

Contraceptivos orais e câncer de mama: estudo de casos e controles*

Oral contraceptive and breast cancer: a case-control study

Sérgio Tessaro^{a,**}, Jorge U Béria^{**}, Elaine Tomasi^{**} e Aluísio JD Barros^{**}

^aDepartamento Materno-Infantil da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS, Brasil

Descritores

Neoplasias mamárias, epidemiologia.[#]
Anticoncepcionais orais, efeitos adversos.[#] Estudo de casos e controles.

Resumo

Objetivo

Investigar a associação entre uso de contraceptivos orais (CO) e câncer de mama.

Métodos

Identificaram-se 250 casos incidentes de câncer de mama, com 20 a 60 anos de idade, a partir de laboratórios de patologia, e 1.020 controles-hospitalares e de vizinhança. Os controles foram pareados aos casos por idade. A análise ajustada foi realizada por regressão logística condicional para estimar as razões de *odds* (RO).

Resultados

Não se encontrou associação entre uso de contraceptivos orais e câncer de mama (RO=1,1; IC 95% 0,7-1,6 para controles hospitalares e RO=0,9; IC 95% 0,6-1,6 para controles de vizinhança) e nem para diferentes tempos de uso ou idades de início. Ao separar os casos por idade de diagnóstico do câncer de mama e tempo de uso dos CO, verificou-se que mulheres com mais de 45 anos, que haviam utilizado contraceptivos por cinco anos ou mais, tiveram RO de 1,6 (IC 95% 0,9-3,0) entre controles-hospitalares e de 1,3 (IC 95% 0,7-2,6) entre controles de vizinhança. Para aumentar o poder do estudo, realizou-se análise com os 250 casos e os 1.020 controles, resultando uma RO de 1,6 (IC 95% 1,0-2,4) sem significância estatística.

Conclusões

Não foi encontrada associação entre uso de CO e câncer de mama em geral, assim como entre faixas etárias e tempo de uso do CO. Ao analisar todos os casos e controles conjuntamente, evidenciou-se um risco aumentado no subgrupo de mulheres usuárias por mais de cinco anos e com idade superior a 45 anos, porém não houve significância estatística, embora ela estivesse muito próxima ($p=0,05$).

Keywords

Breast neoplasms, epidemiology.[#]
Contraceptives oral, adverse effects.[#]
Case and control study.

Abstract

Objective

To investigate the association between breast cancer and the duration of use of oral contraceptives (OC), and age it started to be used in a population of Pelotas, Southern Brazil.

Methods

There were identified 250 incident cases of breast cancer in patients aged 20 to 60 years from records of pathology laboratories and there were enrolled 1,020 controls drawn from hospital and neighbourhood population. For 90 cases identified in Pelotas, 270 hospital controls and 270 neighbourhood controls were selected, for

another 78 cases in Pelotas, 234 controls were selected, and for 82 cases from other municipalities, 246 hospital controls were selected. Controls were matched by age. Adjusted analysis was performed using conditional logistic regression.

Results

No association between oral contraceptive use and breast cancer was found (OR=1.1; CI95% 0.7–1.6 for hospital controls, and OR=0.9; CI95% 0.6–1.6 for neighbourhood controls) neither for different duration of use or starting age. To increase the test power, 250 cases and all 1020 controls were analyzed together, and an odds ratio of 1.6 (CI95% 1.0–2.4) was found for women older than 45 years of age who had been using oral contraceptives for five years or more.

Conclusions

No evidence was found of a general association between oral contraceptive use and breast cancer. When analyzing the whole data set, with all neighbourhood and hospital controls together, for women older than 45 years of age who had been using oral contraceptives for more than 5 years, it was found an increased risk almost statistically significant ($p=0.05$).

INTRODUÇÃO

Estima-se, para o ano 2000, mais de um milhão de casos novos de câncer de mama e 500.000 óbitos no mundo devido a essa doença.² No Brasil, segundo o Ministério da Saúde,¹¹ a estimativa para 2000 é de 28.340 novos casos e uma taxa de mortalidade de 9,78 por 100.000 mulheres. O câncer de mama é mais comum em mulheres na faixa de 45 a 65 anos, sendo que pouco menos de 5% dos casos ocorrem em mulheres abaixo de 30 anos; a curva de incidência tem dois picos: aos 50 e aos 70 anos.²

Na América Latina, no início dos anos 90, 75% das mulheres com menos de 29 anos de idade eram usuárias de contraceptivos orais (CO) e respondiam por 43,8% dos métodos de contracepção.¹

Existem inúmeros estudos na literatura com resultados diversos em relação ao uso de contraceptivos orais e o câncer de mama. Muitos estudos apresentam associação positiva (as mulheres expostas aos CO têm mais chance de câncer de mama em relação às não expostas) quando se leva em conta a idade. Por exemplo, mulheres na faixa de 35-45 anos, no momento do diagnóstico, apresentam um risco maior.^{4,10,12,13} Em geral, muitos estudos com controles-hospitalares têm mostrado associação positiva quando relacionam o uso de CO e o câncer de mama,^{5,15} e outros de base populacional mostraram não existir associação positiva.^{3,7,10,14}

Na revisão da literatura, foram encontrados apenas dois estudos que utilizaram mais de um tipo de controle, ambos não registrando associação positiva entre o uso dos CO e o câncer de mama.^{8,9}

A metanálise realizada pelo Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (CGHFBC,⁴ 1996)

mostra, na análise por estudo, resultados diferentes entre estudos de casos e controles com controles-hospitalares e de base populacional, em que os valores maiores estão nos hospitalares. Entretanto, na análise conjunta, somente as usuárias recentes de CO apresentaram risco de 24% para câncer de mama.

Portanto, observando-se na literatura resultados diferentes em estudos com controles-hospitalares e com controles de base populacional, decidiu-se investigar os controles-hospitalares e de vizinhança e sua relação entre uso de contraceptivos orais e câncer de mama em mulheres do Rio Grande do Sul.

MÉTODOS

As mulheres incluídas no presente estudo eram da faixa de 20 a 60 anos e residentes nas zonas urbana e rural dos municípios que compõem a zona Sul do Rio Grande do Sul. Os casos com mais de 60 anos foram excluídos devido ao pequeno tempo de exposição e ao viés de memória.

O tamanho da amostra foi calculado pelos seguintes parâmetros: significância de 5% (bi-caudal); e poder de 80% para detectar um risco relativo de 1,8, supondo uma prevalência de exposição a contraceptivos orais de 29% na população feminina, contemplando 10% para perdas e recusas e 15% para controle de fatores de confusão. O total da amostra foi constituída de 250 casos e 1.020 controles-hospitalares e de vizinhança, conforme distribuição na Tabela 1.

Os dados foram coletados de março de 1995 a julho de 1998, utilizando-se um questionário padronizado e pré-codificado, aplicado por entrevistadoras, sendo que as entrevistas dos casos e dos controles foram efetuadas pela mesma pessoa. O questionário continha dados de identificação, história reprodutiva, an-

Tabela 1 – Distribuição de casos e controles conforme local de origem.

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

tecedentes pessoais e familiares de patologias mamárias e uso de contraceptivos orais. Para facilitar o recordatório, utilizou-se um catálogo com embalagens dos contraceptivos orais mais comuns.

As principais exposições estudadas foram: uso de contraceptivos orais combinados, tempo de uso, idade do diagnóstico de câncer de mama e tempo de uso dos CO e idade em que foi iniciado o uso. Foram consideradas usuárias de CO as mulheres que os utilizaram pelo menos por 30 dias. Considerou-se casos todas as mulheres com câncer de mama diagnosticado por três centros de anatomia patológica de Pelotas e um de Rio Grande. Três deles utilizaram a classificação de Nottingham e um a de Scarff Bloom & Richardson.

Todos os controles foram emparelhados por idade – mais ou menos cinco anos dos casos correspondentes. Excluíram-se as mulheres hospitalizadas com problemas ginecológicos, gravidez, cálculo biliar, tromboflebitas, doenças cardíacas, doenças renais crônicas e diabetes, devido à possível associação com o uso dos contraceptivos orais. Para identificação dos controles-hospitalares, foram efetuados dois procedimentos: eram excluídas as mulheres com as patologias citadas e, quando estavam disponíveis mais de três controles para um determinado caso, sorteavam-se as alas do hospital e o número do quarto. Para os controles de vizinhança, a entrevistadora, após se contactar com a portadora do câncer de mama, seguia para a direita e ia de casa em casa até encontrar os três controles correspondentes à faixa etária do caso.

Os diagnósticos que motivaram as hospitalizações dos 516 controles, em ordem decrescente, foram: 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%).

Realizou-se a edição dos dados pela distribuições de frequência das variáveis, e calcularam-se as proporções das exposições entre os casos e controles. Foram obtidas as respectivas razões de *odds* (RO), seus intervalos de confiança de 95% e teste de signifi-

ficância. Para essas duas abordagens, foi utilizado o programa estatístico SPSS 6.0 for Windows. De acordo com as associações encontradas, testou-se a interação entre os fatores de risco. Pela técnica de regressão logística condicional (o estudo foi delineado com emparelhamento dos casos e controles pela idade), de acordo com o procedimento de Breslow & Day, foram obtidos os valores brutos e ajustados.

Com o intuito de verificar a qualidade dos dados coletados, cerca de 5% das entrevistas – selecionadas sistematicamente – foram refeitas pelo investigador principal e pelos supervisores. Verificava-se a qualidade dos dados, assim, como o processo de seleção dos controles. Para verificar a concordância dos dados, utilizou-se o teste de Kappa. Foram testadas as variáveis método contraceptivo e história de biópsia por lesão benigna na mama, com índice de concordância de 0,83 e 0,82, respectivamente.

RESULTADOS

Registraram-se, entre os casos, duas recusas e seis perdas e, entre os controles, 32 recusas (3,1%). Foram identificadas e excluídas 132 mulheres com câncer de mama com idade acima de 60 anos.

A média de idade, tanto dos casos quanto dos controles, foi de 47 anos (desvio-padrão (dp) = 6,5), e entre os casos observou-se a seguinte distribuição: 9,3% com idade ≤ 35 anos, 30,8% de 36 a 45 anos e 59,9% acima de 45 anos. A idade dos controles ficou assim distribuída: 10,5% ≤ 35 anos, 32,9% de 36 a 45 anos e 56,5% acima de 45 anos.

A Tabela 2 mostra a distribuição das variáveis potencialmente confundidoras entre casos e controles. De modo geral, as maiores diferenças foram observadas em relação à lesão benigna nas mamas e aos antecedentes familiares. Os casos realizaram o dobro de biópsias por lesão benigna do que os controles (10,5% e 5,4%) e tinham três vezes mais história familiar de câncer de mama do que os controles: 24% e 10%, respectivamente. Para as mulheres com quatro filhos ou mais, observou-se associação negativa para o câncer de mama, ou seja, uma redução de 70% na chance de câncer de mama, se comparadas com as mulheres nulíparas, com RO de 0,3 (IC 95% 0,2-0,6).

Quando os dados da Tabela 2 são observados conforme o tipo de controle, algumas diferenças devem ser ressaltadas. Entre ambos os controles utilizados, as variáveis número de filhos, doenças benignas de mama e história familiar de câncer de mama associaram-se positivamente com o câncer

Tabela 2 - Razões de *odds* ajustadas para os potenciais fatores de confusão dos casos de câncer de mama e os controles hospitalares e de vizinhança. Zona Sul, RS, 1995-98.

Fatores	Casos n=172		Controles hospitalares n=516		Casos n=168		Controles vizinhança n=504	
	n	n	RO	IC 95%	n	n	RO	IC 95%
Anos de escolaridade				p*=0,03				p*=0,22
0	25	117	1,0	—	24	52	1,0	—
1-7	86	290	1,3	(0,7-2,3)	71	264	0,8	(0,4-1,5)
≥8	61	109	2,3	(1,1-4,6)	73	188	1,0	(0,6-1,8)
Estado civil				p=0,47				p=0,02
Casada	130	434	1,0	—	130	454	1,0	—
Solteira	42	82	1,2	(0,7-1,9)	38	50	2,4	(1,4-4,6)
Idade do primeiro filho(anos)**				p*=0,52				p*=0,51
≤30	121	440	1,0	—	126	91,3	1,0	—
≥31	15	34	1,4	(0,7-2,8)	12	8,6	1,3	(0,6-2,6)
Número de filhos				p*<0,00				p*=0,51
Nenhum	36	42	1,0	—	30	56	1,0	—
1	29	70	0,5	(0,2-0,9)	27	75	0,8	(0,4-1,6)
2	36	125	0,3	(0,1-0,6)	38	132	0,6	(0,3-1,4)
3	35	93	0,4	(0,2-0,8)	36	98	0,8	(0,4-1,9)
4 ou mais	36	186	0,3	(0,2-0,6)	37	143	0,5	(0,2-1,0)
Doença benigna nas mamas				p=0,03				p=0,00
Não	154	488	1,0	—	152	482	1,0	—
Sim	18	28	2,3	(1,0-4,2)	16	22	2,8	(1,3-5,9)
História familiar de câncer de mama				p<0,001				p=0,04
Não	131	465	1,0	—	124	431	1,0	—
Sim	41	51	3,1	(1,9-5,1)	44	73	2,0	(1,3-3,3)
Idade da menopausa (anos)				p*=0,32				p*=0,07
Pré	83	252	1,0	—	68	281	1,0	—
<45	27	121	0,7	(0,4-1,3)	38	89	2,8	(1,6-5,0)
≥45	62	143	1,4	(0,8-2,5)	62	134	4,3	(2,2-8,0)
Abortos				p=0,52				p=0,43
Nenhum	108	306	1,0	—	105	334	1,0	—
1	34	121	0,8	(0,5-1,3)	30	96	1,1	(0,6-1,8)
2 ou mais	30	89	0,9	(0,6-1,5)	33	74	1,4	(0,8-2,4)
Idade da menarca				p=0,71				p=0,93
<12 anos	71	210	1,0	—	79	226	1,0	—
≥12 anos	101	306	0,9	(0,6-1,3)	89	278	1,0	(0,7-1,5)
Cor da pele				p=0,33				p=0,33
Branca	147	420	1,0	—	141	441	1,0	—
Não branca	25	96	1,2	(0,8-2,0)	27	63	0,8	(0,7-1,3)
Amamentação				p=0,97				p=0,19
Não	56	105	1,0	—	48	94	1,0	—
Sim	116	411	0,5	(0,5-1,4)	120	410	0,6	(0,3-1,2)
Renda familiar (Quartis)				p=0,01				p=0,95
<25%	39	137	1,0	—	46	156	1,0	—
25-50%	39	165	0,9	(0,5-1,5)	33	86	1,2	(0,7-2,0)
51-75%	40	108	1,4	(0,8-2,4)	43	125	1,0	(0,6-1,8)
76-100%	54	106	1,9	(1,1-3,2)	46	137	1,1	(0,6-1,9)

RO: Razões de *odds* ajustadas entre todos os fatores simultaneamente
IC95% Intervalo de confiança
*p-valor para tendência linear

**36 mulheres não tiveram filhos

de mama. Considerando somente os controles-hospitalares, as variáveis com associação significativa foram a escolaridade e a renda familiar. Já entre os controles de vizinhança, observaram-se diferenças estatisticamente significativas para as variáveis estado civil e idade à menopausa.

A Tabela 3 caracteriza o uso de CO, o tempo de uso e a idade de início para as mulheres estudadas. O uso dos contraceptivos orais entre os casos e os controles-hospitalares foi de 73,8% e 72,7%, respectivamente, e entre os casos e controles de vizinhança foi de 75,5% e 77,8%, respectivamente. O tempo médio de uso foi de 9,1 anos (dp=7,7) para os casos e 8,0 anos (dp=7,2) para os controles. Verificou-se que 21,5% dos casos e 28,7% dos controles-hospitalares usaram CO por menos de quatro anos; já entre os casos e controles de vizinhança, o percentual foi de 27,4% e 30,8%, res-

pectivamente. Além disso, 22,1% dos casos e 17,8% dos controles-hospitalares usaram por 12 anos ou mais, e entre os casos e os controles de vizinhança foi de 20,8% e 24,4%, respectivamente. A proporção de mulheres que iniciaram a usar CO antes dos 20 anos foi de 20% entre os casos, de 24% entre os controles-hospitalares e de 29,8% entre os controles de vizinhança.

Não se obteve evidência de associação entre o uso de CO e a ocorrência de câncer de mama, com RO de 1,1 (IC 95% 0,7-1,6), comparando com as não-usuárias. O ajuste para possíveis fatores de confusão não alterou o quadro evidenciado pela análise bruta. Também as mulheres que utilizaram CO por tempo inferior a quatro anos não apresentaram associação significativa, com RO de 0,7 (IC 95% 0,4-1,5) comparadas com controles-hospitalares, e de 0,9 (IC 95% 0,5-1,6) com

Tabela 3 – Razões de *odds* ajustadas para casos de câncer de mama e uso de contraceptivos orais, controles hospitalares e de vizinhança (Zona Sul- RS, 1995-98).

Fatores	Casos n=172		Controles hospitalares n=516				Casos n=168		Controle de vizinhança n=504			
	n	%	n	%	RO	IC 95%	n	%	n	%	RO	IC 95%
Uso de contraceptivos						p=0,9						p=0,7
Não	45	26,2	141	27,3	1,0	—	42	25,0	112	22,2	1,0	—
Sim	127	73,8	375	72,7	1,1	(0,7-1,6)	126	75,5	392	77,8	0,9	(0,6-1,6)
Tempo (anos)						p'=0,3						p'=0,9
Nunca	45	26,2	141	27,3	1,0	—	41	24,4	111	22,0	1,0	—
<4	37	21,5	148	28,7	0,7	(0,4-1,5)	46	27,4	155	30,8	0,9	(0,5-1,6)
4-7	26	15,0	70	13,5	1,2	(0,6-2,3)	21	12,5	49	9,7	1,3	(0,6-2,7)
8-11	26	15,0	65	12,5	1,1	(0,6-1,9)	25	14,9	66	13,1	1,2	(0,6-2,3)
≥12	38	22,1	92	17,8	1,2	(0,7-2,0)	35	20,8	123	24,4	1,0	(0,5-1,8)
Idade de início						p'=0,1						p'=0,9
Nunca	45	26,2	141	27,3	1,0	—	41	24,4	111	22,0	1,0	—
<20	35	20,0	124	24,0	0,8	(0,5-1,5)	42	25,0	150	29,8	0,9	(0,5-1,6)
20-25	42	24,2	139	26,9	0,8	(0,5-1,5)	39	23,2	131	26,0	0,9	(0,5-1,6)
≥26	50	29,1	112	21,7	1,3	(0,8-2,2)	46	27,4	112	22,2	1,2	(0,7-2,1)

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

controles 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 (IC 95% 0,7-2,0) para controles-hospitalares e de 1,0 (IC 95% 0,5-1,8) para os de vizinhança, após o ajuste para possíveis fatores de confusão. Entre as mulheres que iniciaram o uso de CO antes dos 20 anos, a RO foi de 0,8 (IC 95% 0,5-1,5) e 0,9 (IC 95% 0,5-1,6) para controles-hospitalares e de vizinhança, respectivamente. Para quem iniciou o uso após os 26 anos, foi de 1,3 (IC 95% 0,8-2,2) para os controles-hospitalares e de 1,2 (IC 95% 0,7-2,1) para os de vizinhança. Os testes de interação com história de lesão benigna nas mamas, história familiar de câncer de mama e amamentação não apresentaram significância estatística.

Quando se relacionou a idade do diagnóstico do câncer de mama e o tempo de uso com os 172 casos e os 516 controles-hospitalares (Tabela 4), observou-se que nas usuárias com idade inferior a 45 anos não houve associação positiva. Para as mulheres que usaram CO por cinco anos ou mais, a RO foi de 1,4 (IC 95% 0,5-3,9), mas sem significância estatística. Para as mulheres com idade superior a 45 anos, observou-se que as que utilizaram por tempo inferior a cinco anos apresentaram RO de 1,2 (IC 95% 0,6-2,4) e, para as que utilizaram por cinco anos ou mais, encontrou-se uma

razão de *odds* de 1,6 (IC 95% 0,9-3,0), comparadas com aquelas que não utilizaram. Para aumentar o poder do estudo, realizou-se análise com os 250 casos e os 1.020 controles, resultando uma RO de 1,6 (IC 95% 1,0-2,4) sem significância estatística.

Na Tabela 5, ao se relacionar os casos com controles de vizinhança, observou-se, entre as mulheres com menos de 45 anos e que utilizaram CO por tempo inferior a cinco anos, uma RO de 1,1 (IC 95% 0,5-1,5), e, entre as que utilizaram por mais de cinco anos e com idade superior a 45 anos, uma RO 1,3 (IC 95% 0,7-2,6).

DISCUSSÃO

Este estudo não evidenciou associação positiva entre o uso dos contraceptivos orais e o câncer de mama, o que vem ao encontro dos outros dois estudos com diferentes controles. O estudo de Morabia et al,⁹ que usaram dois tipos de controles, encontrou uma RO de 1,0 para os controles-hospitalares e de 0,8 para os controles de vizinhança. Lipworth et al⁸ evidenciaram resultados semelhantes com controles-hospitalares e de visitantes.

Apesar de outros autores também não encontrarem associação positiva entre usuárias comparadas com não-usuárias, como (Rossing et al¹⁴ e Rookus et

Tabela 4 - Razões de *odds* ajustadas para casos de câncer de mama e uso de CO com controles hospitalares conforme idade do diagnóstico (Zona Sul do RS, 1995-98).

	Idade do diagnóstico											
	Casos		<45 anos p=0,81				Casos		≥45 anos p=0,55			
	n	%	Controles n	%	ROA	IC95%	n	%	Controles n	%	ROA	IC 95%
Não usou	8	15,4	29	16,6	1,0	—	37	30,8	114	33,4	1,0	—
<5 anos	17	32,7	67	38,3	0,9	(0,3-2,6)	34	28,3	113	33,1	1,2	(0,6-2,4)
≥5 anos	27	51,9	79	45,1	1,4	(0,5-3,9)	49	40,8	114	33,4	1,6	(0,9-3,0)

ROA- Razão de *odds* ajustada para: idade do primeiro filho, paridade, antecedentes familiares de câncer de mama, amamentação, escolaridade, estado civil e história de biópsia por lesão benigna nas mamas.

Tabela 5 - Razões de *odds* ajustadas para casos de câncer de mama e uso de CO com controles de vizinhança, conforme idade do diagnóstico (Zona Sul do RS, 1995-98).

	Casos		Idade do diagnóstico									
			<45 anos p=0,44				≥45 anos p=0,41					
	n	%	Controles n	%	ROA	IC 95%	Casos n	%	Controles n	%	ROA	IC 95%
Não usou	8	16,7	13	8,6	1,0	—	33	27,5	98	27,8	1,0	—
<5 anos	23	47,9	68	44,7	1,1	(0,5-1,5)	44	36,7	136	38,6	1,0	(0,5-1,9)
≥5 anos	17	35,4	71	46,7	0,9	(0,8-2,3)	43	35,8	118	33,5	1,3	(0,7-2,6)

p- valor

ROA- Razão de *odds* ajustada para: idade do primeiro filho, paridade, antecedentes familiares de câncer de mama, amamentação, escolaridade, estado civil e história de biópsia por lesão benigna nas mamas.

al¹²) Gomes et al,⁵ em estudo de casos e controles de base hospitalar realizado em Belo Horizonte, MG, mostraram risco relativo de 1,8 entre as usuárias de contraceptivos orais comparadas com as que nunca os utilizaram. A metanálise de 54 estudos realizada pelo CGHFBC⁴ encontrou associação positiva com risco 24% maior entre as mulheres com uso recente de contraceptivos orais.

As variáveis tempo de uso e a idade de início dos CO, comparando com as não-usuárias, não mostraram associação com o câncer de mama em geral tanto com os controles-hospitalares quanto com os de vizinhança. Observaram-se, porém, pequenas variabilidades nas RO, mas sem significância estatística.

Analisando a idade do diagnóstico do câncer e o tempo de uso dos CO, encontraram-se diferenças nas RO entre os dois controles. Entre os hospitalares, as RO foram maiores, principalmente entre as mulheres com mais de 45 anos de idade e utilizando CO por mais de cinco anos. Entre os controles de vizinhança, as RO foram menores, mas também sem significância estatística. Quando se analisaram em conjunto os 250 casos com os 1.020 controles, para aumentar a precisão da estimativa, encontrou-se uma RO de 1,6 (IC 95% 1,0-2,4) entre as usuárias por mais de 5 anos e com idade superior a 45 anos, apresentando significância estatística limítrofe. Esse resultado vem ao encontro dos achados de Rookus & Leeuwen¹² que encontraram um risco duas vezes maior nas usuárias com idades entre 46 e 54 anos que utilizaram CO por mais de 12 anos. O aumento do risco associado aos contraceptivos orais, em mulheres com mais de 45 anos, não tem sido consistente, mas é demonstrado em alguns estudos de casos e controles, principalmente com controles-hospitalares (La Vecchia et al⁷). Uso de CO no período da perimenopausa poderia aumentar a concentração hormonal acima do que seria esperado durante a perimenopausa natural, quando os ciclos anovulatórios são comuns (Rookus & Leeuwen¹²).

O estudo de Newcomb et al¹⁰ encontrou risco de câncer de mama somente entre as usuárias de CO com

idade inferior a 35 anos. Nas outras faixas etárias, não ficou evidenciada associação ao tempo de uso de CO. Segundo Rosenberg et al,¹³ as mulheres com idades entre 25 e 34 anos que utilizaram contraceptivos por menos de um ano apresentaram risco relativo de 1,7. Entretanto, o estudo realizado pela OMS encontrou risco relativo de 1,5 com significância estatística limítrofe. O presente estudo não evidenciou associação nessa faixa etária.

Entre as limitações do presente estudo, salienta-se o viés de memória, pois o uso de contraceptivos orais ocorre, na maioria das vezes, em um período distante do surgimento do câncer de mama. As mulheres com câncer de mama tendem a recordar mais os fatos relacionados à doença, podendo superestimar a referência ao uso de contraceptivos orais, o que poderia levar a um aumento da estimativa da medida de efeito.

Como aspectos positivos, cabe destacar a reduzida proporção de perdas e recusas, a alta concordância dos dados obtidos pelo teste de Kappa para o controle de qualidade e as proporções similares de usuárias de CO entre os controles-hospitalares e os controles de vizinhança. Essas características atestam o rigor metodológico na seleção dos sujeitos, na aferição dos eventos e na comparabilidade entre os grupos. O uso de controles-hospitalares e de vizinhança, apesar de não muito freqüente na literatura, seria o mais indicado quando se pretende reforçar os resultados obtidos e diminuir o viés de seleção, o mais preocupante em estudos de casos e controles. Entretanto, o presente estudo mostrou que os controles-hospitalares, quando bem selecionados, são tão confiáveis quanto os de vizinhança, tornando mais fácil a logística e diminuindo os custos do trabalho.

Não foi evidenciada associação entre câncer de mama e uso de contraceptivos orais. Somente observaram-se valores de razões *odds* com pequenas diferenças entre controles-hospitalares e de vizinhança quando a análise foi por idade do diagnóstico do câncer de mama e o tempo de uso dos contraceptivos, mas sem apresentar significância

estatística. Ao analisar todos os casos e controles conjuntamente, evidenciou-se um risco aumentado no subgrupo de mulheres usuárias por mais de cinco anos e com idade superior a 45 anos, porém não houve significância estatística, embora esta estivesse muito próxima.

REFERÊNCIAS

1. Barros SCA. Anticoncepcionais orais e câncer de mama. *Rev Ginecol Obstet* 1992;3:201-7.
2. Boring CC, Squires TS, Tong T, Montgomery S. Cancer statistics 1994. *CA Cancer J Clin* 1994;44:7-26.
3. Brinton LA, Gammon MD, Malone KE, Schoenberg JB, Daling JR, Coates RJ. Modification of oral contraceptive relationships on breast cancer risk by selected factors among young women. *Contraception* 1997;55:197-203.
4. Collaborative Group on Hormonal Factors in 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. *Lancet* 1996;347:1713-27.
5. Gomes ALRR, Guimarães MDC, Gomes CC, Chaves IG, Gobbi H, Camargo AF. A Case-control study of risk factors for breast cancer in Brasil, 1978-1987. *Int J Epidemiol* 1995;24:292-9.
6. Harris RJ, Lippman EM, Veronesi U, Willet W. Review articles in breast cancer. *N Engl J Med* 1992;327:319-28.
7. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Talamini R, Amadori D, Feliberti R, et al. Oral contraceptives and breast cancer: a cooperative Italian study. *Int J Cancer* 1995;60:163-7.
8. 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. *Int J Cancer* 1995;62:548-51.
9. Morabia ASM, Stewart W, Schuman L, Thomas DB. Consistent lack of association between breast cancer and oral contraceptives using either hospital or neighborhood controls. *Prev Med* 1993;22:178-86.
10. Newcomb PA, Longnecker MP, Storer BE, Mittendorf R, Baron J, Clapp RW, et al. Recent oral contraceptive use and risk of breast cancer (United States). *Cancer Causes Control* 1996;7:525-32.
11. Ministério da Saúde. *Estimativa de incidência e mortalidade por câncer no Brasil*. Rio de Janeiro: INCA; 2000 p. 28-57.
12. Rookus MA, Leeuwen FE van. Oral contraceptives and breast cancer in women aged 20-54 years. *Lancet* 1994;344:844-51.
13. Rosenberg L, Palmer JR, Rao S, Zauber AG, Strom BL, Warshauer ME, et al. Case-control study of oral contraceptive use and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 1996;143:25-37.
14. Rossing MA, Stanford JL, Weiss NS, Habel LA. Oral contraceptive use and risk of breast cancer in middle-aged women. *Am J Epidemiol* 1996;144:161-4.
15. World Health Organization. Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Breast cancer and combined oral contraceptives: results from a multinational study. *Br J Cancer* 1990;61:110-9.

AGRADECIMENTOS

Aos entrevistadores e supervisores, pela realização do trabalho de campo; ao professor Cesar Gomes Victora da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas, RS, pelas sugestões no decorrer do estudo.