

Universidade Federal de Pelotas

Faculdade de Medicina

Mestrado em Epidemiologia

**CONTRACEPTIVOS ORAIS, AMAMENTAÇÃO E CÂNCER DE MAMA
NA ZONA SUL DO RIO GRANDE DO SUL, BRASIL:
ESTUDO DE CASO - CONTROLE**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

SÉRGIO TESSARO

Orientador: Prof. Dr. Jorge Umberto Béria

Co - Orientadora: Profa. Elaine Tomasi

Pelotas - 1997

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS

FACULDADE DE MEDICINA

MESTRADO EM EPIDEMIOLOGIA

**CONTRACEPTIVOS ORAIS, AMAMENTAÇÃO E CÂNCER DE MAMA
NA ZONA SUL DO RIO GRANDE DO SUL, BRASIL:
ESTUDO DE CASO-CONTROLE**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

SÉRGIO TESSARO

ORIENTADOR: PROF. Dr. JORGE UMBERTO BÉRIA

CO-ORIENTADORA: PROF^a. ELAINE TOMASI

Pelotas

1997

APRESENTAÇÃO:

A presente dissertação de Mestrado em Epidemiologia, realizada junto à Universidade Federal de Pelotas, no biênio 95/97, está organizada da seguinte maneira:

Parte I: Projeto de Pesquisa

Parte II: Relatório do trabalho de campo

Parte III: Artigo 1:

Uso de contraceptivo oral e câncer de mama na zona sul do Rio Grande do Sul: estudo de caso-controle, de base hospitalar e de vizinhança

Parte IV: Artigo 2:

Amamentação e câncer de mama: Estudo de caso-controle de base hospitalar e de vizinhança

Anexo 1: Questionário

Anexo 2: Manual de instrução

Agradecimentos

Agradecer constitui tarefa difícil, especialmente porque nunca conseguimos expressar exatamente tudo aquilo que desejaríamos dizer. Fá-lo-ei, porém, dentro das minhas possibilidades afetivas, pois o agradecimento nunca é suficientemente claro e objetivo, nem nunca poderá sê-lo, em razão da extrema sensibilidade da tarefa a que nos propomos. Como médico, preso e afeito mais ao sofrimento do ser humano do que às manifestações literárias, resta-me então, agradecer

À minha querida esposa, Ana Maria e aos meus filhos, Ana Carolina e Guilherme, pela grandeza de suportar os períodos de ausência e pelo estímulo em concluir este importante curso.

À Professora Elaine Tomasi, pela dedicação e que tantos períodos de proveito nos proporcionou com seus ensinamentos.

Ao meu orientador e amigo Professor Jorge U. Béria, pelo privilégio de tê-lo como acompanhante permanente de meu trabalho.

À Professora Iná dos Santos, pela presteza em responder, assim como auxiliar nas dúvidas.

Ao amigo e Professor César G. Victora, que nos fez entender a necessidade de suas exigências.

Aos colegas de curso, porque, juntos, dividimos as dúvidas e alegrias.

Aos demais Professores deste curso.

À Professora Nize Terezinha Antunes, pelo tempo em que procurou incansavelmente resolver nossas dúvidas, quando da realização deste trabalho.

À equipe de trabalho: Mônica Moreira, Flademir C. Rosa, Ricardo Borges, Ana Janarelli, Ana Paula Assmann, Sandra Chagas, Karina Lima, Ana Paula Mundel e Iandora Timm.

À Fundação de Apoio Universitário (UFPEL), pelo fornecimento dos questionários.

Sumário	Páginas
Apresentação	1
Agradecimentos	2
Sumário	3-4
Projeto de pesquisa	5
1. Introdução	6
1.1 Fisiologia da glândula mamária	6
1.1.2 Conceito de janela de risco	7
1.1.3 Gravidez e Lactação	7
1.1.4 Fatores de crescimento tumoral	7-8
1.2 Contraceptivos orais	8
1.3 Justificativa	9
1.4 Objetivos	10
1.5 Hipóteses	10
2. Revisão bibliográfica	11
2.1 Estudos de caso-controle de base populacional	11-15
2.2 Estudos de caso-controle de base hospitalar	15-17
2.3 Estudos de caso-controle, dois tipos de controles	18-19
2.4 Estudo de meta-análise	19
2.5 Estudos da amamentação e cancer de mama	19-22
Quadro I	23-25
Quadro II	26
Quadro III	27
Quadro IV	28
Quadro V	29-30
3. Metodologia	31
3.1 Delineamento	31
3.2 Amostragem	31
3.3 Definições das exposições	31

3.4 Seleção dos casos	32
3.5 Seleção dos controles	32
3.6 Tipos de controles: Procedimentos	32
3.7 Coleta de dados	33
Quadro VI	33
3.8 Fatores de confusão	34
3.9 Logística	35
3.10 Análise dos dados	36
3.11 Marco teórico	37
3.12 Modelo teórico	38
3.13 Cronograma	39
3.14 Orçamento	40
4. Relatório do Trabalho de Campo	41
4.1 Seleção e treinamento de pessoal	42
4.2 Estudo Piloto	43
4.3 Trabalho de Campo	43-44
4.4 População estudada	45
4.5 Doenças dos controles	45
Tabela 1	46
5. Bibliografia	47-51
Artigo 1: Contraceptivos orais e câncer de mama	52-73
Artigo 2: Amamentação e câncer de mama	74-90
Anexo 1: Questionário	91-100
Anexo 2: Manual de instruções	101-110

PARTE I

PROJETO DE PESQUISA

Capítulo 1. Introdução

1.1. Fisiologia da glândula mamária

A mama é uma glândula exócrina, cuja função é produzir e secretar leite, mediante sucção. Fora do período grávido-puerperal não tem função específica, mas sofre interferências hormonais endógenas e exógenas¹.

Durante a vida da mulher, ocorrem alterações importantes nas mamas. Estas modificações iniciam-se com o surgimento do estrogênio circulante, o que ocorre na menarca, na adolescência, nos ciclos menstruais, no ciclo grávido-puerperal e na menopausa².

O estímulo proliferativo inicia-se com o desenvolvimento folicular, que inicialmente produz estrogênio. Com o advento da ovulação, ocorre a produção da progesterona, cuja função é desenvolver os ácinos mamários³.

No período grávido-puerperal, as mamas ficam mais firmes e aumentadas, devido ao aumento da produção estrogênica, principalmente do estriol². Neste período, além dos estrogênios, há maior produção de progesterona, prolactina, insulina, cortisol e lactogênio placentário, os quais participam do estímulo proliferativo mamário².

No câncer de mama, o principal elemento promotor conhecido são os hormônios estrogênicos, principalmente a fração correspondente ao estradiol, havendo referências à progesterona⁴. Tais fatores têm sua função magnificada quando atuam em determinados períodos críticos da carcinogênese mamária, denominados **janelas de risco**, que aparecem na peri-adolescência e na peri-menopausa⁵.

Há no entanto, controvérsias não só sobre o efeito oncogênico dos estrogênios, pois muitos estudos não encontraram associação, como também sobre qual estrogênio atua na célula. Muitos autores citam o estrogênio livre, presente na circulação sanguínea e que representa 1 a 2% do total dos estrogênios⁶. O mais importante destes é o estradiol livre, por ligar-se aos receptores de estrogênios existentes na célula mamária⁶.

1.1.2. Conceito de JANELA DE RISCO

A indução do câncer de mama ocorre primeiro na época do desenvolvimento mamário, quando existe, intrinsecamente, um estímulo proliferativo, que corresponde ao período entre os dez anos de idade e a primeira gestação a termo. Depois, na época esperada da involução mamária, na peri-menopausa, quando, fisiologicamente, o tecido epitelial deve sofrer processo de atrofia.

Koreman⁷ denominou-os **janelas de risco**, acreditando que uma eventual ação hormonal exógena, em tais períodos, poderia romper o equilíbrio dinâmico do órgão, estimulando a atividade proliferativa do tecido epitelial mamário.

Outros hormônios são participantes do crescimento mamário, tais como progesterona, prolactina, insulina, hormônio do crescimento, cortiesteróides e hormônios da tireóide⁴.

1.1.3. Gravidez e Lactação

Na lactação, ocorrem modificações que protegem a mulher do câncer de mama³. Talvez daí resulte liberação de células transformadas pela produção láctea, que inibem o crescimento celular e clones pré-malignos³. Durante a lactação, existem trocas secretoras e ocorre muito pouca proliferação celular⁸. Poucos dados existentes na literatura mostram o porquê da ocorrência infreqüente do câncer de mama na lactação⁹.

1.1.4. Fatores de Crescimento Tumoral

A inter-relação entre os hormônios e os fatores de crescimento tumoral, mostrados a nível celular, evidenciam a presença de células hormônio-responsivas, em que o estradiol estimula os fatores de crescimento e de que são os principais: IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1), EGF/TGF (Epidermal Growth Factor/Tumor Growth Factor e PDGF (Platelet Derived Growth Factor)¹⁰.

O desenvolvimento de um câncer mamário envolve várias etapas. O processo neoplásico inicia-se com a transformação de uma célula normal em célula neoplásica, sabendo-se que esta já foi estimulada pelos hormônios e, portanto, é uma relação hormônio-dependente¹¹.

Um vasto campo clínico e de experimentação sugere que os estrogênios cumprem uma função importante no crescimento e na disseminação do carcinoma mamário¹². Entretanto, persistem controvérsias sobre a participação hormonal na gênese do carcinoma da mama, principalmente em relação ao uso do contraceptivo oral.

1.2. Contraceptivos Oraís

1.2.1 Histórico

No ano de 1950, Pincus, Rock e Garcia desenvolveram o primeiro contraceptivo oral, o qual foi comercializado em 1960, nos Estados Unidos com o nome comercial de Enovial¹³.

Posteriormente, surgiram os contraceptivos orais seqüenciais, desenvolvidos por Rudel e Martinez, em 1967. Seguiram-se os combinados de maior dose de estrogênio e progesterona, existindo atualmente os combinados, cujas dosagens de estrogênio e progesterona variam de 50µg até 30 µg e de 1,0 mg até 0,75 mg, respectivamente¹³.

1.2.2. Efeitos dos Contraceptivos Oraís

O uso de contraceptivos orais (CO) diminuem os sintomas das alterações funcionais benignas da mama, principalmente a sintomatologia dolorosa¹⁴.

Vários dados sustentam que os CO têm efeito protetor contra o câncer de ovário¹⁵ e contra o câncer do endométrio^{16, 17}.

Efeitos adversos como o aumento do risco para tromboembolismo venoso, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral também estão descritos¹⁸. Tais efeitos não são independentes, mas associados a outros fatores de risco, principalmente com o tabagismo¹⁹. Também já foi encontrada associação de risco para litíase biliar nas usuárias de CO²⁰. Entretanto, existem controvérsias a respeito do uso do contraceptivos orais e o câncer de mama^{21,22}.

1.3. Justificativa

O câncer de mama é de fundamental importância para a saúde pública e de grande interesse para os profissionais de saúde, em várias especialidades²⁶. É a neoplasia maligna mais freqüentemente encontrada nas mulheres²⁶. Segundo a Sociedade Americana de Cancerologia²³, foram estimados nos Estados Unidos, para o ano de 1994, 183.000 novos casos, ou seja, 104 casos por 100.000 mulheres.

É mais comum em mulheres na faixa etária de 45 a 65 anos, apresentando um percentual de pouco menos de 5% dos casos em mulheres abaixo de 30 anos²⁴. Sua curva de incidência tem dois picos: aos 50 anos e aos 70 anos.

A incidência do câncer de mama varia de 4/100.000, na Argélia, até 104/100.000 nos Estados Unidos²⁵. Nos países desenvolvidos, há uma estabilização, mas nos países em desenvolvimento está ocorrendo aumento da incidência desta neoplasia²⁶. No mundo, estima-se, para o ano 2000, mais de um milhão de casos novos por ano²⁷.

No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, a estimativa, para 1996, foi de 33.210 novos casos. Para a Região Sul, esta estimativa previu aproximadamente 8.400 casos, o que lhe assegura o primeiro lugar entre as neoplasias malignas femininas²⁸.

Na Europa, a taxa de mortalidade é de 21,4 por 100.000 mulheres e tem permanecido mais ou menos constante nos últimos 15 anos²⁹. No Rio Grande do Sul, a taxa bruta de mortalidade, devida ao câncer de mama, é de 6,6 /100.000 e para o Brasil 3,6/100.000³⁰, representando 15% dos óbitos femininos²⁸.

Na adolescência, o uso dos contraceptivos orais é cada vez mais freqüente, principalmente entre menores de 16 anos³¹. Na América Latina, 75% das usuárias de CO estão abaixo dos 29 anos de idade. Em comparação aos outros métodos de controle da fertilidade, os contraceptivos orais respondem por 43,8% deste controle³².

Muitos estudos apresentam uma relação de risco entre o uso de contraceptivos orais e o câncer de mama^{33,34,35,36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46}, existindo outros estudos mostrando não haver associação de risco entre eles^{47,48,49,50,51,52,53,54,55,56,57}.

Além de estudar a relação entre CO e câncer de mama, este estudo pretende investigar a relação entre amamentação e câncer de mama.

O aleitamento materno tem suma importância na nutrição e no desenvolvimento infantil. Na cidade de Pelotas, a prevalência de aleitamento, até os 6 meses de idade, é de aproximadamente 30%⁵⁸.

Embora existam estudos em outros países que evidenciaram uma associação protetora do aleitamento materno prolongado para o câncer de mama⁵⁹, outros não encontraram esse efeito entre a amamentação^{60,61,62,63,64,65}. Foi observada, também, associação com o número de filhos amamentados, os quais poderiam aumentar a proteção contra o câncer de mama⁷⁰. Assim, pretende-se caracterizar esta associação, realizando estudo em nosso meio.

1. 4. Objetivos

1.4.1. Estudar a associação entre o uso de contraceptivos orais e câncer de mama.

1.4.2. Investigar a relação da amamentação com o câncer de mama.

1.5. Hipóteses

1.5.1. Existe uma associação positiva entre o uso de contraceptivos orais e câncer de mama.

1.5.2. O uso prolongado de contraceptivos orais aumenta o risco do câncer de mama.

1.5.3. O uso do CO, antes dos 20 anos, está associado a um aumento do risco de câncer de mama.

1.5.4. A amamentação é fator de proteção contra o câncer de mama.

1.5.5. Há uma relação direta entre o tempo de amamentação e a proteção contra o câncer de mama.

Capítulo 2. Revisão Bibliográfica

Através do MEDLINE (1966-1999) realizou-se uma revisão de artigos sobre uso de contraceptivos orais e câncer de mama, assim como da amamentação e câncer de mama.

A maioria dos estudos eram tipo caso-controle, com controles de base populacional, de base hospitalar, ou com ambos os tipos de controles. Foram selecionados os estudos com amostra superior a 100 casos.

2.1. Estudos de Caso-Controle de base populacional

No Quadro I, IA e IB estão apresentados, em ordem cronológica de publicação, os 16 estudos retrospectivos de uso dos contraceptivos orais e câncer de mama, utilizando controles de base populacional. As informações apresentadas são: ano de publicação, país de origem do estudo, ano em que o estudo foi realizado, tamanho da amostra, fatores de confusão e principais resultados.

Pike et al. nos EUA³³ estudaram, entre 1972 e 1982, 314 casos com menos de 37 anos de idade e 314 controles emparelhados por idade, usando somente um fator de confusão: a idade do primeiro filho. A análise foi bivariada e estratificada por idade, não tendo sido usado nenhum método de análise multivariada. O risco de câncer de mama, para quem usou contraceptivos orais por mais de seis anos e com idade inferior a 25 anos, foi de 4,9 (Intervalo de confiança (IC95%) 1,9-13,4). Concluiu-se, através deste estudo, que as usuárias de CO tiveram cinco vezes mais chance de câncer de mama, em relação às que não usaram contraceptivo oral. Nenhum estudo mostrou risco semelhante a este.

Stadel et al.⁴⁸ utilizaram uma amostra de 2088 casos entre 20 e 45 anos de idade e 2065 controles, com delineamento não emparelhado. O estudo foi realizado nos EUA, entre 1980 e 1982. Os fatores de confusão controlados na regressão logística foram: idade do primeiro filho, menarca, história de câncer na família e idade do diagnóstico. A razão de odds para as usuárias de CO foi de 1,1 (IC95% 0,9-1,3). Os autores não encontraram associação positiva para câncer de mama, entre as mulheres abaixo de 25 anos de idade.

Centers for Disease Control and National Institute of Child Health and Human Development ⁴⁹ realizaram, nos EUA, entre 1980 e 1982, estudo com 4711 casos e 4676 controles entre 20 e 54 anos de idade. Os fatores de confusão foram: idade do primeiro filho, menarca, menopausa, paridade, história de câncer de mama na família e história de lesão benigna nas mamas e área de residência. A razão de odds para usuárias foi de 1,0 (IC95% 0,9-1,1) Outras análises foram realizadas, mas nenhuma mostrou associação positiva entre uso do contraceptivo oral e câncer de mama.

Meirik et al.³⁴ efetuaram, na Noruega, entre 1984 e 1985, estudo com 422 casos incidentes abaixo de 45 anos de idade e 722 controles. A razão de odds para as mulheres que usaram CO por mais de 12 anos foi de 2,2 (IC95% 1,2-4,0) e para as mulheres com uso superior a sete anos e antes do primeiro filho, foi de 2,0 (IC95% 1,0-4,0).

UK National Case-Control Study Group³⁶ realizaram estudo, na Inglaterra, entre 1982 e 1985: 755 casos incidentes inferior a 36 anos e 755 controles emparelhados por idade e local do estudo. A razão de odds para as usuárias de CO, com tempo de uso entre 49-96 meses, foi de 1,4 (IC95% 1,0-2,1). Para as que usaram mais de 97 meses foi de 1,7 (IC95% 1,2-2,6). Não houve diferença no risco, conforme o início do uso de CO, antes ou depois do primeiro filho.

Charlotte et al.⁵¹ publicaram um estudo com amostra maior que o estudo acima, na Nova Zelândia entre 1983 e 1987, com 891 casos entre 25 e 54 anos de idade e 1864 controles. A razão de odds, para quem usou contraceptivos orais, foi de 1,0 (IC95% 0,8 -1,3). Para quem usou por mais de 14 anos não houve risco, após o ajuste para paridade, menarca, menopausa, história de câncer de mama na família e história de lesão benigna nas mamas.

Ewertz⁴² realizou estudo com 990 casos incidentes e 1010 controles de base populacional, com idade menor de 59 anos. O trabalho de campo realizou-se entre 1983 e 1984. Os fatores de confusão ajustados foram idade e local de residência. Não houve associação de risco entre uso de CO e câncer de mama.

Weinstein et al.⁴¹ realizaram estudo nos EUA, entre 1984 e 1986, com 1420 casos incidentes entre 20 e 79 anos de idade e 1420 controles emparelhados por idade e cidades do estado de Nova York. Os fatores de confusão considerados foram: idade do primeiro filho, menarca, menopausa, escolaridade, história de lesão benigna nas mamas e história familiar de câncer de mama. A razão de odds entre as usuárias de CO não foi significativa: 1,2 (IC95% 1,0-1,5), mas para as mulheres entre 20 e 49 anos de idade a razão de odds foi de 1,7 (IC95% 1,2-2,4).

Rosenberg et al.⁵⁰ estudaram, de 1982 a 1986, nos EUA, 607 casos incidentes com menos de 70 anos de idade e 1214 controles emparelhados por idade e vizinhança. Os fatores de confusão controlados foram: paridade, idade do primeiro filho, história de lesão benigna nas mamas, história familiar de câncer de mama, menarca, menopausa e índice de massa corporal. A análise foi realizada através de regressão logística condicional. A razão de odds para as usuárias de mais de 15 anos foi de 0,9 (IC95% 0,4-1,7) e para quem o usou por um mês foi de 1,4 (IC95% 0,9-2,0). Portanto, não foi encontrada associação entre câncer de mama e uso do CO.

Rookus e Leeuwen⁵³ efetuaram, na Holanda de 1986 a 1989, estudo com 918 casos incidentes de câncer de mama, com idade entre 20 e 54 anos e 918 controles. Foi usado emparelhamento por idade e local de residência. Fatores de confusão ajustados: idade do primeiro filho, menarca, menopausa, paridade, história de lesão benigna nas mamas e história familiar de câncer de mama. A análise foi realizada por regressão logística condicional, encontrando uma razão de odds de 1,3 (IC95% 0,9-1,3) para as que usaram contraceptivos orais por mais de 12 anos. Para as mulheres com idade inferior a 36 anos de idade, a razão de odds foi de 2,1 (IC95% 1,0-4,5).

White et al.⁵⁷ estudaram, de 1983 a 1990, na Dinamarca, 747 casos incidentes de câncer de mama com idade entre 21 e 45 anos e 961 controles emparelhados por idade e local de residência. Os fatores de confusão controlados foram: menarca, menopausa, paridade, história de lesão benigna nas mamas, história familiar de câncer de mama e aborto induzido. A razão de odds foi de 1,3 (IC95% 0,9-1,8) para as usuárias de CO por mais de 10 anos. Para as mulheres com idade inferior a 35 anos, a razão de odds foi de 1,7 (IC95% 0,9-1,7). Para as que usaram CO

com altas doses de progesterona, a razão de odds foi de 1,5 (IC95% 1,1-2,1). Portanto, constatou-se risco significativo entre as usuárias de CO com progesterona em doses maiores.

Zakeli et al.⁴³ verificaram em seu estudo, realizado na Eslovênia, de 1989 a 1990, a associação entre o uso de contraceptivos orais e câncer de mama. Foram estudados 624 casos incidentes entre 25 e 54 anos de idade e 624 controles, emparelhados por idade e local de residência. Os seguintes fatores de confusão foram controlados: idade do primeiro filho, história de lesão benigna nas mamas, história familiar de câncer de mama, escolaridade, menarca e menopausa. A razão de odds, para o uso do CO foi de 1,1 (IC95% 0,8-1,4). Não houve risco entre as usuárias de CO, tanto em relação ao tempo de uso, quanto à época de início do uso do CO. Entretanto, houve um risco de 2,9 (IC95% 1,2-4,5) para as mulheres que o estavam usando no momento do diagnóstico

Brinton et al.⁴⁴ realizaram, nos EUA, entre 1990 e 1992, estudo com 1648 casos entre 20 e 54 anos e 1505 controles de base populacional. Os fatores de confusão ajustados foram: raça, paridade, idade do primeiro filho, idade e local do estudo. A razão de odds, para as mulheres que usaram CO por 10 anos ou mais (e com idade abaixo de 35 anos), foi de 2,2 (IC95% 1,2-4,1) e independente da idade, foi de 1,3 (IC95% 1,2-1,6).

Charlotte et al.³⁵ realizaram, na Nova Zelândia, estudo com 433 casos incidentes entre 25 e 54 anos de idade e 897 controles. O estudo ocorreu entre 1983 e 1985. A razão de odds para as usuárias de CO foi de 0,94 (IC95% 0,70-1,25). Para as mulheres que usaram por mais de 10 anos e com idade entre 25 e 34 anos a razão de odds foi de 4,6 (8 casos e 17 controles) e quando somaram o total, esta mesma faixa etária mostrou um risco relativo de 2,2 (80 casos e 182 controles). As outras faixas etárias não mostraram risco.

Wingo et al.³⁷ realizaram estudo de caso-controle emparelhado por idade, realizado, nos EUA, com 4711 casos com idade entre 20 e 54 anos e 4676 controles. O período de estudo foi de 1980 a 1982. Os fatores de confusão controlados foram: paridade, índice de massa corporal, menarca, menopausa, história de lesão benigna nas mamas, história familiar de câncer de mama, amamentação e auto-exame das mamas. Este estudo utilizou delineamento emparelhado, mas os dados foram analisados através de regressão logística não condicional. A razão de odds,

para quem usou CO, foi de 1,4 (IC95% 1,0-2,1) e não ficou evidenciada qualquer associação de risco entre o tempo de uso de CO e grupo etário.

Schlesselman et al.⁶⁶ realizaram estudo nos EUA, para avaliar a interferência dos CO na detecção do câncer de mama. Foi estudado o tamanho do tumor e o estadiamento no momento do diagnóstico. O estudo contou com 2935 casos, nos quais foi observada uma diminuição de 32% no tamanho do tumor, nas usuárias de CO, em relação às que nunca o usaram.

Em resumo, nos estudos de caso-controle de base populacional, poucos estudos mostraram risco de câncer de mama entre as usuárias de contraceptivos orais.

2.2. Estudos de Caso-Controle, de base hospitalar

No Quadro II estão relacionados os estudos de caso-controle de base hospitalar sobre câncer de mama e contraceptivos orais, por ordem de publicação, de 1989 até 1996. Em todos os estudos, os controles utilizados apresentavam doenças agudas, sendo excluídos os controles cujos diagnósticos, que motivaram as hospitalizações e estavam relacionados com doenças ginecológicas ou crônicas.

La Vecchia et al.⁵⁴ estudaram, na Itália, de 1988 a 1989, 1517 casos com idade entre 24 a 59 anos e 1351 controles, cujas doenças mais frequentes foram: traumatismos (31%), cirurgias agudas (21%) e outras patologias (30%). Os dados foram analisados por regressão logística e ajustados para idade do primeiro filho, menarca, menopausa, história de lesão benigna nas mamas, história familiar de câncer de mama, tabagismo e álcool. A razão de odds, para as que usaram CO, foi de 1,3 (IC95% 1,0-1,7). O tempo de uso de CO não foi confirmado como fator de risco para o câncer de mama.

Miller et al.³⁸, nos EUA, efetuaram estudo, com 407 casos incidentes de câncer de mama com idade entre 25 e 44 anos e 424 controles hospitalares, conduzido de 1983 a 1986. Os diagnósticos das doenças dos controles foram, basicamente, pacientes com infecções agudas (31%), fraturas (26%) e distúrbios gastrointestinais (43%). Fatores de confusão: idade e área geográfica. A razão de odds para as usuárias foi de 2,0 (IC95% 1,4-2,9). Para as mulheres com

infecciosas agudas (40%), gastrointestinais (9%), traumas (19%) e outras patologias (34%). Os fatores de confusão foram: idade, idade do primeiro filho e história familiar de câncer de mama. A razão de odds para as usuárias de contraceptivos orais foi de 1,8 (IC95% 1,2-3,0). Para as pacientes que usaram contraceptivos orais até cinco anos antes do diagnóstico do câncer de mama, o risco foi cinco vezes maior em relação as que não os usaram, apresentando uma razão de odds de 4,9 (IC 95% 2,1-11,4).

Gomes et al.⁴⁶, no Brasil, estudou 300 casos entre 20 e 70 anos de idade e 600 controles hospitalares, emparelhados por idade. O estudo ocorreu entre 1978 e 1987, não tendo sido relatadas as doenças dos controles. Os fatores de confusão ajustados foram: idade, idade do primeiro filho, menopausa, menarca e história de biópsia por lesão benigna nas mamas. A razão de odds para as usuárias de contraceptivos orais foi de 1,8 (IC95% 1,6-2,9).

La Vecchia et al.⁶⁷, na Itália, efetuaram estudo com 1991 casos incidentes com menos de 65 anos e 1899 controles, entre 1991 e 1994. As principais doenças dos controles foram patologias ortopédicas (34%), traumas (22%), cirurgias por doenças agudas (14%), doenças oculares (14%) e outras doenças (13%). Os fatores de confusão utilizados foram a idade do primeiro filho, menarca, menopausa, paridade, escolaridade, história familiar de câncer de mama e lesão benigna nas mamas. A razão de odds para as usuárias de CO foi de 1,1 (IC95% 0,9-1,4) e, para as mulheres que usaram CO por mais de oito anos, a razão de odds foi de 1,2 (IC95% 0,9-1,3).

Rosenberg et al.⁵⁰ estudaram, entre 1977 e 1992 nos EUA, 3540 casos incidentes entre 25 e 59 anos de idade e 4488 controles hospitalares. As doenças mais freqüentes foram: doenças ortopédicas (25%), traumatismos (22%), infecções agudas (17%) e outras condições clínicas (36%). Os fatores de confusão considerados foram: área geográfica, hospital, idade do primeiro filho, nuliparidade e escolaridade. A análise foi realizada por regressão logística não condicional e o delineamento incluiu emparelhado por idade. A razão de odds para quem usou contraceptivo oral por um ano e tinha entre 25 e 34 anos de idade, foi de 1,7 (IC95% 1,3-2,3).

Em resumo, todos os estudos apresentaram risco de câncer de mama, com exceção do estudo de La Vecchia (1995) e WHO. Nestes estudos a razão de odds oscilou de 1,2 até 2,0,

uso de contraceptivos orais por mais de 10 anos, a razão de odds foi de 4,1 (IC95% 1,8-9,3). Não foi encontrada associação com uso de CO antes do primeiro filho.

Thomas et al.⁴⁷ realizaram estudo entre 1979 e 1982, nos EUA, em mulheres em período pré-menopausa, acima de 45 anos de idade, constituído de 2996 casos e 20216 controles hospitalares. Os autores não relataram os diagnósticos dos controles hospitalares. Os fatores de confusão foram idade, idade do primeiro filho, menopausa, menarca, escolaridade e situação socioeconômica. A razão de odds para todas as usuárias do CO foi de 1,7 (IC95% 1,3-2,1). Para as mulheres com idade inferior a 45 anos e que usaram CO por mais de 96 meses, a razão de odds foi de 1,3 (IC95% 0,9-1,7).

WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives⁵², em estudo multicêntrico com a participação de dez estados norte-americanos, investigou 2116 casos incidentes e 12077 controles. Foi conduzido entre 1979 e 1982, não tendo sido descritas as doenças dos controles. O delineamento não foi emparelhado e os fatores de confusão utilizados foram: idade, idade do primeiro filho, menarca, menopausa, situação socioeconômica, idade de casamento e local do estudo. A razão de odds para as usuárias do CO foi de 1,2 (IC 95% 1,0-1,3). Entre as mulheres com menos de 35 anos, a razão de odds foi de 1,3 (IC 95% 1,0-1,7). Considerando as mulheres com idade inferior a 25 anos, não houve risco de câncer de mama relacionado ao uso de CO.

Clavel et al.⁴⁰, realizaram, na França, entre 1983 e 1989, estudo com 464 casos e 542 controles emparelhados por idade de mais ou menos cinco anos, assim como, pela data da entrevista. O autor não relata as variáveis utilizadas para o ajuste dos fatores de confusão. Os controles foram selecionados (87%) entre patologias traumatológicas, estomacais e oculares. A razão de odds para as que usaram CO por 60 a 119 meses foi de 1,6 (IC95% 1,1-2,7). Não foi encontrada associação de risco em relação ao tempo de uso, assim como em relação ao uso antes do primeiro filho a termo.

Bustan et al.³⁹, na Indonésia, de 1990 até 1991, efetuaram estudo com 119 casos incidentes e 258 controles hospitalares. As principais doenças dos controles foram: doenças

todos com significância estatística. Os estudos de caso-controle com controles hospitalares apresentaram mais associação de risco para o câncer de mama, que os de base populacional. Observou-se que os estudos de base populacional, parecem ser mais representativos da população quando comparamos com os controles hospitalares. Os estudos com controles hospitalares possivelmente utilizaram controles mais heterogêneos e isto exerce alterações na razão de odds, mesmo sabendo que em alguns estudos a associação seja inexistente.

2.3. Estudos de Caso-Controle, com mais de um tipo de controle.

No Quadro III estão relacionados os dois únicos estudos de caso-controle, encontrados na literatura, com mais de um tipo de controle. O primeiro usa controles de base populacional e hospitalar, enquanto o segundo, dois tipos de controles hospitalares.

Morabia et al.⁵⁵, nos EUA, entre 1973 a 1975, realizaram estudo com 131 casos incidentes entre 18 e 59 anos de idade. Foram selecionados 189 controles hospitalares e 189 controles de vizinhança. As doenças dos controles hospitalares foram: digestivas (17%), circulatórias (13%), do sistema nervoso central (11%) e outras (15%). Os fatores de confusão foram ajustados simultaneamente por idade, escolaridade, idade do primeiro filho, lesão benigna nas mamas e história familiar de câncer de mama. A razão de odds para as usuárias de contraceptivo oral foi de 1,0 (IC95% 0,6-1,0) para os controles hospitalares e de 0,8 (IC95% 0,4-1,5) para os controles de vizinhança. Entre as mulheres que usaram contraceptivos orais por mais de 24 meses, a razão de odds para os controles hospitalares foi de 1,5 (IC95% 0,7-3,2) e para os controles de vizinhança foi de 1,4 (IC95% 0,6-3,3). A utilização de dois tipos de controle reforçou os achados do estudo, não evidenciando risco de câncer entre as usuárias de CO.

Lipworth et al.⁵⁶, na Grécia, entre 1989 e 1991, efetuaram estudo com 825 casos incidentes com idade média de 56 anos e controles obtidos em dois hospitais diferentes, sendo 795 controles ortopédicos e 753 controles de visitantes, emparelhados por idade de mais ou menos cinco anos e entrevistador. As doenças dos controles hospitalares foram problemas ortopédicos e processos agudos, sem relato dos percentuais. A análise foi realizada por regressão logística não condicional, sendo considerados os seguintes fatores de confusão: idade, índice de

massa corporal, álcool, paridade, menarca, menopausa e idade do primeiro filho. A razão de odds para as que usaram contraceptivo oral com idade menor de 45 anos, foi de 1,1 (IC 95% 0,6-2,0) e para as mulheres com mais de 45 anos de idade, foi de 1,6 (IC 95% 0,8-3,3). Nas mulheres com mais de 45 anos, o risco foi de 2,3 (IC 95% 0,8-5,7). Não houve diferença entre os tipos de controles, assim como não houve associação de risco entre as mulheres que usaram CO antes do primeiro filho.

Em resumo, os dois estudos utilizaram dois grupos de controles. O primeiro utilizou grupo hospitalar e de vizinhança, o segundo dois grupos, oriundos do mesmo hospital, ou seja, um grupo de pacientes e outro de pessoas que visitavam os internados. Tanto um como outro não mostram associação de risco para o câncer de mama, entre as usuárias de contraceptivos orais.

2.4. Estudo de meta-análise de CO e câncer de mama

No Quadro IV⁶⁸ estão relacionados os principais resultados dos estudos prospectivos, em relação às mulheres que usaram contraceptivos orais. Refere-se a estudo de meta-análise das principais investigações epidemiológicas existentes na literatura mundial.

Abordam estudos de caso-controle e de coorte, entre o uso de contraceptivos orais e câncer de mama, numa amostragem de 53.297 casos e 100.239 controles. Serão relatados somente os estudos prospectivos. Os estudos retrospectivos não serão relatados, pois a maioria nós descrevemos acima. Evidências apontam que o uso de CO está relacionado ao risco de câncer de mama, principalmente nas mulheres que usaram contraceptivos orais próximo do diagnóstico do câncer de mama. Nas outras situações, permanece em discussão o verdadeiro efeito. A conclusão a que chegaram os autores foi a de que o uso recente de CO mostra um risco relativo de 1,2 (IC95% 1,2-1,3), nas usuárias entre um e quatro anos antes do diagnóstico, o risco relativo é 1,2 (IC95% 1,1-1,2) e para quem usou contraceptivos orais entre cinco e nove anos o risco relativo é de 1,1 (1,0-1,1). Nas mulheres com tempo decorrido de mais de 10 anos da suspensão do CO, não houve risco para o câncer de mama, ou seja, o risco relativo foi de 1,0 (IC95% 1,0-1,1).

2.5. Quadro V- Estudos sobre Amamentação e câncer de mama

O Quadro V relaciona os estudos sobre aleitamento materno e sua relação com o câncer de mama. Os estudos mais antigos revelam que a amamentação tem uma ação protetora contra o câncer de mama. Os efeitos protetores são mais evidentes nas mulheres que amamentam mais tempo, ou seja, quanto mais a criança mama, mais protegida estará a mãe.

Byers et al.⁵⁹, realizaram, nos EUA, estudo de caso-controle, com 453 casos incidentes de câncer de mama e amamentação entre 40 e 84 anos de idade e 1365 controles de base populacional. A coleta de dados foi realizada de 1957 a 1965. Os fatores de confusão para a análise por regressão logística foram: idade, menarca, menopausa, estado civil, idade do primeiro filho e número de filhos. A razão de odds para as mulheres que estavam na pré-menopausa, que amamentaram o primeiro filho por mais de 12 meses, foi de 0,21 ($p=0,01$); para as mulheres que estavam na menopausa, o razão de odds foi de 1,1 ($p=0,29$). Ao avaliar todas as mulheres e para aquelas que amamentaram por mais de seis meses, a razão de odds foi de 0,6 ($p<0,01$).

Tiernan et al.⁶⁰, realizaram, estudo de caso-controle de base populacional, nos EUA, entre 1981 e 1982, amostra de 329 casos incidentes com idade entre 25 e 54 anos e 332 controles emparelhados por idade. As variáveis estudadas como fatores de confusão foram: história familiar de câncer de mama, idade, escolaridade, uso de álcool, menarca, história de lesão benigna nas mamas, estado civil e tabagismo. O delineamento foi emparelhado, mas a análise realizou-se por regressão logística não condicional. A razão de odds, para as mulheres na pré-menopausa que amamentaram, em relação às que não amamentaram, foi de 0,5 (IC95% 0,3-0,8).

London S et al.⁶¹, em um estudo de coorte, realizado nos EUA, entre 1976 e 1986, investigaram 89.413 mulheres, com idade entre 30 e 55 anos. Foram diagnosticados 1262 casos de câncer de mama, durante o seguimento de 785.958 pessoas-ano. Os fatores de confusão analisados foram: paridade, idade do primeiro filho, menarca, história familiar de câncer de mama, história de lesão benigna nas mamas, menopausa, contraceptivos orais e índice de massa corporal. O risco relativo, para todas as mulheres que amamentaram por mais de 24 meses, foi de 0,95 (IC95% 0,8-1,2). Na mulheres que amamentaram por mais de 24 meses, estando na pré-

menopausa ou na pós-menopausa, o risco relativo foi de 1,1 (IC95% 0,8-1,5) e de 0,9 (IC95% 0,6-1,3) respectivamente. Este estudo concluiu que o aleitamento materno não protege contra o câncer de mama.

Yoo et. al⁶⁹, de 1988 até 1989, realizaram, no Japão, estudo de caso-controle com 521 casos e 521 controles de base hospitalar. Os fatores de confusão utilizados foram: idade, idade da menarca, ciclos menstruais, idade da menopausa, idade do primeiro filho, número de filhos e história familiar de câncer de mama. A razão de odds para as mulheres que amamentaram seus filhos, comparadas com quem não o fez, foi de 0,62 (IC95% 0,37-1,04) e para as mulheres que amamentaram por sete a nove meses, foi de 0,47 (IC95% 0,24-0,92) mostrando um efeito protetor da amamentação contra o câncer de mama.

United Kingdom National Case-Control Study Group⁶⁴ realizaram, na Inglaterra, entre 1982 e 1985, estudo de caso-controle de câncer de mama, com 595 casos incidentes com idade menor de 36 anos e 616 controles de base populacional, emparelhados por idade. Os fatores de confusão usados foram: paridade, menarca, história familiar de câncer de mama, história de lesão benigna nas mamas, peso, altura e estado civil. Os resultados apresentaram para as mulheres que amamentaram entre 10 e 15 meses, razão de odds de 0,87 ($p=0,026$). Para quem amamentou por mais de 22 meses a razão de odds foi de 0,99 (IC95% 0,89-0,99).

Thomas et al.⁵⁸ realizaram, estudo de caso-controle de câncer de mama e aleitamento materno, não emparelhado, efetuado nos EUA (1979 a 1986), constituído de 2336 casos incidentes, com idade menor de 55 anos e 14.900 controles de base hospitalar. Os fatores de confusão utilizados foram: idade, paridade, escolaridade, local de residência, idade do primeiro filho, história familiar de câncer de mama, história de lesão benigna nas mamas, menarca e menopausa. A razão de odds encontrada foi de 1,0 (IC95% 0,7-1,4) para quem amamentou por mais de 36 meses, não tendo sido evidenciada a proteção do aleitamento para o câncer de mama nas mulheres, tanto na pré como na pós-menopausa.

Freudenheim et al.⁶³, de 1985 a 1991, nos EUA, investigaram em estudo de caso-controle com 528 casos incidentes entre 40 e 85 anos de idade e 602 controles de base populacional, a relação do câncer de mama e amamentação. Os fatores de confusão ajustados foram: idade, escolaridade, idade do primeiro filho, índice de massa corporal, história familiar de câncer de mama, história de lesão benigna nas mamas, menarca e altura. Os resultados mostraram, em mulheres que amamentaram, a razão de odds de 0,7 (IC95% 0,6-1,0). Nas mulheres pré-menopausadas, a razão de odds foi de 0,7 (IC95% 0,5-1,0) e nas mulheres pós-menopausadas, de 0,7 (IC95% 0,5-1,1).

Brinton et al.⁶⁷, nos EUA, de 1990 a 1992, efetuaram estudo de caso-controle de base populacional em mulheres na pré-menopausa, com 1211 casos e 1120 controles. Os fatores de confusão utilizados na análise multivariada foram: idade, raça, idade do primeiro filho, número de filhos e uso de contraceptivos orais. Os resultados foram: para as mulheres que amamentaram por mais de duas semanas, a razão de odds foi de 0,9 (IC95% 0,7-1,0) e para as que amamentaram por mais de 72 semanas, a razão de odds foi de 0,7 (IC 95% 0,4-1,1).

Michels et al.⁷⁰, realizaram, nos EUA, de 1986 a 1992, estudo de coorte, com um total de 513.015 pessoas-ano. O modelo de análise incluiu: idade do primeiro filho, menarca, menopausa, história de lesão benigna nas mamas, história familiar de câncer de mama, uso de contraceptivos orais, índice de massa corporal, álcool e uso de vitamina A. O risco relativo para câncer de mama, nas que amamentaram, foi de 0,9 (IC95% 0,8-1,0), comparadas com às que não amamentaram. Ao analisar o tempo de aleitamento, encontrou-se risco relativo de 0,8 (IC95% 0,7-1,0) para quem amamentou menos de três meses e de 1,0 (IC95% 0,8-1,2) para as que amamentaram entre quatro e seis meses.

Em resumo, são vários estudos usando dois tipos de delineamento, de coorte e de caso-controle e alguns estudos^{59,60,64}, apresentam associação protetora da amamentação e câncer de mama. Também se observou efeito protetor nas mulheres que amamentaram e estavam no período pré-menopausa. Os outros trabalhos não encontraram associação negativa entre o aleitamento materno e o câncer de mama.

QUADRO I Estudos de Caso-Controlle em mulheres com câncer de mama, utilizando controles de base populacional.

NOME, PAÍS, ANO	AMOSTRA CA / CO	FATORES DE CONFUSÃO	VARIÁVEL	RO*	IC95%
1- Pike M.C. et al. USA, 1983	314/314	Idade do primeiro filho.	nunca	1,0	---
			1-24 meses	1,3	0,8-2,0
			25-48 meses	1,7	1,0-2,7
			49-72 meses	2,0	1,1-3,6
			≥ 73 meses	4,9	1,9-13,4
2- Stadel V.B. Schelesslman JJ. USA, 1985	2088/2065	idade do diagnóstico, história familiar de câncer de mama, história de lesão benigna nas mamas, idade do primeiro filho e menopausa.	não usa	1,0	---
			usa	1,1	0,9-1,6
			<12 meses	1,3	1,0-1,7
			13-48 meses	1,1	0,9-1,5
			>48 meses	1,2	0,9-1,6
3- National Case-Control study Group, 1986	4711/4676	idade, paridade, menopausa, idade do primeiro filho, história familiar de câncer de mama, área de residência e lesão benigna nas mamas.	não usa	1,0	---
			<1 ano	0,9	0,9-1,1
			1-4 anos	1,1	0,9-1,3
			5-9 anos	1,1	0,9-1,3
			10-14 anos	0,9	0,8-1,0
			>15 anos	0,9	0,8-1,1
4- Meirik Olav et al. Noruega 1986	422/722	idade, menarca, idade do primeiro filho, paridade, menopausa, história de lesão benigna nas mamas e história familiar de câncer de mama.	não usa	1,0	---
			<3 anos	1,1	0,8-1,6
			4-7 anos	1,2	0,8-1,9
			8-11 anos	1,4	0,8-2,3
			>12 anos	2,2	1,2-4,0
5- UK National Case Control, 1989.	755/755	menarca, idade do primeiro filho, nuliparidade, amamentação, história familiar de câncer de mama e história de lesão benigna nas mamas.	nunca	1,0	p<0,001
			1-48 meses	1,0	
			49-96 meses	1,4	
			>97 meses	1,7	
6- Charlotte P et al. Nova Zelândia, 1990	891/1864	idade, idade do primeiro filho, paridade, amamentação, história familiar de câncer de mama, história de lesão benigna nas mamas e grupo étnico.	nunca	1,0	---
			<2 anos	1,2	0,9-1,5
			2-5 anos	0,9	0,7-1,2
			10-13 anos	0,9	0,7-1,3
			>14 anos	1,1	0,8-1,7
7- Ewertz M, Dinamarca, 1992	203/212	idade e local de residência.	não usa	1,0	---
			usa	1,2	0,5-3,4
			< 4 anos	1,6	0,9-2,7
			4-7 anos	1,0	0,6-1,8
			8-11 anos	1,1	0,5-2,0
			>12 anos	1,1	0,5-2,0
8- Weinstein A. et al. USA, 1991	1420/1420	idade do primeiro filho, escolaridade, paridade, história de lesão benigna nas mamas e história familiar de câncer de mama	usou	1,2	1,0-1,5
			<1 ano	1,2	0,9-1,6
			1-4 anos	1,2	0,9-1,7
			> 4 anos	1,2	0,8-1,6
9- Rosenberg L. et al., USA, 1992	607/1214	idade do primeiro filho, paridade, história de lesão benigna nas mamas, história familiar de câncer de mama e índice de massa corporal	< 1 ano	1,4	0,9-2,0
			1-4 anos	0,7	0,5-1,0
			5-9 anos	0,8	0,5-1,1
			10-14 anos	0,9	0,6-1,4
			>= 15 anos	0,9	0,4-1,7

QUADRO 1B - Estudos de caso-controle em mulheres com câncer de mama, utilizando controles de base populacional, estratificado por idade.

AUTOR, PAÍS, ANO	AMOSTRA CA / CO	FATORES DE CONFUSÃO	IDADE DO DIAGNÓSTICO			
				25-34 anos	35-44 anos	45-54 anos
14- Charlotte P. et al., Nova Zelândia, 1986	433/897	idade, menarca, idade do primeiro filho a termo, lesão benigna nas mamas, história familiar de câncer de mama e grupo étnico.	< 2 anos	2,8 (12,43)	0,9 (37,87)	1,3 (58,59)
			2-5 anos	1,6 (12,75)	0,9 (42,107)	0,8 (92,244)
			6-9 anos	1,8 (8,47)	0,9 (22,59)	0,6 (18,39)
			≥ 10 anos	4,6 (8,17)	0,8 (24,66)	1,0 (31,47)
15- Wingo A P et al. Inglaterra 1991	4711/4676	idade, história familiar de câncer de mama, lesão benigna nas mamas, índice de massa corporal, auto-exame e amamentação.	usa	1,4 (1,0-2,1)	1,1 (0,9-1,3)	0,9 (0,8-1,0)
			< 6 meses	0,9 (0,4-1,9)	1,3 (1,0-1,7)	0,9 (0,7-1,2)
			6-11 meses	1,2 (0,7-1,2)	0,9 (0,7-1,2)	0,7 (0,6-1,0)
			12-23 meses	1,5 (0,9-1,2)	0,9 (0,7-1,2)	0,8 (0,7-1,1)
			48-71 meses	1,5 (1,0-2,4)	1,0 (0,8-1,3)	0,8 (0,7-1,1)
			72-95 meses	1,9 (1,2-3,0)	1,0 (0,7-1,3)	1,0 (0,8-1,3)
			96-11 meses	1,3 (0,8-2,3)	1,5 (1,0-2,1)	1,0 (0,7-1,3)

QUADRO II. Estudos de Caso-Controlle em mulheres com câncer de mama de base Hospitalar

NOME, ANO	PAÍS,	AMOSTRA CA / CO	FATORES DE CONFUSÃO	VARIÁVEIS	RO bruta	IC95%
1- La Vecchia C, Itália, 1989		1517/1351	idade, escolaridade, menarca, paridade, idade do primeiro filho, lesão benigna nas mamas, história familiar de câncer de mama.	não usa usa < 24 meses 24-59 meses ≥60 meses	1,0 1,3 1,6 1,4 0,9	— 1,0-1,7 1,1-2,2 0,9-2,1 0,6-1,4
2- Miller R. D, USA, 1989		407/424	área geográfica, idade, ano de entrevista.	não usa usa < 3 meses 3-11 meses 1-4 anos 5-9 anos ≥10 anos	1,0 2,0 2,5 1,8 1,8 1,9 4,1	— 1,4-2,9 1,1-5,8 0,9-3,5 1,1-2,9 1,1-3,3 1,8-9,3
Thomas BD. USA, 1990		2996/22216	idade, centro de estudo, número de gestações, escolaridade, use de DIU e idade da menopausa.	não < 12 meses 12-48 meses 49-96 meses >96 meses	1,0 1,2 0,9 0,9 1,3	— 0,9-1,4 0,7-1,1 0,7-1,3 0,9-1,7
4-WHO Collaborative. USA, 1990		2116/12077	idade, centro de estudo, idade do primeiro filho, índice socioeconômico, idade do casamento, uso de DIU.	Não usa usa <1 ano 1-2 anos 3-8 anos >8 anos	1,0 1,2 1,1 1,0 1,2 1,6	— 1,2-1,3 0,9-1,3 0,8-1,2 0,9-1,4 1,2-1,9
5- Clavel F. AN. et al. França, 1991		464/542	hospital, idade, história familiar de câncer de mama, lesão benigna nas mamas, estado civil, escolaridade, número de filhos, hábito de fumar, álcool e menopausa.	usa/não usa <12 meses 12-23 meses 24-59 meses 60-119 meses ≥120 meses	1,5 1,2 2,1 1,7 1,5 1,3	1,1-2,1 0,6-2,5 1,1-1,4 1,0-2,8 1,0-2,4 0,7-2,1
6- Bustan M et al Indonésia, 1993		119/258	idade, idade 1º filho, história familiar de câncer de mama.	usa/não usa < 5 anos > 5 anos	1,8 4,9 1,1	1,2-3,0 2,1-11,4 0,7-2,3
7- Gomes RRL. A, et al. Brasil. 1995		300/600	idade, menopausa, idade do primeiro filho, escolaridade, menarca, ciclos menstruais e história familiar de câncer de mama.	usa/não usa	1,8	1,2-2,9
8- La Vecchia C, et al. Itália, 1995		1991/1899	idade, centro, estado civil, escolaridade, índice de massa corporal, menarca, menopausa, idade do primeiro filho e história familiar de câncer de mama	usa/não usa <1 ano 1-4 anos 5-8 anos > 8 anos	1,3 1,5 1,2 1,0 1,3	1,1-1,5 1,1-2,0 0,9-1,6 0,6-1,6 0,8-2,1
9-Rosenberg L et USA, 1996		3540/4.488	área geográfica, menopausa, idade do primeiro filho, nuliparidade e escolaridade.	< 1 ano 1-4 anos 5-9 anos ≥ 10 anos	1,0 1,2 0,9 0,9	— 1,0-1,3 1,0-1,5 0,7-1,1

QUADRO III . Estudos de Caso-Controlle em mulheres com câncer de mama e mais de um tipo de Controle

NOME, ANO, PAÍS	TIPO DE CONTROLE	AMOSTRA	FATORES DE CONFUSÃO	VARIÁVEIS	CONTROLE HOSPITALAR RO IC95%	CONTROLE VIZINHANÇA RO IC95%
1-Morabia A. et al. 1993 USA	hospitalar vizinhança	131/189	idade, escolaridade,	não usa	1,0	1,0
		131/182	idade do primeiro filho,	usa	1,0 (0,6-1,8)	0,8 (0,4-1,5)
			lesão benigna nas mamas história.	1-11 meses	0,7 (0,3-1,7)	0,6 (0,3-1,3)
			familiar. de câncer de mama.	12-23 meses	0,5 (0,1-2,7)	0,4 (0,1-1,9)
				> 24 meses	1,5 (0,7-3,2)	1,4 (0,6-3,3)
2-Lipworth L. et al. 1995 Grécia	hospital geral ortopédico	820	idade, local de nascimento, índice de massa corporal,		Hospitalar	Visitadores
		753	álcool, paridade, idade do primeiro filho,		< 45 anos	>45 anos
		795	menarca, menopausa.	não usa	1,0	1,0
				usa	1,9 (0,6-2,0)	1,6 (0,8-3,3)
				< 11 meses	3,1 (1,2-8,2)	2,3 (0,9-5,9)
		12-35 meses	0,8 (0,3-2,0)	1,2 (0,3-5,4)		
			≥ 36 meses	0,5 (0,1-1,7)	1,2 (0,3-4,2)	

Quadro IV - Meta-análise de estudos prospectivos de câncer de mama nas usuárias de contraceptivos orais combinados.

Ano de diagnóstico	Estudo	Contraceptivos orais combinados		Estatística		Risco relativo	
		uso	não	ca/co	(o-e)	var(o-e)	RR* 99% IC RR*±SD
1980	RCGP	198/728	128/576	13.0	55.6	—	1.26±0.151
1982	Oxford/FPA	96/437	101/342	-9.7	26.6	●	0.69±0.162
1985	NursesHealth	1105/4243	1645/6703	35.6	431.0	□	1.09±0.050
1985	Canadian/NBSS	741/2906	594/2418	11.5	209.2	□	1.06±0.071
1987	AmerCancSoc	264/1091	907/3671	1.5	93.4	—	1.02±0.104
1988	Holanda Coorte	105/408	348/1248	2.9	46.1	—	1.06±0.152
Todos os estudos		2647/10243	4159/16534	57.3	887.3	●	1.07±0.036

Os resultados na linha inteira constituem riscos relativos individuais na linha pontilhada, os riscos relativos de todos os estudos combinados.

* Risco relativo (IC 99%) estratificado: entre os tipos de estudos, idade do diagnóstico, paridade e, quando necessário, idade do primeiro filho.

Collaborative Group on Hormonal in Breast Cancer.

QUADRO V- Estudos de caso-control e coorte da Amamentação e câncer de mama

NOME, ANO E PAÍS	ESTUDO	AMOSTRA	FATOR DE CONFUSÃO	VARIÁVEL	RO	IC 95%
1- Byers T et al. 1985 USA	CA/CO	453/1365	idade, menarca, idade do primeiro filho, escolaridade.	DURAÇÃO primeiro filho não <1 mês 1-6 meses 7-11 meses <12 meses não 6 meses 12 meses	1,00 0,98 0,57 0,63 0,21 1,00 0,64 0,60	p <0,07 p<0,01
2- McTiernan A. e Thomas D.B. 1986 USA	CA/CO	419/332	idade, número de filhos, idade do primeiro filho.	pré menopausa não amamentou 1-3 meses 4-12 meses >13 meses primeiro filho não 1-2 meses 3-5 meses >6 meses	1,00 0,49 0,66 0,45 0,45 1,0 0,7 0,6 0,5	--- 0,30-0,82 0,35-0,12 0,24-0,87 0,21-0,96 --- 0,4-1,2 0,3-1,1 0,3-1,1
3- London J. S. et al. 1990 USA	COORTE	89.413 mulheres 1.262 canceres	idade, menarca, paridade, idade do primeiro filho, história familiar de câncer de mama, lesão benigna nas mamas, menopausa, contraceptivos orais e índice de massa corporal.	não amamentou < 7 meses 7-11 meses 12-23 meses >24 meses	1,00 0,95 0,87 0,94 0,98	--- 0,84-1,08 0,71-1,08 0,77-1,14 0,76-1,28
4-Yoo YK. 1992. Japão	CA/CO	521/521	idade, história familiar de câncer de mama, idade da menarca, ciclos regulares, idade da menopausa, número de filhos, idade do primeiro filho.	nunca amamentou 0 1-3 meses 4-6 meses 7-9 meses 10-12 meses >=13 meses	1,00 0,62 1,00 0,71 0,75 0,47 0,59 0,53	--- 0,37-1,04 --- 0,40-1,26 0,41-1,36 0,24-0,92 0,34-1,02 0,26-1,06
5- UK National Case-Control Study Group 1993 Inglaterra	CA/CO	755/675	idade, nuliparidade, idade do primeiro filho, menopausa, história familiar de câncer de mama, história de lesão benigna nas mamas e CO.	não amamentou 1-3 meses 4-9 meses 10-15 meses 16-21 meses ≥ 22 meses	1,00 0,82 0,87 0,57 0,80 0,99	-- p=0,026 0,89-0,99

QUADRO V- Continuação dos estudos sobre amamentação e câncer de mama

6- Thomas D B. 1993 USA	CA/CO	2336/14.900	idade, idade do primeiro filho, número de filhos e centro do estudo.	não amamentou	1,00	—
				≤ 3 meses	1,00	0,89-2,01
				4-6 meses	1,10	0,93-1,31
				7-12 meses	0,99	0,84-1,16
				13-36 meses	0,92	0,78-1,08
				37-72 meses	0,84	0,68-1,03
				73-102 meses	0,72	0,53-0,96
				≥ 108 meses	0,99	0,70-1,42
7-Freudenhein LJ. et al. 1994 USA	CA/CO	528/602	idade, escolaridade, índice de massa corporal, idade do primeiro filho, história familiar de câncer de mama, história de lesão benigna das mamas, menarca e altura.	não amamentou	1,00	—
				amamentou	0,70	0,53-0,99
				Pré-menopausa	0,69	0,48-0,99
				Pós-menopausa	0,72	0,47-1,10
8- Brinton L A. et al. 1995, USA	CA/CO	1211/1120	idade, raça, idade do primeiro filho, paridade e uso de contraceptivos orais.	amamentou		—
				< 6 meses	0,9	0,8-1,2
				6-11 meses	0,9	0,7-1,2
				12-17 meses	0,8	0,6-1,1
				18+ meses	0,9	0,7-1,2
9- Michels K B. et al. 1996, USA	COORTE	89.887 mulheres 1459 canceres	idade, paridade, idade do primeiro filho, história familiar de câncer de mama, história de lesão benigna nas mamas, uso de contraceptivos orais, índice de massa corporal, idade da menarca, idade da menopausa e uso de álcool.	não	1,00	—
				amamentou	0,95	0,8-1,0
				≤3 meses	0,86	0,9-1,2
				4-6 meses	1,02	0,8-1,1
				7-11 meses	0,95	0,7-1,0
				12-23 meses	0,86	0,8-1,2
				≥24 meses	1,11	0,9-1,4

Capítulo 3. Metodologia

3.1. Delineamento

Optou-se por um delineamento de estudo de caso-controle usando-se dois tipos de controle: de base hospitalar e de vizinhança. Deseja-se saber a diferença da associação, usando dois tipos de controles. Se o resultado for o mesmo obtém-se um fortalecimento dos achados⁵⁷. É o delineamento de escolha para doenças de evolução lenta e que permite estudar vários fatores de risco para determinado desfecho⁷¹.

Amostragem

A amostra foi calculada com nível de significância de 5% (teste bi-caudal), poder estatístico de 80%, com risco relativo de 2 e 25% de prevalência de exposição a contraceptivo oral na população. O número de casos necessários será de 107, numa relação de três controles para cada caso, acrescentando-se 10% para perdas e recusas e 30% para controle de fatores de confusão. A amostra total será de 150 casos e 450 controles hospitalares e mais três controles de vizinhança, para os casos de Pelotas. Os dados serão coletados a partir de março de 1995 e será utilizado um questionário padronizado e pré-codificado, a ser aplicado por entrevistadoras.

As entrevistas, dos casos e dos controles, serão efetuadas pela mesma pessoa. Também será usado um mostruário com as embalagens dos contraceptivos orais mais comuns, existentes em nosso meio, facilitando o recordatório.

3.3. Definição das Exposições

As exposições estudadas dirão respeito ao uso de contraceptivos orais combinados e amamentação. As entrevistadas fornecerão informações para caracterizar a época do início de uso, através de acontecimentos marcantes, que levaram a mulher a usar, a deixar de usar e a retornar ao uso dos contraceptivos orais. Serão estudados os contraceptivos orais combinados, os quais se apresentam

com formulação variada, indo de 30 a 50 microgramas de etinilestradiol. Sabe-se que a dosagem da progesterona varia de 75 a 150 microgramas.

O aleitamento materno será colhido como variável dicotômica (aleitou ou não) e contínua para a duração da amamentação (em meses).

3.4. Seleção dos Casos

Serão considerados casos todas as mulheres com câncer de mama, que surgir pela primeira vez e o resultado será obtido pela biópsia da lesão. A identificação será a partir de março de 1995, diagnosticadas pelos três Centros de Anatomia Patológica de Pelotas e um da cidade de Rio Grande, assim como dos Centros de Radioterapia das duas cidades. As mulheres serão incluídas na faixa etária de 20 a 60 anos, residentes nas zonas urbana e rural dos municípios que compõem a Zona Sul do estado do RS.

3.5. Seleção dos Controles

Todos os controles serão emparelhados por idade, com diferença de mais ou menos cinco anos. Quando o caso for de Pelotas, serão alocados seis controles para cada caso (três hospitalares e três de vizinhança - ou comunitários). Para os casos de fora da cidade de Pelotas, serão alocados três controles para cada caso (controles hospitalares).

3.6. Tipos de Controle: Procedimentos

Optou-se por incluir dois tipos de controle para cada caso: hospitalar e comunitário, ou de vizinhança. Este procedimento, apesar de não ser muito freqüente na literatura consultada, é o mais indicado, quando se pretende reforçar os resultados obtidos e diminuir o viés de seleção, que é o mais importante nos estudos de caso-controle^{71,74}.

Os controles de vizinhança serão identificados da seguinte maneira: a entrevistadora, de costas para a residência do doente, deverá andar para a direita, contornando o quarteirão, batendo de casa em casa até encontrar uma mulher na faixa etária do caso, seguindo, assim, até obter os três controles.

Para identificação dos controles hospitalares, serão utilizados dois procedimentos: em primeiro lugar, serão excluídas previamente as pacientes grávidas ou as com qualquer problema ginecológico e

benigno da mama; também serão excluídas as pacientes da cardiologia, das cirurgias por problemas de vesícula biliar, hospitalizadas com tromboflebitis, mulheres diabéticas e com insuficiência renal crônica.

A seguir, serão sorteadas as alas do hospital, posteriormente o número do quarto até encontrar os controles correspondentes ao caso.

3.6. Coleta de dados

Tanto para os casos como para os controles, será aplicado questionário com perguntas sobre os aspectos pessoais e de antecedentes familiares.

O questionário incluirá ainda informações sobre as variáveis de confusão, que poderão interferir nos resultados do estudo.

Quadro VI - Descrição das variáveis e escalas em que serão coletadas, Zona Sul, RS, 1995-96

Categorias	Variáveis	Escalas
Socioeconômicas	renda em salários mínimos escolaridade em anos completos	contínua discreta
Demográficas	idade em anos cor da pele residência estado marital	contínua dicotômica dicotômica dicotômica
Antecedentes familiares	câncer de mama	dicotômica
Antecedentes pessoais	biópsia por lesão benigna nas mamas	dicotômica
Reprodutivas	idade da menarca número de abortos idade do primeiro filho número de filhos pré-menopausa menopausa	contínua discreta contínua discreta dicotômica contínua
Amamentação	ocorrência tempo de aleitamento em meses	dicotômica contínua
Contraceptivos orais	uso tempo de uso em meses idade de início	dicotômica contínua contínua

3.7. Fatores de confusão

Serão colhidas informações sobre possíveis fatores de confusão, incluindo:

Idade: Idade das mulheres em anos completos no dia da entrevista

Escolaridade: Número de anos completos na escola, com aprovação

Estado marital: Se a mulher vivia com marido ou companheiro, não importando o estado civil.

Local de residência: Se as mulheres residiam em zona rural ou urbana. Para os casos da área rural de Pelotas, só serão usados controles hospitalares.

Renda familiar: Renda familiar no mês anterior à entrevista, em salários mínimos,

Cor da pele: A característica da mulher será observada pela entrevistadora: branca ou não branca.

Antecedentes familiares de câncer de mama: Serão considerados parentes de primeiro grau: mãe, irmã ou filha e para os de segundo grau: tia, avó ou primas, assim como serão registradas as idades em que o câncer surgiu.

Antecedentes pessoais de biópsia por lesão benigna das mamas: Foram considerados as biópsias por lesão benigna, assim como a idade da cirurgia. Não serão discriminados os tipos de lesão, devido às dificuldades de encontrar estas informações.

Menarca: Idade da menarca em anos completos.

Idade da mãe ao ter o primeiro filho: Anos completos da mãe ao nascer seu primeiro filho a termo.

Número de filhos: Aqui se registrarão os filhos tidos com mais de 28 semanas de idade gestacional.

Amamentação: Se amamentou ou não seus filhos e o tempo de amamentação em meses.

Pré-menopausa: Serão as mulheres que ainda menstruam.

Idade da menopausa: Idade do início da menopausa, considerada um ano após ter cessado sua menstruação, natural ou artificial (ooforectomia bilateral).

Contraceptivos orais: Se os usou ou não, assim como o tempo de uso e o início do uso.

3.8. Logística

Serão quatro pontos de recrutamento, conforme já referido anteriormente. Haverá um supervisor, cuja função será a de realizar um levantamento diário dos casos, verificando o endereço e a idade. Procurar-se-á entrevistar os controles com o máximo de proximidade da entrevista dos casos, ou seja, até seis meses após o encontro dos mesmos.

Os pacientes serão entrevistados nos hospitais, nos centros de radioterapia e nas residências. O controle de qualidade será realizado através de reentrevistas de 5% dos casos e dos controles respectivos. A equipe será composta de cinco supervisores e cinco entrevistadoras.

3.9. Análise dos dados

Inicialmente, realizar-se-á limpeza dos dados coletados através da verificação da amplitude e distribuição das variáveis e da sua consistência. A seguir, observar-se-á a distribuição dos fatores entre os casos e os controles, assim como as respectivas razões de odds, seus intervalos de confiança de 95% e teste de significância. Para estas duas abordagens utilizar-se-á o pacote estatístico SPSS 6.0 for WINDOWS⁷² e o EPIINFO⁷³. A seguir, por análise multivariada, através da técnica de regressão logística condicional e de acordo com o procedimento descrito por Breslow e Day⁷⁴, observando os valores brutos e ajustados. Posteriormente, de acordo com as associações encontradas, proceder-se-á à análise bivariada para verificar a existência de interação entre os fatores de risco⁷⁵. As variáveis contínuas serão analisadas como tal, verificando a tendência linear, e posteriormente como categóricas, observando o Teste de Razão de Verossimilhança (TRV). As variáveis para controle dos fatores de confusão permanecerão na análise quando apresentarem $p < 0,20$ e os valores ignorados serão acrescidos às categorias de referência, quando o percentual for $\leq 10\%$.

3.10. Marco Teórico

Utilizou-se modelo teórico para nortear a análise dos dados, caracterizada por uma ordem hierarquizada das categorias em estudo, distribuídas em cinco níveis, configurando-se aparentemente estreita relação entre elas:

Nível 1- Categorias demográficas e socioeconômicas.

Nível 2 - Categorias reprodutivas.

Nível 3 - Antecedentes de biópsia de lesão benigna nas mamas e antecedentes familiares de câncer de mama.

Nível 4 - Contraceptivos orais.

Nível 5 - Câncer de mama.

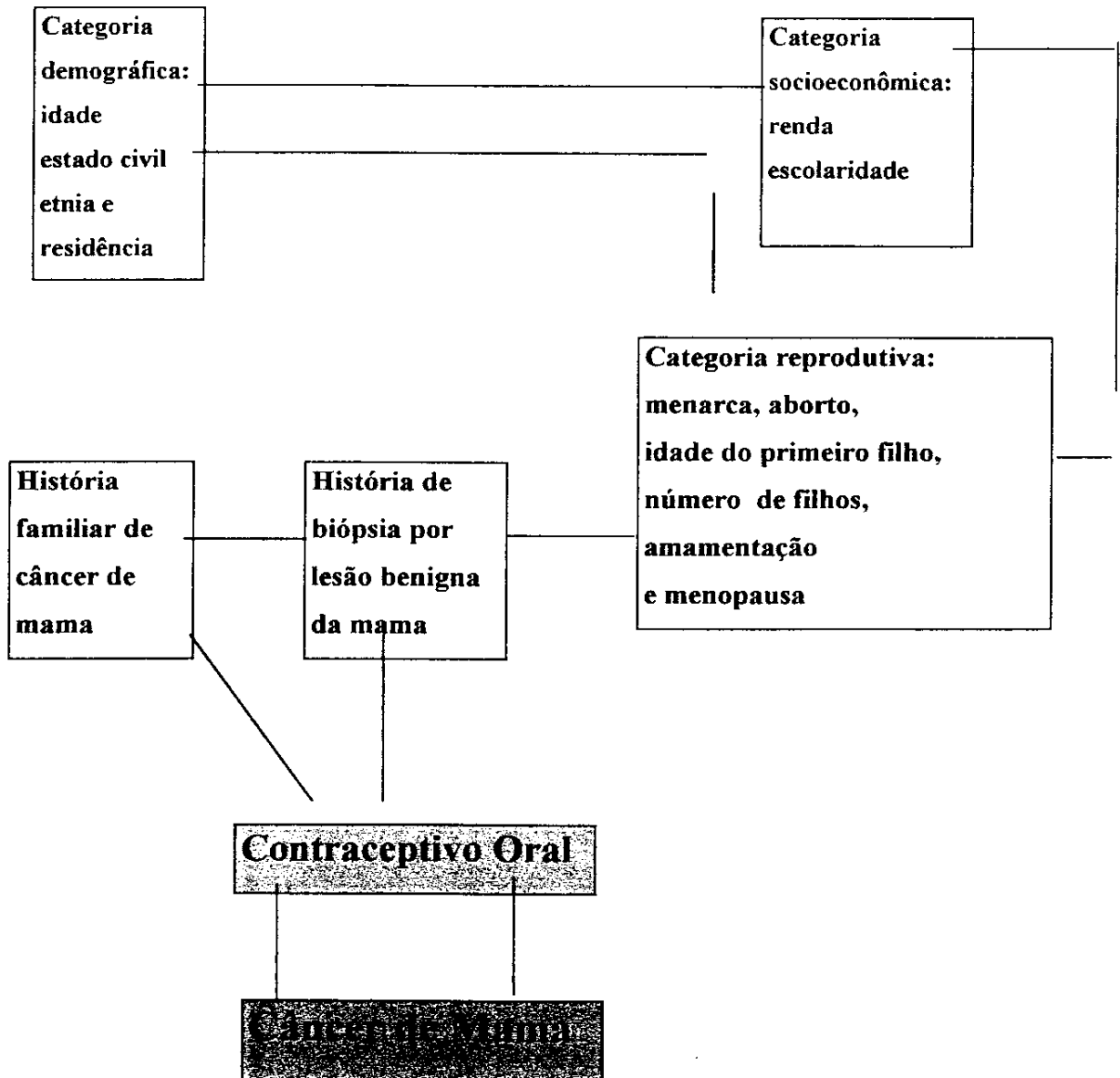
No primeiro nível, estão catalogadas as mulheres com maior escolaridade e renda. Portanto iniciam precocemente o uso do contraceptivo oral, assim como têm o primeiro filhos mais tardiamente.

Além do mais, convém ressaltar a provável relação das categorias do primeiro nível com as do segundo, ou seja as categorias reprodutivas. Estas são influenciadas pelas condições sócio-econômicas.

No segundo nível, as categorias reprodutivas podem sofrer interferências do primeiro nível. Estas modificam a assertiva quanto ao número de filhos, a idade do primeiro filho, a amamentação. Estes também estão relacionados com a categoria das características reprodutivas, os quais tem, também, fortes relações com o uso dos contraceptivos orais (quarto nível).

Outro nível de relação são os antecedentes familiares de câncer de mama com os antecedentes de biópsia por lesão benigna da mama (terceiro nível). As biópsias se realizariam com maior frequência nas mulheres com familiares com câncer de mama. Estes níveis se relacionam com o uso do contraceptivo oral e, posteriormente, com o quinto nível, cujo conteúdo é o câncer de mama.

3.11. Modelo Teórico



3.12. Cronograma

Meses	1995				1996							1997						
	08 -	09 -	10 -	11 -	12 -	01 -	02 -	03 -	04 -	05 -	06 -	07 -	08 -	09 -	10 -	11 -	12 -	03
Preparo da amostra, formulários e questionários. Recrutamento da equipe e obtenção do equipamento	X	X																
Teste piloto da metodologia e de todo o equipamento	X																	
Treinamento da equipe		X																
Trabalho de campo		X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X						
Análise dos dados													X	X	X	X	X	X
Interpretação dos achados																X	X	

3.13. Orçamento

Material necessário;

O projeto será desenvolvido em Pelotas, com viagens aos municípios vizinhos, que compõem a Zona Sul, necessitando de cinco entrevistadoras e cinco supervisores.

Material necessário:

- folhas para organizar questionários
- combustível para deslocamento, 100 litros por mês, vezes 18 meses = 1,800 litros = R\$ 900,00
- material para anotações e registro de dados
- refeições: quatro por mês, vezes 18 meses - R\$ 7.200,00
- bolsa para entrevistadoras
- micro-computador 486 (R\$1.800,00) com impressora (R\$400,00)

Total	R\$	<hr/> 10.300,00 reais
-------	-----	-----------------------

RELATÓRIO DO TRABALHO DE CAMPO

Capítulo 4. Relatório do Trabalho de Campo

4.1 Seleção e treinamento de pessoal

Foram convocadas nove acadêmicas do nono semestre da Faculdade de Medicina para trabalharem como entrevistadoras. Além disso, contou-se com cinco residentes em Ginecologia e Obstetrícia, para atuarem como supervisores. Após quatro dias de treinamento, foram selecionadas cinco entrevistadoras titulares e quatro suplentes. Os supervisores permaneceram os mesmos.

Posteriormente, foi realizado o treinamento com questionário. Abaixo estão relacionadas as atividades desenvolvidas durante o treinamento.

DATA	MANHÃ	TARDE
1º DIA	Apresentação e logística	Leitura do questionário e manual de instruções
2º DIA	“Role-Playing”	“Role-Playing”
3º DIA	Pesagem e Antropometria	Pré-teste da logística
4º DIA	Pré-teste do questionário	Pré-teste do questionário
5º DIA	Avaliação do treinamento	Seleção das entrevistadoras
6º DIA	Preparação para estudo piloto	Preparação para estudo piloto.

Na manhã do primeiro dia, trabalhou-se com a apresentação da equipe, especificação das tarefas e a metodologia do trabalho. Estimou-se o tempo aproximado do estudo, com o intuito de avaliar e viabilizar a permanência dos supervisores, uma vez que suas atividades, enquanto residentes, apresentavam limitações de tempo. Optou-se por cinco supervisores, devido ao fato de que os locais de recrutamento dos casos, em Pelotas, seriam quatro hospitais e um centro de oncologia. Na cidade de Rio Grande, três hospitais e um centro de oncologia..

Na parte da tarde, foi realizada a leitura dos questionários e do manual de instruções, com o objetivo de familiarizar os membros da equipe com o material da pesquisa.

No segundo dia, foram realizadas simulações de entrevistas, através da técnica de "role-playing". Também foram testados os procedimentos de antropometria. Os resultados foram satisfatórios, pois muitos já tinham experiência com estes instrumentos, através de outras pesquisas.

No terceiro dia, a equipe foi treinada em antropometria, dentro dos serviços, para testar o local de colocação das balanças e a logística dos casos e controles. Também foi útil para decidir sobre a exclusão dos controles que tinham dificuldade de manter-se em posição supina.

No quarto dia, o trabalho de campo foi iniciado. Nos hospitais, observaram-se e listaram-se as doenças que excluía os controles, assim como relacionou-se o número possível de controles para cada caso.

Nos controles por vizinhança, verificou-se o número de casas necessárias para encontrar os controles correspondentes. Também foi possível prever algumas dificuldades na localização dos controles, principalmente no centro de Pelotas. Nesta oportunidade, foram testados o questionário, a logística e o tempo de cada entrevista.

O quinto dia foi reservado para a avaliação do treinamento, seleção das entrevistadoras e realização de correções no instrumento e no manual de instruções.

No sexto dia, 12 de agosto de 1995, foi iniciada a verificação final do questionário, tanto nos hospitais como nos domicílios. Nesta fase, poucos ajustes foram realizados e pôde-se verificar a qualidade da codificação, tarefa a cargo dos supervisores.

Após as modificações realizadas nos questionários e no manual de instruções, iniciou-se o estudo piloto.

obter os casos incidentes e evitar o viés de sobrevivência. A frequência de casos mensais manteve-se inferior ao número estimado pelo estudo piloto. Ao final de julho de 1996, totalizaram-se 172 casos, 90 de Pelotas e 82 de outros municípios da Zona Sul. Os controles totalizaram 786, sendo 516 hospitalares e 270 de vizinhança.

Para cada caso, foi necessário ir várias vezes ao hospital, até obter os três controles, selecionados conforme o motivo da hospitalização. Ficou estabelecido que cada diagnóstico não deveria estar representado em mais de 10% entre o total dos controles.

Para obter os controles de vizinhança dos casos com endereço no centro de Pelotas, visitavam-se em média 15 casas e, para os residentes nos bairros, visitavam-se, em média, oito casas.

As reuniões da equipe foram semanais, quando se verificava o funcionamento das balanças e eram resolvidos os problemas encontrados na busca dos controles, principalmente os hospitalares.

A seleção dos casos foi realizada diariamente nos centros de anatomia patológica e nas centrais de internações dos hospitais. Todos os casos com idade superior a 60 anos, apesar de não entrarem no estudo, foram contabilizados.

Cada equipe (entrevistadora e supervisor) tiveram como objetivo entrevistar aproximadamente 30 casos, com seus respectivos controles. O conjunto das entrevistas de cada caso e seus respectivos

controles, foi aplicado pela mesma entrevistadora. Para o controle de qualidade, cerca de 5% das entrevistas de casos e controles foram refeitas pelo coordenador e pelos supervisores.

Para verificar a concordância dos dados coletados pelas equipes com os dados obtidos pelo coordenador e supervisores, utilizou-se o teste de Kappa^{76,77}. Foram testadas as variáveis de classificação de casos e controles, método contraceptivo, amamentação e história de biópsia por lesão benigna nas mamas.

Considerando os casos e controles hospitalares, o índice de Kappa para a variável caso ou controle foi de 1,00; para a variável de método contraceptivo foi de 0,83; para a variável amamentação foi de 0,76 e para a história de biópsia por lesão benigna de 0,83.

Com os casos e controles de vizinhança, os índices de Kappa foram: 1,00, 0,82, 0,82 e 0,90 respectivamente. Os índices obtidos indicam excelente concordância entre os entrevistadores, reforçando a qualidade dos dados coletados, uma vez que índices inferiores a 0,35 indicam fraca concordância, de 0,36 a 0,70, concordância razoável e acima de 0,70, concordância excelente.

No quadro abaixo, relacionamos a produtividade de cada equipe, com o número de casos e controles, assim como as perdas e recusas.

Quadro 7- Distribuição da produtividade de cada equipe. Pelotas, 1995-96

Equipe	Casos Pelotas/fora	Controles Hospitalares	Controles de Vizinhança	Perdas/Recusas			Casos >60 anos
				CA	CO	H--V	
A	20-- 15	105	60	00	03 04		15
B	12-- 05	51	36	00	00 03		12
C	28--15	129	84	00	01 03		13
D	14--22	108	42	02	00 00		21
E	16--25	123	48	03	00 00		22
TOTAL	90--82	516	270	05	04 10		83

A proporção de perdas e recusas entre os casos foi de 2,9% e, entre os controles de 3,5%; 0,8% para os controles hospitalares e 2,7% para controles de vizinhança.

Capítulo 5 - População Estudada

Foram estudados 172 casos incidentes de câncer de mama entre 20 e 60 anos de idade, sendo 90 casos (52,3%) de Pelotas e 82 casos (47,7%) dos municípios vizinhos. Além disso, o estudo identificou 83 mulheres acima de 60 anos de idade com câncer de mama.

Os 82 casos de fora de Pelotas estiveram assim representados: Rio Grande: 27 (15,7%); Santa Vitória do Palmar: 8 (4,7%); São Lourenço: 7 (4,1%); Pinheiro Machado: 7(4,1%); Canguçu: 7 (4,1%); Piratini: 6 (3,5%); Herval do Sul: 6 (3,5%); outros municípios: 8 (4,7%) e zona rural de Pelotas: 6 (3,5%).

A média de idade, tanto dos casos como dos controles, foi de 47 anos. A idade dos casos foi categorizada em três grupos: ≤ 35 anos (16 casos - 9,3%); de 36 a 45 anos (53 casos - 30,8%) e acima de 45 anos (103 casos - 59,9%). Os controles foram emparelhados com mais ou menos cinco anos de diferença dos casos correspondentes, assim distribuídos: ≤ 35 anos de idade (81 controles - 10,3%), de 36 a 45 anos (261 controles - 32,2%) e acima de 45 anos (444 controles - 56,5%).

Doenças dos Controles

A Tabela 1 apresenta os diagnósticos que motivaram as hospitalizações dos controles utilizados neste estudo. Estão relacionadas em ordem decrescente as frequências absolutas e relativas das doenças. Observou-se que, entre as doenças diversas (19,2%), estão representadas as patologias oculares, dermatológicas e processos agudos gerais. As internações por cirurgias representaram 12,8% do total, as quais englobam: apendicites, hérnias inguinais e processos gerais não ginecológicos. As patologias de menor percentual foram as neoplasias malignas não ginecológicas (3,7%), sendo o câncer de pulmão a mais freqüente.

Tabela 1 Relação das doenças que motivaram a hospitalização dos controles.

Diagnóstico	n	%
Doenças agudas diversas	99	19,2
Cirurgias agudas	66	12,8
Doenças traumatológicas	51	9,9
Pneumonia	51	9,9
Asma brônquica	50	9,7
Sinusites	47	9,1
Úlcera péptica	45	8,7
Pielonefrites	44	8,5
Gastroenterites	44	8,5
Neoplasias não ginecológicas	19	3,7
TOTAL	516	100,0

6. Bibliografia

- 1 Secreto G. Fisiologia della Mammella. Manuale de Senologia, Milano: Masson, 1994:1-6.
- 2 Haagensen CD. Fisiologia de la glandula mamaria. Enfermedades de la mama. Buenos Aires: Panamericana, 1987:63-74.
- 3 Kase GN. Ciclos menstruais. Ginecologia clínica, Brasil: Editora Guanabara, 1983;102-110.
- 4 Gonzalez TF. Fisiologia de la glandula mamária. Tratado de câncer de mama, Espanha: Salvat, 1986: 406-10.
- 5 Barros SCA. Contraceptivos orais e câncer de mama. Câncer de mama para ginecologistas, Brasil: RevinteR: 1994; 3:5-10.
- 6 Fentiman I. Causas de câncer de mama. Diagnóstico e tratamento do câncer inicial da mama. Brasil: Artes Médicas, 1993:1-13.
- 7 Korenman SG. Estrogen window hypothesis of ethiology of breast cancer. The Lancet 1980; 700-1.
- 8 Russo J. and Russo HI. The etiopathogenesis of breast cancer prevention. Cancer Letters 1995: 81-9.
- 9 Peto KSE. Breast cancer and breastfeeding: Five cases, Journal Human of Lactation. 1995: 205-9.
- 10 Osborne C.K, Hamilton B. et al. Epidermal growth factor stimulation of human breast cancer cells in culture. Cancer res. 1980; 40: 2361-66
- 11 Visscher WD, Walls LT and Crissman DJ. Evaluation of Chromosome Aneuploidy in tissue Sections of preinvasive breast cancer using interphase cytogenetics. Cancer, 1996; 77: 315-20.
- 12 Fentiman I. Diagnóstico e tratamento do câncer inicial da mama, Brasil: Artes Médicas, 1993:1-13
- 13 Hans H. Contraceptivos orais. Tratado de ginecologia, Brasil: Roca, 1990; 1:426-9.
- 14 William CA. Oral contraception. Clínicas Obstétricas e Genecológicas 1979: 3-10.
- 15 Rosenberg L, Palmer JR, Zauber AG. et a.l. A Case-Control of Oral Contraceptive Use and Invasive Epithelial Ovarian Cancer. Am. Journal of Epidemiology 1994; 139: 654-61.
- 16 Philip JD and Creasman WT. Clinical Gynecological Oncology. Washington: The C.V Mosby Company, 1989:162.
- 17 Weiss SN, Sayvetz AT. Incidence of endometrial cancer in relation to the use of oral contraceptives. New England Journal of Medicine 1980; 302: 551-4.

-
- 18 Bonnar J. Coagulation effects of oral contraception. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1987; 157: 1042-5.
- 19 Gaspard JU. Metabolic effects of oral contraception. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1987; 157: 1029-41.
- 20 Kay RC. Oral contraception to Royal College Of General Practitioners. Clinical of Obstetrics and Gynecology 1984: 813-20.
- 21 Goldzieher WJ. Hormonal contraception: Benefits versus risks. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1987; 157: 1023-8.
- 22 Herbst L A. and Berek S J. Impact of contraception on gynecologic cancers. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1993: 1980-5.
- 23 Boring CC, Squires TS, Tong T and Montgomery S. Cancer statistics. Ca-Cancer Journal Clinical Cancer 1994; 44: 7-26.
- 24 Kelsey JL, Pamela L, Ross H. Magnitude of the problem and descriptive Epidemiology. Epidemiologic Reviews 1993: 7-16.
- 25 Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, et al. Cancer incidence in five continents. International Agency for Research on Cancer 1992. vol 6.
- 26 Harris R J, Lippman EM, Veronesi U and Willet W. Review Articles in breast cancer. The New England Journal of Medicine 1992; 5: 319-28.
- 27 Miller AB, Bulbrook RD. UICC multidisciplinary project on breast cancer: the epidemiology, aetiology and prevention of breast cancer. International Journal of Cancer 1986; 37: 173-7.
- 28 Rebelo MSAE. Estimativa de incidência e mortalidade por câncer de mama no Brasil. Ministério da Saúde. (Int. Nacional de Câncer Pró-Onco 1994). Rev. Brasileira de Mastologia 1994:11-14.
- 29 La Vecchia C, et al. Cancer mortality in Italy: An Overview of age-specific and age standardized trends from 1955 -1984 Tumori 1990: 76-87.
- 30 Ministério da Saúde, 1995. Mortalidade Brasil: (<ftp://fns.ms.gov.br>).
- 31 Barros SCA. Contraceptivos orais e câncer de mama. Revista de ginecologia e obstetrícia 1992: 201-7.
- 32 Mello N. Experiência com gestodene monofásico na América Latina Gynecology endocrinology 1993: 5-12.
- 33 Pike MC, Henderson BE, Krailo MD, Duke A and Roy S. Breast cancer in young women and use of oral contraceptives: Possible modifying effect of formulation and age at use. The Lancet 1983; 22: 926-9.

-
- 34 Meirik O, Lund E, Adam OH, Bergstron R, Christoffersen T and Bergsjo P. Oral contraceptive use and breast cancer in young women. The Lancet 1986: 650-3.
- 35 Charlotte P, Skegg DCG, Speakrs GF and Kaldor JM. Oral contraceptives and breast cancer: a national study. British Medical Journal 1986: 723-6.
- 36 UK National Case-Control Study Group. Oral contraceptive use and breast cancer Risk in young women. The Lancet 1989: 973-82.
- 37 Wingo AP, Lee CN, Howard W O, Beral V, Peterson BH and Rhodes P. Age-specific difference in the relationship between oral oontraceptive use and breast cancer. Obstetrics and Gynecology 1991: 161-70.
- 38 Miller RD, Rosenberg L, Kauffman W D, Stolley P, Warshauer HM. and Shapiro S. Breast cancer before age 45 and oral contraceptives use:New Findings.American Journal of Epidomiology 1989; 129: 269-80.
- 39 Bustan MN, Coker L A, Addy CA, Macera AC, Greene F. and Sampoerno D. Oral contraceptive use and breast cancer in Indonésia. Contraception 1993; 47: 241-9.
- 40 Clavel FG, Andrieu N, Gairard B et al. Oral Contraceptives and breast cancer: A French Case-Control Study. International Journal of Epidemiology 1991; 20: 32-8.
- 41 Weinstein LA, Mahoney C.M, Nasca CP, Leske MC. and Varna OA. breast cancer risk and oral contraceptive use: Results from a Large Case-Control study. Epidemiology Resources Inc 1991: 351-8.
- 42 Ewertz M. Oral contraceptives and breast cancer risk in Denmark. European Journal of Cancer 1992: 1176-81.
- 43 Zakeij PM, Evstifeeva T, Ravnihar B. and Boyle P. breast cancer risk and oral contraceptive Use in Slovenian women aged 25 to 54. International Journal of Cancer 1995: 414-20.
- 44 Brinton AL, Daling RJ. and Jonathan L M. Oral Contraceptive and breast cancer risk among young women. Journal National Cancer Institute 1995: 827-35.
- 45 Rosenberg L, Palmer RJ, Sowmya RR. et al. Case-Control of oral contraceptive use and risk of breast cancer, American Journal of Epidemiology 1996:25-37.
- 46 Gomes ALRR, Guimarães MDC, Gomes CC, Chaves IG, Gobbi H. and Camargo AF. A Case-Control Study of risk factors for breast cancer in Brasil, 1978-1987. International Journal of Epidemiology 1995: 292-9.
- 47 Thomas BD. Oral contraceptives and breast cancer review of Epidemiologic literature. Contraception 1991; 43: 597-641.

-
- 48 Stadel VB, Rubin LG, Schelessman, Korper M, Yu W. and Wingo AP. Oral contraceptives and breast cancer in young women. The Lancet 1985; 2: 970-3.
- 49 Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development. Oral contraceptive use and the risk of breast cancer. New England Journal of Medicine 1986; 7: 405-11.
- 50 Rosenberg L, Palmer RJ, Clarke E A. and Shapiro S. A Case-Control Study of the risk of breast cancer in Relation to oral contraceptive use. American Journal of Epidemiology 1992; 136: 1437-44.
- 51 Charlotte P, Skegg DCG, Spears GFS. Oral contraceptives and risk of breast cancer. International Journal of Cancer 1990; 46: 366-73.
- 52 The WHO Collaborative Study. Breast cancer and combined oral contraceptives: result from a multinational study. British Journal of Cancer 1990; 61: 110-19.
- 53 Rookus AM, Leeuwen VF. Oral contraceptives and breast cancer in women aged 20-54 years. The Lancet 1994; 344: 844-51.
- 54 La Vecchia C, Negri E, Franceschi, et al. Oral Contraceptives and breast cancer: A Cooperative Italy Study. International Journal of Cancer 1995; 60: 163-7.
- 55 Morabia A, Szklo M, Stewart W, Schuman L, and Thomas DB. Consistent lack of Association between breast cancer and oral contraceptives using either Hospital or Neighborhood Controls. Preventive Medicine 1993; 22: 178-86.
- 56 Lipworth L, Katsouyanni K, Stuver S, Samoli E, Hankinson ES, Trichopoulos D. Oral contraceptives, menopausal estrogens, and the risk of breast cancer: A Case-control study in Greece. International Journal of Cancer 1995: 548-51.
- 57 White E, Malone KE, Weiss SN, Daling JR. breast cancer among young U.S. women in relation to oral contraceptive use. Journal National Cancer Institute, 1994: 505-14.
- 58 Barros FC, Victora CG, Vaughan JP. Breastfeeding and Socioeconomic status in Southern Brazil. Acta pediatric Scandinavian 1986; 75: 558-62.
- 59 Byers T, Graham S, Rzepka T, Marshall J et al. Lactation and breast cancer. American Journal of Epidemiology 1985; 121: 664-74.
- 60 McTiernan A, Thomas DB. Evidence for a protective effect of Lactation on risk of breast cancer in young women. American Journal of Epidemiology 1986: 124: 353-8.
- 61 London J S, et al. Lactation and risk of breast cancer in cohort of US women. American Journal of Epidemiology 1990; 132: 17-26.
- 62 Who Collaborative Study of Neoplasms And Steroid Contraceptions. breast cancer and prolonged lactation. International Journal of Epidemiology 1993; 22: 619-26.

-
- 63 Freudenheim LJ, Marshall RJ, Graham S et al. Exposure to Breastmilk in infancy and risk of breast cancer. Epidemiology 1994; 5: 324-31.
- 64 UK National Case-Control Study Group Breastfeeding and risk of breast cancer in young women. British Medicine of Journal 1993: 17-19.
- 65 Brinton AL Potischman AN, Swanson CA et al. Breastfeeding and breast cancer risk. Cancer Cases and Control 1995; 6: 199-208.
- 66 Schlesselman JJ, Stadel VB, Korper M, Yu W, And Wingo P. Breast cancer detection in relation to oral contraception. Journal Clinicians of Epidemiology 1992: 449-59.
- 67 La Vecchia C et al. Oral contraceptives and breast cancer: A Cooperative Italian Study International Journal of Cancer 1995; 60: 163-67.
- 68 Collaborative Group on Hormonal factors on breast cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiology studies. The Lancet 1996; 347:1713-27.
- 69 Yoo YK, et al. Independent protective effect of lactation against breast cancer: A Case-Control Study in Japan. American Journal of Epidemiology 1992;135:726-33.
- 70 Michels BK, Willet WC, Rosner AB et al. Prospective assessment of breastfeeding and breast cancer incidence among 89 887 women. The Lancet 1996: 431-6.
- 71 Cousens S, Balthazar J. Selection of Controls, Case-Controls Studies. Theory and Practice with special reference to developing Countries 1995: 34-44.
- 72 SPSS for Windows, Statistical package for the social sciences. Chicago: SPSS Inc. 1986.
- 73 Epi Info Versão 6.02. A Word processing, database, and statistics system for epidemiology on microcomputers. World Health Organization, Geneva, Suíça.
- 74 Breslow NE, Day NE. Statistical Methods in Cancer Research. Volume 1- The Analysis of Case - Control Studies. International agency for Research on Cancer. Lyon France, 1980; 84-119.
- 75 Schlesselman JJ, Stolley DP. Planning and conducting a Study. Case -Control Studies 1982; 68-103.
- 76 Cohen J. A coefficient of agreement for nominal Scales. Educ. Psychol. Meas. 1960; 20:37-46.
- 77 Landis JR. and Kach GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics. 1977; 33:159-74.

ARTIGO 1

Artigo 1:

**Uso de Contraceptivos Orais e Câncer de Mama na Zona Sul do Rio Grande
do Sul: Estudo de Caso-Controle**

SÉRGIO TESSARO

ORIENTADOR: Prof. Dr. Jorge Umberto Béria

CO-ORIENTADORA: Prof^a. Elaine Tomasi

Pelotas

1997

Resumo

A relação entre contraceptivos orais (CO) e câncer de mama, apesar de muito estudada, permanece controversa. Para investigar esta relação em nosso meio, utilizou-se um delineamento de caso-controle, com dois tipos de controles. Para todos os casos foram selecionados três controles hospitalares. Para os casos residentes no perímetro urbano da cidade de Pelotas, além dos controles hospitalares, foram selecionados, três controles de vizinhança. Casos e controles foram emparelhados por idade. De março de 1995 a julho de 1996 foram entrevistados, 172 casos de câncer de mama em mulheres de 20 a 60 anos, 516 controles hospitalares e 270 controles de vizinhança. As principais variáveis estudadas foram: uso de contraceptivos orais, tempo de uso e idade em que a mulher iniciou o uso. A análise foi realizada através de regressão logística condicional para controle de fatores de confusão. Entre os casos, registrou-se uma recusa e quatro perdas; entre os controles, 14 recusas (quatro hospitalares e dez de vizinhança). Não foi observada associação entre câncer de mama e uso de CO - razão de odds (RO) = 1,1 (IC95% 0,7-1,6) comparando-se com controles hospitalares e 0,9 (IC95% 0,4-1,8) com os de vizinhança. Para as mulheres que usaram CO por menos de quatro anos, a razão de odds foi de 0,7 (IC95% 0,4-1,5) comparando-se com controles hospitalares e de 0,9 (IC95% 0,4-1,9) com os de vizinhança. Para as usuárias de contraceptivos orais por mais de 12 anos, o risco de câncer de mama foi de 1,2 (IC95% 0,7-2,0) nos controles hospitalares e de 1,0 (IC95% 0,4-2,3) nos de vizinhança. Para aquelas que iniciaram seu uso antes dos 20 anos de idade, comparadas com quem nunca usou, a razão de odds foi de 0,8 (IC95% 0,5-1,5) e de 1,2 (IC95% 0,5-2,9) com relação aos controles hospitalares e de vizinhança respectivamente.

Palavras-chave: câncer de mama, contraceptivos orais, estudo de caso-controle

Abstract

The relationship between oral contraceptives (OC) and breast cancer, despite much research is still a controversy. To investigate this relationship in our social environment, a case-control study was carried out, with two types of controls. For each case three hospital controls were selected and for women who lived in Pelotas urban area, more three neighbourhood controls. From March 1995 to July 1996, 172 breast cancer in women between 20 and 60 years old were detected in the Southern Rio Grande do Sul region as well as 516 hospital controls and 270 neighbourhood controls were interviewed. The main risk factors studied were: use of oral contraceptives, period of use and age that the patient started using them. The analysis was carried out through conditional logistic regression, in order to control for confounding factors. Among the cases, one refusal and four losses were recorded and among controls, 14 refusals (four from hospital and ten from the neighbourhood). It was not observed any association between breast cancer and the use of oral contraceptives- the odds ratio (OR) was 1,1 (CI95% 0,7-1,6) among hospital controls and 0,9 (CI95% 0,4-1,8) among neighbourhood. For women who used oral contraceptives less than four years, the odds ratio was 0,7 (CI95% 0,4-1,5) among hospital controls and 0,9 (CI95%0,4-1,5) among those carried out in the neighbourhood. For the users of oral contraceptives over 12 years, the risk of breast cancer was 1,2 (CI95% 0,7-2,0) for hospital controls and 1,0 (CI95% 0,4-2,3) for the neighbourhood. For women who started using them before they were 20 years old, compared to those who have never used the odds ratio was 0,8 (CI95% 0,5-1,5) for the former and 1,2 (CI95% 0,5-2,9), for the latter respectively.

*Key words breast cancer, oral contraceptives, case-control study.

Introdução

O câncer de mama é a neoplasia maligna mais freqüentemente encontrada nas mulheres e constitui importante problema de saúde pública, de grande interesse para profissionais de saúde, em várias especialidades¹. Nos países desenvolvidos há estabilização mas, nos países em desenvolvimento, está ocorrendo um aumento da incidência desta neoplasia¹.

O câncer de mama é mais comum em mulheres na faixa etária de 45 a 65 anos, sendo que pouco menos de 5% dos casos ocorrem em mulheres abaixo de 30 anos². A curva de incidência tem dois picos: aos 50 e aos 70 anos.

Sua incidência varia de 4/100.000, na Argélia a 104/100.000, nos Estados Unidos³. Segundo a Sociedade Americana de Cancerologia⁴, foram estimados, para os EUA, no ano de 1994, 183.000 novos casos de câncer de mama, ou seja, 104 casos por 100.000 mulheres-ano.

Estima-se, para o ano 2000, mais de um milhão de casos novos por ano, no mundo⁵. No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, a estimativa para 1996 foi de 33.210 novos casos. A Região Sul (Paraná, Santa Catarina e Rio Grande do Sul), deverá contribuir com aproximadamente 8.400 casos, o que lhe assegura o primeiro lugar entre as regiões do país⁶.

Na Europa, a taxa de mortalidade por câncer de mama é de 21,4 por 100.000 mulheres tendo permanecido mais ou menos constante nos últimos 15 anos⁷. No Rio Grande do Sul, a taxa bruta de mortalidade é de 6,6 /100.000, sendo responsável por 15% dos óbitos entre as mulheres⁸.

O uso dos contraceptivos orais (CO) teve início nos Estados Unidos da América, a partir de 1960. Na América Latina, 75% das usuárias de contraceptivos orais estão abaixo dos 29 anos de idade. Os contraceptivos orais respondem por 43,8% dos métodos de contracepção⁹. Na adolescência, este uso é cada vez mais freqüente, principalmente entre menores de 16 anos¹⁰.

O uso de contraceptivos orais diminui os sintomas das alterações funcionais benignas da mama, principalmente a sintomatologia dolorosa¹¹.

Estudos relatam que os CO têm efeito protetor contra o câncer de ovário¹² e contra o câncer do endométrio^{13,14}.

Efeitos adversos, como o aumento do risco para tromboembolismo venoso, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral também estão descritos¹⁵. Tais efeitos não são

independentes, mas associados a outros fatores de risco, principalmente ao tabagismo¹⁶.

Também já foi encontrada associação de risco para litíase biliar nas usuárias de CO¹⁷. Existem inúmeros estudos na literatura com resultados diferentes em relação ao uso do contraceptivos orais e câncer de mama^{18,19}.

Muitos estudos apresentam associação positiva entre o uso de contraceptivos orais e o câncer de mama^{20,21,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31,32,33,34}, enquanto outros mostram não haver associação^{35, 36,37,38,39,40,41,42,43,44,45,46}.

Assim, optou-se por um delineamento de caso-controle, com dois tipos de controle: de base hospitalar e de vizinhança, com objetivo de estudar a associação entre o uso de contraceptivos orais e câncer de mama em mulheres da zona sul do Rio Grande do Sul.

Metodologia

O objetivo ao utilizar dois tipos de controles foi de minimizar os vieses e assim fortalecer os achados. A maioria dos estudos de caso-controle utilizam somente um tipo de controle⁴⁷. O estudo de caso-controle é o método de escolha para doenças de evolução lenta e permite identificar vários fatores de risco para determinado desfecho⁴⁷.

Amostra

O tamanho da amostra foi calculado através dos seguintes parâmetros: significância de 5% (teste bi-caudal), poder de 80%, para detectar um risco relativo de 2, supondo uma prevalência de exposição a contraceptivos orais de 25% na população feminina. Assim, seriam necessários 150 casos, numa relação de três controles para cada caso, já acrescidos 10% para perdas e recusas e 30% para controle de fatores de confusão.

Os dados foram coletados de março de 1995 a julho de 1996, utilizando-se questionário padronizado e pré-estabelecido, aplicado por entrevistadoras (acadêmicas de medicina), sendo que as entrevistas dos casos e dos seus respectivos controles foram efetuadas pela mesma pessoa. Para facilitar o recordatório, utilizou-se um catálogo com as embalagens dos contraceptivos orais mais comuns em nosso meio. Foram entrevistados 172 casos, entre 20 e 60 anos de idade e 516 controles hospitalares. Mais 270 controles de vizinhança foram visitados para os 90 casos de Pelotas, totalizando 958 entrevistas. Registrou-se, entre os casos, uma recusa e quatro perdas (2,9%). Entre os controles hospitalares a proporção de recusas foi de 0,8% (4) e entre os controles de vizinhança 2,7% (10).

Definição das exposições

As principais exposições estudadas foram: uso de contraceptivos orais combinados, tempo de uso e idade em que iniciou a usá-los. Foram consideradas usuárias de CO, as mulheres que o utilizaram pelo menos uma cartela completa ao longo da vida reprodutiva. As entrevistadas forneceram informações para caracterizar a época do início de uso, através de acontecimentos marcantes, tais como, casamento número de filhos, idade do primeiro filho e motivo do uso dos contraceptivos orais. Os contraceptivos orais estudados foram os combinados. Não houve relato do uso dos contraceptivos orais seqüências. No Quadro 1, estão relacionadas as variáveis do estudo com suas escalas .

Quadro 1. Variáveis e escalas utilizadas no estudo de caso-controle a amamentação. Zona Sul, RS, 1995-96

Categorias	Variáveis	Escalas
Socioeconômicas	renda familiar em salários mínimos escolaridade (anos completos)	contínua discreta
Demográficas	idade (anos) estado civil (casada ou solteira)	contínua dicotômica
Antecedentes familiares	de câncer de mama	dicotômica
Antecedentes pessoais	de biópsia por lesão benigna nas mamas	dicotômica
Reprodutivas	idade do primeiro filho número de filhos pré-menopausa menopausa	contínua discreta dicotômica contínua
Amamentação	ocorrência (sim, não)	dicotômica
Contraceptivos orais	uso (sim, não) tempo de uso (anos) idade de início	dicotômica contínua contínua

Seleção dos controles

Todos os controles foram emparelhados por idade, com diferença de mais ou menos cinco anos, do caso correspondente. Nos casos de Pelotas, foram alocados seis controles para cada caso (três hospitalares e três de vizinhança ou comunitários). Para os casos de outros municípios e da zona rural de Pelotas foram selecionados apenas três controles para cada caso (hospitalares). Os diagnósticos que motivaram as hospitalizações dos controles, em ordem decrescente, foram as doenças clínicas agudas (19,2%), cirurgias (12,8%), doenças traumatológicas (9,9%), pneumonia (9,9%), asma brônquica (9,7%), sinusites (9,1%), úlcera péptica (8,7%), pielonefrites (8,5%), gastroenterites (8,5%) e neoplasias malignas não ginecológicas (3,7%). Foram excluídas as mulheres que hospitalizaram com problemas ginecológicos, com gravidez, com cálculo na vesícula biliar, com tromboflebites, com doenças cardíacas, com doenças renais crônicas e diabetes.

Para selecionar os controles de vizinhança, a entrevistadora, após contactar com a portadora do câncer de mama, de costas para a residência da paciente, seguia para a direita, batendo de casa em casa, até encontrar os três controles correspondentes à faixa etária do caso.

Para identificação dos controles hospitalares, foram efetuados dois procedimentos: em primeiro lugar, eram excluídas as mulheres com as patologias citadas acima e quando estavam disponíveis mais de três controles para um determinado caso, sorteavam-se as alas do hospital e o número do quarto.

Coleta de dados

Tanto para os casos como para os controles foi aplicado um questionário, contendo dados de identificação, história reprodutiva, antecedentes pessoais e familiares de patologias mamárias e uso de contraceptivos orais. O questionário incluía, ainda, informações sobre as variáveis de confusão, que poderiam interferir nos resultados do estudo.

Análise dos dados

Inicialmente, realizou-se a limpeza dos dados coletados através da verificação da amplitude e distribuição das variáveis e da consistência entre elas. A seguir, as distribuições dos fatores em estudo foram calculados para os casos e controles, assim como as respectivas razões de odds, seus intervalos de confiança de 95% e teste de significância. Para estas duas abordagens foram utilizados os programas estatísticos EPIINFO⁴⁸ e SPSS 6.0 for WINDOWS⁴⁹.

A seguir, os dados foram observados através da análise multivariada, utilizando-se a técnica de regressão logística condicional, de acordo com o procedimento de Breslow e Day⁵⁰, observando os valores brutos e ajustados. Finalmente, de acordo com as associações encontradas, procedeu-se à análise bivariada para verificar a existência de interação entre os fatores de risco⁵⁰.

As variáveis contínuas foram analisadas inicialmente como tal, verificando-se a tendência linear, posteriormente como categóricas, verificando-se o Teste de Razão de Verossimilhança (TRV). Os possíveis fatores de confusão permaneceram na análise quando

apresentaram $p < 0,20$. Como nenhuma variável apresentou proporção de valores ignorados superior a 10%, estes foram acrescidos às categorias de referência da análise multivariada.

Resultados

Foram estudados 172 casos incidentes de câncer de mama, sendo 90 (52,3%) de Pelotas e 82 (47,7%) de municípios vizinhos. Além disso, o estudo identificou 83 mulheres acima de 60 anos de idade com câncer de mama, as quais foram excluídas.

A média de idade, tanto dos casos como dos controles, foi de 47 anos. As idades dos casos, tiveram a seguinte distribuição: 9,3% com ≤ 35 anos, 30,8% de 36 a 45 anos e 59,9% acima de 45 anos. A idade dos controles ficou assim distribuída: 10,3% com ≤ 35 anos, 32,9% de 36 a 45 anos e 56,3% acima de 45 anos.

Controle de qualidade

Para verificar a concordância dos dados coletados pelas entrevistadoras com os dados obtidos pelo coordenador e supervisores, utilizou-se o teste de Kappa^{51,52}. Foram testadas as variáveis de classificação de casos e controles, método contraceptivo e história de biópsia por lesão benigna na mama. Cerca de 5% das entrevistas de casos e controles foram refeitas pelo coordenador e pelos supervisores do estudo. Para cada 15 casos selecionados, sorteava-se um e repetia-se a entrevista juntamente com os respectivos controles. Verificava-se a qualidade dos dados, assim como a seleção dos controles. Os resultados do teste para os dois grupos de controles estão na Tabela 1.

Tabela 1. Índices de Kappa obtidos pela comparação de variáveis coletadas pelos entrevistadores e pelos supervisores.

Variável	Controles hospitalares	Controles de vizinhança
Caso e controle	1,00	1,00
Lesão benigna da mama	0,83	0,90
Método contraceptivo	0,83	0,82

Os índices obtidos indicam excelente concordância entre os dois grupos, reforçando a qualidade dos dados coletados.

As características dos casos e controles estão na Tabela 2. Comparando-se aos controles hospitalares, o risco ajustado de câncer de mama entre mulheres com alta escolaridade, foi duas vezes maior do que a de mulheres que não receberam educação formal RO=2,3 (IC95% 1,1-4,6), (p-valor para tendência linear de 0,026). As mulheres solteiras apresentam risco de câncer de mama, duas vezes e meia maior do que as mulheres casadas utilizando-se controles de vizinhança, (razão de odds de 2,5 (IC95% 1,2-5,2). As nulíparas igualmente apresentaram associação positiva para o câncer de mama: um risco cerca de três vezes maior (razão de odds de 2,6 (IC95% 1,4-4,8), com p-valor para tendência linear de 0,003), quando relacionadas às mulheres que tiveram o primeiro filho antes dos 30 anos, comparadas com os controles hospitalares e de 2,5 vezes comparadas com os controles de vizinhança. Nas mulheres com mais de quatro filhos, houve efeito protetor para o câncer de mama, razão de odds de 0,2 (IC95% 0,2-0,6) comparados com controles hospitalares e de 0,3 (IC95% 0,1-0,9) nos controles de vizinhança. Além disso, entre as mulheres com história de lesão benigna nas mamas, a razão de odds foi de 2,3 (IC95% 1,0-4,2) comparadas com os controles hospitalares e de 3,9 (IC95% 1,4-11,2) nos controles de vizinhança.. As mulheres com antecedentes familiares de câncer de mama, apresentaram risco significativo para o câncer de mama, com razão de odds de 3,1 (IC95% 1,9-5,1), comparadas com os controles hospitalares e de 2,0 (IC95% 1,0-3,8) comparadas com os controles de vizinhança.

Entre os controles de vizinhança, quando analisamos a idade da menopausa dos casos comparados com controles de vizinhança, observamos risco significativo para mulheres com idade igual ou superior a 45 anos, comparadas com as mulheres na pré-menopausa, razão de odds foi de 4,1 (IC95% 1,7-9,6) (p-valor para tendência de 0,007).

Entre os controles hospitalares, à exceção da alta escolaridade: RO=2,3 (IC95% 1,1-4,6) e nuliparidade: RO=2,6 (IC95% 1,4-4,8), as demais variáveis não apresentaram alteração substancial nas razões de odds após o ajuste. Entre os controles de vizinhança, as únicas variáveis que sofreram alterações após o ajuste foram nuliparidade: RO=2,5 (IC95% 0,9-6,7), menopausa 4,1 (IC95% 1,7-9,6) e história de lesão benigna na mama: RO=3,9 (IC95% 1,4-11,2) (Tabela 2).

Tabela 2. Distribuição de casos de câncer de mama e seus controles, e variáveis com p-valor<0,2. Zona Sul, RS, 1995-96.

Variável	Casos n=172		Controles Hospitalares n=516		Casos n=90		Controles de Vizinhança n=270			
	n	%	n	%	n	%	n	%		
Anos de escola	0	25 (14,5%)	117 (22,7%)	1,0	1,0	12 (13,3%)	29 (10,7%)	1,0	1,0	p*=0,026
	1 a 7	86 (50,0%)	290 (56,2%)	1,4	1,3	40 (42,2%)	152 (56,3%)	0,6	0,5	(0,2-1,4)
	≥ 8	61 (35,5%)	109 (21,1%)	2,8	2,3	38 (44,4%)	89 (33,0%)	1,1	0,9	(0,3-2,7)
Estado civil	Casada	130 (75,6%)	434 (84,1%)	1,0	1,0	66 (73,3%)	238 (88,1%)	1,0	1,0	p=0,477
	Solteira	42 (24,4%)	82 (15,9%)	1,7	1,2	24 (26,7%)	32 (11,9%)	2,7	2,5	(1,2-5,2)
1º filho (anos)	≤ 30	118 (68,3%)	438 (84,9%)	1,0	1,0	75 (72,2%)	224 (83,0%)	1,0	1,0	p*=0,003
	≥ 31	18 (10,5%)	36 (7,0%)	1,8	1,4	7 (7,8%)	18 (6,7%)	1,3	1,0	(0,7-2,8)
	Nullipara	36 (20,9%)	42 (8,1%)	3,1	2,6	18 (20,0%)	28 (10,4%)	3,2	2,5	(1,4-4,8)
Nº de filhos	Nenhum	36 (20,9%)	42 (8,1%)	1,0	1,0	18 (21,1%)	28 (10,4%)	1,0	1,0	p*=0,000
	1	29 (16,9%)	70 (13,6%)	0,5	0,5	15 (16,7%)	42 (15,6%)	0,5	0,8	(0,2-0,9)
	2	36 (20,9%)	125 (24,2%)	0,3	0,3	20 (20,0%)	53 (19,6%)	0,3	0,4	(0,1-0,6)
	3	35 (20,3%)	93 (18,0%)	0,5	0,4	17 (18,9%)	74 (27,4%)	0,4	0,4	(0,2-0,8)
	4 ou mais	36 (20,9%)	186 (36,0%)	0,2	0,3	20 (23,3%)	73 (27,0%)	0,3	0,3	(0,2-0,6)
Lesão benigna	Não	154 (89,5%)	488 (94,6%)	1,0	1,0	80 (88,9%)	258 (95,6%)	1,0	1,0	p=0,025
	Sim	18 (10,5%)	28 (5,4%)	2,1	2,3	10 (11,1%)	12 (4,4%)	2,7	3,9	(1,0-4,2)
Ant. Familiar de câncer de mama	Não	131 (76,2%)	465 (90,1%)	1,0	1,0	72 (80,0%)	231 (85,6%)	1,0	1,0	p=0,000
	Sim	41 (23,8%)	51 (9,9%)	2,8	3,1	18 (20,0%)	39 (14,4%)	1,5	2,0	(1,0-4,2)
Menopausa (anos)	Pré	83 (48,3%)	252 (48,8%)	1,0	1,0	41 (45,6%)	158 (58,5%)	1,0	1,0	p*=0,291
	< 45	27 (15,7%)	121 (23,4%)	0,8	0,7	19 (21,1%)	46 (17,0%)	2,2	2,3	(0,4-1,3)
	≥ 45	62 (36,0%)	143 (27,7%)	1,5	1,4	30 (33,3%)	66 (24,4%)	3,4	4,1	(0,8-2,5)

ROB: Razão de odds bruta

ROA: Razão de odds ajustada entre as variáveis acima e renda, cor, residência, idade da menarca, abortos e antecedentes familiares de 1º grau.

p: p-valor p*= p-valor de tendência linear

IC95%: Intervalo de confiança

Na Tabela 3 pode-se observar que 5,8% dos casos e 6,1% dos controles não lembraram os nomes dos contraceptivos orais. O mais referido foi o Primovlar, com 20,9% entre os casos e 21,1% entre os controles.

Tabela 3 Distribuição e dosagem dos contraceptivos orais combinados mais utilizados entre os casos de câncer de mama e controles. Zona Sul, RS, 1995-96

Nome	Dosagem	Casos		Controles	
		n	%	n	%
Não utilizaram		46	26,7%	200	25,4%
Não lembraram o nome		10	5,8%	48	6,1%
Primovlar®	0,05 mg etinilestradiol / 0,50 mg DL-norgestrel	36	20,9%	166	21,1%
Neovlar®	0,05 mg etinilestradiol / 0,25 mg levonorgestrel	22	12,8%	98	12,4%
Nordete®	0,03 mg etinilestradiol / 0,15 mg levonorgestrel	16	9,3%	69	8,8%
Anfertil®	0,05 mg etinilestradiol / 0,50 mg DL-norgestrel	13	7,5%	62	7,8%
Microvlar®	0,03 mg etinilestradiol / 0,15 mg levonorgestrel	11	6,4%	51	6,5%
Evanor®	0,05 mg etinilestradiol / 0,25 mg levonorgestrel	8	4,7%	41	5,2%
Microdiol®	0,03 mg etinilestradiol / 0,15 desogestrel	6	3,5%	31	3,9%
Outros		4	2,3%	20	2,5%
TOTAL		172	100,0	786	100,0

A Tabela 4 mostra que o uso dos contraceptivos orais, entre os casos, foi de 73,8%; entre os controles hospitalares, foi de 72,7%; e entre os de vizinhança, de 74,4%.

Não se obteve qualquer evidência de associação entre o uso do CO e ocorrência de câncer de mama, tanto na comparação com controles hospitalares (razão de odds de 1,1 (IC95% 0,7-1,6) como com controles de vizinhança 0,9 (IC95% 0,4-1,8). O ajuste para possíveis fatores de confusão não alterou o quadro evidenciado pela análise.

O tempo médio de uso dos contraceptivos orais foi de 9,1 anos para os casos e 7,5 anos para os controles. Verificou-se que 21,5% dos casos, 28,7% dos controles hospitalares e 28,1% dos controle de

vizinhança usaram-no menos de quatro anos. Além disso, 22,1%, 17,8% e 22,2% dos casos, dos controles hospitalares e controles de vizinhança, usaram por 12 anos ou mais, respectivamente.

Comparadas com as não usuárias as mulheres que utilizaram CO por tempo inferior a quatro anos não apresentaram associação significativa (razão de odds de 0,7 (IC95% 0,4-1,5) entre os controles hospitalares e 0,9 (IC95% 0,4-1,9) entre os de vizinhança). As mulheres que tomaram contraceptivos orais combinados, por tempo igual ou maior que 12 anos, comparadas com quem nunca usou, apresentaram razão de odds de 1,2 (IC95% 0,7-2,0) e 1,0 (IC95% 0,4-2,3), utilizando-se controles hospitalares e de vizinhança respectivamente. O ajuste para possíveis fatores de confusão não alterou substancialmente o resultado.

O percentual de mulheres que iniciaram a usar CO antes dos 20 anos de idade foi 20,0% entre os casos, 24,0% entre os controles hospitalares e 22,2% entre os de vizinhança.

Entre as mulheres que iniciaram uso do CO antes dos 20 anos de idade, a razão de odds foi de 0,8 (IC95% 0,5-1,5) e 1,2 (IC95% 0,5-2,9) com controles hospitalares e de vizinhança, respectivamente. Para quem iniciou o CO após os 26 anos, a razão de odds foi de 1,3 (IC95% 0,8-2,2) e 1,0 (IC95% 0,4-2,0), entre os controles hospitalares e de vizinhança. Os testes de interação não apresentaram significância estatística.

Tabela 4. Distribuição de casos de câncer de mama e controles conforme o uso, o tempo de uso e início da ingestão de contraceptivos orais. Zona Sul, RS, 1995-96.

Variável	Casos n=172		Controles Hospitalares n=516				Casos n=90		Controles de Vizinhança n=270					
	n	%	n	%	ROB	IC95%	n	%	n	%	ROB	IC95%	ROA	IC95%
Uso de CO														
Não	45	26,2	141	27,3	1,0	--	23	25,6	59	21,9	--	--	1,0	--
Sim	127	73,8	375	72,7	1,1	(0,7-1,6)	67	74,4	211	78,1	--	(0,4-1,3)	0,9	(0,4-1,8)
Tempo de uso (anos)														
Nunca	45	26,2	141	27,3	1,0	--	23	25,6	59	21,9	--	--	1,0	--
< 4	37	21,5	148	28,7	0,8	(0,4-1,5)	24	26,7	76	28,1	--	(0,4-1,5)	0,9	(0,4-1,9)
4 a 7	26	15,0	70	13,6	1,3	(0,7-2,5)	12	13,3	36	13,3	--	(0,3-1,9)	0,9	(0,4-2,4)
8 a 11	26	15,0	63	12,2	1,0	(0,6-1,7)	10	11,1	39	14,4	--	(0,3-1,4)	0,8	(0,3-2,0)
≥ 12	38	22,1	92	17,8	1,2	(0,7-2,0)	21	23,3	60	22,2	--	(0,4-1,7)	1,0	(0,4-2,3)
Início do uso (anos)														
Nunca	45	26,2	141	27,3	1,0	--	23	25,6	59	21,9	--	--	1,0	--
< 20	35	20,0	124	24,0	0,7	(0,5-1,2)	22	24,4	60	22,2	--	(0,8-2,0)	1,2	(0,5-2,9)
20 a 25	42	24,2	139	26,9	0,6	(0,4-1,1)	19	21,1	80	29,6	--	(0,7-1,7)	0,7	(0,3-1,6)
≥ 26	50	29,1	112	21,7	0,7	(0,4-1,1)	26	28,9	71	26,3	--	(0,4-1,1)	1,0	(0,4-2,0)

ROB: Razão de odds bruta

ROA: Razão de odds ajustada para escolaridade, idade do primeiro filho, paridade, idade da menopausa, história familiar de câncer de mama, história de lesão benigna e estado civil.

p: p-valor

p*: p-valor para tendência linear

Discussão

O presente estudo de caso-controle, com dois tipos de controles - hospitalares e de vizinhança - não encontrou associação entre o uso de contraceptivos orais e câncer de mama.

O estudo tem limitações como qualquer estudo de caso-controle. Em relação ao recordatório do uso dos contraceptivos orais, ocorre na maioria das vezes num período distante do surgimento do câncer de mama. Também se sabe que as mulheres com câncer de mama tendem a recordar mais os fatos, do que as sem câncer⁵⁰.

Considerando somente os casos com controles de vizinhança (90), o tamanho da amostra permitiu um poder estatístico de 75%, enquanto que para os casos com controles hospitalares (172), o poder foi superior a 80%.

Entretanto, cabe destacar a reduzida proporção de perdas e recusas (2,5% nos casos e 3,9% nos controles), a alta concordância dos dados obtidos pelo teste de Kappa. Além disso, tentou-se evitar o viés do entrevistador, utilizando a mesma entrevistadora para entrevistar os casos e controles correspondentes e além disso, elas não tinham conhecimentos dos objetivos e hipóteses. Para diminuir o viés de memória, utilizou-se um catálogo com as embalagens dos contraceptivos orais existentes em nosso meio, facilitando o recordatório.

O uso de dois tipos de controles, apesar de não muito freqüente na literatura, parece ser o mais indicado, quando se pretende reforçar os resultados obtidos e diminuir o viés de seleção, o mais importante nos estudos de caso-controle^{47, 53}.

O estudo de Morabia et al⁴⁴, que também usou dois tipos de controles, encontrou razão de odds de 1,0 para os controles hospitalares e 0,8 para os controles de vizinhança. Lipworth et al⁴⁵ evidenciaram resultados semelhantes com controles hospitalares e de visitantes.

Os resultados sugerem que o uso de contraceptivos orais não é fator de risco para o câncer de mama, a exemplo de outros trabalhos apenas com controles de base populacional^{11,12,13,14,19,20,21,22,26,33,37}. Além disso, tais achados foram confirmados pelo estudo de meta-análise sobre o tema⁵⁴. Entretanto, Wingo et al²⁴ relataram associação positiva entre o uso de CO e câncer de mama.

Os resultados com controles hospitalares foram semelhantes aos de Rosenberg³² e WHO⁴¹ e diferiram dos resultados de estudos similares de caso-controle, que evidenciaram risco de câncer de mama^{25,17,18,33,25,37,43}.

O tempo de uso dos contraceptivos orais igualmente não esteve associado com câncer de mama. Estes mesmos resultados foram obtidos por outros estudos^{22,29,30,36,38,32,40,46,54}. Entretanto, alguns estudos de caso-controle referiram risco para o câncer de mama em diversas categorias de tempo de uso dos contraceptivos orais, principalmente relacionado a algumas faixas etárias^{34,35,37,42,45,55}. Alguns autores só observaram risco de câncer de mama entre as usuárias de CO, quando este uso era próximo ao diagnóstico do câncer^{34,54}.

O início do uso dos contraceptivos orais antes dos 20 anos de idade, também não mostrou associação com o câncer de mama. Muitos trabalhos também não encontraram esta associação, principalmente a meta-análise recentemente realizada⁵⁴.

Comparando os dois tipos de controles, observou-se que o de vizinhança representa melhor a população dos casos, pois os hospitalares vieram de vários municípios. Portanto, os controles de vizinhança parecem ter sido melhor selecionados pois a probabilidade de terem sido afetados por vieses é muito menor.

O estudo de caso-controle tem como critério fundamental selecionar os controles da mesma população dos casos, o que torna-se mais difícil com controles hospitalares, pois são muito heterogêneos, como pode-se observar com a escolaridade destes controles.

Entretanto, este estudo mostra que ao realizar-se adequada seleção dos controles hospitalares, os resultados são muitos semelhantes aos obtidos com os controles de vizinhança, não sendo necessário portanto, dois tipos de controles, para confirmar os achados.

Repetindo os achados de vários estudos epidemiológicos descritos na literatura, os resultados do presente estudo não mostram a associação de risco para câncer de mama e o uso de contraceptivos orais.

REFERÊNCIAS

- 1 Harris RJ, Lippman EM, Veronesi U. and Willet W. Review Articles in breast cancer. The New England Journal of Medicine 1992;327:319-28.
- 2 Jennifer LK. and Pamela L. Horm Ross. Magnitude of the problem and descriptive Epidemiology. Epidemiologic Reviews 1993;15: 7-16.
- 3 Parkin DM, Muir CS, Whelan S et al. Cancer incidence in five continents. International Agency for Research on Cancer 1992. vol 6.
- 4 Boring CC, Squires TS, Tong T, Montgomery S. Cancer statistics 1994. Ca-Cancer Journal Clinical Cancer 1994; 44: 7-26.
- 5 Miller AB, Bulbrook RD. UICC multidisciplinary project on breast cancer: the epidemiology, aetiology and prevention of breast cancer. International Journal Cancer 1986; 37:173-7.
- 6 Rebelo MSA. Estimativa de incidência e mortalidade por câncer de mama no Brasil. Ministério da Saúde e Instituto Nacional do Câncer Pró-Onco. Rev. Brasileira de Mastologia 1994;4:11-14.
- 7 La Vecchia C, Ramazzotti V. Cancer mortality in Italy: An Overview of age-specific and age standardized trends from 1955 -1984 Tumori 1990;1:76-87.
- 8 Ministério da Saúde, 1995 Mortalidade Brasil: 1990 (<ftp://fns.ms.gov.br>.)
- 9 Mello N. Experiência com gestodene monofásico na América Latina. Gynecology Endocrinology 1993;7:5-12.
- 10 Barros SCA. Anticoncepcionais orais e câncer de mama. Revista de ginecologia e obstetrícia 1992; 3:201-7.
- 11 William CA. Contraceptivos orais. Clínicas Obstétricas e Ginecológicas 1979; 2: 3-10.
- 12 Rosenberg L, Palmer JR, Zauber Ann G et al. A Case-Control of Oral Contraceptive Use and Invasive Epithelial Ovarian Cancer. American Journal of Epidemiology 1994; 139: 654-61.
- 13 Philip JD, Creasman WT. Breast cancer. Clinical Gynecological Oncology. Washington: The C. V. Mosby Company 1989; 3:162-6.
- 14 Weiss SN, Sayvetz AT. Incidence of endometrial cancer in relation to the use of oral contraceptives. New England Journal of Medicine 1980; 302: 551-4.
- 15 Bonnar J. Coagulation effects of oral contraception. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1987; 157: 1042-45.

- 16 Gaspard JU. Metabolic effects of oral contraception. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1987; 157: 1029-41.
- 17 Kay RC. Oral contraception to Royal College Of General Practitioners. Clinical Obstetrics and Gynecology 1984;4: 813-820.
- 18 Goldzieher WJ. Hormonal contraception: Benefits versus Risks. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1987; 157: 1023-8.
- 19 Herbst L A, Jonathan SB. Impact of contraception on gynecologic cancers. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1993: 157:1980-5.
- 20 Pike MC, Henderson BE, Krailo MD, Duke A, Roy S. Breast cancer in young women and use of oral contraceptives: Possible modifying effect of formulation and age at use. The Lancet 1983; 22: 926-929.
- 21 Meirik OLE, Adam OH, Lund E, Bergstrom R, Christoffersen T, and Bergsjo P. Oral contraceptive use and breast cancer in young Women. The Lancet 1986; 20: 650-3.
- 22 Charlotte P, Skegg DCG, Speakrs GF, Kaldor JM. Oral contraceptives and breast cancer: a national study. British Medical Journal 1986; 293: 723-6.
- 23 UK National Case-Control Study Group., Oral contraceptive use and breast cancer risk in young women. The Lancet 1989; 6:973-82.
- 24 Wingo AP, Lee CN, Howard OW, Beral V, Peterson BH, Rhodes P. Age-specific difference in the relationship between oral contraceptive use and breast cancer. Obstetrics and Gynecology 1991;78: 161-70.
- 25 Miller RD, Rosenberg L, Kaufman W D, Stolley P, Warshauer HM, Shapiro S. Breast cancer before age 45 and oral contraceptives use: New findings. American Journal of Epidemiology 1989; 129: 269-80.
- 26 Bustan MN, Coker LA, Addy CA, Macera AC, Greene F, and Sampoerno D. Oral contraceptive use and breast cancer in Indonésia. Contraception 1993; 47: 241-9.
- 27 Clavel FG, Andrieu N, Gairard B, et al. Oral contraceptives and breast cancer: A French Case-Control Study. International Journal of Epidemiology 1991: 20: 32-8.
- 28 Weinstein LA, Mahoney C.M, Nasca CP, Leske MC, Varma OA. Breast cancer risk and Oral contraceptive use: Results from a Large Case-Control study. Epidemiology 1991: 351-8.
- 29 Ewertz M. Oral contraceptives and breast cancer risk in Denmark, European Journal of Cancer 1992: 28A:1176-81.
- 30 Zakeij PM, Evstifeeva T, Ravnihar B, Boyle P. Breast cancer risk and oral contraceptive use in Slovenian women aged 25 to 54. International Journal of Cancer 1995; 62:414-20.

-
- 31 Brinton AL, Daling R. J, Jonathan LM. et al. Oral contraceptive and breast cancer risk among young women. Journal National Cancer Institute 1995;87: 827-35.
- 32 Rosenberg L, Palmer RJ, Sowmya RR et al. Case-Control of Oral contraceptive use and risk of breast cancer. American Journal of Epidemiology 1996;143:25-37.
- 33 Gomes ALRR., Guimarães MDC, Gomes CC, Chaves IG, Gobbi H, and Camargo AF. A Case-Control Study of risk factors for breast cancer in Brasil, 1978-1987. International Journal of Epidemiology 1995;24: 292-9.
- 34 Newcomb AP, Longnecker PM, Astorrer EB et al. Recente oral contraceptive use and risk of breast cancer (United States). Cancer Causes and Control 1996; 7: 525-32.
- 35 Thomas BD. Oral contraceptives and breast cancer review of Epidemiologic Literature. Contraception 1991; 43: 597-641.
- 36 Stadel VB, Rubin LG. Schelesslman JJ, Korper M, Yu W, Wingo AP. Oral contraceptives and breast cancer in young women. The Lancet 1985; 2: 970-3.
- 37 La Vecchia C, Parazzini F, Negri E et al. breast cancer and combined oral contraceptives: an Italian Case-Control Study. Eur. J. Cancer Oncology 1989;25:1613-8.
- 38 Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human development. Oral contraceptive use and the risk of breast cancer. New England Journal of Medicine 1986; 7: 405-11.
- 39 Rosenberg L, Palmer RJ, Clarke EA, Shapiro S. A Case-Control Study of the risk of breast cancer in relation to oral contraceptive use. American Journal of Epidemiology 1992; 136: 1437-44.
- 40 Charlotte P, Skegg DCG, Spears GFS. Oral contraceptives and risk of breast cancer. International Journal of Cancer 1990; 46: 366-73.
- 41 WHO colaborative Study, breast cancer and combined oral contraceptives: result from a multinational study. British Journal of Cancer 1990; 61: 110-19.
- 42 Rookus AM, Leeuwen VF. Oral contraceptives and breast cancer in women aged 20-54 years. The Lancet 1994; 344: 844-51.
- 43 La Vecchia C, Negri E, Franceschi S et al. Oral contraceptives and breast cancer: A Cooperative Italian Study. International Journal of Cancer 1995; 60: 163-67.
- 44 Morabia A. Szklo M, Stewart W, Schuman L, Thomas DB. Consistent lack of association between breast cancer and oral contraceptives using either Hospital or Neighborhood Controls. Preventive Medicine 1993;22:178-86.

-
- 45 Lipworth L, Katsouyanni K, Stuver S, Samoli E, Hankinson ES, Trichopoulos D. Oral contraceptives, menopausal estrogens, and the risk of breast cancer: A Case-control study in Greece. International Journal of Cancer 1995; 62:548-51.
- 46 White E, Malone KE, Weiss SN, Daling JR. Breast cancer among young U.S. Women in relation to oral contraceptive use. Journal National Cancer Institute 1994; 86:505-14.
- 47 Cousens S. and Balthazar J. Selection of Controls In: Case Control studies, Theory and practice with special references to developing countries, 1996; 1:34-39.
- 48 Epi Info Versão 6.02. A Word processing, da base, and statistics system for epidemiology on microcomputers. World Health Organization. Genebra, Suíça.
- 49 SPSS for Windows, Statical package for the social sciences. Chicago: SPSS Inc. 1986.
- 50 Breslow NE, Day NE. Statistical Methods in Cancer Research. Volume 1- The analysis of Case-Control studies. International agency for research on cancer. Lyon France. 1980; 84-103.
- 51 Cohen J. A Coefficient of agreement for nominal Scales. Educ. Psychol. Meas. 1960; 20:37-46.
- 52 Landes JR, Kach GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics.1977; 33:159-74.
- 53 Collaborative Group on Hormonal Factors on breast cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of Individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiology studies.The Lancet 1996; 347:1713-27.

ARTIGO 2

Artigo 2:

**Amamentação e Câncer de Mama na Zona Sul do Rio Grande do Sul, Brasil:
um Estudo de Caso-Controle.**

SÉRGIO TESSARO

ORIENTADOR: Prof. Dr. Jorge Umberto Béria

CO-ORIENTADORA: Prof^a. Elaine Tomasi

Pelotas

1997

Resumo

Vários estudos epidemiológicos, já realizados, colocam em controvérsia a relação do aleitamento materno e o câncer de mama. Para investigar esta relação em nosso meio, utilizou-se um delineamento de caso-controle, com dois tipos de controles. Para os casos da Zona Sul do Rio Grande do Sul, foram selecionados três controles hospitalares e para os que residiam na zona urbana da cidade de Pelotas, mais três de vizinhança, emparelhados por idade. De março de 1995 a julho de 1996, foram identificados 172 casos de câncer de mama em mulheres de 20 a 60 anos, 516 controles hospitalares e 270 controles de vizinhança. Os principais fatores de risco estudados foram a ocorrência da amamentação e o tempo da amamentação. Foi realizada análise multivariada, através de regressão logística condicional, para controle de fatores de confusão. Entre os casos, registrou-se uma recusa e quatro perdas (2,9%) entre os controles, 14 recusas (3,5%). Não foi encontrado efeito protetor da amamentação para o câncer de mama. A razão de odds (RO) para quem amamentou foi de 0,8 (IC 95% 0,5-1,4) comparando-se com os controles hospitalares e de 0,5 (IC 95% 0,2-1,2) com os de vizinhança. Para as mulheres que amamentaram por seis meses ou menos, a razão de odds foi de 1,0 (IC 95% 0,6-1,8) em relação aos controles hospitalares e de 0,5 (IC 95% 0,2-1,2) aos de vizinhança. Nas mulheres que amamentaram por mais de 25 meses, a razão de odds foi de 1,0 (IC 95% 0,6-1,9) e 0,5 (IC 95% 0,2-1,3) comparando-se com o grupo de controle hospitalar e de vizinhança respectivamente.

Palavras-chave: câncer de mama, amamentação, estudo de caso-controle.

Abstract

Several epidemiological studies that have already been accomplished, put in controversy the relationship between breastfeeding and breast cancer. To investigate this relationship in our social environment, a case-control study was carried out, with two types of controls. For the cases in the Southern Rio Grande do Sul region three hospital controls were selected as well as three more from the neighbourhood for people who lived in Pelotas urban area. From March 1995 to July 1996, 172 cases of breast cancer in women between 20 and 60 years old were detected, in the same way that 516 hospital and 270 neighbourhood controls matched by age were accomplished through interviews. The main risk factors studied were breastfeeding and breastfeeding period. A multivaried analysis was made through conditional regression, in order to control for confounding factors.

Among the cases, one refusal and four losses were registred (2,9%) and among the controls 14 refusal (3,5%). No breastfeeding protecting effect for breast cancer was found. The odds ratio (OR) for those who have breastfed was 0,8 (CI95% 0,5-1,4) among hospital controls and 0,5 (CI95% 0,2-1,2) among the ones from the neighbourhood. For women who have breastfed for six months or less, the odds ratio was 1,0 (CI95% 0,6-1,8) for hospital controls and 0,5 (CI95% 0,2,-1,2) for the neighbourhood (controls). In women who breastfed over 25 months, the odds ratio was 1,0 (CI95% 0,2-1,9) for the former and 0,5 (CI95% 0,2-1,3) for the latter, respectively.

* Key words: breast cancer, breastfeeding, case-control study.

Introdução

A observação de que a paridade precoce oferece redução do risco para o câncer de mama indica que os fatores reprodutivos e hormonais apresentam papel importante na prevenção desta neoplasia. O período de maior efeito dos hormônios na glândula mamária ocorre na puberdade, durante a gravidez e lactação, influenciando as alterações celulares¹.

A relação entre fatores reprodutivos e risco para o câncer de mama tem sido extensivamente estudada, principalmente os fatores: idade da mulher ao ter o primeiro filho, paridade, idade da menarca e idade da menopausa².

Muito tem sido escrito sobre fatores de risco para o câncer de mama, mas pouco sobre o que fazer para moderar estes efeitos. A prevenção do câncer de mama é difícil porque muitos fatores são endógenos e assim dificultando a intervenção³. O câncer de mama é responsável por 24% de todas as neoplasias malignas e pelo óbito de 49.000 mulheres por ano nos EUA⁴. Para o ano 2000, estão estimados mais de um milhão de casos novos por ano⁵. É a neoplasia mais comum em mulheres na faixa etária de 45 a 65 anos, sendo pouco menos de 5% dos casos em mulheres abaixo de 30 anos⁶. A curva de incidência tem dois picos: aos 50 e aos 70 anos. Esta doença, no Brasil, é responsável por 15% dos óbitos femininos⁷.

Durante a lactação, sucedem modificações que protegem a mulher do câncer de mama. Segundo Ian Fentiman, este efeito protetor resulta da liberação de células, transformadas pela produção láctea, que inibe o crescimento celular e o surgimento de clones pré-malignos, além da ocorrência de trocas secretoras e pouca proliferação celular⁸. São escassas as referências na literatura sobre o porquê da menor ocorrência do câncer de mama na lactação⁹.

O aleitamento materno tem suma importância na nutrição e no desenvolvimento infantil. Na cidade de Pelotas (RS) a prevalência de aleitamento materno até os seis meses de idade, em 1982 e 1993 foram de aproximadamente 30% e 38%^{10,11}.

Embora existam estudos que evidenciaram uma associação protetora do aleitamento materno prolongado contra o câncer de mama, principalmente no período da pré-menopausa^{12,13}, muitos outros não encontraram este efeito^{14,15,16,17,18,19,20,21}.

Portanto, pretende-se estudar a associação entre amamentação e câncer de mama, em mulheres da zona sul do RS.

Metodologia

Efetuuou-se estudo de caso-controle, utilizando-se dois grupos de controle: de base hospitalar e de vizinhança.

O objetivo, em utilizar dois tipos de controles, foi, de diminuir os vieses e assim fortalecer os achados. A maioria dos estudos de caso-controle utilizam somente um tipo de controle²¹. O estudo de caso-controle é o delineamento de escolha para doenças de evolução lenta, permitindo estudar vários fatores de risco para determinado desfecho²¹.

Amostra

O tamanho da amostra foi calculado com nível de confiança de 95% (teste bi-caudal), poder de 80%, para detectar um risco relativo de 2 e prevalência de exposição à amamentação aos seis meses de 30%¹⁰. O número de casos necessários, acrescidos do percentual para perdas, recusas e controle de fatores de confusão, totalizou 150, na razão de três controles para cada caso.

Foram entrevistados 172 casos entre 20 e 60 anos de idade, residentes na zona sul do Rio Grande do Sul (Brasil), 516 controles hospitalares para todos os casos e 270 controles de vizinhança, para os casos residentes na zona urbana de Pelotas.

As perdas e recusas ficaram assim distribuídas: entre os casos, uma recusa e quatro perdas (2,9%), entre os controles de 14, sendo quatro hospitalares e 10 de vizinhança (3,5%). Entre os controles hospitalares e de vizinhança, a proporção foi de 0,8% e 2,7% respectivamente.

Foram excluídas 83 mulheres com câncer de mama cuja idade era superior a 60 anos por ocasião da coleta de dados. Optou-se em excluí-las devido à idade e ao difícil recordatório, principalmente em relação ao tempo de amamentação.

Definição da Exposição

As entrevistadas forneceram informações para caracterizar a ocorrência de amamentação e o tempo de aleitamento materno. A variável tempo de amamentação, foi coletada da seguinte

maneira: anotava-se o tempo de amamentação (em meses) que a mãe efetou para os filhos que teve como: o primeiro filho, segundo filho, terceiro, quarto e quinto filho. No Quadro 1 estão relacionadas as variáveis estudadas com suas escalas.

Quadro 1 . Variáveis e escalas utilizadas no estudo de caso-controle, de câncer de mama. Zona Sul. RS. 1995-96.

Categorias	Variáveis	Escalas
Socioeconômicas	renda familiar em salários mínimos escolaridade (anos completos)	contínua discreta
Demográficas	idade (em anos) cor da pele (branca não branca) residência (urbana ou rural) estado civil (casada ou solteira)	contínua dicotômica dicotômica dicotômica
Antecedentes familiares	de câncer de mama	dicotômica
Antecedentes pessoais	de biópsia por lesão benigna nas mamas	dicotômica
Reprodutivas	idade do primeiro filho número de filhos contraceptivos orais pré-menopausa menopausa	contínua discreta dicotômica e continua dicotômica contínua
Amamentação	ocorrência (sim, não) tempo de aleitamento (em meses)	dicotômica contínua

Seleção dos Casos

Foram incluídos todos os casos incidentes de câncer de mama, com idade entre 20 e 60 anos, recrutados de março de 1995 a julho de 1996, nos hospitais, centros de radioterapia, de quimioterapia e de anatomia patológica de Pelotas e Rio Grande. Foram excluídas somente as mulheres com idade superior a 60 anos.

Seleção dos Controles

Foi utilizado o emparelhamento por idade, com diferença de mais ou menos cinco anos. Quando o caso era do perímetro urbano de Pelotas, selecionaram-se seis controles (três hospitalares e três de vizinhança). Para os de outros municípios e zona rural de Pelotas, utilizaram-se apenas três controles hospitalares. Os diagnósticos que motivaram as hospitalizações, em ordem

decrecente, foram as doenças clínicas agudas (19,2%), cirurgias (12,8%), doenças traumatológicas (9,9%), pneumonia (9,9%), asma brônquica (9,7%), sinusites (9,1%), úlcera péptica (8,7%), pielonefrites (8,5%), gastroenterites (8,5%) e neoplasias malignas não ginecológicas (3,7%).

Para os controles de vizinhança, as entrevistadoras, de costas para a residência do caso, seguiam para a direita e batiam de casa em casa, até encontrar os três controles correspondentes.

Os controles hospitalares foram obtidos através de sorteio das alas do hospital; quando o número de mulheres hospitalizadas excedia a três no mesmo dia, sorteava-se também o número do quarto e, eventualmente, o leito.

Coleta de Dados

Tanto para os casos como para os controles foi aplicado um questionário padronizado e pré-codificado, incluindo variáveis sócio-demográficas, reprodutivas, história de amamentação e antecedentes de patologias mamárias. O questionário incluía, ainda, informações sobre as variáveis de confusão, (Quadro 1).

Logística

A equipe foi constituída de cinco entrevistadoras e cinco supervisores, um em cada local de recrutamento para identificar os casos e seus controles, com endereços e idade. Todos os controles foram entrevistados num período máximo de até três meses após a identificação dos casos.

Modelo de análise

O modelo de análise foi realizado com a introdução simultânea de todos os potenciais fatores de confusão: escolaridade, renda familiar, cor da pele, estado civil, local de residência, idade da menarca, número de abortos, idade da mulher ao nascimento do primeiro filho, número de filhos, idade da menopausa, uso de contraceptivos orais, história de lesão benigna nas mamas e antecedentes familiares de câncer de mama.

Após este procedimento, selecionaram-se todas as variáveis com $p < 0,20$, que permaneceram no modelo para obter-se as razões ajustadas.

Análise dos dados

Inicialmente, realizou-se a limpeza dos dados coletados através da análise da amplitude e distribuição das variáveis em estudo e da consistência entre elas. A seguir, as distribuições dos fatores em estudo foram calculados para os casos e controles, assim como as respectivas razões de odds, seus intervalos de confiança de 95% e teste de significância. Para estas duas abordagens foram utilizados os programas estatísticos SPSS 6.0 for WINDOWS²² e EPIINFO²³.

A seguir, os dados foram observados através da análise multivariada, utilizando-se a técnica de regressão logística condicional, de acordo com o procedimento de Breslow e Day²⁴, observando os valores brutos e ajustados. Além disso, procedeu-se à análise bivariada para verificar a existência de interação entre os fatores²⁴.

As variáveis contínuas foram analisadas como tal, verificando-se a tendência linear e, posteriormente como categóricas, o Teste de Razão de Verossimilhança (TRV). Os valores ignorados, quando menores de 10%, foram acrescentados às categorias de referência na análise multivariada.

Resultados

Dentre os 172 casos incidentes de câncer de mama, 90 casos (52,3%) foram de Pelotas e 82 casos (47,7%) de municípios vizinhos.

Em relação à idade, os casos ficaram assim distribuídos: 9,3% com ≤ 35 anos, 30,8% de 36 a 45 anos e 59,9% acima de 45 anos. Os controles foram emparelhados com mais ou menos cinco anos de diferença dos casos correspondentes e ficaram assim distribuídos: ≤ 35 anos de idade (81 controles - 10,3%), de 36 a 45 anos (261 controles - 32,2%) e acima de 45 anos (444 controles - 56,5%). A média de idade, tanto para os casos como para os controles, foi 47 anos.

Controle de Qualidade

Realizou-se o controle de qualidade através de reentrevistas de 5% dos casos e dos controles respectivos. Para cada 15 casos encontrados, sorteava-se um e efetuava-se a reentrevista. Também foi aplicado o teste de Kappa^{25,26}, para verificação de concordância interobservador (Tabela 1). O objetivo era verificar a qualidade das entrevistas e da seleção.

Tabela 1. Índices obtidos pela comparação de variáveis coletadas pelos entrevistadores e pelos supervisores. Zona Sul, RS, 1995-96.

Variável	Controles hospitalares	Controles de vizinhança
Caso e controle	1,00	1,00
Lesão benigna nas mamas	0,82	0,90
Amamentação	0,76	0,82

Os índices obtidos indicam excelente concordância entre os entrevistadores e supervisores, reforçando a qualidade dos dados coletados.

As características dos casos e controles estão na Tabela 2 e 3. Entre os controles hospitalares, o risco ajustado para o câncer de mama nas mulheres com alta escolaridade foi duas vezes maior: RO=2,3 (IC95% 1,1-4,6), com p-valor para tendência linear de 0,026, comparadas com mulheres sem escolaridade. As nulíparas igualmente apresentaram associação positiva para o câncer de mama, com razão de odds de 2,6 (IC95% 1,4-4,8), com p-valor para tendência linear de 0,003, quando relacionamos com as mulheres com primeiro filho antes dos 30 anos. Além disso, entre as mulheres com história de lesão benigna nas mamas, a razão de odds foi de 2,3 (IC95% 1,0-4,2), com p-valor 0,025. Nas mulheres com mais de quatro filhos, houve efeito protetor para o câncer de mama, razão de odds de 0,2 (IC95% 0,2-0,6) comparando com as nulíparas, entre controles hospitalares e de 0,3 (IC95% 0,1-0,9) entre os de vizinhança. As mulheres com antecedentes familiares de câncer de mama apresentaram três vezes mais risco para o câncer de mama quando comparadas com controles hospitalares e duas vezes mais quando comparadas com controles de vizinhança (RO 3,1 (IC95% 1,9-5,1) e 2,0 (IC95% 1,0-3,8) respectivamente.

Entre os controles de vizinhança ocorreu risco significativo para mulheres com idade da menopausa igual ou superior a 45 anos, com razão de odds de 4,1 (IC95% 1,7-9,6) e p-valor para tendência de 0,007, quando a categoria de referência foram as mulheres na pré-menopausa. As mulheres solteiras, o risco de câncer de mama foi de 2,5 vezes maior do que as casadas (IC95% 1,2-5,2).

A maioria das mulheres estudadas amamentaram seus filhos: 67,4% dos casos, 79,7% dos controles hospitalares e 80,4% dos controles de vizinhança. Quanto ao tempo de amamentação, a proporção de mulheres que amamentaram seis meses ou menos foi 22,7% entre os casos, 24,6% entre os controles hospitalares e 24,1% entre os controles de vizinhança. A proporção de mulheres que amamentaram por tempo igual ou superior a dois anos foi de 19,8% entre os casos, 25,4% entre os hospitalares e 23,3% entre os controles de vizinhança (Tabela 4).

Para as mulheres que amamentaram seus filhos, a razão de odds foi de 0,8 (IC95% 0,5-1,4) com os controles hospitalares e de 0,5 (IC95% 0,2-1,2) com os controles de vizinhança. Entre os casos que amamentaram por seis meses ou menos, comparados com quem nunca amamentou, a razão de odds foi de 1,0 (IC95% 0,6-1,8) entre os controles hospitalares e de 0,5 (IC95% 0,2-1,2) entre os de vizinhança. Entretanto, a razão de odds foi semelhante entre os dois tipos de controle, para o aleitamento entre 13 e 24 meses: 0,8 (IC95% 0,4-1,2 e 0,3-2,3). Já para as mulheres que amamentaram por mais de 25 meses, a razão de odds novamente foi de 1,0 (IC95% 0,6-1,9) e 0,5 (IC95% 0,2-1,3) para controles hospitalares e de vizinhança, respectivamente (Tabela 4).

Discussão

Os resultados mostraram não haver associação protetora para o câncer de mama entre as mulheres que amamentaram seus filhos, comparadas com as que não o fizeram. Os resultados são semelhantes nos controles hospitalares e nos de vizinhança.

Optou-se por incluir dois tipos de controle para cada caso: hospitalar e de vizinhança. Este procedimento, apesar de não ser muito freqüente na literatura consultada, é o mais indicado, principalmente quando se pretende reforçar os resultados obtidos e diminuir o viés de seleção, o mais importante nos estudos de caso-controle²¹. Entre os limites do estudo podemos salientar que em relação ao recordatório, a ocorrência da amamentação é na maioria das vezes num período distante do surgimento do câncer de mama. Também se sabe que as mulheres com câncer de mama tendem a recordar mais os fatos, do que os controles²⁴.

A amostra de casos com controles de vizinhança ficou com poder de 75% ao invés dos 80% propostos inicialmente, devido a limitações logísticas. Entretanto, o grau de concordância dos dados obtidos por supervisores e entrevistadoras, verificado através do teste de Kappa, apresentou-se excelente, revelando um adequado controle de qualidade na coleta dos dados.

Para evitar o viés do entrevistador, as entrevistas dos casos e seus respectivos controles foram realizadas pela mesma entrevistadora. Além disso, as proporções similares de mulheres que amamentaram entre os dois grupos de controles atestam a adequação dos procedimentos de sua seleção (79,7% nos controles hospitalares e de 80,4% nos de vizinhança).

Os achados foram semelhantes tanto no grupo hospitalar como no grupo de vizinhança e concordam com outros estudos^{15,16,19,20}. Entretanto, alguns estudos de caso-controle mostraram efeito protetor^{12,13,14,18}. Os valores das razões de odds são menores nos controles de vizinhança do que nos hospitalares. A mudança da razão de odds bruta para ajustada, entre os controles hospitalares, se deve basicamente a variável idade do primeiro filho. Possivelmente, a seleção dos controles hospitalares foi menos representativa dos casos que os controles de vizinhança. Provavelmente há um efeito protetor da amamentação, mas a amostra foi insuficiente para detectar uma razão de odds de 0,5 como significativa.

Byers et al¹³ e Tierman et al¹⁴ encontraram efeito protetor somente nas mulheres na pré-menopausa. Estudos de coorte como os de London et al¹⁵ e Michels et al²⁰, não referiram efeito protetor em nenhum momento dos seus estudos.

As mudanças nos comportamentos relacionados ao aleitamento, que ocorrem em todo o mundo, não somente podem agir sobre os padrões de aleitamento (leite natural X leite artificial), bem como em sua duração. Esta diversidade poderia estar influenciando os diferentes efeitos encontrados neste e em outros estudos.

Assim, pode-se concluir que permanece controversa a associação entre o aleitamento materno e o câncer de mama. Necessitando de mais estudos sobre a amamentação e câncer de mama.

Tabela 2. Distribuição de casos de câncer de mama e seus controles, e as variáveis. Zona Sul, RS, 1995-96.

Variável	Casos n=172		Controles Hospitalares n=516		Casos n=90		Controles de Vizinhança n=270		
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Anos de escola	0	14,5%	117	22,7%	12	13,3%	29	10,7%	
	1 a 7	86	50,0%	290	56,2%	40	42,2%	152	56,3%
	≥ 8	61	35,5%	109	21,1%	38	44,4%	89	33,0%
Estado civil	Casada	130	75,6%	434	84,1%	66	73,3%	238	88,1%
	Solteira	42	24,4%	82	15,9%	24	26,7%	32	11,9%
Primeiro filho (anos)	≤ 30	118	68,3%	438	84,9%	75	72,2%	224	83,0%
	≥ 31	18	10,5%	36	7,0%	7	7,8%	18	6,7%
	Nulípara	36	20,9%	42	8,1%	18	20,0%	28	10,4%
Número de filhos	Nenhum	36	20,9%	42	8,1%	18	21,1%	28	10,4%
	1	29	16,9%	70	13,6%	15	16,7%	42	15,6%
	2	36	20,9%	125	24,2%	20	20,0%	53	19,6%
	3	35	20,3%	93	18,0%	17	18,9%	74	27,4%
4 ou mais	36	20,9%	186	36,0%	20	23,3%	7	2,7%	
Lesão benigna	Não	154	89,5%	488	94,6%	80	88,9%		95,6%
	Sim	18	10,5%	28	5,4%	10	11,1%		4,4%
Antecedentes fam. de câncer de mama	Não	131	76,2%	465	90,1%	72	80,0%	231	85,6%
	Sim	41	23,8%	52	9,9%	18	20,0%	39	14,4%
Menopausa (anos)	Pré	83	48,3%	252	48,8%	41	45,6%	158	58,5%
	< 45	27	15,7%	121	23,4%	19	21,1%	46	17,0%
	≥ 45	62	36,0%	143	27,7%	30	33,3%	66	24,4%

Tabela 3 Distribuição das razões de odds brutas, ajustadas das variáveis e p-valor<0,20. Zona Sul, RS, 1995-96

Variável	Controles Hospitalares			Controles de Vizinhança		
	ROB	ROA	IC 95%	ROB	ROA	IC 95%
Anos de escola	0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
	1 a 7 anos	1,4	1,3	0,6	0,5	0,5
	>= 8 anos	2,8	2,3	1,1	0,9	0,9
Estado Civil	Casada	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
	Solteira	1,7	1,2	2,7	2,5	2,5
Primeiro filho	< 30 anos	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
	>= 31 anos	1,8	1,4	1,3	1,0	1,0
Número de filhos	Nulipara	3,1	2,6	3,2	2,5	2,5
	0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
	1	0,5	0,5	0,5	0,8	0,8
História de lesão benigna	2	0,3	0,3	0,3	0,4	0,4
	3	0,5	0,4	0,4	0,4	0,4
	4 ou mais	0,2	0,3	0,3	0,3	0,3
Antecedentes fam. de câncer de mama	Não	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
	Sim	2,1	2,3	2,7	3,9	3,9
Menopausa (anos)	Não	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
	Sim	2,8	3,1	1,8	2,0	2,0
Menopausa (anos)	Pré	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
	< 45 anos	0,8	0,7	2,2	2,3	2,3
	>= 45 anos	1,5	1,4	3,4	4,1	4,1

ROB- razão de odds bruta

ROA- razão de odds ajustada entre as variáveis acima e renda, cor da pele, residência, menarca e abortos.

p: p-valor p*: p-valor para tendência linear

IC95% intervalo de confiança de 95%

Referências

- 1 Russo J, Russo HI. The etiopathogenesis of breast cancer prevention. Cancer Letteras 1995: 81-89.
- 2 Harris R J, Lippman EM, Veronesi U, Willet W. Review Articles in breast cancer. The New England Journal of Medicine 1992; 5: 319-328.
- 3 Hulka SB, Stark TA. Breast cancer: cause and prevention. The Lancet 1995; 346: 883-87.
- 4 La Vecchia C, Ramazzotti V et Al. Cancer mortality in Italy: An Overview of age-specific and age standardized trends from 1955 -1984 Tumori 1990;1:76-87.
- 5 Miller AB, Bulbrook RD, UICC multidisciplinary project on breast cancer: the epidemiology, aetiology and prevention of Breast cancer, International Journal Cancer 1986; 37: 173-7.
- 6 Boring CC, Squires TS, Tong T, Montgomery S. Cancer statistics 1994. Ca-Cancer Journal Clinical Cancer 1994; 44: 7-26.
- 7 Chagas RC. Aspectos Populacionais do Câncer de mama. Revista Brasileira de Mastologia 1994; 3: 11-6.
- 8 Fentiman I. Causas de câncer de mama. Diagnóstico e tratamento do câncer inicial da mama. Brasil: Artes Médicas,1993:1-13.
- 9 Peto KSE. Breast cancer and breastfeeding: Five cases. Journal Human Lactation. 1995:205-09.
- 10 Horta BL, Olinto MT, Victora CG, Barros FC, Guimarães P. Amamentação e padrões alimentares em crianças de duas coortes de base populacional no Sul do Brasil: tendências e diferenciais. Cadernos de Saúde Pública. 1996;12:43-9.
- 11 Barros FC, Victora CG, Vaughan JP. Breastfeeding and Socioeconomic status en Southern Brazil. Acta paediatrics Scandinavian 1986; 75: 558-62.
- 12 Yoo YK, Tajima K, Kuroishi T et al. Independent Protective effect of lactation against breast cancer: A Case-Control Study in Japan. American Journal of Epidemiology 1992;135:726-33.
- 13 Byers T. Graham S. Rzepka T et al. Lactation and breast cancer. American Journal of Epidemiology 1985; 121: 664-74.
- 14 Mc Tiernan A, Thomas DB. Evidence for protective effect of lactation on risk of breast cancer in young women. American Journal of Epidemiology 1986; 124: 353-8.
- 15 London JS, Colditz AG, Stampfer J M et al. Lactation and risk of breast cancer in cohort of US women. American Journal of Epidemiology 1990; 132: 17-26.
- 16 Who Collaborative Study of Neoplasmas and Steroid Contraceptives, breast cancer and prolonged Lactation. International Journal of Epidemiology 1993; 22: 619-26.
- 17 Freudenhein LJ, Marshal RJ, Graham S et al. Exposure to Breastmilk in infancy and breast cancer. Epidemiology 1994; 5: 324-31.

-
- 18 UK National Case-Control Study Group Breastfeeding and risk of breast cancer in young women. Br. Journal of Medicine 1993; 307:17-19.
 - 19 Brinton AL, Potischman A, Swanson CA et al. Breastfeeding and breast cancer risk, Cancer Cases and Control 1995; 6: 199-208.
 - 20 Michels KB., Willett WC, Rosner BA et al Prospective assessment of Breastfeeding and breast cancer incidence among 89 887 women, The Lancet 1996;347: 431-6.
 - 21 Cousens S, Balthazar J. Selection of Controls In: Case Control studies, Theory and practice with special references to developing countries, 1996: 34-39.
 - 22 SPSS for Windows, Statical package for the social sciences. Realese 6,1. Chicago: SPSS Inc. 1986.
 - 23 Epi Info Versão 6.02. A Word processing, database, and statistics system for epidemiology on microcomputers. World Health Organization. Genebra, Suiça.
 - 24 Breslow NE, Day NE. Statistical Methods in Cancer Research. Volume 1- The analysis of Case-Control studies. International agency for Research on Cancer Lyon France: 1980; 84-103.
 - 25 Cohen J. A coefficient of agreement for nominal Scales. Educ. Psychol. Meas. 1960; 20:37-46.
 - 26 Landes JR. Kach GG. The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics.1977; 33:159-74..

QUESTIONÁRIO

(1) Caso P =Pelotas F= fora de Pelotas

Controle comunitário C2-C3-C4

Controle hospitalar H5 - H6 - H7

QUESTIONÁRIO SOBRE SAÚDE DA MULHER

1. Questionário: ____/____

Local

(1) Pelotas

(2) Fora de Pelotas

quest ____/____

Local ____

2. Qual é o seu nome? _____

3. Endereço: _____

4. Bairro: _____

5. Cidade: _____

6. ZONA: É (1) urbana ou (2) rural

7. Quando a Sra. nasceu? ____/____/____

8. Qual é o seu estado civil?

(1) casada (2) solteira

(3) separada (4) viúva

SE SOLTEIRA:

9. Vive com companheiro?

(1) sim (2) não (8) NSA

OBSERVAR:

10. Cor da entrevistada:

(1) Branca (2) Não-branca

bairro ____

cidade ____

zona ____

dn ____

estciv ____

compa ____

cor ____

11. A Sra. sabe ler e escrever?
(1) sim (2) não (3) só assina

ler ___

SE SIM:

12. Até que série completou? ___ série do ___ grau
(00) não completou nem um ano

serie ___
grau ___

**NESTE MOMENTO, FAREMOS ALGUMAS
PERGUNTAS SOBRE SUA MENSTRUACÃO,
CICLO MENSTRUAL E MENOPAUSA**

13. Que idade a Sra. tinha quando menstruou a primeira vez ?
___ anos

menarca ___

14. Ainda menstrua? (1) sim (2) não

menac ___

SE NÃO:

15. Com que idade parou? ___ anos (88) NSA

menop ___

**NESTE MOMENTO GOSTARÍAMOS DE SABER SE FEZ
CIRURGIA DO ÚTERO E DOS OVÁRIOS**

16. A Sra. fez operação para retirada do útero?
(1) sim (2) não

histerec ___

SE SIM:

17. Teve que tirar os ovários também?

- (1) não
- (2) sim, um ovário
- (3) sim, os dois ovários
- (4) não sabe
- (8) NSA

ooforec ___

18. A Sra já fez cirurgia de mama, por doença benigna?
(1) sim (2) não

benigna ___

SE SIM:

19. Que idade tinha? ___ anos (88) NSA

idbenig ___

**AGORA VAMOS CONVERSAR SOBRE GRAVIDEZ
E FILHOS**

20. A Sra. já ficou grávida? **SE SIM**, quantas vezes? ___
(00) nenhuma vez

gravid ___

21. E teve algum aborto? **SE TEVE**, quantos? ___
(00) nenhum aborto
(88) Nunca esteve grávida

abortos ___

**SE O NÚMERO DE ABORTOS FOR IGUAL AO NÚMERO
DE GESTAÇÕES, PULAR PARA PERGUNTA < 30 >**

22. Quantos filhos a Sra. tem ou teve? ___ filhos (88) NSA

filhos ___

23. Que idade a Sra. tinha quando nasceu o primeiro filho?
___ anos (88) NSA

idprim ___

24. A Sra. chegou a dar de mamar no seio?
(1) sim (2) não

amamen ___

SE SIM:

25. Quanto tempo mamou o primeiro filho? ___ meses?

prim ___

26. Quanto tempo mamou o segundo filho? ___ meses?

segun ___

27. Quanto tempo mamou o terceiro filho? ___ meses?

terce ___

28. Quanto tempo mamou o quarto filho? ___ meses?

quart ___

29. Quanto tempo mamou o quinto filho? ___ meses?

quint ___

mais de cinco, só referir

(88) NSA

(00) menos de um mês

**AGORA VAMOS CONVERSAR UM POUCO SOBRE
O QUE A SRA. USA OU JÁ USOU PARA EVITAR FILHOS.**

▶ 30. Alguma vez a Sra. usou pílula para evitar a gravidez?

(1) sim (2) não

SE NÃO USOU, PULE PARA <55>

SE SIM:

31 Com que idade começou? ___ anos (88) NSA

32 Por que você iniciou a tomar a pílula?

- (1) Para regular a menstruação
- (2) Após gravidez
- (3) Após aborto
- (4) Para não engravidar
- (8) NSA

33. A Sra. lembra do nome da primeira pílula que tomou?

() sim: _____ (00) não
(88) NSA

34. Por quanto tempo usou ou está usando esta pílula?

___ anos e ___ meses (888)NSA

35. Parou de usar? (1) sim (2) não (8) NSA

SE NÃO PAROU, PULAR PARA <52>

SE PAROU:

36. Com que idade parou de tomar?

___ anos (88) anos

método ___

idpivez ___

motpivez ___

lembpil ___

tempvez1 ___

paroul ___

idpar1 ___

37. Qual o motivo de ter parado de tomar?

- (1) para engravidar
- (2) para trocar de método
- (3) não me adaptei com esta pílula
- (4) fiz ligadura
- (5) fiz cirurgia do útero
- () outro: _____
- (8) NSA _____

pqpar1 ____

38. Depois disso voltou a usar pílula?

- (1) sim (2) não

resuso1 ____

SE NÃO, PULAR PARA A PERGUNTA <52>

SE SIM:

39. Que idade tinha quando voltou a usar a pílula? ____ anos

- (88) NSA

idpil2 ____

40. Lembra o nome desta segunda vez?

- () sim: _____ (00) não
- (88) NSA

lembpil2 ____

41. Por quanto tempo usou ou está usando esta pílula?

____ anos e ____ meses (888) NSA

tempvez2 ____

42. Parou de usar nesta segunda vez?

- (1) sim (2) não (8) NSA

parou2 ____

SE NÃO PAROU, PULAR PARA <52>

SE SIM:

43. Que idade tinha quando parou a segunda vez?

____ anos (88) NSA

idpar2 ____

44 . Por que parou nesta segunda vez?

- (1) para engravidar
- (2) para trocar de método
- (3) não me adaptei com esta pílula
- (4) fiz ligadura
- (5) fiz cirurgia do útero
- (6) entrei na menopausa
- (7) outro: _____
- (8) NSA

pqpar2 ___

45. Depois dessa segunda vez, voltou a usar pílula?

- (1) sim (2) não (8) NSA

resuso2 ___

SE SIM:

46. Que idade tinha quando voltou a usar a pílula? _____ anos

- (88) NSA

idpil3 _____

47. Lembra o nome desta terceira vez?

- () sim: _____ (00) não

- (88) NSA

lembpil3 ___

48. Por quanto tempo usou ou está usando

_____ esta 3ª pílula? _____ anos e _____ meses (888) NSA

tempvez3 ___

49. Parou de usar nesta terceira vez?

- (1) sim (2) não (8) NSA

parou3 ___

SE NÃO PAROU, PULAR PARA <52>

SE PAROU:

50. Com que idade parou de usar esta terceira vez?

_____ anos (88) NSA

idpar3 ___

SE SIM:

51. Por que parou nesta terceira vez?

- (1) para engravidar
- (2) para trocar de método
- (3) não me adaptei com esta pílula
- (4) fiz ligadura
- (5) fiz cirurgia do útero
- (6) entrei na menopausa
- () outro: _____
- (8) NSA

Pqpar3 ___

52. A Sra. tomou pílula depois dos 40 anos de idade?

(1) sim (2) Não (8) NSA

idpil40 ___

SE SIM

53. Quanto tempo tomou a pílula?

___ anos

tempo40 ___

54. Lembra o nome desta pílula?

() _____ (00) não lembra (8) NSA

Lemb40 ___

CONTRACEPTIVO INJETÁVEL

55. A Sra. alguma vez usou injeção para evitar a gravidez?

(1) sim (2) não

injec ___

SE SIM:

56. Com que idade começou a usar injeção? ___ anos

(88) NSA

idainje ___

57. Até que idade usou? ___ anos

(88) NSA

idaparin ___

58. Qual o nome da injeção que usou?

(1) Unociclo (2) Perlutan
(3) Depo-provera (8) NSA

nomeinj ___

AMOS FALAR AGORA SOBRE CIGARROS.

59. A sra. fuma?

(1) Sim (2) Não

fuma ___

SE SIM, PULAR PARA PERGUNTA <64>

SE NÃO FUMA:

60. A Sra. já fumou?

(1) sim (2) nunca fumou (8) NSA

exfuma ___

SE JÁ FUMOU:

61. Com que idade começou a fumar? ___ anos

(88) NSA

idfuma1 ___

62. Por quanto tempo fumou? ___ anos ___ meses

temfuma1 ___

63. Quantos cigarros fumava por dia? _____ cigarros
(88) NSA

qfumava _____

SIM DA 59

64. Com que idade começou a fumar? _____ anos
(88) NSA

Idfuma2 _____

65. Quantos cigarros fuma por dia? _____ cigarros
(88) NSA

qfuma _____

66. Há quanto tempo fuma sem parar?

temfuma2 _____

_____ anos e _____ meses (888) NSA

**AGORA VAMOS LHE FAZER ALGUMAS PERGUNTAS
SOBRE SUA FAMÍLIA**

67. Alguém da sua família tem ou teve câncer de mama?

(1) Sim (2) Não

antemama _____

SE SIM:

68. Quem?

Mãe. Com que idade? _____ anos

Irmã. Com que idade? _____ anos

Tia. Com que idade? _____ anos

Prima. Com que idade? _____ anos

Avó. Com que idade? _____ anos

(88) NSA

maem _____

irmam _____

tiam _____

prim _____

avóm _____

69. Alguém da sua família tem ou teve câncer de ovário?

(1) Sim (2) Não

anteova _____

SE SIM:

70. Quem?

Mãe. Com que idade? _____ anos

Irmã. Com que idade? _____ anos

Tia. Com que idade? _____ anos

Avó. Com que idade? _____ anos

(88) NSA

maeo _____

irmao _____

tiao _____

avóo _____

**AGORA VAMOS CONVERSAR SOBRE QUANTO VOCÊS
GANHAM POR MÊS:**

71. Quantas pessoas trabalharam no mês passado?

Pessoa 1: _____ reais ou _____, SM

Pessoa 2: _____ reais ou _____, SM

Pessoa 3: _____ reais ou _____, SM

Pessoa 4: _____ reais ou _____, SM

r1 _____, _____

r2 _____, _____

r3 _____, _____

r4 _____, _____

72. A família tem outra fonte de renda mensal?

Renda adicional1: _____ reais ou _____, ___ SM
Renda adicional2: _____ reais ou _____, ___ SM

ra1 _____, ___
ra2 _____, ___

73. A Sra. examinou seu próprio seio desde <MÊS> do ano passado?
(1) Sim (2) Não

auto _____

SE SIM:

74. De quanto em quanto tempo?

temauto _____

- (1) uma vez por mês
- (2) uma vez a cada seis meses
- (3) uma vez por ano
- () OUTRO _____
- (8)NSA

75. A Sra. consultou com médico para fazer pré- câncer desde <MÊS> do ano passado?
(1) Sim (2) Não

ginec _____

SE A MULHER TIVER MAIS DE 35 ANOS:

76. A Sra. já fez mamografia (radiografia de mama) ?

mamo _____

- (1) Sim (2) Não (8) NSA

SE SIM

77. A última vez foi há quantos anos? _____ anos
(00) menos de um ano (88) NSA

temama _____

Agora, se a senhora nos permitir, vamos pesá-la e medí-la

78. Peso _____, ___ kg
_____, ___

peso _____

79. Altura _____ cm

altura _____

Cara entrevistadora, não esquecer de escrever o nome e assinar cada questionário.

Entrevistadora: _____

entrev _____

Data da entrevista: ____/____/____

Início: ____ hs e ____ min

Término: ____ hs e ____ min

MANUAL DE INSTRUÇÕES

PESQUISA SOBRE SAÚDE DA MULHER

MANUAL DE INSTRUÇÕES

INSTRUÇÕES GERAIS

1. **Apresentação da entrevistadora:** “Somos da Faculdade de Medicina e estamos trabalhando em uma pesquisa sobre a saúde da mulher”.

Para os casos, perguntar: “Nesta casa mora alguma mulher 20 e 60 anos de idade?”. Para os controles, perguntar: “Nesta casa mora alguma mulher entre (mais ou menos cinco anos do caso)?”

Se mora, perguntar: “Poderias responder algumas perguntas?”

Observação: Caso a mulher não esteja em casa, perguntar qual o melhor horário para encontrá-la. Se na casa não tiver uma mulher com a idade que procuramos, pular para a seguinte.

2. Ler as questões para a paciente como estão escritas no questionário, evitando trocar as palavras, sem enunciar as opções de respostas. Se necessário, explicar a pergunta de uma segunda maneira e, em último caso, enunciar todas as opções, tendo o cuidado de não induzir as respostas.

3. Sempre que houver dúvidas, escrever por extenso a resposta dada pela informante e deixar para o supervisor decidir ao final do dia.

4. Se houver uma resposta pouco confiável, anotá-la e fazer um comentário sobre sua qualidade.

5. Não deixar respostas em branco: observar a aplicação dos códigos especiais:

Ignorado: código 9, 99 ou 999.... resposta desconhecida do informante. Use somente quando existir na resposta.

Não se aplica (NSA): código 8, 88 ou 888... quando a pergunta não pode ser aplicada para aquele caso. Quando houver instruções para pular de uma pergunta para a outra, mais adiante, utiliza-se o código 8 ou 88 nas perguntas que não forem aplicáveis.

6. O código “0” não deve ser aplicado como sinônimo de “não”, a não ser quando esteja especificado. Deve-se considerá-lo normalmente com o valor numérico. Ex. 00 meses, 02 dias = 2 dias; 00 meses = menos de 30 dias.

7. Não tente fazer contas durante a entrevista porque isto muitas vezes resulta em erros. Principalmente na renda, anos de tabagismo, anos de uso de CO, etc.
8. Ao chegar em uma casa e houver mais de uma mulher com a idade procurada, todas devem ser entrevistadas, para depois avaliar se estas entrevistas têm utilidade ou não, discutindo posteriormente com o supervisor.
9. Casas vazias: (desabitadas): onde os vizinhos informam que “não mora ninguém” devem ser ignoradas e pular para a seguinte.
10. Casas com moradores ausentes: tente obter informações dos vizinhos sobre se naquela casa mora alguma mulher e a sua idade. Se sim, retornar em outra oportunidade; se não, pular para a seguinte.
11. “Recusas”: Muitas vezes as recusas são temporárias, isto é, a entrevistadora chegou num momento não muito adequado. Se retornar em outra ocasião é possível que consiga entrevistá-la. Não devemos desistir facilmente; recomenda-se tentar até três vezes obter esta entrevista, e usar entrevistadoras diferentes, e em dias diferentes, se possível.

INSTRUÇÕES ESPECÍFICAS

1. **Número:** A numeração será efetuada pelos supervisores no momento da entrega dos questionários preenchidos, ou seja, o caso e seus controles correspondentes. Entretanto, cada questionário será numerado temporariamente para não confundir os casos com os controles. Os casos serão sempre, por exemplo: 001.1 / 002.1/ 003.1... e os controles serão

001.C2 001.H5
 001.C3 001.H6
 001.C4 001.H7

Por exemplo:

Casos	Controles
001/1	001/C2 - 001/C3 - 001/C4 001/H5 - 001/H6 - 001/H7
090/1	090/H5 - 090/H6 - 090/H7

2. **Nome:** Anotar o nome completo da entrevistada.
3. **Endereço:** Registrar o nome completo da rua e número, se não tiver número tentar usar o número da casa vizinha ou um ponto de referência. Para quem tem telefone, anotar o número.
4. **Bairro:** Anotar o nome do bairro.
5. **Cidade:** Escrever o nome e codificar conforme lista no fim do manual.
6. **Zona:** Anotar se é rural ou urbana.
7. **Data de Nascimento:** Perguntar a data em que a mulher nasceu ou solicitar um documento para copiar. Registrar dia, mês e ano.
8. **Estado civil:** O estado civil que nos interessa é saber se é casada ou solteira. Portanto, se tem companheiro é considerada casada.
9. **Companheiro:** Se a mulher é solteira e vive com companheiro, marcar sim.
10. **Cor:** OBSERVAR a cor da mulher e anotar.
11. **Ler:** Perguntar se sabe ler e escrever.
12. **Nível:** Perguntar até que de nível estudo completou. Registrar até que série a mulher completou na escola. Se estudou por seis anos, mas concluiu a terceira série, codificar com 3ª série do 1º grau. Nas senhoras de mais idade verificar assim: primário, ginásio, normal, científico ou clássico e depois universidade. Atualmente são séries do primeiro grau, do segundo grau e universidade
13. **Menarca:** Na menarca, observar se a entrevistada referir por exemplo, mais ou menos, entre 12 e 13 anos optar por 12, ou seja, sempre o número menor.
14. **Ciclos menstruais:** Perguntar se ainda está menstruando.
15. **Menopausa:** Com que idade parou definitivamente a menstruação.
Menopausa é quando a mulher cessa sua menstruação por mais de 6 meses. Menopausa fisiológica quando cessa espontaneamente após os 40 anos de idade. Menopausa artificial (cirúrgica), quando retira o útero ou os ovários.
16. **Útero:** Perguntar sobre a retirada do útero ou seja "histerectomia".
17. **Ovários:** Perguntar também se retirou um ovário, os dois ovários, ou nenhum.
18. **Cirurgia da mama:** Ao perguntar se fez cirurgia por lesão benigna da mama, saber se fez radioterapia ou não, pois a lesão benigna não necessita de radioterapia. Isto se a entrevistada tiver dúvida sobre se a cirurgia foi ou não benigna.

Se sim:

19. Perguntar com que idade realizou a cirurgia na mamas ou mamas.
20. **Gravidez:** No momento que se pergunta se já esteve grávida, é para saber tanto aborto como gravidez a termo.
21. **Aborto:** Não importa se teve aborto espontâneo ou provocado. Não perguntar se foi provocado.
22. **Filhos:** Perguntar quantos filhos teve. Observar se a paciente refere perda de filho depois do parto.
23. **Idade do 1º filho:** Ao perguntar a idade que teve o primeiro filho, tentar saber se nasceu com idade gestacional de 28 semanas ou mais.
24. **Aleitamento materno:** Considerar aleitamento se amamentou por no mínimo um mês. Registrar em meses ou em anos e depois codificar na coluna da direita em meses. Se mais de cinco filhos referir o número deles após o quinto.
- 25 a 29- **Tempo de amamentação:** Registrar o tempo de amamentação para cada filho que a mulher teve. Se a mulher teve somente um filho, preencher os demais espaços com “88” (não se aplica), e para os filhos que não amamentaram ou que mamaram menos de um mês codificar com “00”.
30. **Contraceptivos orais:** Sobre o uso do contraceptivo oral, observar o início, o tempo de uso e o intervalo do uso. Evitar forçar as respostas, para não induzir ao erro. Mostrar o catálogo com as cartelas de contraceptivos, tanto para confirmar o nome assim como facilitar o recordatório.

Se não usou, pular para questão nº 52

31. **Idade 1 :** Colocar em que idade iniciou a usar o contraceptivo oral pela primeira vez.
32. **Motivo do uso do CO:** Assinalar a opção respondida. Em caso de nunca ter usado CO, assinalar NSA.
33. **Lembrar a pílula:** Aqui mostrar o catálogo com as embalagens dos contraceptivos orais, para facilitar ou confirmar o nome do CO.
34. **Tempo de uso1 :** Anotar por quanto tempo está usando ou usou o CO. Se não lembra o tempo, usar código 999.
35. **Parou o uso:** Perguntar se parou de usar : sim ou não.
Se não parou, pular para pergunta 52.
Se parou:
36. **Idade que parou 1:** Com que idade parou de tomar a pílula.

37. **Porque parou:** Se parou de usar, qual o motivo. Se o motivo não estiver nas opções, escrever no local, “outro”.

38. **Retorno 1 :** Saber se retornou a usar CO.

39. **Idade 2:** Perguntar com que idade retornou a usar.

40. **Lembra 2:** Perguntar o nome da segunda pílula e mostrar o catálogo.

41. **Tempo de uso 2:** Saber quanto tempo usou ou usa esta segunda pílula.

42. Se parou de usar a pílula.

Se não parou, pular para a pergunta 52.

Se parou:

43. **Idade que parou 2:** Perguntar que idade tinha quando parou a segunda vez.

44. **Porque parou:** Saber por que parou a segunda vez.

45. **Retorno 2:** Perguntar se depois da segunda vez, voltou a usar novamente.

SE SIM:

46. **Idade 3:** Se retornou a usar, perguntar a idade que tinha, quando recomeçou a terceira pílula.

47. **Lembra 3:** Perguntar o nome e mostrar o catálogo dos CO.

48. **Tempo de uso 3:** Por quanto tempo usou a terceira pílula.

49. **Parou de usar:** Perguntar se parou de usar a terceira pílula.

Se não parou, pular para a pergunta 52.

Se Parou:

50. **Idade 3:** Com que idade parou de usar esta terceira pílula.

51. Por que parou de usar a pílula.

52. **Pílula depois dos 40:** Perguntar se usou pílula depois dos quarenta anos de idade. Isto se a paciente tiver idade superior a 40 anos.

SE SIM:

53. **Tempo:** Perguntar quanto tempo usou a pílula.

54. **Lembra 40:** Perguntar o nome da pílula.

Contraceptivo injetável

55. **Usou:** Perguntar se usou contraceptivo por injeção.

SE SIM:

56. **Idade:** Com que idade iniciou a usar.

57. **Idade:** Até que idade usou.

58. **Nome:** Perguntar o nome, mostrando as opções que estão no catálogo.

Falaremos sobre cigarros

59. **Fuma:** Perguntar se fuma ou não.

Para as fumantes obter o início, o tempo em que fuma e a quantidade de cigarros por dia.

SE NÃO FUMA:

60. Saber se já fumou.

Se já fumou.

61. **Idade:** Perguntar com que idade começou a fumar.

62. **Tempo:** Quanto tempo fumou, saber em anos e depois calcular em meses.

63. **Quantos:** Perguntar quantos cigarros fumava por dia.

Se SIM da pergunta 59:

64. **Idade:** Com que idade começou a fumar. Se ainda fuma, que é o sim da pergunta 59.

65. **Quantos:** Perguntar quantos cigarros fuma por dia.

66. **Tempo:** Quanto tempo fuma sem parar.

FAREMOS ALGUMAS PERGUNTAS SOBRE A SAÚDE DA FAMÍLIA

67. **MAMA:** Perguntar sobre o câncer de mama, na família.

Sempre que perguntar sobre os antecedentes familiares de câncer de mama, não esquecer de perguntar a idade em que foi feito diagnóstico. Também para o câncer de ovário.

SE SIM:

68. **QUEM:** Perguntar qual o parentesco e a idade, colocar no espaço da direita a idade do familiar que teve o câncer. Nos demais familiares que não tem o câncer, colocar "98".

69. **OVÁRIO:** Perguntar sobre o câncer do ovário, sim ou não.

SE SIM:

70. **QUEM:** Saber o familiar que teve e a idade, depois colocar a idade no espaço da direita. Nos demais, colocar "98".

RENDA FAMILIAR

Ao perguntar sobre renda, tente obter tudo em uma moeda, por exemplo, em reais ou em salários mínimos. Perguntar pela renda de todas as pessoas da casa que trabalharam no mês passado. Perguntar também sobre outros rendimentos mensais, como poupança, aluguel ou outro tipo de renda que receba todos os meses e componha a renda familiar. Observar quantas pessoas tem renda e

colocá-las conforme a apresentação da questão, ou seja, pessoa 1, renda 1, e assim por diante. Por exemplo, se o salário for indicado sob forma de pagamento diário ou semanal, anotá-lo por extenso e não tentar a multiplicação para obter o valor mensal. Fazer isto no final da entrevista ou no momento da codificação.

71. **Trabalho:** Perguntar quantas pessoas trabalharam no mês passado e descrever o ganho conforme as perguntas . Pessoa 1 reais ou salário(s) mínimos, depois colocar a direita em salários mínimos.

72. **Outra renda:** Perguntar sobre outras fontes de renda mensal.

Renda adicional ----- reais ousalários mínimos.

AUTO- EXAME:

73. **Exame:** Enfatizar que o período é de 12 meses e registrar conforme a resposta.

SE SIM:

74. **Tempo:** Se respondeu afirmativamente, perguntar de quanto em quanto tempo. Se a resposta não se encaixar nas alternativas, anotar na opção outro.

CONSULTA MÉDICA PARA PREVENÇÃO:

75. **Consulta:** Ao perguntar se consultou com médico para fazer exame de prevenção, perguntar desde o mês atual. Por exemplo, a Sra. consultou desde agosto do ano passado, e assim por diante.

SE A MULHER TIVER MAIS DE 35 ANOS:

76. **Mamografia:** Saber se já fez mamografia sim ou não.

SE SIM:

77. **Tempo:** Perguntar, quanto tempo faz que realizou a última.

78. ALTURA

1. As pessoas devem estar descalças (ou com meias finas nos pés), vestindo pouca roupa de forma que a posição do corpo possa ser vista.

2. A mulher deve ficar de pé, em uma superfície plana, formando um ângulo reto com o estadiômetro.
3. O peso deve ser distribuído igualmente nos dois pés e a cabeça no plano horizontal de Frankfurt.
4. Os braços devem estar soltos livremente ao lado do corpo, com as palmas das mãos viradas para as costas.
5. Os calcanhares devem estar juntos e encostados na base vertical do estadiômetro.
6. A escápula e as nádegas devem estar em contato com o estadiômetro.
7. A pessoa deve respirar profundamente e manter-se em posição completamente ereta sem alterar a carga nos calcanhares.
8. A parte móvel do estadiômetro é colocada no ponto mais superior da cabeça, com pressão suficiente para comprimir o cabelo, mas sem forçar o indivíduo a encolher-se.
9. A medida é registrada com aproximação de 0,1 cm e anotada no momento da coleta.

79. PESO

1. A mulher deve ficar sobre o centro da plataforma da balança, com o peso do corpo distribuído entre os dois pés.
2. A mulher deve estar vestindo roupas leves e deve ser registrada a roupa que está sendo usada. Por exemplo: vestido de algodão, bermuda e camiseta, etc.
3. O antropometrista deve colocar-se exatamente em frente ao visor da balança e fazer a leitura, assim como anotar em seguida.

Data da entrevista. ___/___/___

Nome da entrevistadora. _____

CÓDIGO DOS MUNICÍPIOS

1. Pelotas
2. Rio Grande
3. Santa Vitória
4. São Lourenço
5. Pinheiro Machado

6. Piratini
7. P. Osório
8. Arroio Grande
9. Jaguarão
10. Canguçu

11. Capão do Leão
12. Herval
13. Morro Redondo

Código das pílulas

1. anaciclín
2. neovlar
3. primovlar
4. anfertil
5. nordete
6. microvlar
7. triquilar

8. trinordiol
9. microdiol
10. gynera
11. minulet
12. diane
13. novulon
14. anovlar

15. norulon
16. micronor
17. nortrel
18. levordiol
19. evanor
20. lindiol
21. noraciclín

Doenças:

- | | | | |
|----------------------|--------------------------------|------------------|--------------------|
| 1. plástica de pele | 2. úlcera péptica | 3. enfisema | |
| 4. infecção | 5. ciatalgia | 6. ortopatia | 7. asma, bronquite |
| 8. tireóide | 9. has | 10. outras | 11. calculo renal |
| 12. cirurgia geral | 13. ac. automóvel | 14. ca esôfago | 15. ca de Pulmão |
| 16. ca de intestino | 17. linfossarcoma | 18. pielonefrite | 19. pneumonia |
| 20. gastroenterite | 22. sinusite + inf. resp. alta | | 23. pancreatite |
| 24. infecção pélvica | 25. meningite | | |

Equipe: Flademir Carnizella da Rosa, Ana Paula Mundel, Monica R. Moreira, Ana Janarelli, Ricardo Borges, Karina Lima, Elizangela S. Barbosa, Sandra Chagas, Ana Paula Assmann, ~~Landora Timm~~.