



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
FACULDADE DE MEDICINA
PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



CONTRACEPTIVOS ORAIS, AMAMENTAÇÃO E CÂNCER DE MAMA
NA ZONA SUL DO RIO GRANDE DO SUL, BRASIL.

SÉRGIO TESSARO

ORIENTADOR: PROF. Dr. JORGE UMBERTO BÉRIA

Tese de doutorado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia

Pelotas

2000

Agradecimentos

Agradecer constitui tarefa difícil, especialmente porque nunca conseguimos expressar exatamente tudo aquilo que desejaríamos dizer. Fã-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.

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.

Aos professores, funcionários, pela dedicação e que tantos períodos de proveito nos proporcionou com seus ensinamentos e colaborações.

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

À Professora e colega Elaine Tomasi, pela sua incansável colaboração e estímulo para concluir este curso de doutorado.

À Professora Ana Maria B Menezes, pelas orientações e incentivo em concluir este curso.

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

Ao amigo Gabriel Victora, pela qualidade de seus serviços na versão para o inglês

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.

ÍNDICE

PREFÁCIO -----	4
I. PROJETO DE PESQUISA -----	6
1.Introdução-----	7
2.Fisiologia da glândula mamária -----	9
3.Objetivos-----	13
4.Hipóteses-----	14
5.Metodologia-----	15
6.Cronograma-----	22
7.Orçamento-----	24
II. RELATÓRIO DO TRABALHO DE CAMPO -----	25
1. Seleção e treinamento de pessoal-----	26
2. Estudo Piloto-----	28
3. Trabalho de Campo-----	29
4. População Estudada-----	31
5. Doenças dos Controles-----	32
6. Revisão Bibliográfica-----	33
III. ARTIGO 1 -----	46
IV. ARTIGO 2 -----	86
Resumo-----	87
Abstract-----	88
Introdução-----	89
Métodos-----	91
Resultados-----	94
Discussão-----	98
Referências Bibliográficas-----	107
V. ARTIGO 3 -----	109
Titulo do Artigo e os Autores-----	110
Abstract-----	111
Introduction-----	112
Methods-----	114
Results-----	119
Discussion-----	122
References-----	129
ANEXOS -----	132
Anexo 1 - Questionário-----	133
Anexo 2 - Manual de instruções-----	144

PREFÁCIO

A presente Tese de Doutorado está sendo apresentada ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia do Departamento de Medicina Social da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor.

O volume está dividido em cinco partes, de forma a atender às exigências do Programa.

Primeira parte é constituída pelo Projeto de Pesquisa “Contraceptivos orais, amamentação e câncer de mama”, desenvolvido durante o mestrado que prosseguiu para aumentar poder estatístico do estudo e foi concluído no primeiro ano do curso de doutorado.

As atividades realizadas durante o estudo estão no relatório do trabalho de campo e anexos (parte II).

A terceira parte de volume constitui-se de um artigo de revisão bibliográfica sistemática sobre uso de contraceptivos orais e câncer de mama, que deverá ser submetido à Revista Brasileira de Ginecologia.

A quarta parte é constituída pelo artigo “Contraceptivos orais e câncer de mama estudo de caso-controle na Zona Sul do Rio Grande do Sul”.

Aceito para publicação na Revista de Saúde Pública: vol.35, nº1, 2001.

Na última parte é apresentado o artigo “Lactation and Breast Cancer”, o qual analisa os efeitos da amamentação e o câncer de mama em estudo de caso-controle, com dois tipos de controles. Este artigo foi enviado para a revista Journal of Human Lactation.

I. PROJETO DE PESQUISA

CONTRACEPTIVOS ORAIS, AMAMENTAÇÃO E CÂNCER DE MAMA

1- Introdução

Segundo a Sociedade Americana de Cancerologia¹, 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 anos². Sua curva de incidência tem dois picos: aos 50 anos e aos 70 anos. No mundo, estima-se, para o ano 2000, mais de um milhão de casos novos por ano³.

O câncer de mama é de fundamental importância para a saúde pública e de grande interesse para os profissionais de saúde, em várias especialidades⁵. É a neoplasia maligna mais frequentemente encontrada nas mulheres⁵.

A incidência do câncer de mama varia de 4/100.000, na Argélia, até 104/100.000 nos Estados Unidos⁴. Nos países desenvolvidos, há uma estabilização, mas nos países em desenvolvimento está ocorrendo aumento da incidência desta neoplasia⁵.

No Brasil, segundo o Ministério da Saúde, a estimativa para o ano 2000 é de 28.340 novos casos e uma taxa de mortalidade 9,78 por 100.000 mulheres.

Para a Região Sul, esta estimativa é de aproximadamente 4.140 casos, o que lhe assegura o primeiro lugar entre as neoplasias malignas femininas⁶.

Na Europa, a taxa de mortalidade é de 21,4 por 100.000 mulheres e tem permanecido mais ou menos constante nos últimos 15 anos⁷. 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 3,6/100.000, representando 15% dos óbitos femininos⁸.

Na adolescência, o uso dos contraceptivos orais é cada vez mais frequente, principalmente entre menores de 16 anos⁹. 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 controle¹⁰.

Muitos estudos apresentam uma relação de risco entre o uso de contraceptivos orais e o câncer de mama^{11,12,13,14,15,16,17,18,19,20,21,22,23,24}, existindo outros estudos mostrando não haver associação de risco entre eles^{25,26,27,28,29,30,31,32,33,34,35}.

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%³⁶.

Embora existam estudos em outros países que evidenciaram uma associação protetora do aleitamento materno prolongado para o câncer de mama³⁷, outros não encontraram esse efeito entre a amamentação^{38,39,40,41,42,43}. Foi observada, também, associação com o número de filhos amamentados, os

quais poderiam aumentar a proteção contra o câncer de mama⁷⁵. Assim, pretende-se caracterizar esta associação, realizando estudo em nosso meio.

2. 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 exógenas⁴⁴.

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 menopausa⁴⁵.

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 mamários⁴⁶.

No período grávido-puerperal, as mamas ficam mais firmes e aumentadas, devido ao aumento da produção estrogênica, principalmente do estríol⁴⁵. Neste período, além dos estrogênios, há maior produção de progesterona, prolactina, insulina, cortisol e lactogênio placentário, os quais participam do estímulo proliferativo mamário⁴⁵.

No câncer de mama, o principal elemento promotor conhecido são os hormônios estrogênicos, principalmente a fração correspondente ao estradiol, havendo referências à progesterona⁴⁷. 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-menopausa⁴⁸.

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 estrogênios⁴⁹. O mais importante destes é o estradiol livre, por ligar-se aos receptores de estrogênios existentes na célula mamária⁴⁹.

2.1 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.

Koreman⁵⁰ 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 tireóide⁴⁷.

2.2 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 celular⁵¹. Poucos dados existentes na literatura mostram o porquê da ocorrência infrequente do câncer de mama na lactação⁵².

Em uma revisão para avaliar as evidências epidemiológicas que a amamentação pode diminuir o risco de câncer de mama, com artigos na literatura epidemiológica entre 1966-1998, não mostrou associação protetora contra o câncer de mama⁵³

2.3 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)⁵⁴.

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 um relação hormônio-dependente⁵⁵.

Um vasto campo clínico e de experimentação sugere que os estrogênios cumprem uma função importante no crescimento e na disseminação do carcinoma mamário⁵⁶. Entretanto, persistem controvérsias sobre a participação hormonal na gênese do carcinoma da mama, principalmente em relação ao uso do contraceptivo oral.

2.4 Contraceptivos Orais

2.4.1 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 Enovial⁵⁷.

Posteriormente, surgiram os contraceptivos orais sequenciais, 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, respectivamente⁵⁷.

2.4.2 Efeitos dos Contraceptivos Orais

O uso de contraceptivos orais (CO) diminuem os sintomas das alterações funcionais benignas da mama, principalmente a sintomatologia dolorosa⁵⁸.

Vários dados sustentam que os CO têm efeito protetor contra o câncer de ovário⁵⁹ e contra o câncer do endométrio^{60, 61}.

Efeitos adversos como o aumento do risco para tromboembolismo venoso, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral também estão descritos⁶². Tais efeitos não são independentes, mas associados a outros fatores de risco, principalmente com o tabagismo⁶³. Também já foi encontrada associação de risco para litíase biliar nas usuárias de CO⁶⁴. Entretanto, existem controvérsias a respeito do uso do contraceptivos orais e o câncer de mama^{65,66}.

3- OBJETIVOS

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

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

4- HIPÓTESES

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

- 4.2. O uso prolongado de contraceptivos orais aumenta o risco do câncer de mama.
- 4.3. O uso do CO, antes dos 20 anos, está associado a um aumento do risco de câncer de mama.
- 4.4. A amamentação é fator de proteção contra o câncer de mama.
- 4.5. Há uma relação direta entre o tempo de amamentação e a proteção contra o câncer de mama.
- 4.6. Há uma relação entre amamentação e câncer de mama, nas mulheres que estão na pré- ou pós-menopausa
- .

5- Metodologia

5.1. Delineamento

Optou-se por um delineamento de estudo de caso-controle usando-se dois tipos de controle: de base hospitalar e de vizinhança. É o delineamento de escolha para doenças de evolução lenta e que permite estudar vários fatores de risco para determinado desfecho⁶⁷. Deseja-se saber a diferença da associação, usando dois tipos de controles. Se o resultado for o mesmo, obtém-se um fortalecimento dos achados⁷⁰.

5.2. 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 15% para controle de fatores de confusão, totalizando 150 casos e 450 controles hospitalares para todos os casos e mais três controles de vizinhança, para os casos de Pelotas. Os dados foram coletados a partir de março de 1995 até julho de 1998 e foi utilizado um questionário padronizado e pré-codificado, a ser aplicado por entrevistadoras.

As entrevistas, dos casos e dos controles, foram efetuadas pela mesma pessoa. Também utilizou-se um mostruário com as embalagens dos contraceptivos orais mais comuns, existentes em nosso meio, facilitando o recordatório. Ao final do trabalho selecionou-se 250 casos e 1020 controles, conforme quadro abaixo.

Quadro I – Distribuição de casos e controles conforme locais de origem.

	Casos	Controles hospitalares	Controles de vizinhança
Pelotas (1ª etapa) 1995-96	90	270	270
Pelotas (2ª etapa) 1997-98	78		234
Outros municípios	82	246	
Total	250	516	504

5.3. 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. Serão consideradas mulheres usuárias de contraceptivos orais, aquelas que utilizaram pelo menos 30 dias.

O aleitamento materno será colhido como variável dicotômica (aleitou ou não) e contínua para a duração da amamentação (em meses). Também pelo menos um período de 30 dias de amamentação.

5.4. Seleção dos Casos

Foram 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 foi a partir de março de 1995, diagnosticadas pelos três Centros de Anatomia Patológica de Pelotas e um da cidade de Rio Grande. As mulheres foram 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.

5.5. Seleção dos Controles

Todos os controles foram emparelhados por idade, com diferença de mais ou menos cinco anos. No período inicial, quando o caso for de Pelotas, era alocados seis controles para cada caso (três hospitalares e três de vizinhança - ou comunitários). Para os casos de fora da cidade de Pelotas, foram alocados três controles para cada caso (controles hospitalares). No segundo período, selecionou-se somente os casos de Pelotas e entrevistou-se três controles de vizinhança.

5.6. 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 frequente 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-controle⁶⁷.

Os controles de vizinhança foram identificados da seguinte maneira: a entrevistadora, de costas para a residência da 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, foram utilizados dois procedimentos: em primeiro lugar, foram excluídas previamente as pacientes grávidas ou as com qualquer problema ginecológico e benigno das mamas; também foram excluídas as pacientes da cardiologia, das cirurgias por problemas de vesícula biliar, hospitalizadas com tromboflebites, mulheres diabéticas e com insuficiência renal crônica.

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

5.7. Coleta de dados

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

O questionário inclui informações sobre as variáveis de confusão, os quais podem interferir nos resultados do estudo.

Quadro II - Descrição das variáveis e escalas em que foram coletadas.

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	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

5.8. Fatores de confusão

Foram 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. Considerada usuária, aquelas que o fez por 30 dias ou mais.

5.9. Logística

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

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

5.10 Análise dos dados

Inicialmente, realizou-se a limpeza dos dados coletados através da verificação da amplitude e distribuição das variáveis e da sua consistência. A seguir, observou-se 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 utilizou-se o pacote estatístico SPSS 6.0 for WINDOWS⁶⁸ e o EPIINFO⁶⁹. A seguir, por análise multivariada, através da técnica de regressão logística condicional e de

acordo com o procedimento descrito por Breslow e Day⁷⁰, observando-se os valores brutos e ajustados. Posteriormente, de acordo com as associações encontradas, procedeu-se à análise bivariada para verificar a existência de interação entre os fatores de risco⁷¹. As variáveis contínuas foram 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 inferiores a 10%.

5.11. 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 e amamentação

Nível 5 - Câncer de mama.

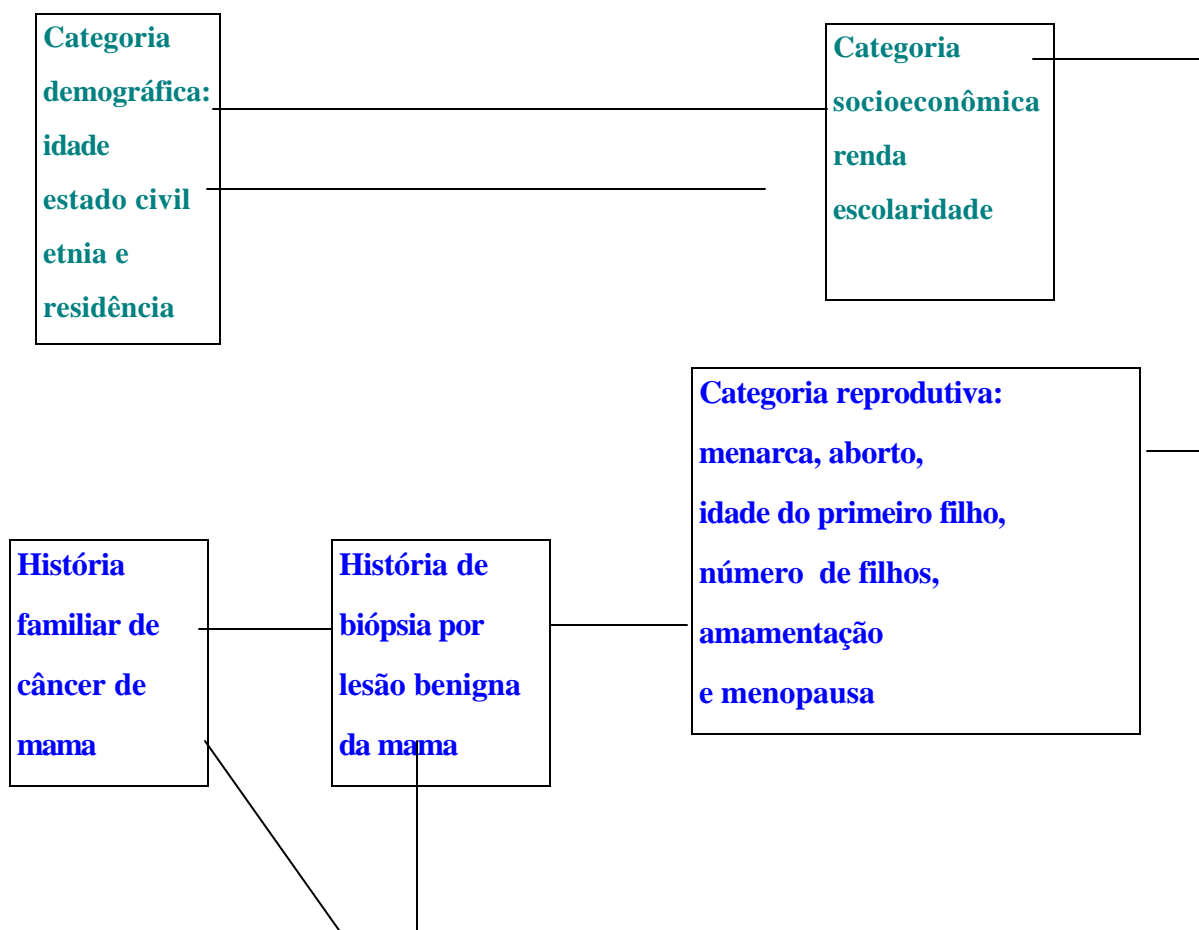
No primeiro nível, estão catalogadas as mulheres com maior escolaridade e renda. Portanto iniciam precocemente o uso do contraceptivo oral, assim como têm o primeiro filhos mais tardiamente.

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 amamentação, posteriormente, com o quinto nível, cujo conteúdo é o câncer de mama.

3.12. Modelo Teórico



7- ORÇAMENTO

Material necessário;

O projeto foi 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, durante 18 meses = 1,800 litros = R\$ 900,00
- material para anotações e registro de dados
- refeições: quatro por mês, durante 18 meses - R\$ 7.200,00
- bolsa para entrevistadoras
- micro-computador 486 (R\$1.800,00) e com impressora (R\$400,00)

Total	R\$	10.300,00 reais
-------	-----	-----------------

II- RELATÓRIO DO TRABALHO DE CAMPO:

CONTRACEPTIVOS ORAIS, AMAMENTAÇÃO E CÂNCER DE MAMA: ESTUDO DE CASO-CONTROLE

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”

3° DIA	Pesagem e Antropometria	Pré-teste da logística
4° DIA	Pré-teste do questionário	Pré-teste do questionário
5° DIA	Avaliação do treinamento	Seleção das entrevistadoras
6° 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 excluíaam 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.

2. ESTUDO PILOTO

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

O estudo piloto foi iniciado no dia 27 de agosto de 1995, durando 30 dias, com o objetivo de testar a logística e verificar o número de casos que entrariam mensalmente no estudo. Além disso, pôde-se observar as dificuldades para encontrar os controles hospitalares e os de vizinhança.

Foram realizadas entrevistas com 10 casos e 30 controles, divididos em hospitalares e de vizinhança. Como não houve necessidade de modificação nos questionários, estes casos e controles foram incluídos no estudo.

3. TRABALHO DE CAMPO

Embora o trabalho de campo tenha iniciado em agosto de 1995, os casos foram recrutados a partir de março do mesmo ano, ou seja, com até seis meses do diagnóstico. Este período foi definido para 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.

Continuamos com o trabalho de campo de julho de 1998, onde totalizaram 250 casos, 516 controles hospitalares e 504 controles de vizinhança. Registramos 132 casos com mais de 60 anos.

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^{72,73}. 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; 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: 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 I- Distribuição da produtividade de cada equipe. Pelotas, 1995-98

Equipe	Casos	Controles	Controles de	Perdas/Recusas	Casos>60 anos
--------	-------	-----------	--------------	----------------	---------------

	Pelotas/fora	Hospitalares	Vizinhança	CA	CO	
					H--V	
A	36-- 15	105	100	00	03 04	24
B	28-- 05	51	82	02	00 06	25
C	43--15	129	141	01	01 07	21
D	30--22	108	86	02	00 05	30
E	31--25	123	95	03	00 06	32
TOTAL	168--82	516	504	08	04 28	132

A proporção de perdas e recusas entre os casos foi de 3,2% e, entre os controles foi de 2,7%; 0,4% para os controles hospitalares e controles de vizinhança respectivamente.

4. População Estudada

Foram estudados 250 casos incidentes de câncer de mama entre 20 e 60 anos de idade, sendo 168 casos (67,2%) de Pelotas e 82 casos (32,8%) dos municípios vizinhos. Além disso, o estudo identificou 132 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%).

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 (107 controles - 10,5%), de 36 a 45 anos (336 controles - 32,9%) e acima de 45 anos (577 controles - 56,5%). A média de idade, tanto para os casos como para os controles, foi 47 anos.

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- Revisão Bibliográfica

Dados originais foram incluídos nesta revisão através do MEDLINE, LILACS E *CURRENT CONTENTS* (1983-2000), realizou-se uma revisão de artigos sobre amamentação e o câncer de mama. Utilizando as palavras chaves: Lactation ou Breastfeeding and breast neoplasms.

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

QUADRO II- ESTUDOS SOBRE AMAMENTAÇÃO E CÂNCER DE MAMA

O **Quadro II** 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.³⁷, 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. 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.³⁸, 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. 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.³⁹, 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. 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. al⁷⁴, de 1988 até 1989, realizaram, no Japão, estudo de caso-controle com 521 casos e 521 controles de base hospitalar. 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 Group⁴² 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 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. 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.⁴¹, 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 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 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.⁷⁵, realizaram, nos EUA, de 1986 a 1992, estudo de coorte, com um total de 513.015 pessoas-ano. 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.

Hardy et al.⁷⁶, realizaram, no Brasil, entre 1979-1984, estudo de caso controle de base hospitalar e de vizinhança. Apresentam resultados principalmente através da análise uni e bivariada. Poucos dados com análise multivariada. A RO foi 2,23 (IC95% 1,48-3,42) para quem não amamentou, comparadas com as mulheres que amamentaram. Outro dado foi uma RO de 3,00 (IC95% 1,23-8,35) para quem não amamentou comparadas com as mulheres que deram de mamar por mais de 50 meses.

Stuver et al.⁷⁷, realizaram nos USA, entre 1960-1970, estudo de caso-controle de base hospitalar com re-análise dos dados, com 4.671 casos e 7.200 controles. Realizaram análise com três grupos de mulheres: alto, moderado e baixo risco para câncer de mama. Na tabela referimos somente os dados das pacientes de alto risco. A RO foi de 1,05 (IC95% 0,88-1,24) entre as que amamentaram e que estavam na pré-menopausa. Nas mulheres pós menopausada a RO foi de 1,04 (IC95% 0,88-1,24).

Weiss et al.⁷⁸, realizaram, nos USA, entre 1990 e 1992, estudo de caso-controle de base populacional com 2.202 casos e 2.009 controles com idade inferior a 55 anos. Os autores realizaram estudo relacionando a idade em que as mulheres amamentara seus filhos em relação ao risco de câncer de mama. A razão de odds para as que amamentaram foi de 0,74 (IC95% 0,6-1,0).

Ernstoff et al.⁷⁹, efetuaram, nos USA, entre 1992 e 1995, estudo de caso controle com 4230 casos e 4071 controles de base populacional. Resultados mostram RO de 0,65 (IC95% 0,41-1,04) nas mulheres na pré-menopausa e RO de 0,95 (IC95% 0,85- 1,07) nas pós menopausa.

Contreras et al.⁸⁰, realizado na Colombia, entre 1995 e 1996, estudo de caso-controle de base hospitalar, com 171 casos e 171 controles. As RO foram de 0,09 (IC95% 0,01-0,64), em mulheres que amamentaram até 11 meses, a RO foi de 0,01 (IC95% 0,00-0,14) no período maior de 12 meses.

Furberg et al⁸¹, realizado, nos USA, 1993-1995 estudo de caso controle de base populacional com 751 casos e 742 controles. A razão de odds para as que amamentaram foi de 0,8 (IC95% 0,5-1,1) comparadas com as que não amamentaram.

Lipworth et al⁵³ revisão bibliográfica, realizada em 1998 com artigos publicado entre 1966 e 1998 na literatura epidemiológica. Onde os autores não encontraram resultados variáveis entre as mulheres que amamentaram. Também encontraram efeitos diferentes entre mulheres na pré-menopausa e ou na pós menopausa.

Em resumo, são vários estudos usando dois tipos de delineamento, de coorte e de caso-controle e alguns estudos^{37,38,42,74,76,80,81} 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^{39,40,41,43,75,77,78} não encontraram associação negativa entre o aleitamento materno e o câncer de mama. Os resultados recentes não mostram efeito protetor da amamentação e o câncer de mama.

QUADRO II- Estudos de caso-controle 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	1,00 0,49 0,66 0,45 0,45	--- 0,30-0,82 0,35-0,12 0,24-0,87 0,21-0,96
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 e contraceptivos orais.	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-Hardy E et al, Brasil 1993	CA/CO	348/348	Paridade, idade do primeiro parto.	Não/sim 51 meses 1-50 meses 0	2,23 1,00 0,97 3,00	1,48-3,42 ---- 0,58-1,61 1,23-8,35

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

6- 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
7- Thomas D B. 1993 USA	CA/CO	2336/14.900	idade, idade do primeiro filho, número de filhos e centro do estudo.	não amamentou ≤ 3 meses 4-6 meses 7-12 meses 13-36 meses 37-72 meses 73-102 meses ≥ 108 meses	1,00 1,00 1,10 0,99 0,92 0,84 0,72 0,99	--- 0,89-2,01 0,93-1,31 0,84-1,16 0,78-1,08 0,68-1,03 0,53-0,96 0,70-1,42
8-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 amamentou Pré-menopausa Pós-menopausa	1,00 0,70 0,69 0,72	--- 0,53-0,99 0,48-0,99 0,47-1,10
9- 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 6-11 meses 12-17 meses 18+ meses	0,9 0,9 0,8 0,9	--- 0,8-1,2 0,7-1,2 0,6-1,1 0,7-1,2
10- 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 amamentou ≤3 meses 4-6 meses 7-11 meses 12-23 meses	1,00 0,95 0,86 1,02 0,95 0,86	--- 0,8-1,0 0,9-1,2 0,8-1,1 0,7-1,0 0,8-1,2

				>=24 meses	1,11	0,9-1,4
11-Stuver SO et al, USA, 1997	CA/CO	4671/7200	idade, paridade, idade da menarca, idade da menopausa, índice de massa corporal, anos de escolaridade e local do estudo.	Não/sim	1,13	0,81-1,66
				Pré-menopausa	1,10	0,72-1,69
				1-6 meses	1,71	0,97-3,04
				13-24	0,94	0,30-2,94
				25-36	0,78	0,08-7,15
				>=37		
				pós-menopausa	1,10	0,87-1,38
				não	1,06	0,81-1,40
				1-6 meses	1,03	0,73-1,46
				13-24	1,27	0,81-2,00
				25-36	1,55	0,92-2,60
				>=37		
12- Weiss HÁ et al, USA,1997	CA/CO	2,202/2,009	Raça, local de estudo, história familiar de câncer de mama, biópsia de lesões mamárias, idade da menarca, menopausa e escolaridade	Idade amamentação		
				<20 anos	1,00	
				20-24	0,96	07-1,2
				30-34	0,91	0,7-1,2
				>=35	0,93	0,7-1,2
13- Furberg H et al, USA, 1998	CA/CO	751/742	Idade, paridade, idade da menarca, índice de massa corporal, escolaridade e história de câncer de mama.	Sim/não	0,7	0,5-0,8
				1-3 meses	0,7	0,5-0,9
				4-12	0,6	0,4-0,9
				>=13 meses	0,8	0,5-1,1
14- Contreras OP et al, Colombia, 1999	CA/CO	171/171	Idade da menarca, menopausa, paridade escolaridade, história familiar de câncer de mama e lesões benignas na mama.	61 meses	0,03	0,02-0,5
				25-60	0,05	0,00-0,7
				1-24	0,01	0,01-1,0
				0	1,0	---

Bibliografia

- 1 Boring CC, Squires TS, Tong T and Montgomery S. Cancer statistics. *Ca-Cancer Journal Clinical* Cancer 1994; 44: 7-26.
- 2 Kelsey JL, Pamela L, Ross H. Magnitude of the proplem and descriptive Epidemiology. *Epidemiologic Reviews* 1993: 7-16.
- 3 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.
- 4 Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, et al. Cancer incidence in five continents. *International Agency for Research on Cancer* 1992. vol 6.
- 5 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.
- 6 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.
- 7 La Vecchia C, et al. Cancer mortality in Italy: An Overview of age-specific and age stantardized trends from 1955 -1984 *Tumori* 1990: 76-87.
- 8 Ministério da Saúde, 1995. Mortalidade Brasil: (<ftp://fns.ms.gov.br>).
- 9 Barros SCA. Contraceptivos orais e câncer de mama. *Revista de ginecologia e obstetrícia* 1992: 201-7.
- 10 Mello N. Experiência com gestodene monofásico na América Latina *Gynecology endocrinology* 1993: 5-12.
- 11 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.
- 12 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.
- 13 Charlotte P, Skegg DCG, Speakrs GF and Kaldor JM. Oral contraceptives and breast cancer: a national study. *British Medical Journal* 1986: 723-6.
- 14 UK National Case-Control Study Group. Oral contraceptive use and breast cancer Risk in young women. *The Lancet* 1989: 973-82.
- 15 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.

-
- 16 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 Epidemiology* 1989; 129: 269-80.
- 17 Bustan MN, Coker L A, Addy CA, Macera AC, Greene F. and Sampoerno D. Oral contraceptive use and breast cancer in Indonesia. *Contraception* 1993; 47: 241-9.
- 18 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.
- 19 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.
- 20 Ewertz M. Oral contraceptives and breast cancer risk in Denmark. *European Journal of Cancer* 1992: 1176-81.
- 21 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.
- 22 Brinton AL, Daling RJ. and Jonathan L M. Oral Contraceptive and breast cancer risk among young women. *Journal National Cancer Institute* 1995: 827-35.
- 23 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.
- 24 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.
- 25 Thomas BD. Oral contraceptives and breast cancer review of Epidemiologic literature. *Contraception* 1991; 43: 597-641.
- 26 Stadel VB, Rubin LG. Schelesslman, Korper M, Yu W. and Wingo AP. Oral contraceptives and breast cancer in young women. *The Lancet* 1985; 2: 970-3.
- 27 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.
- 28 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.
- 29 Charlotte P, Skegg DCG, Spears GFS. Oral contraceptives and risk of breast cancer. *International Journal of Cancer* 1990; 46: 366-73.

-
- 30 The WHO Collaborative Study. Breast cancer and combined oral contraceptives: result from a multinational study. *British Journal of Cancer* 1990; 61: 110-19.
- 31 Rookus AM, Leeuwen VF. Oral contraceptives and breast cancer in women aged 20-54 years. *The Lancet* 1994; 344: 844-51.
- 32 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.
- 33 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.
- 34 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.
- 35 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.
- 36 Barros FC, Victora CG, Vaughan JP. Breastfeeding and Socioeconomic status in Southern Brazil. *Acta pediatrica Scandinavian* 1986; 75: 558-62.
- 37 Byers T, Graham S, Rzepka T, Marshall J et al. Lactation and breast cancer. *American Journal of Epidemiology* 1985; 121: 664-74.
- 38 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.
- 39 London J S, et al. Lactation and risk of breast cancer in cohort of US women. *American Journal of Epidemiology* 1990; 132: 17-26.
- 40 Who Collaborative Study of Neoplasmas And Steroid Contraceptions. breast cancer and prolonged lactation. *International Journal of Epidemiology* 1993; 22: 619-26.
- 41 Freudenheim LJ, Marshall RJ, Graham S et al. Exposure to Breastmilk in infancy and risk of breast cancer. *Epidemiology* 1994; 5: 324-31.
- 42 UK National Case-Control Study Group Breastfeeding and risk of breast cancer in young women. *British Medicine of Journal* 1993: 17-19.
- 43 Brinton AL Potischman AN, Swanson CA et al. Breastfeeding and breast cancer risk. *Cancer Cases and Control* 1995; 6: 199-208.

-
- 44 Secreto G. Fisiologia della Mammella. Manuale de Senologia, Milano: Masson, 1994:1-6.
- 45 Haagensen CD. Fisiologia de la glandula mamaria. Enfermedades de la mama. Buenos Aires: Panamericana, 1987:63-74.
- 46 Kase GN. Ciclos menstruais. Ginecologia clínica, Brasil: Editora Guanabara, 1983;102-110.
- 47 Gonzalez TF. Fisiologia de la glandula mamária.Tratado de câncer de mama, Espanha: Salvat, 1986: 406-10.
- 48 Barros SCA. Contraceptivos orais e câncer de mama. Câncer de mama para ginecologistas, Brasil: RevinteR: 1994; 3:5-10.
- 49 Fentiman I. Causas de câncer de mama. Diagnóstico e tratamento do câncer inicial da mama. Brasil: Artes Médicas,1993:1-13.
- 50 Korenman SG. Estrogen window hypothesis of ethiology of breast cancer. The Lancet 1980; 700-1.
- 51 Russo J. and Russo HI. The etiopathogenesis of breast cancer prevention. Cancer Letters 1995: 81-9.
- 52 Peto KSE. Breast cancer and breastfeeding: Five cases, Journal .Human of Lactation. 1995: 205-9.
- 53 Lipworth L, Bailey RL, Trichopoulos D History of breast-feeding in relation to breast cancer risk: a review of the epidemiologic literaure. J Natl Cancer Inst 2000;92:302-12.
- 54 Osborne C.K, Hamilton B. et al. Epidermal growth factor stimulation of human breast cancer cells in culture. Cancer res. 1980; 40: 2361-66
- 55 Visscher WD, Walls LT and Crissman DJ. Evaluation of Cromosome Aneuploidy in tissue Scctions of preinvasive breast cancer using interphase cytogenetics. Cancer, 1996; 77: 315-20.
- 56 Fentiman I. Diagnóstico e tratamento do câncer inicial da mama, Brasil: Artes Médicas,1993:1-13
- 57 Hans H. Contraceptivos orais. Tratado de ginecologia, Brasil: Roca, 1990; 1:426-9.
- 58 William CA. Oral contraception. Clínicas Obstétricas e Genecológicas 1979: 3-10.
- 59 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.
- 60 Philip JD and Creasman WT. Clinical Gynecological Oncology. Washington: The C.V Mosby Company, 1989:162.
- 61 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.
- 62 Bonnar J. Coagulation effects of oral contraception. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1987; 157: 1042-5.

-
- 63 Gaspard JU. Metabolic effects of oral contraception. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1987; 157: 1029-41.
- 64 Kay RC. Oral contraception to Royal College Of General Practitioners. Clinical of Obstetrics and Gynecology 1984: 813-20.
- 65 Goldzieher WJ. Hormonal contraception: Benefits versus risks. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1987; 157: 1023-8.
- 66 Herbst L A. and Berek S J. Impact of contraception on gynecologic cancers. American Journal of Obstetrics and Gynecology 1993: 1980-5.
- 67 Cousens S, Balthazar J. Selection of Controls, Case-Controls Studies. Theory and Practice with special reference to developing Countries 1995: 34-44.
- 68 SPSS for Windows, Statical package for the social sciences. Chicago: SPSS Inc. 1986.
- 69 Epi Info Versão 6.02. A Word processing, dabase, and statistics system for epidemiology on microcomputers. World Health Oranization, Genebra, Suiça.
- 70 Breslow NE, Day NE. Statistical Methods in Cancer Resarch. Volulme 1- The Analysis of Case - Control Studies. International agency for Research on Cancer. Lyon France, 1980; 84-119.
- 71 Schelesselman JJ, Stolley DP. Planning and conducting a Study. Case -Control Studies 1982; 68-103.
- 72 Cohen J. A coefficient of agreement for nominal Scales. Educational Psychology Meas. 1960; 20:37-46.
- 73 Landes JR. and Kach GG.The measurement of observer agreement for categorical data. Biometrics.1977; 33:159-74.
- 74 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.

-
- 75 Michels BK, Willet WC, Rosner AB et al. Prospective assesmente of breastfeeding and breast cancer incidence among 89 887 women. *The Lancet* 1996: 431-6.
- 76 Hardy EE, Pinotti JA, Osís JMD e Faúndes A. Variáveis reprodutivas para câncer de mama: Estudo de caso-controlado desenvolvido no Brasil. *Boletim of Sanita Panamerican* 1993;115:93-102.
- 77 Stuver OS, Hsieh CC, Bertone E and Trichopoulos D. The association between lactation and breast cancer in na international cas-control estudy: A re-analysis by menopausal status. *International Journal of Cancer* 1997;71:166-69.
- 78 Weiss HA, Potischman NA, Brinton AL. et al. Prenatal and perinatal risk factors for breast cancer in young women. *Epidemiology* 1997;8:181-87.
- 79 Ernstoff TL, Egan KM, Newcomb AO, et al, Exposure to breast milk in infancy and adult breast cancer risk. *Journal National Cancer Institute* 1998;90:921-4.
- 80 Contreras OP, Pierre B, Ponce LE, Villamil RJ and Valencia PV. Factores de riesgo reproductivo asociados al cáncer mamario, en mujeres colombianas. *Revista de Saúde Pública* 1999;33:237-45.
- 81 Furberg H, Newman B, Moorma P and Milikan R. Lactation and breast cancer risk. *Int.J Epidemiol.* 1999;28:396-402.