

VARIÁVEIS REPRODUTIVAS E RISCO PARA DOENÇAS BENIGNAS DE MAMA. ESTUDO CASO-CONTROLE*

Ellen E. Hardy**
José A. Pinotti***
Maria J. D. Osis****
Anibal Faúndes**

HARDY, E. E. et al. Variáveis reprodutivas e risco para doenças benignas de mama. Estudo caso-controle. Rev. Saúde públ., S. Paulo, 24: 387-93, 1990.

RESUMO: Foram estudadas 257 mulheres com diagnóstico de doença benigna de mama (DBM), atestado por anatomopatológico ou citologia, e um controle para cada uma delas. Foram apresentados resultados das possíveis relações entre variáveis reprodutivas e o risco para DBM. Os casos e controles foram comparados levando em conta a idade na menarca e na menopausa, o número de gravidezes, de meses em que amamentaram e de ciclos menstruais ovulatórios, e os antecedentes familiares de câncer de mama. Mostraram influência significativa, em relação às DBM, a nuliparidade, aumentando o risco enquanto a idade de 30 ou mais anos no primeiro parto o reduziu; o número de ciclos ovulatórios, que foi significativamente maior para os casos, e a média de meses de uso de pílula, menor entre as mulheres com DBM. O uso de contraceptivos orais apresentou um efeito protetor apenas quando a duração total do uso foi maior que dois anos. Os resultados não se revelaram novos ou diferentes se comparados com outros estudos, mas confirmam a relativa concordância entre os fatores de risco para DBM e para câncer de mama, ainda que as relações entre esses fatores e as DBM não sejam tão claras como o são para o câncer, e existam também algumas discrepâncias.

DESCRITORES: Doenças mamárias, epidemiologia. Fatores de risco.

INTRODUÇÃO

Os conhecimentos sobre a patogenia da doença maligna de mama têm aumentado e despertado questões acerca de suas possíveis relações com as doenças benignas desse órgão⁵. Neste sentido têm sido feitas tentativas de relacionar as doenças benignas de mama (DBM) com as características reprodutivas já estabelecidas como fatores de risco para o câncer mamário. Isto tem sido feito com base na hipótese de que a presença das DBM incrementaria o risco para o câncer, o que poderia sugerir que ambas as doenças tivessem a mesma etiologia⁷.

Entretanto, os fatores menstruais e reprodutivos considerados, como a nuliparidade, número de gravidezes, idade no primeiro parto, história de amamentação, idade na menarca e na menopausa

e menopausa artificial, não têm apontado diferenças significativas entre pacientes com DBM e controles, ou então apresentam achados discrepantes nos diferentes estudos^{10,12,17}. Desta forma, não se têm conseguido evidências para confirmar a hipótese de que o perfil epidemiológico das mulheres com DBM seria semelhante ao daquelas com câncer.

Segundo Ernster⁷, uma das causas dessas inconsistências entre os diversos estudos poderia ser a diferença na metodologia utilizada, na definição dos grupos controle, nos critérios de emparelhamento e nos métodos de coleta de dados. Esse mesmo autor apresenta ainda uma outra explicação, que seria o fato de não se considerar na análise o tipo histológico específico das DBM. Entretanto, revisando sete estudos caso-controle^{6,8,10,11,12,15,17} rea-

* Trabalho desenvolvido no Centro de Pesquisas e Controle das Doenças Materno-Infantis de Campinas (CEMI-CAMP), parcialmente financiado pela "The Rockefeller Foundation": GA-PS-7912; GA-PS-8330; GA-PS-8501; GA-PS-8605; GA-PS-8705.

** Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP). Departamento de Pesquisas Médico-Sociais, Centro de Pesquisas e Controle das Doenças Materno-Infantis de Campinas (CEMICAMP). Cidade Universitária Zeferino Vaz — Caixa Postal 6181 — 13081 — Campinas, SP — Brasil.

*** Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo — Av. Dr. Arnaldo, 455 — 01246 — São Paulo, SP — Brasil.

**** Centro de Pesquisas e Controle das Doenças Materno-Infantis de Campinas (CEMICAMP) — Caixa Postal 6181 — 13081 — Campinas, SP — Brasil.

lizados entre 1972 e 1978, Ernster⁷ constatou que a nuliparidade, a baixa paridade, a idade mais avançada no primeiro parto e a menopausa tardia pareciam ser mais freqüentes entre as mulheres portadoras de DBM do que em seus controles. Porém, esses achados não se mostraram consistentes nos diferentes estudos. Já a amamentação, a menarca precoce e a presença de antecedentes familiares de câncer de mama não se apresentaram associados ao risco para doenças benignas.

Parazzini e col.¹⁴, em estudo realizado na Itália, constataram um risco relativo para DBM significativamente maior entre as mulheres nulíparas e as que tinham tido o primeiro parto mais tardiamente. De um modo geral, esses pesquisadores concluíram que seus dados fortaleciam o parecer de que as doenças benignas e malignas de mama compartilham alguns fatores etiológicos.

O uso de contraceptivos orais também tem sido freqüentemente estudado quanto a suas possíveis relações com o risco para DBM. Em seu conjunto, os estudos acerca desse assunto apontam que o uso de pílula protegeria contra essas doenças⁷. Brinton⁴, por exemplo, encontrou que as usuárias de pílula, sobretudo aquelas que a vinham usando por longo tempo, apresentavam menor risco para DBM, enquanto entre as mulheres que tinham usado no passado não se verificava nenhuma redução do risco relativo. Os resultados obtidos por Ory e col.¹³ também sugerem que os contraceptivos orais podem proteger das doenças benignas de mama, desde que o uso seja contínuo por dois ou mais anos. Parazzini e col.¹⁴ encontraram uma pequena redução no risco para DBM entre as mulheres que vinham usando contraceptivos orais no ano que antecedeu a entrevista, e entre aquelas que já os tinham utilizado por mais de três anos. Kelsey e col.¹¹ verificou que o tempo total de uso de pílula foi maior entre os controles, sendo significativa a diferença quando se tratou de uso por mais de quatro anos.

O presente trabalho refere-se a um estudo caso-controle realizado em Campinas, Estado de São Paulo. Foram pesquisados possíveis fatores de risco para doenças benignas de mama, cuja identificação permitirá acompanhar com o cuidado necessário as mulheres que os apresentem, bem como detectar precocemente a doença. Para tanto, foi pesquisado um conjunto de variáveis reprodutivas, anteriormente analisadas quanto ao risco para câncer de mama⁹.

MATERIAL E MÉTODO

As mulheres estudadas foram selecionadas de um hospital de clínicas e de uma clínica particular, de Campinas, Estado de São Paulo.

Os casos foram mulheres com doença benigna de mama diagnosticada pela primeira vez entre outubro de 1979 e agosto de 1984, através de anato-

mopatológico ou citologia. Foram definidas como doenças benignas de mama as seguintes patologias da glândula mamária: displasia, fibroadenoma, doença cística (cisto), papiloma e ectasia ductal. Os controles foram mulheres com diagnóstico de mamas sadias.

Foram estudadas 257 mulheres com doença benigna de mama e um controle para cada uma delas. Embora tenha sido selecionado um número bem maior de casos, este foi sendo reduzido por problemas como falecimento, recusas à entrevista e mulheres não encontradas nos endereços obtidos.

Quase a totalidade das mulheres foram entrevistadas em sua residência, por pessoal devidamente treinado que não sabia quando se tratava de um caso ou de um controle. Foi utilizado um questionário estruturado e pré-testado, sendo obtidas, além de outros dados, informações detalhadas sobre a história gestacional, menstrual e de aleitamento materno.

Para emparelhar casos e controles foram usados os seguintes critérios: terem consultado no mesmo local; existir no máximo uma diferença de dois anos de idade entre eles nas respectivas datas do diagnóstico de mama; o diagnóstico de mamas normais do controle deveria ser do mesmo ano, ou posterior, ao de DBM do caso que ele acompanhava. Na análise estatística foi mantido o emparelhamento.

Um dos fatores de risco considerados foi o número de ciclos menstruais ovulatórios que cada mulher havia tido no período estudado. Para isto foi definido como tendo ovulação o mês durante o qual a mulher disse ter menstruado e não ter usado contraceptivos hormonais, e o primeiro mês de cada gravidez. O mês logo após um parto não foi considerado ovulatório ainda que a mulher tivesse dito que menstruou.

Para evitar diferenças causadas pelo fato de se estudarem períodos de vida de duração desigual foi definida uma data índice: mês e ano em que o caso teve o diagnóstico de DBM. Na análise dos dados somente foram consideradas para os casos as informações até aquela data, e para os controles, até terem completado a idade que o caso tinha na data índice. Por exemplo, se um caso tinha 23 anos e quatro meses por ocasião do diagnóstico, as informações referentes a seu controle foram consideradas até a data em que este completou 23 anos e quatro meses.

Não foram selecionadas as mulheres que apresentaram algumas das características seguintes, por se considerar que poderiam afetar seus ciclos menstruais de maneira que não fosse possível contá-los: ovários policísticos ou micropolicísticos; histerectomia sem ooforectomia bilateral antes da menopausa ou da data índice (o que tivesse acontecido primeiro); esterilidade primária devida a

fatores ovarianos; iatrogenia por medicamentos e/ou patologias endócrinas.

As diferenças entre as médias foram estimadas de acordo com o teste-t, e para determinar a significação estatística das diferenças entre casos e controles usou-se o teste de qui-quadrado¹, considerando-se significativas quando $p < 0,05$. O risco relativo foi estimado segundo procedimento de Mantel e Haenzel¹⁶. Quando o risco foi calculado usando mais de duas categorias para a variável, utilizou-se a estatística descrita por Mantel para determinar a tendência linear dos riscos³.

RESULTADOS

A Tabela 1 mostra que não houve diferença estatisticamente significativa na distribuição dos casos e controles segundo a escolaridade e o estado marital. Quando foram analisadas outras características, só se verificou diferença significativa quanto à nuliparidade: foi maior a percentagem de nulíparas entre os casos (33,9% do que entre os controles 23,3%). As percentagens de mulheres com antecedentes familiares de câncer de mama, das que usaram pílulas e das que não eram menopausadas, não foram muito diferentes nos dois grupos (Tabela 2).

A grande maioria dos casos e controles (86,0 e 89,5% respectivamente) não tinha nenhuma pessoa na família com câncer de mama, e as percentagens de mulheres que tinham uma ou duas parentes com câncer também não foram significativamente diferentes, embora tenham sido maiores entre os casos, conforme a Tabela 3, que também mostra o grau de parentesco das familiares com câncer de mama.

Na Tabela 4 podem ser vistos os valores médios de algumas características reprodutivas das

TABELA 1

Distribuição percentual das mulheres com DBM e seus controles, segundo escolaridade e estado marital.

Características	Casos	Controles
<i>Escolaridade*</i>		
Nenhuma	0,8	0,8
Primeiro grau	53,9	53,3
Segundo grau	20,3	21,5
Superior	24,9	24,4
Total de mulheres	241	246
<i>Estado marital</i>		
Solteira	19,8	12,5
Casada	65,0	72,8
Amasiada	3,5	4,7
Separada	2,7	3,1
Viúva	8,9	7,0
Total de mulheres	257	257

* Faltou informação de 16 casos e 11 controles.

mulheres entrevistadas. Não se observaram diferenças nas idades da menarca, do primeiro parto e da menopausa; no número de gravidezes, de partos e de meses de aleitamento. Só houve diferença estatisticamente significativa na média dos meses

TABELA 2

Distribuição percentual das mulheres segundo algumas características.

Características	Casos	Controles
Nulíparas*	33,9	23,3
Familiares com câncer de mama**	14,1	10,6
Usaram pílulas contraceptivas	36,6	42,0
Não menopausadas	88,7	86,0
Total de mulheres	257	257

* $p < 0,02$.

** Faltou informação de dois casos e dois controles.

TABELA 3

Percentagem das mulheres com DBM e seus controles, segundo número e grau de parentesco das familiares com câncer de mama.

Características	Casos	Controles
<i>Número</i>		
0	86,0	89,5
1	12,1	9,3
2	1,6	1,1
3 ou mais	0,4	-
<i>Parentesco</i>		
Mãe	3,9	1,9
Irmã	1,6	1,2
Filha	-	-
Tia	5,8	4,7
Prima	3,1	2,7
Avó	2,3	1,2
Total de mulheres	257	257

TABELA 4

Valores médios de algumas características das mulheres.

Características	Casos		Controles	
	\bar{X}	EPM	\bar{X}	EPM
Idade na menarca	12,8	0,10	12,6	0,10
Idade no primeiro parto	22,7	0,34	23,3	0,36
Idade na menopausa	50,0	0,97	48,2	0,86
Gravidezes	2,6	0,17	2,9	0,15
Partos	2,2	0,15	2,4	0,14
Meses que amamentaram	28,0	2,86	23,7	3,03
Meses de uso de pílula*	26,1	4,94	41,2	7,09
Ciclos menstruais ovulatórios*	243,6	7,60	233,1	7,05

EPM: Erro padrão da média.

* $p < 0,05$.

TABELA 5

Risco relativo para câncer de mama segundo paridade e idade no primeiro parto.

Variáveis	Casos	Controles	RR	IC 95%
<i>A. Todas as mulheres</i>				
Paridade				
1 ou mais	170	197		
0	87	60	1,68	(1,14-2,47)
<i>B. Só mulheres com parto</i>				
Paridade				
1	24	28		
2-3	90	105	1,00	**
4 ou mais	56	64	1,02	(0,53-1,96)
			Trend*	= 0,006
Idade no primeiro parto				
Até 19	40	37		
20-29	122	139	0,81	(0,49-1,35)
30 ou mais	8	21	0,35	(0,14-0,88)

RR = Risco Relativo.

IC = Intervalo de Confiança.

* = Tendência linear dos riscos.

** x2 (M-H) = 0

de uso de pílula, maior entre os controles, e na média de ciclos ovulatórios, significativamente maior entre os casos.

A nuliparidade esteve significativamente associada ao risco para doenças benignas de mama. As mulheres que nunca engravidaram apresentaram um risco relativo 68% maior do que aquelas que tiveram uma ou mais gravidezes. Quando se analisaram apenas as mulheres com parto não se verificou associação significativa entre as diferentes paridades e o risco relativo (Tabela 5).

A Tabela 5 também mostra que o risco relativo para doenças benignas foi significativamente menor para as mulheres que tinham 30 ou mais anos de idade no primeiro parto, quando comparadas com as que tinham até 19 anos: as que tiveram o primeiro parto com mais idade apresentaram risco relativo 65% menor do que as mais jovens.

Considerando todas as mulheres, independentemente de terem tido filhos ou não, aquelas que amamentaram apresentaram menor risco para DBM do que as que não o fizeram, embora esteja no limite da significação estatística. Quando se considerou o número de meses de aleitamento, verificou-se um efeito protetor com um a 30 meses, desaparecendo posteriormente. Não houve associação estatisticamente significativa entre a duração do aleitamento e as DBM (Tabela 6).

Na mesma Tabela 6 pode-se ver que, quando se consideraram apenas as mulheres que tinham tido parto, o aleitamento materno perdeu seu aparente

TABELA 6

Risco relativo para doenças benignas de mama segundo as mulheres tenham amamentado ou não e os meses de aleitamento.

Variáveis	Casos	Controles	RR	IC 95%
<i>A. Todas as mulheres</i>				
Amamentaram				
Não	101	80		
Sim	156	177	0,70	(0,70-1,00)
Meses de aleitamento				
0	101	80		
1-30	108	141	0,61	(0,41-0,89)
31-50	21	18	0,92	(0,46-1,85)
51 ou mais	27	18	1,19	(0,61-2,31)
			Trend*	= 0 N.S.
<i>B- Só mulheres com parto</i>				
Amamentaram				
Não	14	20		
Sim	156	177	1,26	(0,62-2,56)
Meses de aleitamento				
0	14	20		
1-30	108	141	1,09	(0,53-2,27)
31-50	21	18	1,67	(0,66-4,24)
51 ou mais	27	18	2,14	(0,87-5,31)
			Trend*	= 5,07 N.S.

RR = Risco Relativo.

IC = Intervalo de Confiança.

*Trend = Tendência linear dos riscos.

TABELA 7

Risco relativo para doenças benignas de mama segundo idade na menarca e na menopausa.

Variáveis	Casos	Controles	RR	IC 95%
<i>Idade na menarca</i>				
Até 12 anos	116	129		
13 ou mais	141	128	1,23	(0,87-1,73)
<i>Idade na menopausa</i>				
Até 50 anos	16	28		
51 ou mais	13	8	2,84	(0,98-8,25)

RR = Risco Relativo.

IC = Intervalo de Confiança.

caráter protetor, o que se confirmou pela análise do número de meses de aleitamento. Mais uma vez, entretanto, não houve relações estatisticamente significativas.

Também a idade na menarca e na menopausa não apresentaram qualquer relação significativa com o risco para doenças benignas de mama (Tabela 7). Quanto ao uso de pílula, as mulheres que nunca haviam usado contraceptivos orais apresentaram maior risco relativo, mas essa relação também não chegou a ser estatisticamente significati-

TABELA 8

Risco relativo para doenças benignas de mama segundo o uso e a duração do uso de pílula.

Variáveis	Casos	Controles	RR	IC 95%
<i>Uso de pílula</i>				
Sim	93	108		
Não	164	149	1,28	(0,90-1,82)
<i>Meses de uso</i>				
0	164	149		
1-24	56	50	1,02	(0,65-1,58)
25 ou mais	37	58	0,58	(0,36-0,92)
			Trend*	= 4,1 N.S.

RR = Risco Relativo.

IC = Intervalo de Confiança.

* Trend = Tendência linear dos riscos.

TABELA 9

Distribuição percentual dos casos e controles segundo número de ciclos menstruais ovulatórios.

Número de ciclos	Casos	Controles
Até 250	49,8	53,7
251-300	12,8	13,6
301-350	14,0	14,0
351-400	13,6	12,1
401-450	7,0	5,8
451 ou mais	2,7	0,8
Total de mulheres	257	257

TABELA 10

Risco relativo para doenças benignas de mama segundo o número de ciclos menstruais ovulatórios.

Ciclos	Casos	Controles	RR	IC 95%
Até 200	103	110		
201-300	58	63	0,98	(0,63-1,54)
301-400	71	67	1,13	(0,74-1,74)
401 ou mais	25	17	1,57	(0,80-3,07)
			Trend*	= 1,4 N. S.

RR = Risco Relativo.

IC = Intervalo de Confiança.

* Trend = Tendência linear dos riscos.

va. Por outro lado, analisando-se os meses de uso de pílula verificou-se que tem efeito protetor o uso por mais de dois anos, já que as mulheres nessa condição apresentaram um risco relativo para DBM significativamente menor do que as que nunca usaram esse tipo de contraceptivo (Tabela 8).

Comparando-se o número de ciclos ovulatórios de casos e controles não se encontrou diferença estatisticamente significativa em sua distribuição (Tabela 9). A Tabela 10, por sua vez, mostra que o

número de ciclos não esteve associado às doenças benignas de mama, uma vez que, embora tenha havido um incremento no risco relativo à medida em que aumentaram os ciclos, ele não chegou a ser significativo.

DISCUSSÃO

Estudos epidemiológicos do tipo caso-controle, como o presente, não são de fácil interpretação pela dificuldade em analisar as múltiplas variáveis que podem estar envolvidas, como também pela variedade de patologias incluídas sob a denominação comum de doenças benignas de mama.

No presente trabalho tentamos eliminar algumas possíveis fontes de confusão, aceitando como controles somente mulheres submetidas a exame mamário e confirmadas como tendo mamas sadias, o que não é o caso na maioria dos estudos. Houve também o cuidado de incluir os dados dos controles apenas até a data em que completavam a idade exata, em anos e meses, que o caso tinha no momento do diagnóstico.

Com todos esses cuidados, o presente estudo permitiu identificar apenas quatro fatores que mostraram influência significativa em relação às DBM: a nuliparidade aumenta o risco enquanto a idade de 30 ou mais anos no primeiro parto o diminui; o número médio de ciclos ovulatórios é significativamente maior entre as pacientes com DBM, e a média de meses de uso de pílula é significativamente menor.

A análise do risco relativo confirmou um efeito protetor do uso de pílula apenas quando a duração total do uso tinha sido maior que dois anos, confirmando os dados de Ory e col.¹³. A mesma análise do risco relativo, feita para diversos intervalos do número de ciclos ovulatórios, não conseguiu identificar aumento significativo no risco. Ainda que as mulheres com 401 ou mais ciclos tiveram um risco para DBM 57% maior do que as com até 200 ciclos ovulatórios, os limites de confiança (0,8 - 3,07) revelaram ausência de significação estatística. A aparente discrepância entre estes resultados e o significativamente maior número de ciclos das mulheres com DBM devem ser interpretados apenas como resultado da perda de poder de discriminação que ocorre por classificar-se a variável, como acontece ao se utilizarem intervalos de número de ciclos ovulatórios.

O aparente efeito protetor do aleitamento, verificado quando consideradas todas as mulheres, desaparece quando a análise limita-se às que tiveram filhos, o que revela que a relação não é real mas sim o resultado do efeito confundidor da influência da nuliparidade na primeira forma de análise. Uma vez que as nulíparas, que mostraram maior risco, não poderiam ter amamentado, a sua

presença no grupo sem aleitamento é o que causa o aparente maior risco dessas mulheres que não amamentaram.

O interesse em apresentar os presentes resultados baseou-se principalmente na ausência de dados brasileiros sobre fatores de risco para DBM, em um momento de bruscas mudanças na conduta reprodutiva das mulheres de nosso país². Os nossos dados não revelam resultados externamente novos ou diferentes, mas têm o mérito de confirmar em nosso meio a relativa concordância entre os fatores de risco para doenças benignas e para o câncer de mama, ainda que as relações entre esses fatores e as DBM não sejam tão claras como o são para o câncer, e existam também algumas discrepâncias⁹.

Destacam-se entre as coincidências o maior risco das nulíparas e a influência do número de ciclos ovulatórios. A discrepância seria o efeito protetor do uso de pílula por dois anos ou mais no caso das DBM, e a ausência dessa associação quanto ao câncer de mama, em que a pílula não parece ter efeito negativo ou positivo. Esse último dado tem

particular importância em um país com tão elevada prevalência de uso de pílula como é o Brasil.

A ausência de associação com os antecedentes familiares de câncer mamário ou com a idade da menarca não chegam a constituir discrepância, já que em nossa casuística de câncer, no mesmo universo, também não encontramos associação entre essas variáveis e o câncer de mama⁹.

Em resumo, podemos concluir que nossos resultados, obtidos a partir de uma amostra de mulheres brasileiras, confirmam os achados da literatura no sentido de identificar um certo grau de associação entre algumas variáveis reprodutivas e as DBM, e também em mostrar uma semelhança entre os fatores que se associam a estas doenças e aqueles ligados aos riscos para o câncer de mama.

AGRADECIMENTOS

A Carlos Mora Rodrigues e Sergio Schneider pela colaboração no processo de computação e análise estatística dos dados.

HARDY, E. E. et al. [Reproductive variables and risk of benign breast diseases. A case-control study]. *Rev. Saúde públ., S. Paulo, 24:387-93, 1990.*

ABSTRACT: The purpose of the study was the identification of risk factors for benign breast diseases (BBD); 257 women with BBD diagnosed through pathological anatomy or cytology and a matched control for each were studied. Subjects were selected at The State University of Campinas Hospital and at a private clinic. To enter the study cases had to have a first diagnosis of BBD between October 1979 and August 1984. The following BBD were considered: dysplasia, fibroadenoma, cystic disease, papilloma and ductal ectasia. Reproductive variables were studied as risk factors, including menstrual ovulatory cycles. The date on which the BBD was diagnosed was defined as the index date. For controls, data were considered up to when they had reached the same age as the matched case on the occasion of her diagnosis. Nulliparity was a risk factor for BBD. First birth at or above age 30 was a protective factor. Women who had used contraceptive pills for two or more years had a significantly lower risk than those who had never used them. The number of menstrual ovulatory cycles was not found to be associated with the risk of BBD. The results obtained from the study of Brazilian women confirm some of the conclusions found in the literature, mainly those that associate some reproductive variables with the risk of BBD. A few of these variables are also confirmed as risk factors for breast cancer.

KEYWORDS: Breast diseases, epidemiology. Risk factors.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ARMITAGE, P. *Statistical methods in medical research*. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1980.
2. BERQUÓ, E. A esterilização feminina no Brasil hoje. *Cienc. e Tecnol.*, (5) 1989. [Apresentado ao Encontro Internacional "Saúde da Mulher: um direito a ser conquistado", Brasília, 1989].
3. BRESLOW, N. E. & DAY, N. E. *Statistical methods in cancer research*. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 1980. v. 1. (IARC Scientific Publication, 32).
4. BRINTON, L. A. et al. Risk factors for benign breast disease. *Amer. J. Epidemiol.*, 113: 203-14, 1981.
5. CARAUTA, R. Patologia benigna de mama. *J. bras. Med.*, 45: 95-110, 1983.
6. COLE, P. et al. Incidence rates and risk factors of benign breast neoplasms. *Amer. J. Epidemiol.*, 108: 112-20, 1978.
7. ERNSTER, V. L. The epidemiology of benign breast disease. *Epidem. Rev.*, 3: 184-202, 1981.

8. FASAL, E. & PAFFENBARGER, R. S. Oral contraceptives as related to cancer and benign lesions of the breast. *J. Nat. Cancer Inst.*, 55: 767-73, 1975.
9. HARDY, E. et al. Variáveis reprodutivas e risco para câncer de mama: estudo caso-controlado desenvolvido em Campinas, São Paulo. *Rev. bras. Ginec. Obstet.*, 11: 212-6, 1989.
10. HISLOP, T. G. & ELWOOD, J. M. Risk factors for benign breast disease: a 30-year cohort study. *Canad. med. Ass. J.*, 124: 283-91, 1981.
11. KELSEY, J. L. et al. A case-control study of the epidemiology of benign breast disease with reference to oral contraceptive use. Apud Ernster, V. L. The epidemiology of benign breast disease. *Epidem. Rev.*, 3: 184-202, 1981.
12. NOMURA, A. et al. Epidemiologic characteristics of benign breast disease. *Amer. J. Epidem.*, 105: 505-12, 1977.
13. ORY, H. et al. Oral contraceptives and reduced risk of benign breast diseases. *New Engl. J. Med.*, 294: 419-22, 1976.
14. PARAZZINI, F. et al. Risk factors for pathologically confirmed benign breast disease. *Amer. J. Epidem.*, 120: 115-22, 1984.
15. SARTWELL, P. E. et al. Benign and malignant breast tumours: epidemiological similarities. *Int. J. Epidem.*, 7: 217-21, 1978.
16. US DEPARTMENT OF HEALTH, EDUCATION AND WELFARE. Epidemiologic analysis with a programmable calculator. Washington, D. C., 1979. (NIH Publication nº 79-1649).
17. VESSEY, M. P. et al. Oral contraceptives and breast neoplasia: a retrospective study. *Brit. med. J.*, 3: 719-24, 1972.

Recebido para publicação em 8/12/1989
Reapresentado em 27/6/1990
Aprovado para publicação em 13/7/1990