anos, distribuídas em três grupos: primeiro trimestre, segundo trimestre e terceiro trimestre. Para cada uma foi preenchida uma ficha clínica de atendimento, compreendendo dados epidemiológicos e clínicos, e os achados do exame a que foram submetidas (ultrassonografia mamária com dopplerfluxometria das artérias mamárias internas). Foi ainda avaliado o Índice de Massa Corporal (IMC) de todas as mulheres, tendo como referência de normalidade a tabela de Atalah-Samur et al.¹⁹, usada na gravidez.

Como critérios de exclusão, foram definidos a presença de doenças mamárias, endócrinas, hepáticas, renais, cardiovasculares, obesidade (IMC variando desde 30,1 na 6ª semana a 33,3 na 42ª semana, segundo a tabela proposta por Atalah-Samur et al.¹⁹) e outras quaisquer comorbidades que implicassem um aumento do risco gestacional. Como covariáveis, foram consideradas: idade, paridade, sinais gravídicos e simetria mamária. Como variável independente, foi considerado o período gestacional (primeiro, segundo e terceiro trimestres), e como variáveis dependentes, as espessuras da pele, do tecido celular subcutâneo, do tecido fibroglandular, do tecido adiposo retromamário, o diâmetro dos ductos, assim como os Índices de pulsatilidade (IP) e resistência (IR) das artérias mamárias internas (AMI).

À temperatura ambiente de 25° C, as mulheres foram submetidas à ultrassonografia mamária com dopplerfluxometria das AMI, pelo mesmo examinador, utilizando equipamento dinâmico (GE, Logiq, Little Chalfont, Reino Unido) em modo bidimensional, empregando-se uma sonda linear, na frequência de 7 a 10 MHz, estando as mulheres em decúbito dorsal, com as mãos atrás da cabeça. As mamas foram examinadas desde a linha paraesternal até a linha axilar média e da clavícula ao sulco inframamário nos planos transversal, longitudinal, radial (transdutor em corte transversal e oblíquo, sentido horário) e antirradial (transdutor em corte transversal e oblíquo, sentido anti-horário). As espessuras foram avaliadas empregando-se a média de três medidas nos quadrantes superiores. A medição do tecido fibroglandular não incluiu áreas contendo gordura em permeio. AMI foram escolhidas para avaliação por serem responsáveis por 60 a 70% do fluxo sanguíneo

mamário e também em razão de a agenesia das ATL ocorrer entre 16 e 18% das mulheres¹⁶. A identificação das AMI baseou-se em técnica documentada, na qual se posiciona o transdutor em plano transversal, a partir do esterno, entre o segundo e o sexto espaços intercostais¹⁶.

A avaliação estatística consistiu em apresentação dos eventos em números absolutos, percentuais, médias e desvios padrão para as covariáveis. As variáveis dependentes (espessuras da pele, do tecido celular subcutâneo, do tecido fibroglandular, do tecido adiposo retromamário e diâmetro dos ductos) foram exploradas usando gráficos Box-Plot e histogramas (checar normalidade), e o teste de Levene foi usado para conferir a hipótese de variâncias uniformes do erro entre os períodos de gestação (grupos independentes).

Verificada a distribuição normal, foi aplicado o teste ANOVA com medidas repetidas tendo como fatores a variável período da gestação, e a localização da mama (lado direito e esquerdo) como fator de repetição. Rejeitada a hipótese nula de igualdade entre as médias dos três grupos, foi aplicado o teste de Tukey de comparação múltipla para identificar onde estão as diferenças. Para avaliar a correlação entre as duas mamas, de acordo com cada variável dependente, foi calculado o coeficiente de correlação de Pearson. O teste *t* de Student foi utilizado para avaliar a diferença entre as médias de nulíparas e não nulíparas em cada variável dependente nos dois lados (direito e esquerdo). Foi utilizado um nível de significância de 5%.

Resultados

Participaram do estudo 93 grávidas, distribuídas em três grupos: 1º, 2º e 3º trimestre, compostos respectivamente por 31, 32 e 30 mulheres, cuja média de idade foi de 26,6±4,6 anos, a qual não mostrou diferença significativa entre os grupos. As idades gestacionais médias foram 10,9±1,5, 22,2±1,2 e 37,4±1,6, respectivamente para 1º, 2º e 3º trimestres. As nulíparas representaram 38,7% da amostra. No exame clínico das mamas, foi observada simetria em 96% e a presença de sinais gravídicos em 92,5%.

A Tabela 1 mostra que a lateralidade (direita/esquerda) e o período gestacional não tiveram efeito significativo sobre a média das espessuras mamárias: pele, tecido celular subcutâneo e tecido adiposo retromamário. A espessura do tecido fibroglandular, apesar de não ter apresentado diferença significativa quanto à localização ($p=0,9$), mostrou diferença significante com relação ao período gestacional ($p<0,0001$). As espessuras, respectivamente, para o 1º, 2º e 3º trimestres foram 1,2±0,2, 1,4±0,3 e 1,5±0,3 (mama direita) e 1,2±0,2, 1,4±0,2 e 1,5±0,2 (mama esquerda). O teste de comparações múltiplas de Tukey revelou diferença significativa entre as médias do

1º e 2º trimestres ($p < 0,0001$) e entre as médias do 1º e 3º trimestres ($p = 0,01$). Da mesma maneira, o diâmetro dos ductos apresentou diferenças significativas com relação ao período gestacional ($p < 0,001$), mas não quanto à localização da mama ($p = 0,6$), sendo, respectivamente, as medidas no 1º, 2º e 3º trimestres: $0,2 \pm 0,06$, $0,27 \pm 0,05$ e $0,29 \pm 0,06$ (mama direita) e $0,22 \pm 0,05$, $0,27 \pm 0,04$ e $0,28 \pm 0,04$ (mama esquerda). Nessa variável, o teste de comparações múltiplas de Tukey, também revelou diferença significativa entre as médias do 1º e 2º trimestres ($p < 0,0001$) e entre as médias do 1º e 3º trimestres ($p < 0,01$).

A Tabela 2 mostra os resultados observados à dopplerfluxometria das AMI. Observou-se efeito do lado e do período gestacional, ou seja, o lado direito teve medidas sempre superiores ao lado esquerdo ($p = 0,001$), decrescendo o valor com o progredir da gravidez ($p < 0,001$). Os valores do IP, respectivamente, para o 1º, 2º e 3º trimestres foram $1,99 \pm 0,46$, $1,64 \pm 0,4$ e $1,36 \pm 0,48$ (mama direita) e $1,7 \pm 0,64$, $1,46 \pm 0,38$ e $1,27 \pm 0,41$ (mama esquerda).

Os valores do IR respectivamente para o 1º, 2º e 3º trimestres foram $85 \pm 0,08$, $0,77 \pm 0,12$ e $0,68 \pm 0,14$ (mama direita), e $0,77 \pm 0,1$, $0,71 \pm 0,09$ e $0,66 \pm 0,11$ (mama esquerda). O teste de comparações múltiplas de Tukey revelou que os três períodos são significativamente diferentes dois a dois, ou seja, houve diferença do IP quando se comparou as médias do 1º e 2º trimestres ($p = 0,01$), do 1º e 3º trimestres ($p < 0,001$) e do 2º e 3º trimestres ($p = 0,03$). Para o IR, essas diferenças foram do 1º e 2º trimestres ($p = 0,007$), do 1º e 3º trimestres ($p < 0,001$) e do 2º e 3º trimestres ($p = 0,006$).

A associação das variáveis dependentes com a nuliparidade mostrou haver diferença significativa entre nulíparas (idade média de $24,8 \pm 4,1$) e não nulíparas (idade média de $27,7 \pm 4,4$) quanto à espessura do tecido celular subcutâneo no lado direito ($p = 0,004$) e no esquerdo ($p = 0,003$), sendo a média da espessura em nulíparas de $0,6 \pm 0,2$ (mama direita) e $0,6 \pm 0,2$ (mama esquerda) e em não nulíparas $0,79 \pm 0,29$ (mama direita) e $0,78 \pm 0,28$

Tabela 1. Média e desvio padrão das medidas ultrassonográficas mamárias segundo o período da gestação e a mama (direita/esquerda)

Espessura	Localização/Período da gestação						Valor p - Efeito fator*		Comparações múltiplas de médias**
	1º (n=31)		2º (n=32)		3º (n=30)				
	Direito	Esquerdo	Direito	Esquerdo	Direito	Esquerdo	Localização	Período	
Pele	0,15 (0,03)	0,16 (0,02)	0,16 (0,03)	0,17 (0,03)	0,17 (0,03)	0,17 (0,03)	0,2	0,2	
Tecido celular subcutâneo	0,75 (0,30)	0,69 (0,25)	0,72 (0,27)	0,75 (0,27)	0,75 (0,27)	0,73 (0,28)	0,6	0,9	
Tecido fibroglandular	1,27 (0,22)	1,28 (0,26)	1,47 (0,34)	1,46 (0,25)	1,53 (0,36)	1,55 (0,27)	0,9	<0,001	1º=2º (p=0,01) 1º=3º (p<0,001)
Tecido adiposo retromamário	0,44 (0,10)	0,47 (0,10)	0,44 (0,13)	0,44 (0,11)	0,44 (0,11)	0,44 (0,09)	0,8	0,3	
Ductos (Diâmetro)	0,20 (0,06)	0,22 (0,05)	0,27 (0,05)	0,27 (0,04)	0,29 (0,04)	0,28 (0,04)	0,6	<0,001	1º=2º (p<0,001) 1º=3º (p<0,001)

*Teste ANOVA de medidas repetidas avaliando o efeito da localização e período; **Teste de Tukey mostrando onde estão as diferenças de médias entre períodos. DP: desvio padrão.

Tabela 2. Média e desvio padrão de índice de pulsatilidade e resistência das artérias mamárias internas de acordo com os fatores período da gestação e a localização da mama

Dopplerfluxometria	Localização/Período da gestação						Valor p - Efeito fator*		Comparações múltiplas de médias**
	1º (n=31)		2º (n=32)		3º (n=30)				
	Direito	Esquerdo	Direito	Esquerdo	Direito	Esquerdo	Localização	Período	
Índice de resistência	1,99 (0,46)	1,71 (0,64)	1,64 (0,40)	1,48 (0,38)	1,36 (0,48)	1,27 (0,41)	0,001	<0,001	1º=2º (p=0,01) 1º=3º (p<0,001) 2º=3º (p=0,03)
Índice de pulsatilidade	0,85 (0,08)	0,77 (0,11)	0,77 (0,12)	0,71 (0,09)	0,68 (0,14)	0,66 (0,11)	0,001	<0,001	1º=2º (p=0,007) 1º=3º (p<0,001) 2º=3º (p=0,006)

*Teste ANOVA de medidas repetidas avaliando o efeito da localização e período; **Teste de Tukey mostrando onde estão as diferenças de médias entre períodos. DP: desvio padrão.

(mama esquerda), mostrando semelhança. Com relação às demais medidas e aos resultados dos IP e IR, não houve diferenças significativas.

A correlação das medidas ultrassonográficas entre as duas mamas, avaliada por meio do teste de correlação de Pearson, mostrou diferença significativa ($p < 0,0001$). As espessuras dos tecidos celular subcutâneo, fibroglandular e o diâmetro dos ductos apresentaram correlações respectivamente de 0,7, 0,7 e 0,8, classificadas como fortes ($r > 7,0$).

Discussão

A ultrassonografia para avaliação das mamas alcançou enormes avanços técnicos nos últimos anos, melhorando consideravelmente a resolução das imagens e permitindo inclusive o estudo de pequenas estruturas¹⁰. No entanto, o seu emprego requer um conhecimento sólido da anatomia e das doenças mamárias, bem como de técnicas de imagem exclusivas, especialmente durante a lactação^{11,16}, pela maior frequência de diagnósticos quando comparada com a gravidez^{18,20}. Esse método, por ser considerado apropriado para a avaliação mamária no ciclo grávido-puerperal²¹ e acessível, foi empregado neste estudo.

As modificações fisiológicas dos tecidos mamários na gravidez são motivadas por alterações endócrinas, metabólicas e imunológicas²¹. Com relação à pele, tais alterações ocorrem em 90% das grávidas^{22,23}, que se tornam também propensas a apresentarem dermatoses específicas²². O presente estudo mostrou que houve aumento gradativo da espessura da pele ao longo da gravidez, porém tais diferenças não foram significativas.

Não foram também observadas diferenças significativas entre os demais tecidos mamários quando comparadas as mama direita e esquerda, sendo, porém, encontradas mudanças na espessura do tecido fibroglandular e no diâmetro dos ductos quando comparados os três períodos da gravidez. Esses dados estão em sintonia com um estudo realizado com lactantes, que também não revelou diferenças dos tecidos adiposo e fibroglandular na mesma mulher, encontrando, todavia, diferenças entre mulheres distintas¹⁰. Esses resultados sugerem um padrão de simetria mamária, o que está de acordo com a observação clínica do presente estudo, pois 96% das mamas apresentaram-se simétricas. A literatura refere que em lactantes ocorre um predomínio do tecido fibroglandular sobre o adiposo, na razão de 2:1, e em não lactantes, de 1:1¹⁰, parecendo que, quando ocorre assimetria mamária, esta se relaciona com a redução do tecido fibroglandular¹⁰.

Apesar da avaliação do fluxo sanguíneo mamário em animais ser bem documentada na literatura¹⁶, os dados em

mulheres no ciclo grávido-puerperal são ainda escassos. Ainda assim, os resultados dos estudos com animais não são unânimes, havendo controvérsias se o fluxo sanguíneo interfere na produção láctea¹⁶.

O presente estudo revelou que os índices de pulsatilidade e de resistência das AMI apresentaram diferenças significativas tanto em relação à localização mamária (lado direito com medidas superiores ao lado esquerdo) quanto ao período gestacional, em que os valores foram decrescentes com o progredir da gestação. Não encontramos estudos abordando avaliação dopplerfluxométrica das AMI na gestação, porém dados relativos às artérias uterinas mostram igualmente tendência ao decréscimo, inversamente proporcional à idade gestacional²⁴.

Com este estudo, foi possível também avaliar se havia diferenças entre nulíparas e não nulíparas quanto às mensurações. Observou-se que houve diferença significativa entre esses dois grupos quanto à espessura do tecido celular subcutâneo em ambas as mamas, sendo a média da espessura em nulíparas semelhante. Não obstante a distribuição heterogênea de tecido adiposo e fibroglandular na mama dificultar a medição desses tecidos, a proporção de tecido fibroglandular e adiposo estimado pela mamografia é 1:1 em média, havendo alteração dessa relação com o avançar da idade, por causa do declínio do tecido fibroglandular e maior proporção do tecido adiposo⁹.

Os resultados deste estudo possibilitaram caracterizar numericamente, mediante a mensuração dos tecidos mamários, as mudanças que ocorrem na gravidez, assim como a dinâmica dos índices hemodinâmicos das artérias mamárias internas, permitindo concluir que a espessura média do tecido fibroglandular e o diâmetro dos ductos não diferem quando comparadas as mamas de uma mesma mulher, sendo, porém, influenciados pelo período da gravidez, com diferença significativa do primeiro para o segundo e do primeiro para o terceiro trimestre. Os índices de pulsatilidade e de resistência das artérias mamárias internas foram progressivamente menores ao longo da gravidez, com valores mais elevados do lado direito, sendo tais diferenças significativas entre todos os períodos gestacionais entre si. Tais dados possibilitam maior compreensão das mudanças fisiológicas relacionadas com os períodos da gestação, servindo de parâmetros de comparação quando grávidas normais precisarem ser avaliadas por ultrassonografia mamária.

Agradecimentos

Ao Professor Dr. Antônio Manuel Gouveia de Oliveira, da Universidade de Lisboa, Professor Visitante da UFRN, pela revisão da análise estatística.

Referências

1. Yu JH, Kim MJ, Cho H, Liu HJ, Han SJ, Ahn TG. Breast diseases during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol Sci.* 2013;56(3):143-59.
2. Canoy JM, Mitchell GS, Unold D, Miller V. A radiologic review of common breast disorders in pregnancy and the perinatal period. *Semin Ultrasound CT MR.* 2012;33(1):78-85.
3. Joshi S, Dialani V, Marotti J, Mehta TS, Slanetz PJ. Breast disease in the pregnant and lactating patient: radiological-pathological correlation. *Insights Imaging.* 2013;4(5):527-38.
4. Neville MC. Anatomy and physiology of lactation. *Pediatr Clin North Am.* 2001;48(1):13-34.
5. Vashi R, Hooley R, Butler R, Geisel J, Philpotts L. Breast imaging of the pregnant and lactating patient: imaging modalities and pregnancy-associated breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;200(2):321-8.
6. Sabate JM, Clotet M, Torrubia S, Gomez A, Guerrero R, de las Heras P, et al. Radiologic evaluation of breast disorders related to pregnancy and lactation. *Radiographics.* 2007;27(Suppl 1):S101-24.
7. Langer A, Mohallem M, Chérel P. [Pregnancy associated breast cancer: A review of the literature]. *Imagerie Femme.* 2013;23(2):116-8. French.
8. Ezeonu PO, Ajah LO, Onoh RC, Lawani LO, Enemu VC, Agwu UM. Evaluation of clinical breast examination and breast ultrasonography among pregnant women in Abakaliki, Nigeria. *Onco Targets Ther.* 2015;8:1025-9.
9. Geddes DT. Inside the lactating breast: the latest anatomy research. *J Midwifery Womens Health.* 2007;52(6):556-63.
10. Ramsay DT, Kent JC, Hartmann RA, Hartmann PE. Anatomy of the lactating human breast redefined with ultrasound imaging. *J Anat.* 2005;206(6):525-34.
11. Geddes DT. Ultrasound imaging of the lactating breast: methodology and application. *Int Breastfeed J.* 2009;4:4.
12. Kalogerakos K, Sofoudis C, Tzonis P, Koutsouradis P, Katsoulis G. Breast cancer and pregnancy; overview of international bibliography. *J BUON.* 2013;18(2):308-13.
13. Taylor D, Lazberger J, Ives A, Wylie E, Saunders C. Reducing delay in the diagnosis of pregnancy-associated breast cancer: how imaging can help us. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2011;55(1):33-42.
14. Ohta T, Okamoto K, Kanemaki Y, Tsujimoto F, Nakajima Y, Fukuda M, et al. Use of ultrasonography as an alternative modality for first-line examination in detecting breast cancer in selected patients. *Clin Breast Cancer.* 2007;7(8):624-6.
15. Langer A, Mohallem M, Stevens D, Rouzier R, Lerebours F, Chérel P. A single-institution study of 117 pregnancy-associated breast cancers (PABC): presentation, imaging, clinicopathological data and outcome. *Diagn Interv Imaging.* 2014;95(4):435-41.
16. Geddes DT, Aljazaf KM, Kent JC, Prime DK, Spatz DL, Gardin CP, et al. Blood flow characteristics of the human lactating breast. *J Hum Lact.* 2012;28(2):145-52.
17. Lee SS, Hartman HJ, Kuzmiak CM, Crosby KL. Management of breast symptoms in the pregnant and lactating patient. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2013;2(1):53-8.
18. Ulery M, Carter L, McFarlin BL, Giurgescu C. Pregnancy-associated breast cancer: significance of early detection. *J Midwifery Womens Health.* 2009;54(5):357-63.
19. Atalah-Samur E, Castillo-L C, Castro-Santoro R, Aldea-P A. [Proposal of a new standard for the nutritional assessment of pregnant women]. *Rev Med. Chil.* 1997;125(12):1429-36. Spanish.
20. Ohta T, Okamoto K, Kanemaki Y, Tsujimoto F, Nakajima Y, Fukuda M, et al. Use of ultrasonography as an alternative modality for first-line examination in detecting breast cancer in selected patients. *Clin Breast Cancer.* 2007;7(8):624-6.
21. Zerouali A, Zaraq I, Trojjet S, El Euch D, Azeiez MI, Mokni M, et al. [Physiologic skin changes in pregnancy]. *Presse Med.* 2011;40(1 Pt 1):e17-21. French.
22. Kar S, Krishnan A, Shivkumar PV. Pregnancy and skin. *J Obstet Gynaecol India.* 2012;62(3):268-75.
23. Vora RV, Gupta R, Mehta MJ, Chaudhari AH, Pilani AP, Patel N. Pregnancy and skin. *J Family Med Prim Care.* 2014;3(4):318-24.
24. Costa AG, Spara P, Costa TO, Tejo Neto WR. Uterine arteries resistance and pulsatility indices at the first and second trimesters of normal pregnancies. *Radiol Bras.* 2010;43(3):161-5.

Ultrasound findings of the physiological changes and most common breast diseases during pregnancy and lactation*

Achados ultrassonográficos das alterações fisiológicas e doenças mamárias mais frequentes durante a gravidez e lactação

Antônio Arildo Reginaldo de Holanda¹, Ana Katherine da Silveira Gonçalves², Robinson Dias de Medeiros³, Antônio Manuel Gouveia de Oliveira⁴, Técia Maria de Oliveira Maranhão⁵

Holanda AAR, Gonçalves AKS, Medeiros RD, Oliveira AMG, Maranhão TMO. Ultrasound findings of the physiological changes and most common breast diseases during pregnancy and lactation. *Radiol Bras.* 2016 Nov/Dez;49(6):389-396.

Abstract Because of the physiological changes that occur during pregnancy and lactation, diagnostic ultrasound of the breast during these periods is a challenge for physicians. Therefore, a comprehensive understanding of imaging, anatomy, and physiology of the breast is important to effectively diagnosing diseases that can arise in women who are pregnancy or lactating. The aim of this article was to review the physiological changes that occur in the breasts during pregnancy and lactation, as well as to describe the main features of the breast diseases that occur most frequently during these periods.

Keywords: Pregnancy; Lactation; Breast; Ultrasonography.

Resumo O diagnóstico ultrassonográfico das mamas durante a gravidez e lactação representa um desafio para o médico, em função das alterações fisiológicas próprias destes períodos. Para tanto, é essencial uma compreensão das imagens, da anatomia e da fisiologia mamárias para diagnosticar mais eficazmente doenças concomitantes. O presente artigo teve como objetivo fazer uma revisão das alterações fisiológicas que ocorrem nas mamas durante a gravidez e lactação, bem como relatar as principais características ultrassonográficas das doenças mamárias mais frequentes nestes períodos.

Unitermos: Gestação; Lactação; Mama; Ultrassonografia.

INTRODUCTION

Ultrasound evaluation of the breasts during pregnancy and lactation represents a great challenge to physicians, especially because of the various physiological changes, which make the examination more difficult, often preventing or hindering the appropriate interpretation of the findings⁽¹⁻³⁾. The changes seen on ultrasound imaging of the breast during those periods can simulate the presence of some diseases, as well as making it difficult to assess other, pre-existing, diseases⁽⁴⁾. However, some benign processes, such as trauma and inflammation, which can be confused with malignancy, hinder the diagnosis when they occur concomitantly with

pregnancy or lactation⁽⁵⁾. Most breast lesions diagnosed during pregnancy and lactation, even some specific ones such as lactation and adenoma galactocoele, are benign⁽³⁾. The diagnosis of breast cancer, which is difficult to elucidate and is less common among women who are pregnant or lactating than among those of the same age who are not, continues to be a challenge for clinicians⁽¹⁾. In addition, the understanding of the various breast problems and of the characteristics of the corresponding images is essential to establishing an appropriate approach to such patients⁽²⁾.

The physiological changes during pregnancy and lactation increase breast density^(2,4,6), particularly in young women⁽⁴⁾, and make it technically difficult to evaluate breast imaging examinations^(4,6). Although an increase in breast density limits the use of mammography⁽⁴⁾, there is no consensus as to whether the evaluation of the image is so compromised during pregnancy and lactation that the use mammography should be avoided when it is clinically indicated⁽⁷⁾. However, because of the risk that ionizing radiation poses to the fetus during the first trimester of pregnancy (i.e., during organogenesis), mammography should be avoided during that period, although it has been shown that there is an association with malformations only when the irradiation is approximately 2 million times higher than the norm⁽⁴⁾.

Because normal physiological changes can obscure the diagnosis of breast diseases in pregnant or lactating women, magnetic resonance imaging (MRI) is also not commonly

* Study conducted in the Department of Obstetrics and Gynecology at the Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brazil.

1. MSc, Doctoral Student in the Graduate Program in Health Sciences at the Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Physician at the Maternidade Escola Januário Cicco, Natal, RN, Brazil.

2. PhD, Associate Professor in the Department of Obstetrics and Gynecology at the Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brazil.

3. PhD, Adjunct Professor in the Department of Obstetrics and Gynecology at the Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Physician at the Maternidade Escola Januário Cicco, Natal, RN, Brazil.

4. PhD, Visiting Professor at the Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brazil.

5. PhD, Full Professor in the Department of Obstetrics and Gynecology at the Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), Natal, RN, Brazil.

Mailing address: Dr. Antônio Arildo Reginaldo de Holanda. Rua Joaquim Câmara, 226, ap. 201, Tirol, Natal, RN, Brasil, 59015-270. E-mail: arildoholanda@ufrnet.br

Received April 30, 2015. Accepted after revision February 16, 2016.

used in such women, ultrasound and mammography being more appropriate⁽⁴⁾. However, MRI is indicated in certain situations, such as when cancer occurs during pregnancy and there is a need to assess its extent, as well as to determine whether or not it is multifocal⁽⁴⁾. Currently, it is thought that MRI should be used only in certain situations, taking into account the risk-benefit ratio and avoiding gadolinium-based contrast media, although there is no conclusive evidence that the electromagnetic fields generated during the procedure have harmful effects on the fetus⁽⁴⁾.

Ultrasound is considered the method of choice during pregnancy and lactation^(2,6), with a sensitivity of 86.7% and 100.0%, respectively^(2,4), considerably greater than the 30.0% reported for mammography^(2,4,6,8). Ultrasound also has the benefits of not exposing the fetus to radiation⁽²⁾, producing high-resolution images, and allowing a more effective assessment of the breast structures, making it excellent for diagnosing and differentiating between benign and malignant lesions⁽¹⁾. However, whenever an image is suspect, it is necessary to perform mammography⁽⁴⁾, biopsy⁽⁹⁾, or both.

The use of ultrasound requires a solid knowledge of anatomy and breast diseases, especially when used during lactation⁽¹⁰⁾. Nevertheless, since Cooper studied the lactating breasts by dissection, more than 160 years ago^(10,11), there have been few studies investigating the anatomy of the breast during lactation, although inconsistencies in the anatomy of the breast have been observed during and after pregnancy⁽¹¹⁾.

The aim of this article was to review the physiological changes that occur in the breasts during pregnancy and lactation, as well as to describe the main features of the breast diseases that occur most frequently during these periods.

PHYSIOLOGICAL CHANGES IN THE BREASTS DURING PREGNANCY AND LACTATION

During pregnancy and lactation, changes in the serum levels of estrogen, progesterone, and prolactin result in physi-

ological changes in the architecture of the breasts^(1,4,12), such changes being evident in the histological examination⁽⁴⁾.

Under the influence of estrogen, ductal proliferation and growth, as well as, to a lesser degree, alveolar-lobular growth, begin in the first trimester of pregnancy^(1,4,12). Expansion of the glandular tissue results in the invasion of adipose tissue, which progresses gradually^(1,4,12), occurring simultaneously to increased vascularity and blood flow^(1,4).

During the second and third trimesters, progesterone induces lobular hyperplasia, as well as the continuous involution of the fibrofatty stroma^(1,4). Although the greatest breast growth occurs up to week 22 of pregnancy, considerable growth can occur in the last trimester and postpartum period in some women⁽⁴⁾.

At the end of pregnancy, high levels of estrogens and progesterone counteract prolactin, thus inhibiting milk production^(1,4,13,14), although colostrum production occurs in the alveolar cells^(1,13,14). The reduction in estrogen and progesterone levels after delivery results in the continuous release of prolactin, caused by stimulation of prolactin-releasing factor in the hypothalamus, and the physical stimulation of the nipple by the newborn promotes the release of oxytocin by the anterior pituitary gland, in order to maintain lactation^(1,13,14).

This conversion of the breast tissue from a proliferative state during pregnancy to a secretory state during lactation is known as lactogenesis⁽⁴⁾. As a result of those changes, the typical image of the breast is diffusely hypoechoic during pregnancy, due to the increase in glandular tissue, becoming diffusely hyperechoic during lactation, as a function of increased vascularity^(1,4) and prominence of the ducts⁽⁴⁾, as depicted in Figures 1 and 2.

Those physiological changes are manifested clinically by progressive increases in the volume, firmness, and nodularity of the breasts, which makes the clinical examination more difficult⁽¹¹⁾. In a study evaluating such changes in lactating women⁽¹¹⁾, the distribution of adipose and glandular tissue was found to vary between women but not between

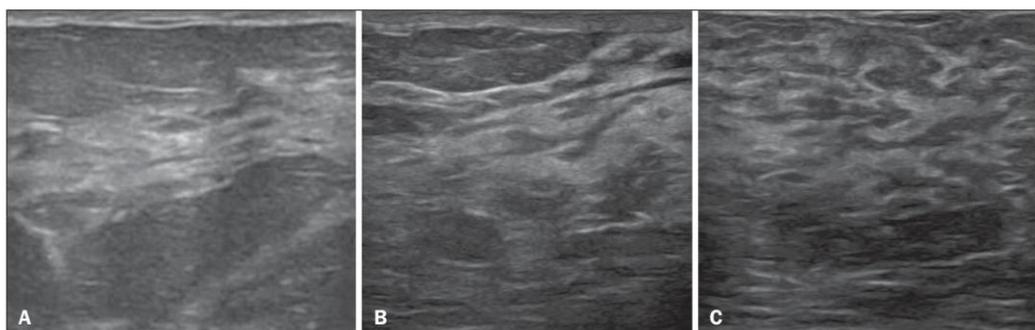


Figure 1. A: Breast in the first trimester of pregnancy: predominantly hypoechoic breast parenchyma, showing dilatation of the milk ducts. **B:** Breast in the second trimester of pregnancy: breast parenchyma showing greater echogenicity and more pronounced ductal dilatation than in the first trimester. **C:** Breast in the third trimester of pregnancy: breast parenchyma showing considerably greater echogenicity and extremely more pronounced ductal dilatation in comparison with the second trimester.

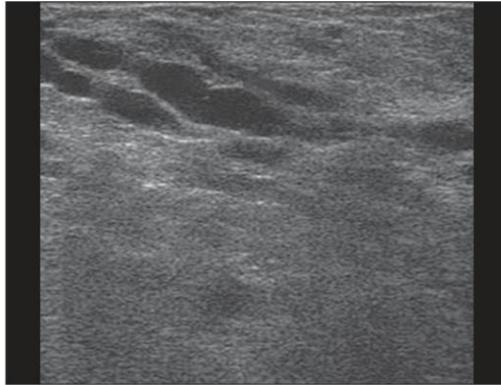


Figure 2. Breast during lactation. Diffusely hyperechoic breast parenchyma, with ductal dilatation due to the accumulation of milk.

the two breasts of a given woman. The mean number of main ducts observed in that study was 9.6 ± 2.9 for the left breast and 9.2 ± 2.9 for the right breast. The mean diameter of the main ducts, located at the base of the nipple, was 1.9 ± 0.6 mm and 2.1 ± 0.7 mm for the left and right breasts, respectively. The proportion of glandular and adipose tissues was $63 \pm 9\%$ and $37 \pm 9\%$, respectively, for the left breast and $65 \pm 11\%$ and $35 \pm 12\%$, respectively, for the right breast. However, the authors found that milk production did not correlate with the amount of glandular tissue, the number of ducts, or the mean duct diameter; nor did they find a correlation between the amount of glandular tissue and the storage capacity of the breast⁽¹¹⁾.

Mammary blood flow, as assessed with pulsed Doppler imaging, has been well studied in animals. However, in humans, the data are still scarce, although it is known that mammary blood flow is primarily increased by the branches of the internal and lateral thoracic arteries, which respectively provide 60–70% and 30% of that flow^(13,14). It is believed that the volume of blood flow doubles during pregnancy^(8,15–17), concomitant with an increase in metabolic activity and temperature of the breast. The elevated blood flow persists during lactation, appearing to return to pregestational levels two weeks after weaning⁽¹¹⁾. Some animal studies have shown that there is a positive relationship between milk production and blood flow^(17,18) whereas others have found no such relationship^(15,19). Among human studies^(15,18), there are no reliable data linking increased blood flow during pregnancy with breast milk production⁽²⁰⁾.

A study involving the use of using color Doppler to evaluate lactating women showed that blood flow varies widely among women, but not between the two breasts of a given woman. Although no relationship has been found between mammary blood flow and milk production, the substantial reduction in mammary blood flow in lactating women with low milk production suggests that there is a blood flow threshold below which milk production is impaired⁽¹⁵⁾.

INFECTIOUS/INFLAMMATORY CHANGES

Puerperal mastitis

According to the World Health Organization, mastitis is defined as an inflammatory condition of the breast, with or without infection⁽²⁾. Breast infections, which rarely occur during pregnancy, are common during breastfeeding^(1,2,4,12), with an incidence of 6.6–31.0%^(2,21), and the incidence of such infection is highest during the first six weeks after childbirth⁽¹²⁾.

Although the causes of breast infections remain obscure⁽³⁾, the likely etiopathogenic factors include milk stasis, duct obstruction, and breast engorgement, as well as, especially, breast lesion⁽²⁾, which allows the entry of microorganisms from the nose and mouth of the newborn^(1,4) into the breast tissue, through the cracks of the epithelium of the nipple^(1,2,12). Incomplete emptying of the breast during breastfeeding predisposes to mastitis⁽¹¹⁾, because milk is an excellent culture medium, especially when stagnant⁽¹⁾, the most common infectious agents being *Staphylococcus aureus* and *Streptococcus*^(1,4,12). Infections with *S. aureus*, which are superficial, present focal invasion from the beginning of the process, whereas those caused by *Streptococcus* are diffuse and cause abscesses only in the advanced stages⁽¹⁾.

Clinically, patients with puerperal mastitis present with erythematous and swollen breasts, and clinical suspicion of associated abscess is raised when there is a fluctuant area⁽¹²⁾. In a clinical setting, the diagnosis of uncomplicated puerperal mastitis is typically made without difficulty^(3,12), there rarely being a need for the use of ultrasound or other imaging methods, although such methods can be indicated, in order to identify abscesses, when the clinical treatment is ineffective^(4,12,20,22). However, as can be seen in Figure 3, ultrasound can reveal thickening of the skin, a decrease in the echogenicity of the parenchyma, and increased vascularity (in color Doppler studies), as well as axillary lymph node enlargement⁽²⁾.

Abscess

Abscess formation is a common complication of puerperal mastitis^(2,4), especially if the treatment has been delayed or inappropriate⁽²⁾. Among cases of puerperal mastitis, 5–11% evolve to abscess^(2,23), the most common infectious agents being *S. aureus* and *Streptococcus*. On clinical examination, patients with puerperal mastitis present with fever, chills, and erythema, as well as the typical signs of mastitis, together with a fluctuant area⁽¹²⁾. Ultrasound is the method of choice for diagnosis, as well as for guiding drainage collection and for following the evolution of the condition during the treatment^(1,2).

The diagnosis can be more difficult in the presuppurative phase, and mastitis can be confused with a malignant lesion in the suppurative phase⁽³⁾. Ultrasound typically reveals a complex, hypoechoic formation that varies in shape. The formation is generally multilocular—with ill-defined borders, peripheral vascularization, and posterior acoustic

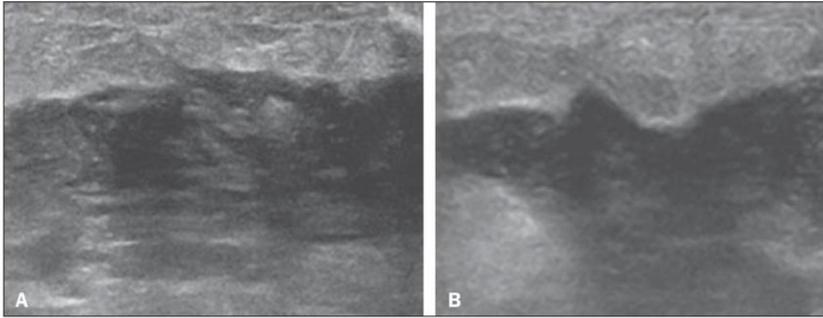


Figure 3. Puerperal mastitis. Amorphous areas of variable echogenicity, predominantly hypoechoic and heterogeneous, diffusely distributed throughout the breast parenchyma, with poorly defined borders.

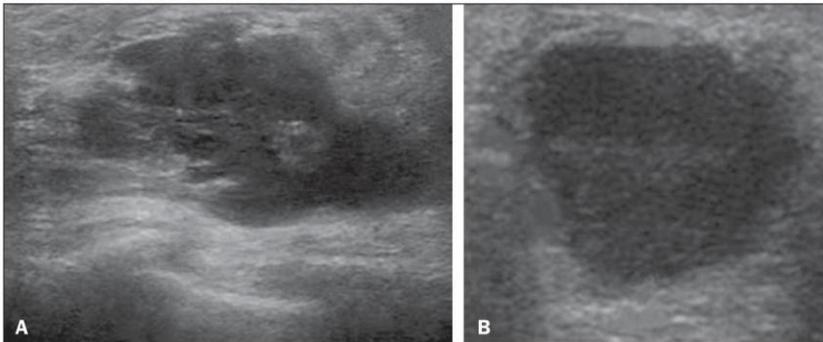


Figure 4. Abscess. **A:** Amorphous, unilocular complex lesion, with ill-defined borders, parallel to the skin, heterogeneous, with variable echogenicity, that is predominantly hypoechoic, with discrete posterior acoustic enhancement, corresponding to an abscess with a fluctuant area. **B:** Ovoid lesion, with well-defined borders, parallel to the skin, hypoechoic, homogeneous, featuring discrete posterior acoustic enhancement, corresponding to abscess formation.

enhancement—and can present central echogenic speckling, which corresponds to degenerative or necrotic tissues^(2,4). However, as can be seen in Figure 4, there is no blood supply within the collection^(2,24).

In some cases, the appearance of the abscess on ultrasound can suggest other diseases, such as galactocele, which has a highly variable aspect and can present secondary infection, often manifesting as a heterogeneous lesion, with a fat-fluid level⁽⁴⁾, which would require ultrasound-guided needle aspiration in order to make the differential diagnosis with abscess⁽⁴⁾. If a reliable diagnosis has previously been made by ultrasound, mammography can be indicated and can reveal signs such as masses, distortion, asymmetric density, and thickening of the skin, which are not specific to cancer and call for percutaneous drainage⁽²⁾.

Enlargement of intramammary or axillary lymph nodes

In patients with puerperal mastitis, enlarged lymph nodes are usually bilateral and benign, arising in response to inflammation, infectious diseases, neoplasms, or rheumatoid arthritis. Malignant causes include breast cancer metastasis and lymphoma. Enlarged lymph nodes can also arise during lactation, being related to bacterial spread from the nipple during breastfeeding and typically seen in the external upper quadrant of the breast and in the axilla⁽²⁾. On ultrasound, benign lymph nodes feature hypoechoic borders

and hyperechoic halos, whereas hyperplastic lymph nodes typically demonstrate concentric cortical thickening⁽²⁾, as depicted in Figure 5.

Granulomatous mastitis

Granulomatous mastitis is a rare, chronic, benign disease of unknown cause⁽²⁵⁾, associated with pregnancy and lactation, which usually affects young women and can ap-

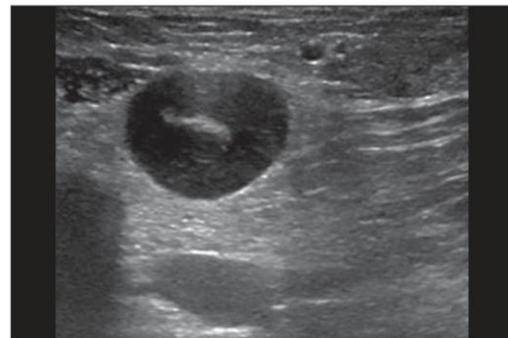


Figure 5. Benign reactive lymph node. Ovoid nodule, parallel to the skin, with well-defined, hypoechoic borders, and a hyperechoic halo, corresponding to a benign lymph node.

pear months or even years after pregnancy. Although the origin is idiopathic, it has been hypothesized that granulomatous mastitis is caused by *Corynebacterium*^(1,4). Another hypothesis is that it is related to an autoimmune reaction to ductal secretion, a reaction in which childbirth, lactation, and the use of oral contraceptives play roles in the development of the disease⁽²⁶⁾.

It often produces clinical and radiological changes suggestive of inflammatory carcinoma and breast abscess^(1,25,27). For that reason and also because it has a tendency to recur and be slow to resolve⁽²⁰⁾, as well as because lymph node enlargement is seen in 15% of cases^(1,12,27), the histopathological diagnosis is indispensable and long-term follow-up is required⁽²⁵⁾.

The diagnosis is based on exclusion. The histopathological examination usually reveals a granulomatous inflammatory reaction, indicating the need to exclude other diseases, such as tuberculosis, fungal infections, sarcoidosis, Wegener's granulomatosis, as well as the granulomatous

reactions found in carcinomas. The imaging findings vary and are sometimes suggestive of malignancy. In women with granulomatous mastitis, mammography might not detect any abnormalities or nonspecific images, such as single or multiple masses, architectural distortion, focal asymmetry, calcifications, and thickening of the skin. It is essential to correlate the imaging with the histopathological examination, with a view toward the possibility of an association with carcinoma, especially when there is no response to corticosteroid therapy⁽²⁾.

On physical examination and ultrasound, the findings are nonspecific⁽²⁰⁾, the typical ultrasound presentation being of hypochoic solitary or multiple nodules or masses^(1,4), heterogeneous, with well-defined borders and a tubular aspect. There can also be diffuse abscesses and fistula formation⁽²⁾, as shown in Figure 6.

COMMON BENIGN LESIONS

Galactocele

Galactocele usually occurs as a result of a blocked distal duct, which causes distention of the proximal lobular segments, and presents clinically as a mass that is soft on palpation^(2,4) and painless, containing protein, fat, and lactose, and can often present complications such as infection and necrosis^(1,12). The most common lesion during lactation^(2,4,11), galactocele can be diagnosed in the third trimester of pregnancy or even weeks or months after the cessation of breastfeeding^(1,12). In the central portion of the breast, it is often unilocular or bilocular, whereas it is typically multilocular at the periphery⁽¹⁾.

On ultrasound, galactocele has a variable aspect, depending on the amount of fat, protein, and water it contains. The classic aspect is that of a cystic lesion with posterior acoustic shadowing, with thin or coarse speckling corresponding to fat particles in suspension^(2,20), as depicted in Figure 7. It can present as single or multiple lesions^(2,4), which can be unilateral or bilateral⁽⁴⁾, or as a cystic lesion with well-defined borders, consistent with a benign process^(2,4). It can also present characteristics of a malignant mass, including an irregular shape and ill-defined borders⁽⁴⁾. The interior of

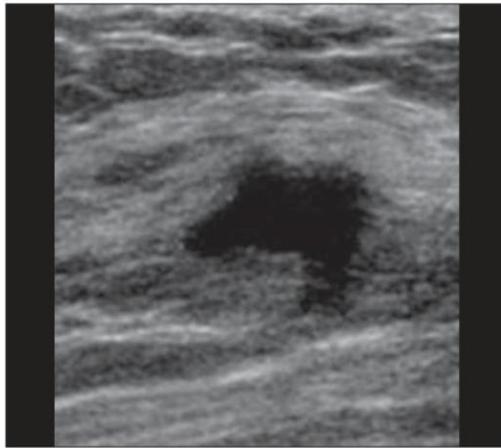


Figure 6. Granulomatous mastitis. Amorphous formation, not parallel to the skin, with ill-defined, hypochoic borders.

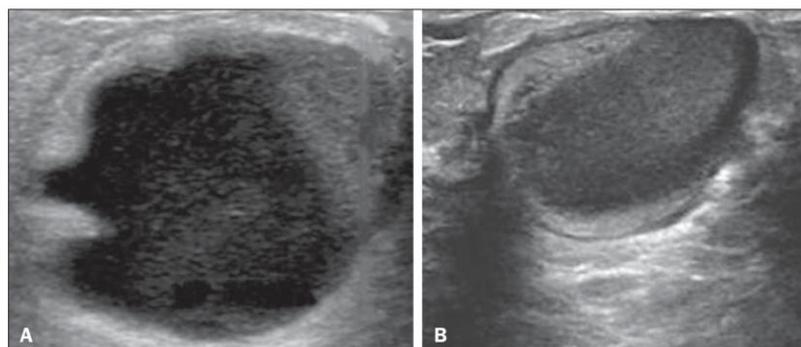


Figure 7. Galactocele. **A:** Lesion, parallel to the skin, with well-defined borders, showing anechoic (cystic) and echogenic (solid) components, with discrete posterior acoustic enhancement and well-defined borders. **B:** Predominantly hypochoic lesion, parallel to the skin, with well-defined borders, peripheral areas of hyperechogenicity, and posterior acoustic enhancement.

the galactocele varies from homogeneous to heterogeneous, by the presence of echoes, depending on the content⁽²⁾.

Mammography and MRI can be required when there is suspicion of diseases such as cancer and abscess, because the demonstration of fat or a fat-fluid level by those methods can confirm the diagnosis. If the results are inconclusive, aspiration can be recommended as a diagnostic and therapeutic measure⁽⁴⁾.

Lactating adenoma

Lactating adenoma is a benign tumor caused by physiological changes, especially those occurring during lactation and in the third trimester of pregnancy^(1,4,12), although it can also arise in the first or second trimester⁽¹¹⁾. It is sometimes interpreted as a variant of fibroadenoma, tubular adenoma, or lobular hyperplasia, which are also caused by physiological changes^(1,28,29).

It is the most common tumor during pregnancy⁽²⁾, evolves to volume reduction, and can resolve spontaneously in the third trimester^(2,4) or during lactation^(1,2,4,12), sometimes also due to necrosis^(1,30).

Clinically, lactating adenoma manifests as a palpable mass^(1,2,12), described as painless, soft, and mobile⁽¹²⁾, which can occasionally recur in subsequent pregnancies^(1,2), although recurrence is unusual after complete surgical resection⁽¹⁾. When infarction occurs, the adenoma can become clinically atypical, manifesting as a firm mass⁽¹²⁾.

On ultrasound, it is difficult to distinguish between lactating adenoma and fibroadenoma^(1,4,12). Ultrasound findings are usually consistent with a benign process but are non-specific⁽⁷⁾, including low echogenicity⁽⁴⁾. Lactating adenoma most often manifests as an oval mass, the longest axis being parallel to the skin, with well-defined borders, a homogenous texture, and posterior acoustic shadowing. It can still have discrete lobulation, which presents poorly defined boundaries with the surrounding tissue⁽¹⁾, as well as showing discrete blood flow in color Doppler studies⁽²⁾. Like fibroadenoma, lactating adenoma can manifest as multiple, bilateral lesions⁽¹²⁾. The differential diagnosis with malignant lesions can be difficult to make when there is infarction^(4,28,30,31) or necrosis⁽¹⁾, due to the ill-defined borders^(1,12), peripheral microlobulation⁽¹⁾, structural heterogeneity, and posterior acoustic shadowing^(1,4,13), as shown in Figure 8.

Fibroadenoma

Fibroadenoma is common in young, non-pregnant women, often increasing volume during pregnancy and lactation^(1,2), in response to rising estrogen levels^(1,4). Like lactating adenoma, fibroadenoma typically regresses after the cessation of breastfeeding⁽⁴⁾.

On ultrasound, fibroadenoma is usually indistinguishable from lactating adenoma^(1,4), being predominantly hypoechoic^(2,4), round or oval in shape, with a homogeneous texture, well-defined borders, a pseudocapsule, no posterior



Figure 8. Lactating adenoma. Ovoid nodule, parallel to the skin, with a heterogeneous, hypoechoic pattern and well-defined borders.

acoustic shadowing, and normal adjacent tissue⁽²⁾. However, during pregnancy, fibroadenoma can have an atypical cystic appearance, increased vascularization, and prominent ducts⁽²⁾.

As in lactating adenoma, infarction can occur, due to the relative decrease in vascular supply, appearing more heterogeneous on ultrasound^(4,18,28,30). The presence of atypical features, such as microlobulation, ill-defined borders, a heterogeneous echotexture, posterior acoustic shadowing, and pronounced hypoechoogenicity (Figure 9), can indicate the need for percutaneous biopsy in order to confirm the diagnosis⁽²⁾.

PREGNANCY-ASSOCIATED BREAST CANCER

Pregnancy-associated breast cancer is defined as that which occurs concomitantly with pregnancy or up to one year after childbirth. It accounts for 3% of all cases of breast cancer, with an incidence of one case in every 3,000–10,000

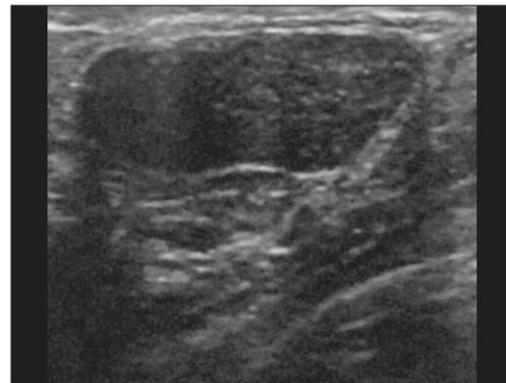


Figure 9. Fibroadenoma. Ovoid nodule, parallel to the skin, with a homogeneous, hypoechoic pattern, well-defined borders, and discrete posterior acoustic enhancement.

pregnancies^(1,2), the current tendency being toward an increase, due to the increasing number of women who conceive later in life⁽⁴⁾. In general, pregnancy-associated breast cancer is biologically aggressive; estrogen- and progesterone-receptor negative; and positive for human epidermal growth factor receptor type 2⁽²⁾.

In view of its high sensitivity, together with its ability to assess the axillary lymph nodes and monitor the response to chemotherapy, ultrasound is the ideal method to detect a latent image during pregnancy. However, if a suspicious lesion is observed on ultrasound, mammography, which is considered a safe method, should be performed^(4,20,31-33), as should ultrasound-guided biopsy⁽³⁴⁾. In mammography and ultrasound, the imaging rarely differs significantly from that of cancer in non-pregnant women^(2,4). If the lesion is considered highly suspect or if the biopsy is positive, the ipsilateral axilla should also be assessed⁽³⁴⁾.

In comparison with cancer in non-pregnant women of the same age, pregnancy-associated breast cancer tends to produce a larger tumor, is diagnosed later, and presents a worse prognosis^(4,34). Patients with pregnancy-associated breast cancer typically present with a palpable, painless mass⁽⁴⁾, attached to the deep planes⁽⁵⁾, with diffuse edema and erythema in the early phases of the disease⁽⁴⁾.

On ultrasound, the mass appears heterogeneous (hypoechoic or complex), with a transverse diameter equal to or less than its vertical diameter (not parallel to the skin), an irregular shape, ill-defined borders, a variable echogenic halo, and posterior acoustic shadowing^(2,5). In situ ductal carcinoma, which is associated with microcalcifications, is easily detected on mammography and is often not observed on ultrasound⁽⁵⁾. Other findings include thickening of the suspensory ligaments of the breast, skin edema, and enlargement of the axillary lymph nodes⁽²⁾, as depicted in Figure 10. In color Doppler studies, the pattern of vascularization is chaotic. Some carcinomas are quite subtle, with echogenicity similar to that of the surrounding tissues⁽⁵⁾.

CONCLUSION

The ultrasound diagnosis of breast diseases during pregnancy and lactation is challenging because of the hormonal changes characteristic of those periods, which can modify the appearance of the image. Depending on the nature of the suspected diagnosis, other methods of imaging or biopsy might be needed in order to elucidate the diagnosis. Doing so requires an adequate understanding of the physiological changes and benign mammary lesions that commonly occur during those periods, in order to differentiate between such lesions and pregnancy-associated breast cancer. Thus, a delay in diagnosis can be avoided, allowing a satisfactory approach and more effective treatment.

REFERENCES

1. Yu JH, Kim MJ, Cho H, et al. Breast diseases during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol Sci.* 2013;56:143-59.
2. Joshi S, Dialani V, Marotti J, et al. Breast disease in the pregnant and lactating patient: radiological-pathological correlation. *Insights Imaging.* 2013;4:527-38.
3. Boisserie-Lacroix M, Dos Santos E, Bellannée G, et al. La femme enceinte: difficultés diagnostiques. *Imagerie de la Femme.* 2004;14:145-52.
4. Canoy JM, Mitchell GS, Unold D, et al. A radiologic review of common breast disorders in pregnancy and the perinatal period. *Semin Ultrasound CT MR.* 2012;33:78-85.
5. Svensson WE. A review of the current status of breast ultrasound. *Eur J Ultrasound.* 1997;6:77-101.
6. Bock K, Hadji P, Ramaswamy A, et al. Rationale for a diagnostic chain in gestational breast tumor diagnosis. *Arch Gynecol Obstet.* 2006;273:337-45.
7. Swinford AE, Adler DD, Garver KA. Mammographic appearance of the breasts during pregnancy and lactation: false assumptions. *Acad Radiol.* 1998;5:467-72.
8. Lee SS, Hartman HJ, Kuzmiak CM, et al. Management of breast symptoms in the pregnant and lactating patient. *Curr Obstet Gynecol Rep.* 2013;2:53-8.
9. Sumkin JH, Perrone AM, Harris KM, et al. Lactating adenoma: US features and literature review. *Radiology.* 1998;206:271-4.
10. Geddes DT. Inside the lactating breast: the latest anatomy research. *J Midwifery Womens Health.* 2007;52:556-63.

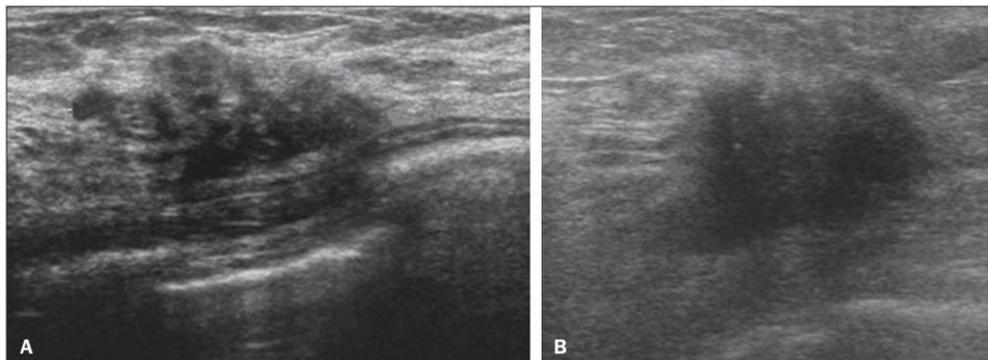


Figure 10. Pregnancy-associated breast cancer. **A:** Amorphous formation, parallel to the skin, with variable echogenicity (predominantly hypoechoic), a heterogeneous texture, discrete acoustic enhancement and poorly defined borders. **B:** Irregular, hypoechoic, heterogeneous nodule, parallel to the skin, featuring discrete acoustic shadowing and poorly defined borders.

Holanda AAR et al. / **Ultrasound findings of the breast in pregnancy and lactation**

11. Ramsay DT, Kent JC, Hartmann RA, et al. Anatomy of the lactating human breast redefined with ultrasound imaging. *J Anat.* 2005; 206:525–34.
12. Vashi R, Hooley R, Butler R, et al. Breast imaging of the pregnant and lactating patient: physiologic changes and common benign entities. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;200:329–36.
13. Rosen PP. Anatomic and physiologic morphology. In: Rosen PP, editor. *Rosen's breast pathology.* 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 2001. p 1–21.
14. Neville MC. Anatomy and physiology of lactation. *Pediatr Clin North Am.* 2001;48:13–34.
15. Gedds DT, Aljazaf KM, Kent JC, et al. Blood flow characteristics of the human lactating breast. *J Hum Lact.* 2012;28:145–52.
16. Vorherr H. *The breast: morphology, physiology and lactation.* London, UK: Academic Press; 1974.
17. Thoresen M, Wesche J. Doppler measurements of changes in human mammary and uterine blood flow during pregnancy and lactation. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1988;67:741–5.
18. Stelwagen K, Davis SR, Farr VC, et al. Mammary epithelial cell tight junction integrity and mammary blood flow during an extended milking interval in goats. *J Dairy Sci.* 1994;77:426–32.
19. Lacasse P, Prosser CG. Mammary blood flow does not limit milk yield in lactating goats. *J Dairy Sci.* 2003;86:2094–7.
20. Sebaste JM, Clotet M, Torrubia S, et al. Radiologic evaluation of breast disorders related to pregnancy and lactation. *Radiographics.* 2007;27 Suppl 1:S101–24.
21. Kvist LJ, Larsson BW, Hall-Lord ML, et al. The role of bacteria in lactational mastitis and some considerations of the use of antibiotic treatment. *Int Breastfeed J.* 2008;3:6.
22. Marchant DJ. Inflammation of the breast. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2002;29:89–102.
23. Ulitzsch D, Nyman MK, Carlson RA. Breast abscess in lactating women: US-guided treatment. *Radiology.* 2004;232:904–9.
24. Karstrup S, Solvig J, Nolsoe CP, et al. Acute puerperal breast abscesses: US-guided drainage. *Radiology.* 1993;188:807–9.
25. Goulart APS, Silva RS, Volbrecht B, et al. Mastite granulomatosa lobular idiopática: relato de caso. *Rev Bras Mastologia.* 2011;21:46–9.
26. Hur SM, Cho DH, Lee SK, et al. Experience of treatment of patients with granulomatous lobular mastitis. *J Korean Surg Soc.* 2013;85:1–6.
27. Han BK, Choe YH, Park JM, et al. Granulomatous mastitis: mammographic and sonographic appearances. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;35:941–5.
28. Baker TP, Lenert JT, Parker J, et al. Lactating adenoma: a diagnosis of exclusion. *Breast J.* 2001;7:354–7.
29. Saglam A, Can B. Coexistence of lactating adenoma and invasive ductal adenocarcinoma of the breast in a pregnant woman. *J Clin Pathol.* 2005;58:87–9.
30. Behrndt VS, Barbakoff D, Askin FB, et al. Infarcted lactating adenoma presenting as a rapidly enlarging breast mass. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;173:933–5.
31. Son EJ, Oh KK, Kim EK. Pregnancy-associated breast disease: radiologic features and diagnostic dilemmas. *Yonsei Med J.* 2006;47:34–42.
32. Hogge JP, De Paredes ES, Magnant CM, et al. Imaging and management of breast masses during pregnancy and lactation. *Breast J.* 1999;5:272–83.
33. Taylor D, Lazberger J, Ives A, et al. Reducing delay in the diagnosis of pregnancy-associated breast cancer: how imaging can help us. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2011;55:33–42.
34. Vashi R, Hooley R, Butler R, et al. Breast imaging of the pregnant and lactating patient: imaging modalities and pregnancy-associated breast cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2013;200:321–8.

Breast changes in pregnancy and lactation observed by ultrasonography

Antônio Arildo Reginaldo de Holanda¹, M.D

Ana Katherine da Silveira Gonçalves², Ph.D

Hélio Humberto Angotti Carrara³, Ph.D

Técia Maria de Oliveira Maranhão², Ph.D

1 Januário Cicco Maternity School, Federal University of Rio Grande do Norte (UFRN) – Natal/RN, Brazil

2. Department of Obstetrics and Gynecology, UFRN – Natal/RN, Brazil

3. Department of Obstetrics and Gynecology, University of São Paulo (USP) – Ribeirão Preto/SP, Brazil.

Antônio Arildo Reginaldo de Holanda

Rua Deputado Joaquim Câmara, 226 apt 201,

Tirol, Natal, RN, Brazil

arildoholanda@ufrnet.br

Keywords: Pregnancy. Lactation. Breast Ultrasound. Laser Doppler Flowmetry

ABSTRACT

OBJECTIVE: Assess the ultrasound aspects of breasts and laser Doppler flow measurements of the internal mammary arteries (IMA) in pregnant, lactating and non-

pregnant (control) women. METHODS: Cross-sectional observation study of 102 women, divided into three groups: control (CG), third trimester (G3) and lactation (LG). The study variables were skin, subcutaneous adipose tissue, fibroglandular tissue, and retromammary adipose tissue thickness, duct diameter and pulsatility (PI) and resistance indices (RI) of the internal mammary arteries. Statistical analysis calculated the means and standard deviations, using two MANOVA models (Multivariate Analysis of Variance) to assess the effect of groups on the mean values found and adjusted ANOVA models for individual means. The Tukey-Kramer multiple comparisons test was used to analyze intergroup differences and characteristics. A 5% significance level was established for all tests. RESULTS: There was no intergroup age difference (mean = 27 ± 4.76 years). A significant difference was observed between the G3/LG and the CG in terms of skin ($p = 0.001$), fibroglandular tissue thickness, duct diameter and laser Doppler flow measurements of the IMA (all three with $p < 0.001$) and subcutaneous adipose tissue ($p = 0.045$). CONCLUSION: This study showed alterations in skin, subcutaneous adipose tissue, fibroglandular tissue and duct diameter measurements, with a difference between pregnant/lactating women and the non-pregnant controls.

. Breast changes in pregnancy and lactation observed by ultrasound

Introduction

During pregnancy and breastfeeding, breasts undergo important physiological changes that are not fully known, but attributed to hormonal alterations that lead to vascular and lobular hyperplasia (1). Increased serum estradiol, progesterone and prolactin levels are primarily responsible for these changes, which occur in the first trimester of pregnancy (2).

The influence of estrogen in the first trimester results in the proliferation and branching of the ductal system, along with lobuloalveolar growth (mammogenesis), accompanied by an increase in vascularization and blood flow as well as involution of fibrofatty stroma (2,3). As pregnancy progresses, lobuloalveolar and ductal differentiation occurs⁴, whereas progesterone induces continuous involution of fibrofatty stroma (2,4).

The action of prolactin, responsible for stimulating lactogenesis and galactopoiesis, is inhibited by high levels of estrogen and progesterone during pregnancy, which impedes full milk production. At the end of pregnancy, colostrum production increases in the alveolar cells (2,3). After delivery, lactation is stimulated and maintained by the end of hormone actions antagonistic to prolactin (2), via the continuous release of this hormone and oxytocin during nipple sucking (2,3).

It is believed that mammary blood flow doubles during pregnancy (5) and is processed primarily by the branches of the internal mammary arteries (IMA) and the lateral thoracic artery (LTA), which supply 60-70% and 30% of mammary blood flow, respectively (5,6). However, the relationship between blood flow and milk production is not well understood, given that some animal studies show a positive correlation and others do not (5). In humans there are not enough data to establish this association (5).

The physiological changes determined by pregnancy, such as an increase in volume, swelling and hypernodularity (7), may hinder the diagnosis of some diseases such as cancer (4,8,9).

For an accurate diagnosis, imaging methods are indispensable in most breast diseases. Ultrasonography (7,8,10-14) has a sensitivity between 86.7 and 100%

(4,15), higher than the other methods (14) and, along with magnetic resonance (13), is the most appropriate to assess breast changes during pregnancy and lactation (13). Although these methods do not increase the risk of fetal damage, it is recommended they be used with caution (13).

Despite the importance of the issue, the number of studies on physiological breast changes during the pregnancy-postpartum cycle remains scarce (6,16) and the results are inconsistent (10). Moreover, studies on breasts during the pregnancy-postpartum cycle almost always focus on concomitant diseases (2,4,9,17).

As described above, pregnancy and lactation determine the physiological and functional changes in breasts. Accordingly, the aim of this study was to assess breast ultrasound characteristics and laser Doppler flow measurements of the internal mammary arteries (IMA) in pregnant, breastfeeding and non-pregnant women using breast ultrasonography and laser Doppler flow measurements of the internal mammary arteries.

Materials and methods

This is a cross-sectional observational study conducted between August 2013 and August 2016. The study was approved by the Ethics Committee of the Federal University of Rio Grande do Norte (UFRN) under number 369.467 – CAAE: 17598813.4.0000.5292. All the participants gave their informed consent.

The study subjects were divided into three groups: Control Group (CG), composed of non-pregnant women, Third trimester Group (G3) and Lactation Group (LG). Included in the study were clinically normal women, aged between 19 and 35 years. The CG were in the middle follicular phase (7th day of the menstrual cycle), the G3 in the third trimester of pregnancy and the LG between the 10th and 60th day of lactation.

Excluded were those with breast, endocrine, liver, kidney, or cardiovascular diseases, in addition to obese individuals and those who had undergone previous breast surgery. In the control (CG) and lactation (LG) groups, women who were taking hormonal medicine were also excluded. The exclusion of obese individuals was based on a body mass index (BMI > 30), but for the third trimester pregnant women (G3) this diagnosis was based on the table proposed by Atalah Sammur et al (18).

The control (CG), third trimester (G3) and lactation (LG) groups are the independent variables. The measures of skin, subcutaneous adipose tissue, fibroglandular tissue, retromammary adipose tissue, duct diameter as well as pulsatility (PI) and resistance (RI) indices of the internal mammary arteries (IMA) were considered dependent variables.

The women were submitted to breast ultrasonography and laser Doppler flow measurements of the internal mammary arteries by the same examiner, with a LOGIQ ultrasound machine (GE, Little Chalfont, United Kingdom) in two-dimensional mode, using a linear probe at a frequency of 7 to 10 MHz, and adjusting the configurations to optimize the image and laser Doppler spectrum. The examination occurred at constant ambient temperature of 25⁰ C, with the woman in dorsal decubitus and hands behind her head, and the breasts examined from the parasternal line to the middle axillary line and from the clavicle to the inframammary sulcus in the transverse, longitudinal, radial (transducer in a clockwise transverse and oblique cut) and antiradial planes (transducer in a counterclockwise transverse and oblique cut), as recommended in the literature (19). The measures were taken in a longitudinal cut, using the average of three measurements in the upper quadrants

and avoiding the inclusion of segments containing intermingled fat in the measure of fibroglandular tissue.

In this study, only the internal mammary arteries (IMA) were investigated since the lateral thoracic arteries (LTA) were absent in 18% of the women (17). Internal mammary arteries (IMA) were identified based on a documented technique, positioning the transducer in the transverse plane, from the sternum, between the second and sixth intercostal spaces (16). The lactating women were examined before breastfeeding or mammary expression, as recommended in the literature (4). To test the reproducibility of the technique after assessment, 32 women were re-evaluated on the same day. Only the right breast was studied because literature data showed no significant differences between the breasts of a same woman, assessed at the same time (15,19).

The statistical software program used was SPSS version 18 (IBM, Armonk, NY, USA). In statistical analysis, the results were presented as mean and standard deviation. To assess the effects of the groups (CG, G3 and LG) on the dependent variables (measures of breast tissues, duct diameter and PI and RI), MANOVA models were adjusted (Multivariate Analysis of Variance, Wilks' test). Next, univariate ANOVA models were used for each dependent variable, given the differences between profiles. The Tukey-Kramer multiple comparisons test was applied when there was an intergroup difference in order to characterize each group. A 5% significance level was set for all the tests.

Results

A total of 102 women took part in the study: CG (n = 39), G3 (n = 30) and LG (n= 33). The mean age of the groups was 28.095 ± 4.93 (CG), 25.83 ± 4.79 (G3) and 26.030

± 4.62 (LG), with an overall average of 27 ± 4.76 years. Of these, 32.7% were nulliparous.

Data analysis showed a significant difference between the groups (G3, LG and CG) in relation to measures of skin and fibroglandular tissue thickness and duct diameter ($p < 0.001$) as well as subcutaneous adipose tissue thickness ($p = 0.045$) (Table 1). However, there was no significant difference between the three groups with respect to retromammary adipose tissue.

The mean skin thickness was higher in the LG, followed by the G3 and CG. There was a significant difference between the CG and the other two groups, but not between the G3 and LG (Figure 1).

By contrast, analysis of subcutaneous adipose tissue revealed that LG measurements were lower than those in the G3 (Figure 2). These differences were significant when the CG was compared with the other two groups, which, in turn, exhibited no significant intergroup differences.

With respect to measures of fibroglandular tissue (Figure 2) and duct diameter (Figure 1), it was found that the LG displayed higher values than those of the G3, which, in turn, were higher than those of the CG. The G3 and LG showed no significant intergroup differences, but were significantly different from the CG.

On the other hand, laser Doppler flow measurements indices of the CG were higher than those of the two other groups. The values of these indices in the G3 were lower than in the LG, albeit not statistically significant.

Discussion

Ultrasound assessment of the breasts during pregnancy and lactation is a challenge for the doctor, largely due to the several physiological changes that make the examination more difficult, hindering a suitable interpretation of the findings (1,2,4), and possibly delaying the diagnosis of cancer (2).

Ultrasonography was used in the present investigation because it allows the study of small structures, such as the ductal and lobular system (5,18). There is also a need to better understand the characteristics of the image in the pregnancy-postpartum cycle (11,20-22), as a way to facilitate diagnoses and establish an adequate approach for patients (4).

The composition of breast tissues has been the focus of a number of studies and recent data show that the amount of fibroglandular tissue in young women is influenced by prenatal factors, which may increase breast density and the risk of cancer in adulthood (23). During pregnancy, these tissues undergo physiological changes to the detriment of endocrine, metabolic and immunological diagnosis (20), increasing density and hindering diagnosis of the disease (4,9).

With respect to skin, the literature reports that a number of changes occur, such as swelling, in 90% of pregnant women (24,25). In agreement with the literature, the present study revealed that the skin underwent important changes in the pregnancy-postpartum cycle, in terms of increased thickness.

In relation to subcutaneous adipose tissue, it is believed that it involutes concomitantly with ductal proliferation and to a lesser extent with lobular growth, which are determined by estrogen action in the first trimester (3). As reported in the literature, this study found lower measures of subcutaneous adipose tissue in the LG compared to the G3. However, a cross-sectional study with breastfeeding women

revealed significant differences between measures of adipose and fibroglandular tissue when the breasts of a same woman were compared, a finding also observed between different women (16).

As occurred in the subcutaneous adipose tissue, there was also a reduction in the measures of retromammary adipose tissue in the G3 compared to the LG, but this difference was not significant, even when compared to the CG.

In relation to fibroglandular tissue and duct diameter, higher measures were obtained in the LG than in the G3, both exhibiting larger values than those of the CG. On the other hand, the opposite occurred with subcutaneous adipose tissue. These data agree with the literature, where it is reported that during pregnancy and lactation, fibroglandular tissue growth is concomitant with the involution of fibroadipose tissue (6). This growth intensifies from the second to the third trimester, due to the influence of progesterone (2,3), although there are also reports of earlier occurrence, in the 22nd week of pregnancy (6).

Duct diameter increases in the pregnancy-postpartum cycle and is higher in lactation than during pregnancy (16), although non-significant ductal growth has also been observed during this period (6). In the present study, the diameters recorded were 0.15, 0.29 and 0.30 mm, respectively, for the CG, G3 and LG, similar to the values reported in the literature, with a mean of 2.0 ± 0.8 mm (15).

The influence of estrogen during the first trimester of pregnancy results in intensified glandular vascularization (5), variation in mammary blood flow of different women (5), but no such variation when a same woman is assessed in different phases (5). The number of studies is insufficient and it remains to be determined whether an increase in mammary blood flow interferes with lactation, as well as its percentage growth

during pregnancy (5). Despite the larger number of animal studies, data on the association with milk production have not been fully elucidated, since some of these obtained controversial results (5).

In the present study the pulsatility (PI) and resistance (RI) indices exhibited lower values in the G3, compared with the other groups. Literature data, where three phases of pregnancy were compared, report a decline in these values over pregnancy (19). However, no studies assessing the pulsatility and resistance indices of IMA during lactation were found.

The results of the present study made it possible to use the ultrasound measures of breast tissues and laser Doppler flow measurements of the internal mammary arteries (IMA) to characterize the physiological changes in the third semester of pregnancy and lactation, compared with those of non-pregnant women.

These findings lead us to conclude that measures of skin, fibroglandular tissue, duct diameter and pulsatility and resistance indices of internal mammary arteries are influenced by the pregnancy-postpartum cycle, with lower values in the third trimester of pregnancy when compared to the lactation period. Measures of subcutaneous adipose tissue, on the other hand, exhibited opposite behavior, that is, lower lactation measures than at the end of pregnancy. These data allow greater understanding of physiological changes in the third trimester of pregnancy and lactation, serving as comparison parameters for women in the pregnancy-postpartum cycle undergoing breast ultrasound.

For clinical applicability of a study using this approach, it is suggested that the ultrasound and laser Doppler flow measurement aspects investigated be related to milk production in breastfeeding women.

Author contributions

Antônio Arildo Reginaldo de Holanda: author made the conception and design of the study, acquisition of data, analysis and interpretation of data.

Ana Katherine da Silveira Gonçalves: author gave final approval of the version to be submitted.

Hélio Humberto Angotti Carrara: author made substantial contributions to conception and design, analysis and interpretation of data.

Técia Maria de Oliveira Maranhão: author participated in drafting the article and revised it critically for important intellectual content.

Acknowledgments

To Professor Dr. António Manuel Gouveia de Oliveira, from Universidade de Lisboa, visiting professor at Universidade Federal do Rio Grande do Norte (UFRN), for verifying the statistical analysis.

Conflicts of interest

The authors confirm that this article does not contain any conflicts of interest.

References

(1) Boisserie-Lacroix M, Dos Santos E, Belléannée G, Bouzgarrou M, Galtier J-B, Trillaud H. Diagnostic difficulties in the pregnant woman. *Imagerie de la Femme*. 2004;14(2):145-52. French.

(2) Yu JH, Kim MJ, Cho H, Liu HJ, Han SJ, Ahn TG. Breast diseases during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol Sci*. 2013; 56(3):143-59.

- (3) Canoy JM, Mithell GS, Unold D, Miller V. A radiologic review of common breast disorders in pregnancy and the perinatal period. *Semin Ultrasound CT MR* 2012; 33(1):78-85.
- (4) Joshi S, Dialani V, Marotti J, Mehta TS, Sianetz P. Breast disease in the pregnant and lactating patient: radiological-pathological correlation. *Insights Imaging*. 2013;4: 527-38.
- (5) Gedds D, Aljazaf KM, Kent JC et al. Blood Flow characteristics of the Human Lactating Breast. *J Hum Lact*. 2012; 28:145-52.
- (6) Geddes D. Inside the lactating breast: the latest anatomy research. *J Midwives Health* 2007; 52(6):556-63.
- (7) Vashi R, Hooley R, Butler R, Geisel J, Philpotts L. Breast Imaging of the Pregnant and Lactating Patient: Imaging Modalities and Pregnancy-Associated Breast Cancer. *Am J of . Roentgenol*. 2013; 200:321–28.
- (8) Sebaste JM, Clotet M, Torrubia S, Gomez EA, Guerrero R, De las Heras P, Lerma E. Radiologic evaluation of breast related to pregnancy and lactation. *Radiographics* 2007; 27(1):101-24.
- (9) Langer A, Mohallem M, Chérel P. Pregnancy associated breast cancer: A review of the literature. *Imagerie de la femme*. 2013; 23:116-18. French.
- (10) Geddes DT. Ultrasound imaging of the lactating breast: methodology and application. *Int Breastfeed J*. 2009; 4: 4.
- (11) Tomoyuki O, Okamoto K, Kanemaki Y et al. Use of ultrasonography as an alternative modality as a first-line examination in detecting breast cancer in selected patients. *Clinical breast Cancer*.2007; 7(8):624-26.

- (12) Taylor D, Lazberger J, Ives A, Wylie E, Saunders C. Reducing delay in the diagnosis of pregnancy-associated breast cancer: how imaging can help us. *J Med Imaging Radiat Oncol.*2011; 55(1):33-42.
- (13) Copel J, El-Sayed Y, Phillips Heine R, Wharton KR. Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. Committee Opinion no 656. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2016; 127; e 75-80.
- (14) Lee S, Hartman H, Kuzmiak C, Crosby K. Management of breast symptoms in the pregnant and lactating patient. *Current Obstet and Gynecol Reports.* 2013; 2(1): 53-8.
- (15) Ezeonu PO, Ajah LO, Onoh RC, Lawani LO, Enemuo VC, Agwu UM. Evaluation of clinical breast examination and breast ultrasonography among pregnant women in Abakaliki, Nigeria. *Onco Targets Ther.*2015; 13(8):1025-9.
- (16) Ramsay DT, Kent JC, Hartman RA, Hartman PE. Anatomy of the lactating human breast redefined with ultrasound imaging. *J Anat* 2005; 206(6):523-34.
- (17) Ulery M, Carter L, McFarlin BL, Giurgescu C. Pregnancy-associated breast cancer: significance of early detection. *J Midwifery Womens Health* 2009; 54(5):357-63.
- (18) Atalah-Samur E, Castillo-L C, Castro-Santoro R, Aldea-P A. Proposal of a new standard for the nutritional assessment of pregnant women. *Ver méd. Chile.* 1997; 125(12):1429-36. Spanish.
- (19) Holanda AAR, Gonçalves AKS, Maranhão TMO. Breast ultrasonographic features and internal mammary artery hemodynamic indexes during normal pregnancy. *Rev Bras Ginecol & Obstet.* 2015; 37(9): 434-39. Portuguese.

- (20) Zerouali A, Zaraa I, Trojjet S et al. Physiologic skin changes in pregnancy. *La Presse Med.* 2011; 40(1): 17-21. French.
- (21) Athanasiou A, Tardivon A, Ollivier L, Thibault F, El Khoury C, Neuenschwander S. How to optimize ultrasound. *Europ J of Radiol.* 2009; 69:6-13.
- (22) Robbins J, Jeffries D, Roubidoux M, Helvie M. accuracy of diagnostic mammography and breast ultrasound during pregnancy and lactation. *Am J Roentgenol.* 2011; 196(3):716-22.
- (23) Denholm R, De Stavola B, Hipwell JD et al. Pre-natal exposures and breast tissue composition: findings from a British pre-birth cohort of young women and a systematic review. *Breast Cancer Research* 2016; 18:102.
- (24) Kar S, Krishnan A, Shivkumar P. Pregnancy and skin. *The J of Obstet and Gynecol of India.* 2012; 62(3):268-75.
- (25) Vora RV, Gupta R, Mehta MJ, Chaudhari AH, Pilani AP, Patel N. Pregnancy and skin. *J Family Med Prim Care* 2014;3: 318-24.

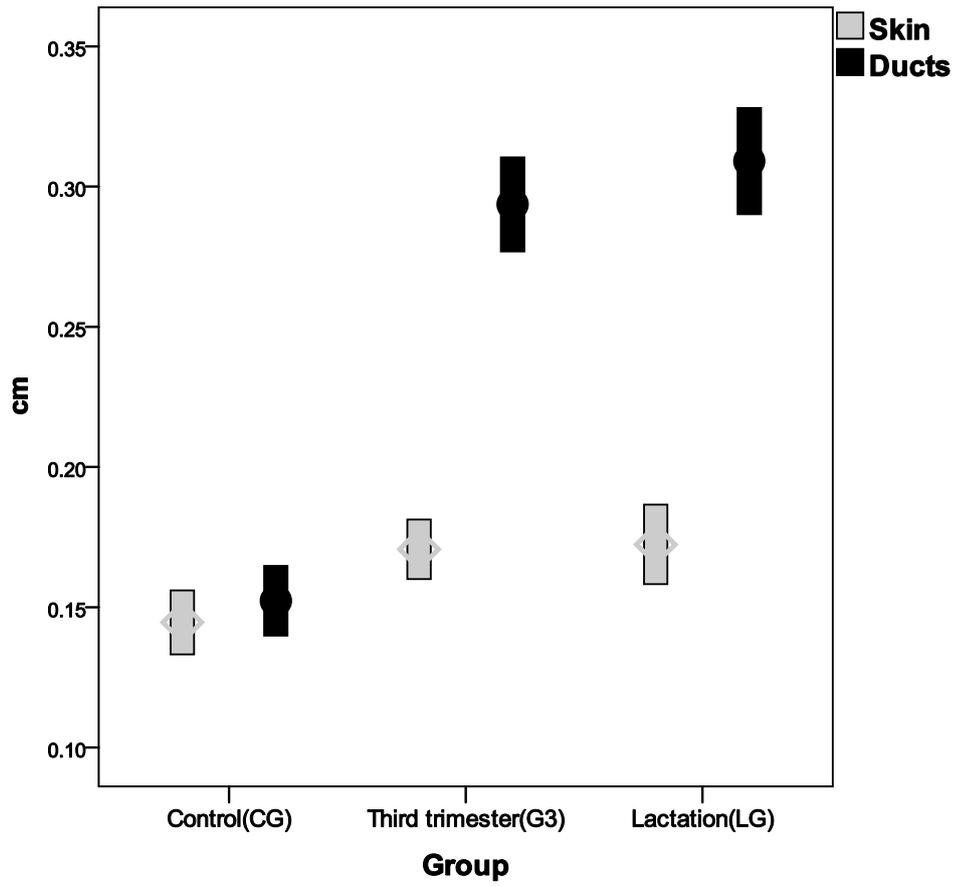


Figure 1 – Means and confidence intervals of skin and duct thickness

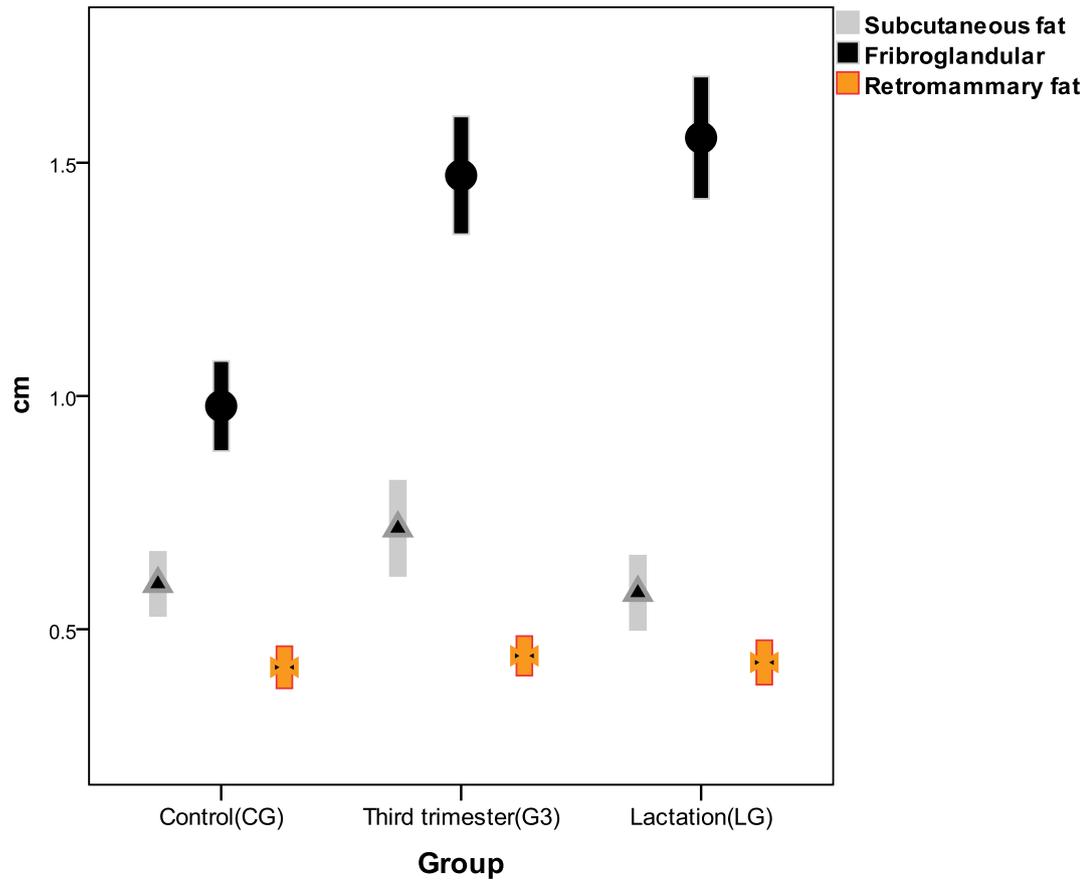


Figure 2 – Means and confidence intervals of subcutaneous, fibroglandular and retromammary fat thickness

Table 1 - Mean and standard deviation of the tissue thickness according to the group Groups

Groups	Skin		Subcutaneous fat		Fibroglandular		Ducts		Retromammary fat		
	N	Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation
CG	39	0.145	0.035	0.597	0.212	0.978	0.297	0.152	0.038	0.418	0.139
G3	30	0.171	0.028	0.716	0.273	1.473	0.338	0.294	0.045	0.443	0.113
LG	33	0.172	0.040	0.578	0.224	1.554	0.370	0.309	0.053	0.429	0.134
p-value ^(*)		0.001		0.045		<0.001		<0.001		0.741	

(*) One Way ANOVA Test - comparing the means between groups.

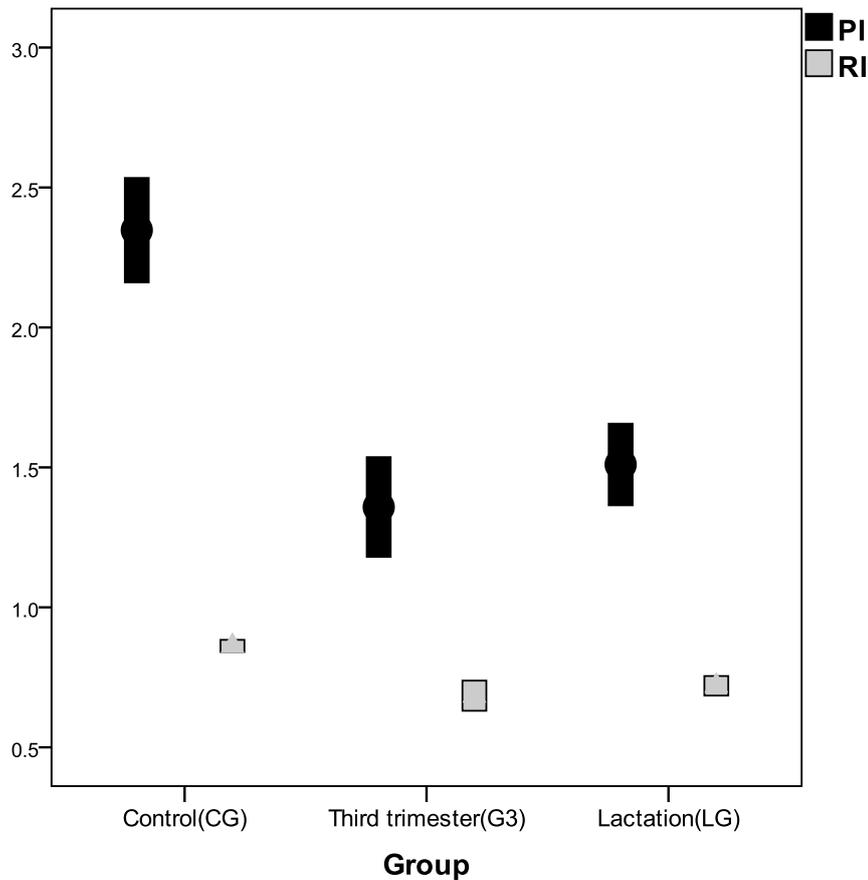


Figure 3 – Mean and confidence intervals of PI and RI according to group

Table 2 - Mean and standard deviation of the hemodynamic indices of internal mammary arteries according to group

Groups	N	PI		RI	
		Mean	Std. Deviation	Mean	Std. Deviation
Control(CG)	37	2.348	0.559	0.862	0.065
Third trimester(G3)	30	1.358	0.477	0.684	0.144
Lactation(LG)	33	1.51	0.411	0.72	0.099
p-value ^(*)		<0.001		<0.001	

(*) p-values of the ANOVA test to compare means between groups

6. COMENTÁRIOS, CRÍTICAS E SUGESTÕES

Ao terminarmos a residência médica em Tocoginecologia em 1987, sempre foi nossa pretensão ingressarmos em um programa de pós-graduação *strictu sensu*, iniciando com mestrado e posteriormente doutorado, mas as circunstâncias da época não nos permitiram prosseguir com o nosso intento.

Em 1995, após aprovação em concurso público, começamos a trabalhar na Maternidade Escola Januário Cicco, da Universidade Federal do Rio Grande do Norte, onde, ao lado das diversas atividades de assistência médica, o trabalho envolvia também supervisão de alunos da graduação e de médicos residentes. Motivados por esta nova função, resgatamos o desejo de ingressarmos numa pós-graduação, e assim, em 2007, este desejo foi realizado com a conclusão do nosso mestrado no programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde.

Em 2013, com o propósito de contribuir com mais informações sobre as alterações fisiológicas mamárias, durante a gravidez e lactação normais, por não existirem muitas publicações na literatura médica abordando este assunto e também devido às inconsistências nos resultados de alguns estudos, elaboramos um projeto denominado “Alterações fisiológicas mamárias durante a gravidez e lactação: aspectos ultrassonográficos e dopplerfluxométricos”, classificado como estudo observacional, de corte transversal. Após ser inserido na Plataforma Brasil, recebeu parecer favorável da comissão de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Onofre Lopes, viabilizando o nosso ingresso no Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde (PPGCSA), da UFRN – Grau de Doutorado.

Durante a etapa do recrutamento de mulheres para participarem do estudo, tivemos algumas dificuldades no que se refere à obtenção da amostra, visto que o número de mulheres encaminhadas não foi suficiente. Por esta razão, a maior parte das mulheres, incluídas na pesquisa, foi selecionada a partir do nosso atendimento ultrassonográfico no Setor de Imagem da Maternidade Escola Januário Cicco e para o recrutamento de lactantes, usamos como estratégia, convidá-las por ocasião da alta nas enfermarias ou durante o retorno para a consulta puerperal.

A necessidade de termos que conciliar as atividades profissionais com as da Pós-graduação foi também uma dificuldade, que mesmo sendo superada, retardou a coleta de dados no primeiro ano.

Apesar disso, decorridos desessete meses do início da Pós-graduação, fizemos uma análise parcial, avaliando 93 grávidas, as quais foram distribuídas em três grupos: primeiro trimestre (G1), segundo trimestre (G2) e terceiro trimestre (G3), resultando no primeiro artigo, denominado “Características ultrassonográficas mamárias e índices hemodinâmicos das artérias mamárias internas durante a gravidez normal”. Este artigo foi publicado vinte e um meses após o início da pós-graduação pela Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia (RBGO), classificada como Qualis B3 da Capes para Medicina II, com fator de impacto de 0,693.

Após esta primeira publicação, escrevemos um artigo de revisão, denominado “Achados ultrassonográficos das alterações fisiológicas e doenças mamárias mais frequentes durante a gravidez e lactação”, o qual, vinte e nove meses após o início do programa, foi publicado pela revista Radiologia Brasileira, classificada como Qualis B2 da Capes para Medicina II, com fator de impacto de 1,598. Este artigo teve como objetivo fazer uma ampla revisão de literatura acerca das alterações fisiológicas que ocorrem nas mamas durante a gravidez e lactação, bem como relatar as principais características ultrassonográficas das doenças mamárias mais frequentes nestes períodos.

No final da pesquisa, analisamos os dados sob outra abordagem, sendo comparados apenas os grupos terceiro trimestre da gravidez (G3), lactação (LG) e um grupo controle (CG), constituído de mulheres não grávidas, na fase folicular do ciclo menstrual. Neste artigo, denominado “Breast changes in pregnancy and lactation observed by ultrasonography” foi aceito para publicação pela revista Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology, Qualis B3 da Capes para Medicina II, com fator de impacto de 0,514, onde foram avaliadas as características ultrassonográficas das mamas e os índices hemodinâmicos das artérias mamárias internas nos três grupos, comparados entre si.

Nos sites com bancos de dados eletrônicos que consultamos, como Pubmed, Embase, Web of science, Wholis e Lilacs, não encontramos estudos que enfocassem especificamente todas estas características ultrassonográficas ou os achados dopplerfluxométricos avaliados neste estudo, ressaltando a originalidade dos nossos artigos. Encontramos poucos estudos nos quais foram avaliadas lactantes sob alguns aspectos coincidentes com a nossa abordagem, cujos dados, relativos à avaliação dos tecidos fibroglandular e adiposo, apresentaram resultados próximos dos encontrados em nosso estudo.

Acreditamos que esta pesquisa contribuiu com informações mais específicas acerca das características ultrassonográficas das mamas e aspectos dopplerfluxométricos das artérias mamárias internas na gravidez e lactação normais, e poderá ser aprimorada futuramente, no sentido de verificar se possíveis alterações desses parâmetros normais observadas neste estudo, possam interferir com a produção láctea.

Em função do exposto, consideramos que este doutorado representou uma experiência muito enriquecedora na nossa formação profissional, aprimorando a nossa capacidade de conduzirmos uma pesquisa científica, iniciadas no mestrado, ao mesmo tempo em que nos mantém estimulados a continuarmos como pesquisadores, conciliando a pesquisa com a nossa atuação profissional e contribuindo com a instituição na qual trabalhamos.

A proposta de multidisciplinaridade do PPGCSA, proporcionando uma interação entre profissionais de áreas de atuação diferentes, os quais compartilharam seus conhecimentos sob óticas distintas, contribuiu para que compreendéssemos os mais variados temas, abordados de uma forma holística, onde o conhecimento é desfragmentado, rompendo paradigmas tradicionais.

REFERÊNCIAS

- 1 Boisserie-Lacroix M, Dos Santos E, Belléannée G, Bouzgarrou M, Galtier J-B, Trillaud H. Diagnostic difficulties in the pregnant woman. *Imagerie de la Femme*. 2004;14(2):145-52. French.
- 2 Yu JH, Kim MJ, Cho H, Liu HJ, Han SJ, Ahn TG. Breast diseases during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol Sci*. 2013;56(3):143-59.
- 3 Rosen PP. Anatomic and physiologic morphology. In: Rosen PP, editor. *Rosen's breast pathology*. 2nd ed. Philadelphia (PA): Lippincott-Raven; 2001. p.1-21.
- 4 Neville MC. Physiology of lactation. *Clin Perinatol*. 1999;26:251-79.
- 5 Canoy JM, Mithell GS, Unold D, Miller V. A radiologic review of common breast disorders in pregnancy and the perinatal period. *Semin Ultrasound CT MR* 2012;33(1):78-85.
- 6 Anderson E, Clarke RB, Howell A. Estrogen responsiveness and control of normal human proliferation. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. 1998;3:23-35.
- 7 Crowley WR, Armstrong WE. Neurochemical regulation of oxytocin secretion in lactation. *Endocr Rev*. 1992;13:33-65.
- 8 Joshi S, Dialani V, Marotti J, Mehta TS, Sianetz P. Breast disease in the pregnant and lactating patient: radiological-pathological correlation. *Insights Imaging*. 2013;4:527-38.

- 9 Gedds D, Aljazaf KM, Kent JC, Prime DK, Spatz DL, Gardin CP, Lai CT, Hertman PE. Blood Flow characteristics of the Human Lactating Breast. *J Hum Lact.* 2012; 28:145-52.
- 10 Thoresen M, Wesche J. Doppler measurements of changes in human mammary and uterine blood flow during pregnancy and lactation. *Acta Obstet Gynecol Scand.*1988;67:741-45.
- 11 Geddes D. Inside the lactating breast: the latest anatomy research. *J Midwives Health* 2007;52(6):556-63.
- 12 Stelwagen K, Davis SR, Farr VC, Prosser CG, Sherlock RA. Mammary epithelial cell tight junction integrity and mammary blood flow during an extended milking interval in goats. *J Dairy Sci.*1994;77:426-32.
- 13 Vashi R, Hooley R, Butler R, Geisel J, Philpotts L. Breast Imaging of the Pregnant and Lactating Patient: Imaging Modalities and Pregnancy-Associated Breast Cancer. *Am J of . Roentgenol.* 2013;200:321–28.
- 14 Sebaste JM, Clotet M, Torrubia S, Gomez EA, Guerrero R, De las Heras P, Lerma E. Radiologic evaluation of breast related to pregnancy and lactation. *Radiographics* 2007;27(1):101-24.
- 15 Langer A, Mohallem M, Chérel P. Pregnancy associated breast cancer: A review of the literature. *Imagerie de la femme.* 2013;23:116-18. French.
- 16 Geddes DT. Ultrasound imaging of the lactating breast: methodology and application. *Int Breastfeed J.* 2009;4: 4.
- 17 Tomoyuki O, Okamoto K, Kanemaki Y, Tsujimoto F, Nakajima Y, Fukuda M, Suka M. Use of ultrasonography as an alternative modality as a first-line examination in detecting breast cancer in selected patients. *Clinical breast Cancer.*2007;7(8):624-26.

- 18 Taylor D, Lazberger J, Ives A, Wylie E, Saunders C. Reducing delay in the diagnosis of pregnancy-associated breast cancer: how imaging can help us. *J Med Imaging Radiat Oncol.*2011;55(1):33-42.
- 19 Copel J, El-Sayed Y, Phillips HR, Wharton KR. Guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. Committee Opinion no 656. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2016; 127:e 75-80.
- 20 Lee S, Hartman H, Kuzmiak C, Crosby K. Management of breast symptoms in the pregnant and lactating patient. *Current Obstet and Gynecol Reports.* 2013;2(1): 53-8.
- 21 Ezeonu PO, Ajah LO, Onoh RC, Lawani LO, Enemu VC, Agwu UM. Evaluation of clinical breast examination and breast ultrasonography among pregnant women in Abakaliki, Nigeria. *Onco Targets Ther.*2015;13(8):1025-9.
- 22 Ramsay DT, Kent JC, Hartman RA, Hartman PE. Anatomy of the lactating human breast redefined with ultrasound imaging. *J Anat* 2005;206(6):523-34.
- 23 Ulery M, Carter L, McFarlin BL, Giurgescu C. Pregnancy-associated breast cancer: significance of early detection. *J Midwifery Womens Health* 2009; 54(5):357-63.
- 24 Atalah-Samur E, Castillo-L C, Castro-Santoro R, Aldea-P A. Proposal of a new standard for the nutritional assessment of pregnant women. *Ver méd. Chile.* 1997;125(12):1429-36. Spanish.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Esclarecimentos

Este é um convite para você participar da pesquisa: **ALTERAÇÕES NA MORFOLOGIA E NO FLUXO SANGUÍNEO MAMÁRIO DURANTE A GESTAÇÃO E O PUERPÉRIO NORMAIS**, que tem como pesquisador responsável Antônio Arildo Reginaldo de Holanda.

Esta pesquisa pretende avaliar através da ultrassonografia mamária e Dopplerfluxometria as alterações que ocorrem ao longo da gestação e depois do parto.

O motivo que nos leva a fazer este estudo é obter mais informações sobre o assunto, no sentido de verificar mudanças normais que ocorrem na gestação e se elas interferem com a produção de leite, após o parto, caso sejam vistas alterações diferentes do padrão normal que foi observado.

Caso você decida participar, deverá submeter-se a exame ultrassonográfico mamário com Doppler. Também deverá responder a um pequeno questionário com informações clínicas a seu respeito, em ambiente tranquilo, estando presente somente o pesquisador, mantendo sua privacidade e não levará mais que dois minutos.

Durante a realização do exame ultrassonográfico com Doppler, a previsão de riscos é mínima, ou seja, o risco que você corre é semelhante àquele sentido num exame físico ou psicológico de rotina.

Pode acontecer um desconforto mínimo causado pelo contato do transdutor com a pele da mama e você terá como benefício o resultado do exame que indicará se suas mamas estão normais, compatíveis com a gestação ou com o pós-parto.

Em caso de algum problema que você possa ter, relacionado com a pesquisa, terá direito a assistência gratuita que será prestada pelo pesquisador responsável, logo que você retorne para uma reavaliação.

Durante todo o período da pesquisa você poderá tirar suas dúvidas ligando para Antônio Arildo Reginaldo de Holanda, pelo telefone 87013757.

Você tem o direito de se recusar a participar ou retirar seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem nenhum prejuízo para você.

Os dados que você irá nos fornecer serão confidenciais e serão divulgados apenas em congressos ou publicações científicas, não havendo divulgação de nenhum dado que possa lhe identificar.

Esses dados serão guardados pelo pesquisador responsável por essa pesquisa em local seguro e por um período de 5 anos.

Se você tiver algum gasto pela sua participação nessa pesquisa, ele será assumido pelo pesquisador e lhe será reembolsado.

Se você sofrer algum dano comprovadamente decorrente desta pesquisa, será indenizada.

Qualquer dúvida sobre a ética dessa pesquisa você deverá ligar para o Comitê de Ética em Pesquisa do HUOL/ Universidade Federal do Rio Grande do Norte, telefone (84) 3342 5003.

Este documento foi impresso em duas vias. Uma ficará com você e a outra com o pesquisador responsável.

Consentimento Livre e Esclarecido

Após ter sido esclarecido sobre os objetivos, importância e o modo como os dados serão coletados nessa pesquisa, além de conhecer os riscos, desconfortos e benefícios que ela trará para mim e ter ficado ciente de todos os meus direitos, concordo em participar da pesquisa: **ALTERAÇÕES NA MORFOLOGIA E NO FLUXO SANGUÍNEO MAMÁRIO DURANTE A GESTAÇÃO E O PUERPÉRIO IMEDIATO**, e autorizo a divulgação das informações por mim fornecidas em congressos e/ou publicações científicas desde que nenhum dado possa me identificar.

Natal, ___/___/___

Assinatura do participante da pesquisa

Assinatura do pesquisador responsável

Polegar

APÊNDICE B – Ficha Clínica de atendimento/Coleta de dados

ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS MAMÁRIAS DURANTE A GESTAÇÃO E LACTAÇÃO NORMAIS: ASPECTOS ULTRASSONOGRÁFICOS E DOPPLERFLUXOMÉTRICOS

FICHA CLÍNICA DE ATENDIMENTO / COLETA DE DADOS

Nome: _____ Data nasc: ___/___/___

Endereço: _____ Telefone: _____

Grupo de inclusão:

() Controle () Folicular média () Lútea média

() Gestante () 1^o trimestre () 2^o trimestre () 3^o trimestre

IG: _____

() Puérpera _____ dia

Anamnese:

G ____ P ____ A ____

Pré-natal: Normal () Sim () Não _____

Número de consultas: _____

Doenças mamárias gestações anteriores: Não () Sim (): _____

Amamentação prévia: Sim () Não (): _____

Causa do(s) demame(s): _____

Ultrassonografia mamária anterior: Não () Sim (): _____

Exame físico das mamas:

Inspeção:

Sinais gravídicos () Não () Sim _____

US mamária:

Mama direita

Ecotextura de fundo () homogênea () heterogênea () adiposa () fibroglandular

Pele: Espessura: _____ mm

Tecido celular subcutâneo: Espessura: _____ mm

Tecido fibroglandular: Espessura: _____ mm Ductos: _____ mm de diâmetro

Tecido adiposo retromamário: Espessura: _____ mm

Mama esquerda

Ecotextura de fundo () homogênea () heterogênea () adiposa () fibroglandular

Pele: Espessura: _____ mm

Tecido celular subcutâneo: Espessura: _____ mm

Tecido fibroglandular: Espessura: _____ mm Ductos: _____ mm de diâmetro

Tecido adiposo retromamário: Espessura: _____ mm

Axilas: () Normais () Sim () Não () Linfonodos

Dopplerfluxometria – Artéria mamária interna direita

IP: _____

IR: _____

Pico sistólico: _____

Pico diastólico: _____

Tempo médio de velocidade máxima (TMAX): _____

Dopplerfluxometria – Artéria mamária interna esquerda

IP: _____

IR: _____

Pico sistólico: _____

Pico diastólico: _____

Tempo médio de velocidade máxima (TMAX): _____

Peso: _____

Altura: _____

ANEXOS

ANEXO A – Parecer de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Onofre Lopes/CEP-HUOL

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
ONOFRE LOPES-HUOL/UFRN



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ALTERAÇÕES NA MORFOLOGIA E NO FLUXO SANGUÍNEO MAMÁRIO DURANTE A GESTAÇÃO E O PUERPÉRIO IMEDIATO

Pesquisador: Antônio Arildo Reginaldo de Holanda

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 17598813.4.0000.5292

Instituição Proponente: Maternidade Escola Januário Cicco

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 369.467

Data da Relatoria: 26/07/2013

Apresentação do Projeto:

Estudo observacional, transversal, que irá selecionar mulheres, na cidade de Natal - RN, atendidas na Maternidade Escola Januário Cicco, que serão submetidas à avaliação ultrassonográfica e Dopplerfluxometria. A pesquisa observará mulheres no ciclo gravídico puerperal, com a finalidade de observar desenvolvimento morfológico e o fluxo sanguíneo das mamas de mulheres gestante, em três fases da gestação: entre a 10a e a 14a semanas, a 20a e a 21a semanas, a 32a e a 37a semanas e em mulheres nutrízes, no 70 dia pós-parto, verificando se há diferenças significativas entre os parâmetros abordados.

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO GERAL

Observar através da Ultrassonografia e Dopplerfluxometria, o desenvolvimento morfológico e o fluxo sanguíneo das mamas de mulheres gestante, em três fases da gestação: entre a 10a e a 14a semanas, a 20a e a 21a semanas, a 32a e a 37a semanas e em mulheres nutrízes, no 70 dia pós-parto, verificando se há diferenças significativas entre os parâmetros abordados.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar se a faixa etária interfere com as alterações mamárias estudadas

Endereço: Avenida Nilo Peçanha, 620 - 3^o subsolo

Bairro: Petrópolis

CEP: 59.012-300

UF: RN

Município: NATAL

Telefone: (84)3342-5003

Fax: (84)3202-3941

E-mail: cep_huol@yahoo.com.br

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
ONOFRE LOPES-HUOL/UFRN



Continuação do Parecer: 369.467

Avaliar se a paridade repercute com os achados ecográficos mamários

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os Os riscos e benefícios foram descritos no projeto e estão de acordo com a resolução do Comitê de ética em Pesquisa.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante para a saúde das mulher no ciclo gravídico puerperal.O referido estudo está bemfundamentado com embasamento teórico metodológico pertinente aos objetivos propostos

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos obrigatórios foram apresentados e após recomendação deste Comitê encontram-se de acordo com a resolução que regulamenta a pesquisa com seres humanos.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendencias apontadas por este Comitê foram corrigidas. Assim, o projeto encontra-se aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

NATAL, 23 de Agosto de 2013

Assinador por:
Joao Carlos Alchieri
(Coordenador)

Endereço: Avenida Nilo Peçanha, 620 - 3º subsolo
Bairro: Petrópolis **CEP:** 59.012-300
UF: RN **Município:** NATAL
Telefone: (84)3342-5003 **Fax:** (84)3202-3941 **E-mail:** cep_huol@yahoo.com.br

Anexo B – Carta de aceitação para publicação na revista Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology

CLINICAL AND EXPERIMENTAL OBSTETRICS & GYNECOLOGY

An International Journal

www.irog.net

April 10, 2017

ANA GONÁLVES

REF. CEOG 4200/37: "BREAST CHANGES IN PREGNANCY AND LACTATION OBSERVED BY ULTRASONOGRAPHY"

Congratulations! We are delighted to inform you that your paper has been positively reviewed by the Editor-in-Chief and the Peer Referees and therefore has been **accepted for publication**.

Since our Journal does not receive any financial support, you will be kindly requested to contribute to the editing and printing costs. The fee to have your manuscript published with black and white figures is 1210 USD.

Should you wish to order any reprints, please add this option to the aforementioned fees. The fee for 25 reprints is 130 USD. The fee for 50 reprints is 180 USD. The fee for 100 reprints is 250 USD.

If you accept our request, please complete the online payment instructions and include your paper's reference number (CEOG 4200) with your form of payment, and in all future correspondence, including e-mails. If your payment is processed by a third party, please also ensure that they have included your paper's reference number with it.

Once payment is received, it will be processed and confirmed by our Administrative Office in Montreal. Once payment confirmation is sent to the Editorial Office in Padua, you will receive notification by e-mail that an official invoice is available. Your paper will then begin to undergo the editing process, which includes revision by the mother tongue Assistant Editor. The pre-publication process may take from eight to ten months, depending on the number of papers accepted at that time. You will subsequently receive notification by e-mail that galley proofs are available for eventual corrections and for your signed approval to publish. Signed proofs are a prerequisite for publication and waive the Publisher from any eventual error due to your oversight. Please also be advised that your work may not be published before approximately 12 months after it is accepted, depending on the scientific and editorial requirements at that time. Doi numbers will only be assigned and registered once your paper is ready to be published.

Thank you for your scientific contribution to the continued growth and success of the Journal.

Best regards,

M. Marchetti, M.D.
Editor-in-Chief

MM/mc

