Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Instituto de Medicina Social

Felipe Simões Canavez

Associação entre o nível de escolaridade e a idade da menopausa: uma revisão sistemática

Rio de Janeiro

2007

Felipe Simões Canavez

Associação entre o nível de escolaridade e a idade da menopausa: uma revisão sistemática

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia.

Orientador: Prof. Dr. Guilherme Loureiro Werneck

Coorientador: Prof. Dr. Eduardo Faerstein

Rio de Janeiro

2007

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ / REDE SIRIUS / BIBLIOTECA CB/C

C213 Canavez, Felipe Simões.
Associação entre o nível de escolaridade e a idade da menopausa: uma revisão sistemática / Felipe Simões Canavez. - 2007.
69 f.

Orientador: Guilherme Loureiro Werneck
Coorientador: Eduardo Faerstein
Dissertação (Mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social.

1. Climatério - Teses. 2. Menopausa - Teses. 3. Escolaridade - Teses. I. Werneck, Guilherme Loureiro. II. Faerstein, Eduardo. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social. IV. Título.

CDU 618.173

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação, desde que citada a fonte.

_____ _____

Assinatura Data

Felipe Simões Canavez

Associação entre o nível de escolaridade e a idade da menopausa: uma revisão sistemática

Dissertação apresentada, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre, ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia.

Aprovada em 27 de junho de 2007.

Prof. Dr. Guilherme Loureiro Werneck (Orientador)
Instituto de Medicina Social – UERJ

Prof. Dr. Eduardo Faerstein (Coorientador)
Instituto de Medicina Social – UERJ

Banca Examinadora: _____
Prof.ª Dra. Cláudia Leite Moraes
Instituto de Medicina Social – UERJ

_____
Prof.ª Dra. Katia Vergetti Bloch
Universidade Federal da Bahia - UFBA

_____
Prof.ª Dra. Maria Helena Hasselmann
Instituto de Medicina Social – UERJ

Rio de Janeiro

2007

AGRADECIMENTOS

Agradeço ao professor Guilherme Werneck pela grande ajuda na orientação deste trabalho e pela sua compreensão e paciência nas dificuldades surgidas nesta caminhada.

Agradeço ao professor Eduardo Faerstein, idealizador e colaborador deste projeto, e também a professora Claudia Leite pelas valiosas dicas na dissertação.

Aos amigos Ana, Laura, Maurício, Karine, Renata, Veruska que de alguma forma e, em algum momento ao longo destes dois anos, me ajudaram na realização desta pós-graduação. Em especial, agradeço ao Raphael, companheiro desde a época da residência, que muito me ajudou em todas as fases do mestrado.

A minha mãe Célia, meus irmãos, Leonardo e Luciano, que sempre me apoiaram nos meus desafios e souberam compreender minhas ausências.

Agradeço profundamente ao meu pai João, exemplo de médico, exemplo de ginecologista, exemplo de professor, este trabalho é especialmente dedicado a ele.

RESUMO

CANAVEZ, Felipe Simões. *Associação entre o nível de escolaridade e a idade da menopausa: uma revisão sistemática.* 69 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2005.

O século XX foi marcado por significativa transformação social, que se refletiu em rápido aumento da expectativa de vida da população mundial. Nesse contexto, é cada vez mais significativa a parcela de mulheres que atingem a menopausa. Doenças cardiovasculares, que representam a principal causa de morte entre os adultos, e a osteoporose, apresentam uma relação nítida com a antecipação da menopausa, isto é, aquela que ocorre abaixo da média esperada para uma população. As pesquisas na área, antes praticamente relacionadas ao tratamento dos efeitos causados pelo climatério, se voltam cada vez mais para entender como os hábitos ou estilos de vida podem influenciar a fisiologia ovariana e, conseqüentemente, alterar o momento da menopausa. A relação com alguns destes hábitos, como o fumo, já apresenta forte embasamento na literatura. Entretanto, a correlação com o nível socioeconômico, seja pelas dificuldades de se medir adequadamente esse constructo, ou talvez pela quantidade insuficiente de trabalhos de qualidade, não se apresenta de forma tão evidente. O nível de escolaridade, considerado um dos melhores indicadores do nível socioeconômico, tanto pela maior facilidade de obtenção da informação, como pelo já demonstrado grau de associação com diversos desfechos em saúde, foi avaliado nesta revisão sistemática como fator de exposição para a antecipação da idade da menopausa. Este trabalho se alinha com a crescente tendência de se entender como os determinantes sociais podem influenciar nos desfechos em saúde, e de se buscar estratégias eficazes em prol da diminuição das desigualdades em saúde. A estratégia de busca eletrônica foi desenvolvida de forma específica para as diferentes bases (MEDLINE [PubMed] e LILACS) e através de consulta a referências cruzadas. Somente foram incluídos estudos observacionais pela natureza da questão, já que não seria possível, neste caso, a realização de estudos experimentais. Após a identificação inicial de 776 artigos, 40 deles foram selecionados para apreciação do texto completo. No final, esta revisão sistemática englobou 30 artigos, relatando resultados de 32 estudos. Como resultado, verificou-se que estudos que não demonstram associação significativa do nível de educação com a idade da menopausa formaram a maioria da amostra. A forma como nível de escolaridade foi medida e a metodologia para comparação entre os estratos se mostraram largamente heterogêneas. Não se encontraram evidências inequívocas sobre a existência de associação entre o nível de escolaridade e a idade da menopausa através desta revisão.

Palavras-chave: Menopausa. Escolaridade. Revisão sistemática.

ABSTRACT

The 20th century was marked by significant social changes that reflected on a fast increase of life expectancy of the worldwide population. In this context, the portion of women that attain menopause is increasingly more significant. Cardiovascular diseases, that represent the main cause of death among adults, and osteoporosis, present a clear relation with the anticipation of menopause, that is, that one that occurs below the expected average to a certain population. Initially, studies in this area were practically restricted to treatment of effects caused by the climateric period. Currently, they are more and more concerned to understand how habits or life styles can influence the ovarian physiology and, consequently, how they can alter the age at menopause. Association with some of these habits, such as smoking tobacco, already presents a strong foundation in the literature. However, the correlation with socioeconomic level, maybe due to difficulties concerning how to measure this concept properly or to the insufficient amount of qualified papers, is not so clearly presented. Educational level, considered as one of the best socioeconomic indicators, both due to the greater facility to obtain information and already the demonstrated degree of association with several outcomes in health, was evaluated in this systematic review as an exposure factor to the anticipation of the age at menopause. This work is lined up an increasing tendency to understand how social determinants can influence health outcomes and how effective strategies could be built to decrease health inequalities. The strategy of electronic search was developed in a specific way to different basis considered (Medline [PubMed] and Lilacs) and complemented with cross-reference search. Only observational studies were included by the nature of the question, since it would not be possible, in this case, to perform experimental studies. After initial identification of 776 articles, in which 40 out of them were selected for evaluation of the complete text. In the end, our systematic review included 30 articles, giving an account of 32 studies. As a result of the review, it was noticed that studies not showing a significant association between educational level and the age at menopause formed the most part of the sample. The way by which the educational level was measured as well as the methods used for comparing strata, were largely heterogeneous, This review did not find strong evidences about the existence of an association between educational level and age at menopause.

Keywords: Menopause. Educational level. Systematic review.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 Ficha de extração dos dados 32

Figura 2 Seleção dos estudos para inclusão na revisão sistemática 36

Tabela 1 Características dos estudos incluídos na revisão sistemática 42

Quadro 1 Distribuição das características dos estudos incluídos na revisão sistemática sobre a associação entre o nível de escolaridade e a idade da menopausa 41

Quadro 2 Estudos que avaliaram a associação entre o nível de escolaridade e a idade da menopausa, com base em medidas de associação (*odds ratio* - OR ou *hazard ratio* – HR) e utilizando anos de estudo 47

Quadro 3 Estudos que avaliaram a associação entre nível de escolaridade e a idade da menopausa, com base na comparação de médias ou medianas e utilizando anos de estudo 47

Quadro 4 Estudos que avaliaram a associação entre o nível de escolaridade e a idade da menopausa, com base em medidas de associação (*odds ratio* ou *hazard ratio*) e utilizando grau de escolaridade alcançado 48

Quadro 5 Estudos que avaliaram a associação entre o nível de escolaridade e a idade da menopausa, com base na comparação de médias ou medianas e utilizando o grau de escolaridade alcançado 48

Quadro 6 Estudos que avaliaram a associação entre o nível de escolaridade e a idade da menopausa, apresentando somente um indicador de significância estatística (p valor) ou beta coeficiente 49

Quadro 7 Estudos que avaliaram a associação entre o nível de escolaridade e a idade da menopausa, sem descrição de medidas de associação ou significância estatística 49

Quadro 8 Estudos que avaliaram a associação entre nível de escolaridade e a idade da menopausa, com base na comparação de médias e medianas e utilizando o grau de escolaridade alcançado com aproximação dos estratos 51

Quadro 9 Estudos que avaliaram a associação entre o nível de escolaridade e a idade da menopausa, com base em medidas de associação (*odds ratio* - OR ou *hazard ratio* – HR) e utilizando o grau de escolaridade alcançado com aproximação dos estratos. 51

Quadro 10 Estudos que avaliaram a associação entre o nível de escolaridade e a idade da menopausa, com base na comparação de médias e medianas e utilizando anos de estudo com aproximação dos estratos 51

Quadro 11 Estudos que avaliaram a associação entre o nível de escolaridade e a idade da menopausa, com base em medidas de associação (*odds ratio* - OR ou *hazard ratio* – HR) e utilizando anos de estudo com aproximação dos estratos 52

Quadro 12 Estudos que avaliaram a associação entre nível de escolaridade e a idade da menopausa, com base na comparação de médias ou medianas e utilizando uma aproximação entre anos de estudo e nível de graduação alcançado 52

Quadro 13 Estudos que avaliaram a associação entre nível de escolaridade e a idade da menopausa, com base em medidas de associação (*odds ratio* - OR ou *hazard ratio* – HR) e utilizando uma aproximação entre anos de estudo e nível de graduação alcançado 53

.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

DCV – Doenças cardiovasculares

EUA – Estados Unidos da América

FSH – "*follicle stimulant hormone"*` ou hormônio folículo-estimulante

HR – *Hazard Ratio*

LILACS – Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde

Médio/comp – Médio completo

Medline – Literatura Internacional em Ciências da Saúde

MESH – "*Medical Subjects Headings*" ou Descritores em Ciências da saúde

OMS – Organização Mundial da Saúde

OR – "*Odds Ratio*" ou razão de chances

RR – Razão de risco

Sup/incomp – Superior/incompleto

Sup/comp – Superior/completo

TH – Terapia hormonal

UI/L – Unidades internacionais por litro

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	10
1	**MENOPAUSA**	10
1.1	**Conceito e definições de menopausa**	10
1.2	**Idade da menopausa**	12
1.3	**Menopausa e mortalidade**	14
1.4	**Fatores associados à ocorrência da menopausa**	16
1.5	**Escolaridade e desfechos em saúde**	22
2	**JUSTIFICATIVA**	26
3	**OBJETIVOS**	29
3.1	**Objetivo principal**	29
3.2	**Objetivos secundários**	29
4	**MATERIAL E MÉTODOS**	30
4.1	**Desenho do estudo**	30
4.2	**Métodos de procura e palavras-chave**	31
4.3	**Extração de dados**	32
4.4	**Critérios de inclusão**	33
4.5	**Definição do desfecho**	33
4.6	**Definição da exposição**	34
5	**RESULTADOS**	36
6	**DISCUSSÃO**	51
7	**CONCLUSÃO**	57
	REFERÊNCIAS	58
	APÊNDICE D - Roteiro da entrevista com os representantes do Consorcio Brasileiro de Acreditção(CBA)	124
	APÊNDICE E – Resumo dos resultados da coleta de dados	126
	APÊNDICE F – Demonstrativo das intervenções dos atores entrevistados	128
	APÊNDICE G - Síntese do resultado quanto às características das mudanças segundo as variáveis investigadas	130
	ANEXO A - Modelo do termo de compromisso entregue a todos os entrevistados	176

INTRODUÇÃO

1 MENOPAUSA

1.1 Conceito e definições de menopausa

A menopausa é considerada um dos momentos mais marcantes na vida da mulher. É a fase final da função ovariana, que se iniciou no período puberal, passou pelas fases gestacionais, e se apresenta no momento da última menstruação.

A definição mais aceita hoje refere à menopausa como a inexistência de fluxo menstrual ininterruptamente por um período de doze meses, sem que uma causa cirúrgica ou medicamentosa possam explicar tal fenômeno (WHO, 1996). Logo, o correto e definitivo diagnóstico de menopausa é sempre retrospectivo. Entretanto, em determinadas circunstâncias não é possível diagnosticar esse momento.

O regime de terapia hormonal (TH), durante a perimenopausa, impossibilita a correta identificação da menopausa. Mulheres submetidas a histerectomias durante o menacme, bem como as ooforectomizadas ou expostas à radiação dos ovários para tratamentos oncológicos, perdem também a possibilidade de avaliação do processo natural da menopausa. Em todos estes casos, a interrupção do sangramento menstrual ocorre secundariamente a alguma intervenção. Para conceituar tais situações, são utilizados os termos menopausa cirúrgica e menopausa medicamentosa, dependendo da etiologia (NOVAK, 1997). Alguns autores utilizam seis meses como ponto de corte para o diagnóstico de menopausa. Aparentemente não há grandes problemas em considerar esse critério, visto que poucas mulheres após este período de amenorréia voltarão a menstruar (KATO *et al.*, 1998; KAUFERT *et al.*, 1987).

O diagnóstico de menopausa pode ser suspeitado clinicamente, através dos sinais e sintomas típicos do período da perimenopausa, como também pela avaliação retrospectiva do fim da menstruação, podendo ser confirmado através de dosagem hormonal. Os principais

sintomas observados nesse período são: ressecamento vaginal, fogachos, irritabilidade, alteração do sono, diminuição da memória e perda da libido (VIANA, 2006).

A confirmação laboratorial pode ser feita através da dosagem sérica do hormônio folículo-estimulante (FSH), que deve estar acima de 40 UI/L (SPEROFF, 2005). Não é prática comum em atendimento ambulatorial solicitar dosagem hormonal para a confirmação da menopausa. A anamnese, combinada com os sinais e sintomas típicos do período, costuma ser suficiente para a sua definição (FERNANDES, 2003).

A questão subjacente à discussão sobre o diagnóstico e a fisiologia da menopausa está pautada nas possíveis conseqüências que uma antecipação da falência ovariana pode proporcionar à saúde da mulher. A osteoporose e as doenças cardiovasculares (DCV) têm uma relação evidente com a antecipação da menopausa, ou seja, aquela que ocorre antes da média para uma determinada população (BLUMEL *et al.*, 2001; OSSEWAARD *et al.*, 2005). Queixas ginecológicas diversas, que levariam a uma maior demanda por atendimento médico, proporcionando com isso um início mais precoce do uso da TH, também são conseqüências da antecipação da menopausa (MIRZAIINJMABADI *et al.*, 2006).

O atraso da menopausa também não é isento de risco. O câncer de mama e o de corpo de útero são as principais doenças relacionadas a um maior tempo de exposição ao estrogênio (DE GRAAF *et al.*, 1978; HARDY e KUH, 2000; MONNINKHOF *et al.*, 1999).

Observando-se que as doenças cardiovasculares apresentam prevalência consideravelmente maior que os casos de câncer feminino, percebe-se que a antecipação da idade da menopausa se configura em problema de saúde pública de maior impacto, se comparado com as repercussões do atraso da menopausa.

Confirmando esse raciocínio, estão os artigos que demonstram uma maior taxa de mortalidade, como também o grande custo financeiro para os tratamentos das morbidades,

principalmente relacionadas com as DCV, em mulheres com uma idade de menopausa abaixo da média para sua população (ATSMA *et al.*, 2006; BLUMEL *et al.*, 2001; COOPER *et al.*, 1998; JACOBSEN *et al.*, 1999; OSSEWAARDE *et al.*, 2005).

1.2 **Idade da menopausa**

Vários centros de pesquisa têm publicados artigos que demonstram a idade média da menopausa em seus respectivos países. A observação que países desenvolvidos apresentam uma idade média consideravelmente maior em comparação aos países em desenvolvimento é constante. Acredita-se que nos países ricos essa idade está entre 50 e 52 anos, e nos países em desenvolvimento, ocorre 1 a 2 anos mais cedo (REYNOLDS e OBERMEYER, 2001).

Os Estados Unidos apresentam uma idade média de menopausa de 51,4 anos (GOLD *et al.*, 2001). Valores próximos são encontrados nos países europeus, como na Itália, em torno de 50,9 anos (MESCHIA *et al.*, 2000). A menopausa que ocorre mais cedo é comum nos países em desenvolvimento, como na Índia, México e Peru, com 47,7, 46,5 e 47,1 anos, respectivamente (GONZÁLES e DE LA CRUZ, 1997; KRIPLANI e BANERJEE, 2005; LATORRE *et al.*, 1996). No Brasil, o único estudo que avaliou a idade da menopausa obteve uma média de idade de 51,2 anos (PEDRO *et al.*, 2003).

A forma de se aferir a idade da menopausa pode ter impacto no resultado dos estudos. Vários estudos realizados em países desenvolvidos utilizaram análise probito ou logito, e o método *status quo* para a avaliação da idade da menopausa, considerados como métodos mais eficientes, e que, como conseqüência, geram dados menos sujeitos a vieses. Os questionários, que se apóiam na memória da participante para determinar a idade da menopausa, são mais sujeito a vieses, sendo o método mais utilizado em países em desenvolvimento (REYNOLDS e OBERMEYER, 2003). A maior parte dos estudos nesta área é realizada com desenho

seccional, e se baseiam nos questionários para determinar a idade da menopausa. Os estudos prospectivos seriam então considerados como uma melhor opção para estes trabalhos, por ser menos expostos a erro de aferição e, teoricamente, apresentarem dados mais fidedignos.

Essa diferença na aferição é apontada por alguns autores como a principal responsável pelas diferenças entre as idades encontradas nos diferentes estudos. Há evidências de que, quando métodos de aferição e análises estatísticas são realizados de forma adequada, existe uma aproximação das idades nos dois grupos de países (REYNOLDS e OBERMEYER, 2001). No entanto, a maioria dos autores interessados em determinantes da fisiologia menstrual acredita que hábitos de vida acumulados têm papel fundamental na variação dessa idade (BROMBERGER *et al.*, 1997; HARDY *et al.*, 2000; BRAMBILLA e Mckinlay, 1989). Neste sentido, as diferenças dos fatores associados à fisiologia do ciclo menstrual, encontradas entre mulheres nos dois grupos de países, justificam os achados na grande maioria dos estudos.

Aparentemente, a idade da menopausa tem sido usada como demonstração de desenvolvimento econômico entre as diversas nações. Alguns estudos se preocupam basicamente em comparar a idade média da menopausa em sua população com a média dos países ricos, sobretudo a encontrada para a população americana (DIAA *et al.*, 1998; REYNOLDS *et al.*, 2005). A aproximação dos números entre os países comparados é uma forma de demonstrar, para a comunidade científica, investimentos adequados na área da saúde e, conseqüentemente, melhora da qualidade de vida da população.

A idade de ocorrência da menopausa sofre grande variação, dependendo da população estudada e da forma utilizada para a coleta de informação (REYNOLDS e OBERMEYER, 2001). Em média, esta idade se encontra entre 45 a 55 anos, mais precisamente por volta de 50 anos (FERNANDES, 2003).

Durante todo a dissertação, quando for feita referência à menopausa que ocorre abaixo da média esperada para determinada população, será utilizado o termo “antecipação da menopausa”, termo este que em nenhum momento deve ser confundido com menopausa precoce, que se refere especificamente à menopausa que ocorre antes dos 40 anos de idade. Em alguns artigos encontramos a expressão menopausa antecipada (*early menopause)*, que também é referente a um conceito especifico, isto é, a menopausa que ocorre antes dos 45 anos.

A menopausa precoce é uma entidade patológica com características próprias, ocorrendo em torno de 1% das mulheres (COULAN *et al.*, 1986; CRAMER e XU, 1996). Sempre deve ser investigada, pela importante associação com anormalidades genéticas (LUBORSKY *et al.*, 2002). Dosagens do hormônio FSH acima de 40 UI/L, em duas medições, são necessárias para o correto diagnóstico dessa condição (CONWAY, 2000), cujas causas de ocorrência ainda não são bem conhecidas. Quimioterapia, radioterapia, e cirurgias com algum grau de manipulação ovariana parecem estar relacionadas (SANTORO, 2001).

A freqüente associação de doenças auto-imunes com falência ovariana prematura levou à hipótese de que a produção de auto-anticorpos contra as células do ovário poderia ser uma possível etiologia para essa condição (YAN *et al.*, 2000).

1.3 **Menopausa e mortalidade**

A menopausa que ocorre antes da média de idade considerada normal para cada população está relacionada com o aumento da mortalidade em geral (COOPER *et al.*, 1998, JACOBSEN *et al.*, 2003 OSSEWAARDE *et al.*, 2005). Os trabalhos que avaliam as causas específicas de mortalidade salientam as DCVs como a principal causa de óbito destas mulheres (BLUMEL *et al.*, 2001).

Acreditava-se que a deficiência de estrogênio agiria diretamente nas células miocárdicas, levando à diminuição da função fisiológica do coração. Atualmente, outras alterações sistêmicas que agem de forma indireta na degradação do sistema cardiovascular são apontadas como os mecanismos mais importantes. Alterações do metabolismo do colesterol, na coagulação sangüínea, na ação da insulina e, principalmente, da estabilização de placas de ateromas na parede dos vasos, são mecanismos mais plausíveis para o efeito protetor do estrogênio (SPEROFF, 2005).

Ossewaarde *et al.* (2005), em estudo coorte com 204.024 participantes, demonstraram uma redução de 2% de mortalidade, após controle para idade, para cada aumento de um ano na idade da menopausa. Em um total de 2.607 mortes, 963 foram causadas por doença cardiovascular, o que demonstra a magnitude do impacto, em números absolutos, de mortes que poderiam ser evitadas com um pequeno atraso na idade de ocorrência da menopausa. Amparado pelos dados da Organização Mundial da Saúde, que aponta a DCV como a principal causa de morte em ambos os sexos, o autor conseguiu chamar a atenção para esta importante associação.

Baseada em evidências de estudos semelhantes, a menopausa foi recentemente adicionada aos critérios de Framingham de risco funcional da DCV, juntando-se a critérios já conhecidos, como: dislipidemia, história familiar, hipertensão arterial, sedentarismo e obesidade (d'AGOSTINO *et al.*, 2000). Um dos mais importantes trabalhos sobre o tema foi uma metanálise publicada em 2006, que demonstrou como resultado um risco relativo de 1,38 para DCV em mulheres com menopausa ocorrida mais cedo, mesmo após ajuste para a idade (ASTMA *et al.*, 2006).

Existe um substancial número de estudos observacionais apontando para a possibilidade de prevenção primária das DCV através do emprego da terapia hormonal (TH). O mais importante foi o estudo *Nurse´s Health Study*, publicado em 1985 e atualizado em

2000 (STAMPFER *et al.*, 1985). Amplamente divulgado pela indústria farmacêutica para a consolidação da comercialização de hormônios, esse estudo demonstrava um efeito protetor para o risco de doença coronariana, principalmente nos primeiros anos de reposição.

Entretanto, dois grandes ensaios clínicos, o *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study* (HERS), de 1998, e, mais recentemente, o *Woman Health Initiative* (WHI), de 2002, foram decisivos para uma melhor avaliação dos efeitos do uso profilático e terapêutico da reposição hormonal (HULLEY *et al.*, 1998). O primeiro não demonstrou nenhuma proteção ou melhora da função cardiovascular. O segundo demonstrou relativa proteção para a DCV.

A constatação de que a antecipação da menopausa é importante fator de risco para a DCV e, conseqüentemente, reflete no aumento da taxa de mortalidade geral, parece bem consolidado na literatura. Em relação à TH, ainda há muitas dúvidas em relação a sua ação. A escolha correta de qual hormônio utilizar, a dose ideal e, sobretudo, sua real indicação, permanece confusa e sem consenso na literatura.

1.4 **Fatores associados à ocorrência da menopausa**

Sabe-se que a idade de ocorrência da menopausa guarda relação estreita com o aumento do risco de determinadas doenças crônicas; no entanto, ainda pouco se sabe sobre o papel dos hábitos de vida na determinação do momento da falência ovariana (GOLD *et al.*, 2001).

Vários fatores considerados associados à antecipação ou ao atraso da menopausa estão sendo estudados. Obesidade, paridade, idade da menarca, padrão dos ciclos menstruais, tabagismo, nível socioeconômico, ingestão de álcool, escolaridade, dieta, exposição a

pesticidas e uso de anticoncepcionais são apenas alguns exemplos da gama de correlações encontradas na literatura. Até mesmo a tendência a ser destro ou sinistro já foi motivo de publicação (GOLD *et al*., 2001). Algumas dessas associações apresentam uma relação mais consistente, como é caso do hábito de fumar. Porém, a maioria mostra conclusões inconsistentes e resultados divergentes (HARLOW e SIGNORELLO, 2000).

O hábito de fumar tem sido um dos fatores mais bem estudados. Os estudos demonstram forte associação inversa entre o tabagismo e a idade da menopausa (FONSECA *et al.*, 1999; Van NOORD *et al.*, 1997). Encontra-se, em média, uma antecipação em um ano na idade da menopausa nas mulheres tabagistas (HARLOW e SIGNORELLO, 2000). Normalmente, os estudos demonstram que tal associação tem caráter dose-dependente (ALDRIGHI *et al.*, 2005). O mecanismo fisiopatológico estaria relacionado com a ação de substâncias tóxicas contidas no cigarro, como os hidrocarbonetos policíclicos, que atuam diretamente nas células germinativas do ovário (PASZAKOWSKI *et al.*, 1997). Existem também evidências da diminuição dos níveis séricos de estrogênio como conseqüência da ação das substâncias contidas no cigarro no processo de síntese deste hormônio (SPEROFF, 2005).

A obesidade, medida na maior parte dos estudos através do índice de massa corporal, não parece alterar a idade da menopausa (HARDY e KUH, 2000). Em alguns estudos, uma tendência em atrasar a falência ovariana é observada em obesas (PALMER *et al.*, 2003). Análises estatísticas apropriadas, principalmente no sentido de ajuste das principais variáveis de confusão, demonstram falta de consistência na correlação da obesidade com alterações na idade da menopausa (HARDY e KUH, 2000).

O mecanismo fisiopatológico utilizado para explicar o prolongamento dos ciclos menstruais está baseado na conversão periférica de estrogênio. O tecido adiposo tem a capacidade de converter a androstenediona, um hormônio andrógeno produzido no ovário e

nas glândulas supra-renais e que normalmente está em níveis elevados em mulheres obesas, em estrona, um estrogênio mais fraco que o estradiol produzido no ovário. A estrona substitui o estradiol na função de não permitir um aumento do FSH, que representa o processo inicial da falência ovariana (FERNANDES, 2003).

Durante a vida fetal existe um pico de quantidade de folículos primordiais, chegando em torno de 7 milhões. Ao nascer, esse número já está em torno de 2 milhões. Até a menarca, somente cerca 300 a 400 mil folículos restarão (SPEROFF, 2005). Independentemente da quantidade de ciclos ovulatórios que ocorreram durante toda a vida da mulher, existe uma perda programada de folículos, cujo principal mecanismo envolvido é a apoptose, isto é, a morte celular programada (VELD *et al.*, 1998).

Determinadas condições propiciam um aumento da velocidade da diminuição de folículos, considerados possíveis mecanismos de antecipação da falência ovariana, partindo-se do pressuposto de que é necessária uma quantidade mínima de folículos para a manutenção do ciclo menstrual. Esse número normalmente é descrito em torno de 1.000 folículos (GINSBURG *et al.*, 1991). O uso de contraceptivos orais, obesidade, menarca tardia, ciclos menstruais longos e alta paridade têm em comum o fato de estarem associados ao menor número de ciclos ovulatórios, níveis mais baixos de FSH e, com isto, menor depleção de folículos.

Através de um efeito estrogênio-símile, o álcool mimetiza a ação hormonal e, conseqüentemente, mantém por um maior tempo o ciclo menstrual, apesar de já haver diminuição da função ovariana. Esta função do estrogênio parece também agir nos ossos, e achados recentes mostram um aumento da densidade óssea em mulheres com consumo moderado de bebida alcoólica (HOLBROOK *et al.*, 1993). Mecanismo semelhante foi observado com alguns pesticidas (FARR *et al.*, 2006).

Geneticistas acreditam que fatores sociodemográficos e comportamentais explicam somente uma parte do determinismo da menopausa, ficando então para os genes a responsabilidade por pelo menos 50% dessa relação (MURABITO *et al.*, 2005).

Alterações no cromosso X, antes limitado para explicar somente a falência prematura dos ovários, hoje, já são apontadas como possíveis determinantes da menopausa (KOK *et al.*, 2005). O papel desempenhado pelo gene NOS 3, responsável pelo processo de regulação genética da falência ovariana, ainda necessita de mais estudos (LUKAS *et al.*, 2002; WORDA *et al.*, 2004). O estudo da história familiar na determinação da idade da menopausa corrobora o importante papel atribuído à herança genética nesse processo (De BRUIM *et al.*, 2001).

Outras associações menos estudadas, como: o peso ao nascimento, padrão de crescimento até um ano de vida (CRESSWEL *et al.*, 1997), uso de medicações para o tratamento de depressão no ano anterior da menopausa (HARLOW *et al.*, 1994), gestação com trissomia (KLINE *et al.*, 2000), estação do ano do nascimento (CAGNACCI *et al.*, 2003), presença do Fator V de Leiden (Van ASSELT *et al.*, 2002), altitude (SIEVERT *et al.*, 2003) e exposição ao sol (AYDIN *et al.*, 2005), muitas vezes apresentam correlação com a antecipação ou atraso da menopausa, mas falta consistência nos resultados nos poucos estudos realizados sobre esses fatores.

A correlação de fatores socioeconômicos acumulados durante a vida da mulher e as repercussões na fisiologia ovariana ainda não está bem elucidada na literatura. Vários estudos demonstram associação entre um baixo nível socioeconômico e a antecipação da menopausa (BRETT *et al.*, 2003; CARDA *et al.*, 1998; NAGATA *et al.*, 1998; OZDEMIR *et al.*, 2004). No entanto, alguns autores acreditam que, quando análises estatísticas são realizadas no sentido de controlar as principais variáveis de confusão como, por exemplo, tabagismo e índice de massa corporal, a força das associações encontradas nesses estudos é atenuada e, algumas vezes, até anulada (COOPER *et al.*, 2001; LUOTO *et al.*, 1994).

Indicadores de circunstâncias econômicas adversas na infância, como padrão de crescimento e alimentação, têm sido utilizados para possíveis correlações com o declínio precoce da função ovariana. Essa associação está baseada na teoria do gasto energético. Crianças com pior alimentação teriam o desenvolvimento folicular ovariano prejudicado e, por conseqüência, uma falência ovariana mais precoce, se comparadas às crianças com a alimentação normal (SPEROFF, 2005). Neste sentido, a condição socioeconômica na infância, medida através de variáveis relacionadas com a classe social dos pais, teria maior importância, se comparada com a avaliação da posição social da mulher na vida adulta (LAWLOR *et al.*, 2003).

Alguns autores acreditam que o estresse acumulado, talvez associado ao baixo nível socioeconômico ou a fatores relacionados ao estilo de vida, poderia influenciar a idade da menopausa e funcionar como uma importante variável de confusão em estudo de associação entre diferentes fatores e idade da menopausa (BRETT *et al.*, 2003; BROMBERGER *et al.*, 2001).

Gold *et al.* (2001), em uma amostra de 14.620 indivíduos, encontraram significativa associação de baixo nível de escolaridade com uma antecipação da menopausa. Esse estudo avaliava o nível socioeconômico através de três variáveis: escolaridade, dificuldade de compra de artigos básicos e estar ou não empregado. A maior probabilidade de antecipação da menopausa, encontrada em mulheres com menor escolaridade e desempregadas, não se repetiu com a outra variável estudada.

Nem sempre o nível de educação tem uma relação direta com a renda ou *status* profissional. Quando os estudos se propõem a medir variáveis socioeconômicas, podem estar se referindo à renda, classe social, nível de escolaridade, entre outras características. Todas essas variáveis avaliadas em uma população determinada de mulheres podem apresentar desfechos distintos em relação a alterações na fisiologia ovariana.

Um artigo de revisão demonstrou resultados inconclusivos em relação à associação entre nível de educação, estado civil e local de moradia (urbana x rural) e idade da menopausa (HARLOW e SIGNORELLO, 2000). Brambilla e Mckinlay (1989) demonstram forte associação do baixo nível educacional com uma antecipação da menopausa, porém, este foi totalmente anulado após ajuste para tabagismo.

Hardy *et al.* (2000), em estudo de coorte prospectivo, avaliaram o papel de fatores socioeconômicos, índice de massa corporal e hábito de fumar na antecipação da falência ovariana. Não se encontrou associação significativa entre nível de escolaridade e classe social, e idade da menopausa. Solteiras apresentaram uma antecipação da menopausa.

Advém de muitos desses estudos que, quando eles se referem a fatores "socioeconômicos", uma gama variada de possibilidades pode estar sendo avaliada, utilizando-se as mais diversas formas de aferição. Essa variabilidade na definição e aferição das variáveis socioeconômicas pode ser uma possível explicação para a freqüente observação de resultados divergentes, mesmo em estudos de boa qualidade metodológica e com número expressivo de participantes.

Dentre as muitas justificativas às inconsistências dos resultados, destacam-se a dificuldade para um correto ajuste das variáveis de confusão, bem como a escolha do tipo de indicador de *status* socioeconômico ideal para cada situação.

Definir nível social de uma pessoa é um processo complexo; as diferenças culturais entre países e regiões, somadas à dificuldade de se aferir determinadas variáveis, tornam o trabalho difícil e suscetível a diversos problemas. Formas indiretas de se avaliar o nível socioeconômico das pessoas, para que se consiga perceber determinadas correlações, se fazem necessárias.

Alguns autores acreditam que a utilização de um único indicador pode facilitar, no sentido de viabilizar as relações estudadas e possibilitar a comparabilidade entre os trabalhos. Para Liberatos *et al.* (1988), a escolaridade se apresenta como um indicador com capacidade de promover um bom equilíbrio entre a facilidade de coleta de dados e maior poder de associação com inúmeros desfechos em saúde.

1.5 **Escolaridade e desfechos em saúde**

Não há consenso sobre qual a melhor maneira de se medir o nível socioeconômico. A maioria dos estudos desenvolvidos pelos sociólogos americanos que atuam nesta área se baseia nas concepções de estratificação social de Max Weber (LIBERATOS *et al.*, 1988).

Para esse autor, são três os principais fatores capazes de avaliar o *status* social de uma pessoa: renda, ocupação e educação. Todos possuem características próprias, que, dependendo do contexto, podem ser mais ou menos apropriadas para se avaliar associações com desfechos de saúde. Dentre eles, o nível educacional parece ser o indicador menos problemático, por ser menos exposto a vieses e com maior facilidade de obtenção na pesquisa empírica. Sua associação com várias características ligadas ao estilo de vida tem transformado esse indicador num dos mais utilizados entre os pesquisadores interessados em desfechos em saúde.

A renda como indicador único para exprimir nível socioeconômico se depara com alguns obstáculos difíceis de serem superados. A tentativa de se converter a renda que está sendo avaliada em dólar, na busca de maior comparabilidade internacional, somente demonstra a grande disparidade existente nos países em relação à cotação da moeda americana. Comparar, então, o poder de compra, por exemplo, através do mapeamento da posse de bens e artigos básicos, com o intuito de ser mais objetivo, esbarra na dificuldade de se definir o que é básico para as diferentes culturas avaliadas.

Os estudos medem, normalmente, a renda familiar *per capita*, mas a composição da família pode ter grande influência nos gastos e necessidades familiares. Um problema adicional diz respeito à própria mensuração da renda, na medida em que numa economia em que a ocupação informal é muito freqüente, variações semanais são comuns e, nem sempre o informante é capaz de recordar todos os ganhos de todos os componentes da casa em um determinado período. Além disso, muitas vezes participantes de estudos evitam deliberadamente informar todas as fontes de renda, por receio de que tal informação possa ser utilizada para outros fins que não o da pesquisa.

A ocupação profissional, da mesma forma que a renda, apresenta questões que dificultam sua utilização, principalmente na forma isolada, como indicador do nível socioeconômico de um indivíduo. Não são totalmente claros os mecanismos que fazem com que o *status* profissional não tenha sempre uma correspondência direta com o *status* social.

A categorização das diversas profissões com base nas funções desenvolvidas pelo trabalhador, como também na formação necessária para determinado cargo, muitas vezes é feita por quesitos subjetivos, e erros de classificação são freqüentes nesse processo. Além do mais, em países em desenvolvimento há freqüente mudança de situações de emprego e ocupação, o que dificulta a estabilidade desse indicador.

Não existe consenso sobre a melhor maneira de aferir nível educacional, podendo-se utilizar diretamente os anos de estudo como uma variável quantitativa, como também dividi-los em categorias predeterminadas, ou mesmo utilizar o nível de graduação alcançado, este último muito encontrado nos estudos nacionais.

Deve-se tomar cuidado ao se relacionar diretamente educação com renda ou ocupação. Uma maior quantidade de anos de estudo não significa necessariamente maior renda ou melhor ocupação. Uma tendência de homogeneização entre a quantidade de anos estudados

entre as diversas classes sociais já vinha sendo apontada pelos sociólogos desde a década de 80 (NAM e TERRIE, 1981).

Esse problema tem relevância maior em países desenvolvidos, onde o acesso à educação, pelo menos, ao ensino fundamental, é garantido para todas as pessoas. Nesses países, cada vez mais pessoas concluem o ensino médio e o nível superior, diminuindo, desta forma, a força da associação da educação com os desfechos em saúde.

Nos países com pior distribuição de renda, a garantia do direito à educação ainda é um desafio para os governos, e o acesso, mesmo para o ensino fundamental, é falho, e muitas vezes, precário, diferença que, teoricamente, facilita a identificação de correlações entre escolaridade e diversos desfechos em saúde, por favorecer a captação das desigualdades sociais.

Faia *et al.* (1981) questionam o uso direto de anos de escolaridade como indicador isolado para medir nível educacional. Estes autores argumentam que o tipo de graduação e a obtenção de certificados seriam mais importantes que o tempo de estudo em geral.

Apesar de todos os problemas potenciais apontados pelos críticos, a educação, usada como indicador único para avaliação de *status* socioeconômico, parece ser bastante útil para se avaliar a associação entre posições socioeconômicas e ocorrência de doenças. A razão para isto não é totalmente esclarecida. Acredita-se que esse indicador tenha forte correlação com diversas características de estilo de vida. De fato, peso, hábito de fumar, dieta, atividade física e, até o uso de medicações, como anticoncepcionais, sofrem grande influência do nível de escolaridade (HAKKINEM *et al.*, 2006).

MacMahon *et al.* (1970) encontraram que a duração da escolaridade foi a variável relacionada ao nível socioeconômico com maior associação com o risco de câncer de mama.

Estudos desenvolvidos em relação à doença coronariana obtiveram resultados semelhantes (KOH *et al.*, 2006).

Para Lee *et al.* (2005), quanto menor o nível de escolaridade, usado como *proxi* do *status* socioeconômico, maior a taxa de mulheres com doença cardiovascular, como também maior é o número de casos fatais da doença. A densidade óssea, importante fator relacionado com o desenvolvimento da osteoporose, doença com alta prevalência nas mulheres acima de 50 anos, aparece nos estudos tendo forte associação com o baixo nível de educação (GUR *et al.*, 2004).

Uma importante associação do nível de escolaridade nos desfechos em saúde, sem dúvida, é sua íntima relação com tabagismo. Todas as doenças direta ou indiretamente atribuídas ao cigarro, tais como câncer de pulmão, laringe e boca, DCV, enfisema pulmonar, entre outras, apresentam diminuição da incidência com a melhora do nível de escolaridade, já que esta remete à diminuição do tabagismo em diversas populações estudadas (GUPTA, 2006).

2 JUSTIFICATIVA

A associação entre o nível de escolaridade e a idade de ocorrência da menopausa não está bem definida. A maioria dos trabalhos demonstra uma idade de menopausa mais tardia em mulheres com mais anos de estudo. Porém, as diferentes formas de se medir escolaridade, bem como o número de mulheres avaliadas em cada estudo, são os principais motivos para a permanência de dúvidas e de resultados inconsistentes sobre o assunto.

Nenhuma revisão sistemática sobre a relação entre o nível de escolaridade e a idade da menopausa foi encontrada na literatura através das buscas em bases bibliográficas eletrônicas. Algumas revisões narrativas, porém, com uma abordagem mais ampla, como a correlação da idade da menopausa com fatores socioeconômicos, foram encontradas. Nesse contexto, a realização de uma revisão sistemática sobre o assunto pode oferecer subsídios até então não explorados para uma melhor compreensão do tema.

Para assegurar a inexistência de uma abordagem deste tipo acerca do tema, foi realizada preliminarmente uma busca no *Medline* e na Biblioteca *Cochrane* de revisões sistemáticas sobre a relação da escolaridade e idade da menopausa, como também, de uma forma mais abrangente, de fatores socioeconômicos em geral e a idade da menopausa.

No *Medline*, os termos "*menopause*" e "*systematic review*" foram utilizados através da interface *Pubmed.* Inicialmente, a busca foi tentada com ambos os termos no título dos estudos. Nenhum estudo foi encontrado. Tentando aumentar a sensibilidade, retiramos a necessidade de constar no título o termo "*systematic review*". Vários estudos foram selecionados pela busca, mas nenhuma revisão sistemática sobre a relação entre nível de escolaridade e a idade da menopausa foi identificada.

A revisão mais próxima do tema foi o artigo publicado no *The European Menopause Journal*, em janeiro de 2000, intitulado **"***Factors associated with early menopause*", tendo

como autores Bernard L. Harlow e Lisa B. Singnorello, da Escola de Medicina de Harvard, que concluíram que alguns fatores têm o potencial de antecipar a idade da menopausa, no entanto, mais estudos são necessários para se obter resultados consistentes.

No *site* de busca *The Cochrane Libery,* o termo "*menopause"* foi utilizado na seção de busca específica por revisões, na página *The Cochrane Collaboration-Cochrane Reviews***.** Nenhuma revisão sistemática sobre alguma relação de exposição a fatores de risco e idade da menopausa foi conseguida.

A correlação, já bem consolidada, de uma idade da menopausa menor que a média com uma maior taxa de mortalidade, em geral nos obriga inevitavelmente a refletir sobre a importância de serem realizados estudo acerca dos fatores de risco para a antecipação da menopausa. Fatores de risco com o potencial de antecipar essa data e passíveis de serem alterados podem diminuir consistentemente o número de óbitos em mulheres que estão no climatério em todo o mundo.

Segundo a Organização das Nações Unidas, estima-se que no ano de 2030 teremos cerca de 1,2 bilhão de mulheres na menopausa, com 47 milhões atingindo esta situação anualmente (WHO, 1996). Modificações em hábitos de vida, como alimentação, atividade física, tabagismo e uso de medicamentos, podem alterar a idade da menopausa e, conseqüentemente, atrasar o início do desenvolvimento de morbidades. São hábitos que, quando avaliados de forma isolada, muitas vezes não apresentam um risco relativo importante, mas quando observados em conjunto, ao longo de anos de acompanhamento, podem mostrar maior consistência nos resultados. O nível de escolaridade se apresenta, então, como um indicador único na sensibilidade de captar detalhes de características cotidianas das pessoas relacionadas aos hábitos de vida (HAKKINEM *et al.*, 2006).

Todo esse raciocínio vai a favor da crescente tendência de se estudar o papel das desigualdades sociais na qualidade da saúde das populações. Ainda existem dúvidas a respeito

da forma como hábitos acumulados durante a vida podem influenciar o estado de saúde de um indivíduo. Uma melhor compreensão dessa relação é fundamental para a formulação de políticas de saúde com potencial de mudanças substanciais no sentido de prevenção de doenças.

As doenças cardiovasculares, por exemplo, que respondem pela principal causa de óbito em adultos de ambos os sexos, possuem relação importante com a idade da menopausa: um retardo da falência ovariana de apenas um ano, por exemplo, já seria suficiente para determinar um grande impacto na mortalidade feminina, com diminuição de morbidades e conseqüente redução de custos em saúde (OSSEWARARD *et al.*, 2005).

3 **OBJETIVOS**

3.1 **Objetivo principal**

Avaliar a associação entre o nível de escolaridade e a idade de ocorrência da menopausa.

3.2 **Objetivos secundários**

Avaliar o efeito do desenho de estudo nos resultados observados sobre associação entre escolaridade e a idade da menopausa.

Identificar outros aspectos metodológicos responsáveis por variações nos resultados dos estudos sobre a associação entre escolaridade e a idade da menopausa.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Desenho do estudo

Em Potsdam, Alemanha, em 1994, revisão sistemática foi definida como a aplicação de estratégias científicas que limitam o viés na reunião, avaliação crítica e síntese de estudos relevantes em um tópico específico. Trata-se, portanto, de uma revisão de estudos que faz uso de uma abordagem sistemática com metodologia claramente definida visando, com isso, a minimizar os erros nas conclusões (MARANGONE, 1998).

Não é proposta deste estudo chegar a uma medida de associação, que resume as evidências existentes. O objetivo principal, aqui, é dissertar de forma descritiva sobre a possibilidade de o nível de escolaridade das mulheres influenciar a idade de ocorrência da menopausa, usando para isso a metodologia de uma revisão sistemática. Como variáveis principais neste estudo, temos a escolaridade, expressa na forma de anos de estudo, ou categorizada em níveis de escolaridade, e a idade de ocorrência da menopausa como desfecho.

O desenvolvimento do trabalho ocorreu em três fases distintas. A primeira fase focalizou a busca por artigos direta e indiretamente relacionados ao tema. Uma grande abrangência na pesquisa se faz necessária, para realização de uma completa revisão. A segunda fase referiu a avaliação criteriosa de cada artigo separadamente, com a extração das informações relevantes, guiada por uma ficha de coleta de dados, para posterior análise. A terceira e última etapa está relacionada com a avaliação, agora em conjunto, do conteúdo de todo material previamente selecionado e estudado nas etapas anteriores.

4.2 **Métodos de procura e palavras-chave**

Através do *Pubmed,* foi utilizada a seguinte estratégia de obtenção de estudos: ***(menopause[text] OR menopause[MESH Terms]) AND (educational status[text] OR educational status[MESH Terms] OR sócio*[text])***. Este formato de busca vai ao encontro da preocupação com a sensibilidade da revisão (HAYNES *et al.*, 2005).

O banco bibliográfico eletrônico *Lilacs* também serviu de fonte de estudos. A busca foi adaptada para o formato desse banco. Houve restrição de línguas, e somente artigos em português, inglês, espanhol e francês foram aceitos.

Os locais utilizados para obtenção dos artigos completos foram a biblioteca do Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (IMS-UERJ) e a biblioteca do Instituto Fernandes Figueira, Fundação Oswaldo Cruz (IFF-Fiocruz).

Estudos encontrados nas buscas em bancos eletrônicos não foram os únicos a entrarem na revisão. A avaliação cuidadosa das referências de cada artigo localizado, bem como as referências dos artigos localizados através da referência inicial, foram outra forma de obtenção do material da pesquisa. Este raciocínio vai a favor de recente publicação no *British Medical Journal* (GREEHALGH *et al.*, 2005), que demonstra que somente 30% dos trabalhos para uma revisão sistemática são obtidos em protocolos predefinidos (bases de dados), 51% serão encontrados analisando-se as referências cruzadas e 24% serão obtidos por contatos pessoais com os pesquisadores, donde se conclui que é necessário utilizar um protocolo abrangente no início do trabalho.

4.3 **Extração de dados**

A extração de dados foi realizada por dois revisores. Uma ficha, com o intuito de direcionar a extração dos dados de interesse para a revisão, foi desenvolvida para esta fase. A primeira parte avaliou itens indispensáveis para a continuação, na segunda parte da ficha, do processo de extração de dados.

Apresentamos a seguir o modelo de ficha de extração de dados específicos nos artigos. Primeiro, com os dois critérios de exclusão, seguindo com as perguntas que indagam sobre a metodologia e a qualidade, em geral, das informações (figura 1).

Figura 1 - Ficha de extração dos dados

Autor:

Ano:

País:

Critérios de inclusão.

1) O estudo avaliou a associação nível de escolaridade e a idade da menopausa?

2) A amostra tem um mínimo de 50 mulheres?

Extração de dados relativos ao método.

1) Qual o desenho de estudo utilizado?

2) Descreva os critérios de inclusão.

3) Descreva os critérios de exclusão.

4) Como a variável nível de educação foi categorizada?

5) Qual medida de associação foi utilizada?

6) Como a idade da menopausa foi medida?

7) Quais variáveis foram utilizadas para controle?

8) Quais vieses podem ser identificados?

9) Qual a idade média da menopausa da população estudada?

10) Resultados.

4.4 **Critérios de inclusão**

O primeiro aspecto a ser observado nos estudos foi a existência da variável nível de educação, relacionada, das mais diversas formas, ao desfecho idade da menopausa. Não houve restrição à forma como a escolaridade foi aferida.

O número mínimo de pessoas para que o trabalho fosse aceito foi de 50. Se fosse um número menor, acredita-se que os cálculos de medidas de associação poderiam estar sujeitos a grande variabilidade.

Somente artigos publicados nas línguas portuguesa, espanhola, francesa e inglesa foram aceitos, indexados nas bases eletrônicas de dados, como também os conseguidos em periódicos através da utilização das referências dos artigos indexados.

4.5 **Definição do desfecho**

O desfecho de interesse, no caso, a menopausa, é definida pela maioria dos estudos como um período de 12 meses sem menstruação, no entanto, não houve restrições em relação a outras definições encontradas na literatura para a menopausa.

A menopausa precoce, por se relacionar com causas diferentes da menopausa natural, que ocorre acima de 40 anos, foi excluída desta análise, pelo distanciamento da associação estudada. Foram excluídos os estudos que avaliavam somente associações com a menopausa cirúrgica, embora esteja crescendo cada vez mais a proporção de mulheres que realizam procedimentos como a histerectomia e a ooforectomia bilateral, o que poderia levar a uma subestimação da idade da menopausa (GOLD *et al.*, 2001).

4.6 **Definição da exposição**

A forma utilizada para aferir o nível de escolaridade apresentado nos estudos foi heterogênea. Quando os trabalhos dividiam estratos de nível de escolaridade utilizando anos de estudo, a comparabilidade pôde ser feita com mais segurança. Os maiores problemas ocorreram quando se utilizou o grau de escolaridade alcançado, que na maioria dos estudos não apresentava a correspondência em anos de estudo para cada estrato, fazendo com que a comparabilidade entre os estudos fosse prejudicada. Assim, dois grupos de estudos se apresentavam: um com estratos baseados em anos de estudo e outro em grau de escolaridade alcançado.

A divisão entre os estratos também ocorreu de forma diversa entre os estudos. Através da utilização de uma média ponderada, houve uma aproximação, de forma que os estudos que se dividiram em três, quatro ou cinco estratos, ficassem todos com dois estratos divididos da mesma forma. O grupo que utilizou anos de estudo nos estratos ficou dividido em ≤ 12 anos e > 12 anos de estudo, ponto de corte escolhido arbitrariamente pelo fato de a maioria dos estudos deste grupo possuir tal divisão.

Houve necessidade de aproximação de um ano em três estudos, pela forma que neles ocorreu a divisão (LUOTO *et al.*, 1994; NAGATA *et al.*, 1998; PARAZZINE *et al.*, 2003). Somente em dois estudos deste grupo não foi feita a mesma forma de divisão, pela necessidade, nestes casos, de aproximações maiores que um ano (KU *et al.*, 2004; OZDEMIR *et al.*, 2004).

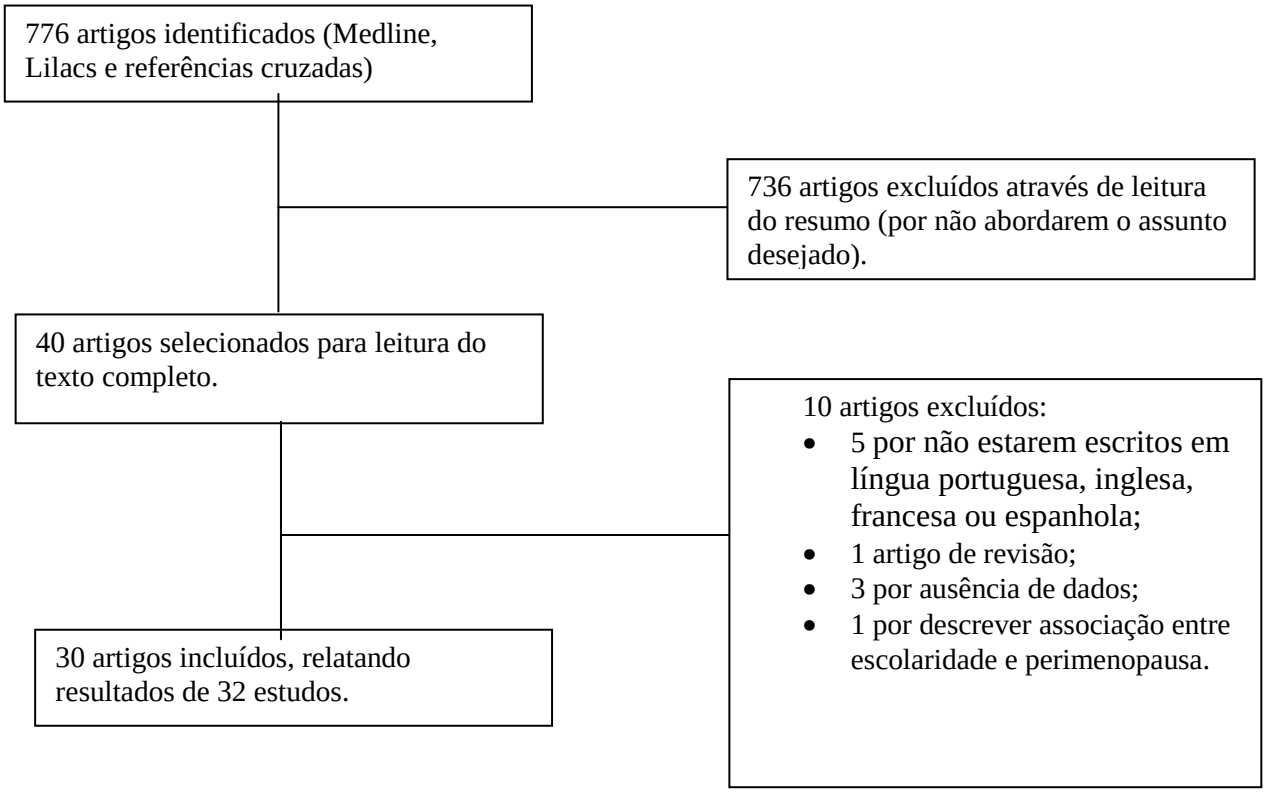
No grupo que utilizou grau de escolaridade alcançado, a divisão se estabeleceu no ginásio, referente ao período da 5ª até a 8ª série (que foi aproximado do termo inglês "*high school*"), sabendo-se não existir uma correspondência direta da quantidade de anos entre eles. Neste grupo os estratos ficaram divididos em ≤ *high school* e > *high school*.

O termo “ginásio”, como também ser referir a este período de formação como 1º grau, não é mais utilizado. O Ministério da Educação adotou o termo “ensino fundamental” para nomear o período de estudo compreendido entre a 1ª e a 8ª série. Utilizaremos o termo em inglês *“high shcool”*, por não haver um termo atual em português que possua uma correspondência correta. Neste grupo, todos os estudos possuíam o estrato *high schcool*, separadamente.

5 RESULTADOS

Com as publicações conseguidas nos dois bancos de dados, *Lilacs* e *Medline***,** e através das referências cruzadas, 776 artigos foram identificados ao todo. Pela leitura do resumo desses trabalhos, 40 artigos foram selecionados para avaliação do texto completo, por apresentarem a associação desejada: 21 através dos bancos de dados e 19 através da utilização das referências cruzadas.

Figura 2 - Seleção dos estudos para inclusão na revisão sistemática



Neste momento, houve a exclusão de cinco artigos, pelo fato de os mesmos não estarem escritos em língua portuguesa, inglesa, francesa ou espanhola (2 em alemão, 1 em eslovaco, 1 em polonês e 1 em búlgaro).

Após a leitura de todo o texto, houve mais cinco exclusões de caráter qualitativo: a maior parte (3 artigos) por não apresentarem dados suficientes que permitissem a análise clara dos resultados (CAGNACCI *et al.*, 2005; FARR *et al.*, 2006; SHINBERG, 1998). Um artigo, por ser uma revisão de literatura (HARLOW e SIGNORELLO, 2000). Já outro foi excluído pelo fato de a variável nível de escolaridade estar relacionada com a idade da perimenopausa, não sendo, desta forma, a associação especificamente avaliada nesta revisão (WISE *et al.*, 2002), (figura 2). Não houve exclusão por tamanho amostral insuficiente.

A revisão sistemática, após as exclusões, ficou composta por 30 artigos e 32 estudos, pois dois artigos englobam dois estudos (tabela 1). O primeiro compara os resultados da associação entre o nível de escolaridade e a idade da menopausa nos Estados Unidos com os resultados obtidos na Espanha, apresentando uma medida de associação para cada país (REYNOLDS *et al.*, 2005). O segundo, desenvolvido na Coréia do Sul, compara os resultados obtidos entre coreanos descendentes de chineses com coreanos sem ascendência de imigrantes, com cálculo da média da idade da menopausa para cada grupo (KUH *et al.*, 2004)

Os estudos que não encontraram uma associação estatisticamente significante entre o nível de escolaridade e a idade da menopausa compõem a maioria da amostra, em torno de 60% dos estudos (tabela 1). Em todos os estudos que demonstraram associação estatisticamente significante, o maior nível de escolaridade tendia a atrasar a idade de ocorrência da menopausa.

A maioria dos estudos é recente, isto é, foi publicada a partir do ano 2000 (em torno de 70% do total). Somente um artigo foi publicado antes da década de 80 (JAZMANN *et al.*, 1969). A década de 90 contribuiu com sete artigos e a de 80, com apenas dois (quadro 1).

Entre os 22 estudos publicados nos últimos sete anos, apenas cinco apresentaram uma associação estatisticamente significante entre o nível de escolaridade e a idade da menopausa, proporção menor que a encontrada na revisão em geral. O maior volume de publicações a partir do ano 2000 ratifica o crescente interesse de se estudar o papel das desigualdades sociais na qualidade da saúde das populações, já discutido anteriormente neste trabalho.

A metade dos estudos incluídos na revisão foi extraída de revistas sobre ginecologia; um quarto retirado de revistas sobre epidemiologia; e o restante em revistas de outros assuntos (quadro 1). As revistas com maior número de estudos foram: *The European Menopause Journal, American Journal of Epidemiology, Journal of Climateric and Postmenopause* e *American Journal of Human Biology.*

Os Estados Unidos foram o país que mais contribuiu como sede dos estudos, fornecendo 12 estudos, em torno de 40% do total. O continente europeu forneceu dez estudos, sendo Inglaterra, Holanda e Itália os maiores colaboradores. A Turquia foi o país asiático que mais contribuiu, dois artigos em um total de oito do continente. A América Latina forneceu apenas dois trabalhos, um no México e outro em Porto Rico. África e Oceania não forneceram estudos para esta revisão (quadro 1).

Os estudos seccionais representam a maior parte da amostra dentre os tipos de desenho; seis estudos de coorte e somente um estudo caso-controle foram incluídos na revisão (quadro 1).

Críticas a respeito da maior possibilidade da ocorrência de dados enviesados em relação à reprodutibilidade da idade da menopausa nos estudos seccionais já foram discutidas anteriormente (REYNOLDS e OBERMEYER, 2001).

A maior parte dos estudos que utilizaram o desenho de coorte não encontrou associação estatisticamente significante entre o nível de escolaridade e a idade da menopausa,

mantendo, desta forma, uma proporção semelhante aos resultados encontrados entre os estudos seccionais. O único estudo caso-controle presente na revisão também não encontrou uma associação estatisticamente significante entre a escolaridade e a idade da menopausa (STANFORD *et al.*, 1997). O tipo do desenho de estudo utilizado nos trabalhos não se mostrou capaz de alterar substancialmente os resultados encontrados.

A definição mais aceita de menopausa, reconhecida pela OMS, de que é necessário constatar 12 meses ininterruptos de amenorréia, foi a mais utilizada na amostra, com 21 estudos, representando 65% do total (quadro 1). Somente um artigo utilizou como critério três meses sem menstruar, não apresentando resultado diferente da maioria. Houve, porém, maior chance de a mediana calculada neste estudo estar enviesada, pela grande possibilidade de algumas mulheres terem menstruado após esse tempo e, desta forma, terem sido erroneamente classificadas como menopausadas (STANFORD *et al.*, 1987).

Em relação ao tamanho da amostra utilizada em cada estudo, quase a metade (15 publicações) se baseou numa quantidade entre 1.000 e 5.000 mulheres. Entre 5.000 e 10.000, apenas dois, e acima de 10.000 participantes apareceram três artigos. Com menos de 250 somente quatro; e entre 250 e 1.000 mulheres aparecem oito artigos (quadro 1).

Cerca da metade dos estudos com mais de 1.000 mulheres apresentou associação com significância estatística, proporção maior que a da amostra em geral. No entanto, dos três artigos que possuem mais de 10.000 participantes, somente um se mostrou com uma associação estatisticamente significante, afastando-nos, desta forma, de relacionar diretamente a chance de se encontrar diferenças significativas entre os estratos avaliados e a quantidade de participantes incluídos nos estudos.

Grande parte dos estudos utilizou a média, um estimador que fornece a noção absoluta de efeito como medida de comparação. Entre os estudos que apresentaram medidas relativas, o *odds ratio* foi o mais utilizado, aparecendo em oito estudos, seguido do *hazard ratio*, que

foi utilizado em quatro estudos (quadro 1). Nenhum estudo fez uso do risco relativo como medida relativa nesta revisão.

Em relação ao ajuste das variáveis de confundimento encontradas na amostra, houve equilíbrio entre trabalhos que se preocuparam em ajustar as possíveis variáveis de confusão e os que não o fizeram, sendo que numa proporção um pouco maior para o primeiro grupo. Não houve, no entanto, diferenças relevantes entre os resultados encontrados em relação a esse aspecto.

Estudos que utilizaram critérios variados de exclusão representaram mais de 70% da revisão. Somente pacientes histerectomizadas como critério de exclusão foi utilizado em quatro estudos. Sem descrição de critérios de exclusão ou quando nenhum critério foi utilizado apareceram em cinco estudos (quadro 1).

A preocupação com os critérios de exclusão, apresentada pela maior parte dos estudos, ocorreu nos artigos mais recentes, achado este a favor da tendência em aumentar o rigor da metodologia nos trabalhos científicos. No entanto, não houve diferenças consideráveis nos resultados em relação a este aspecto metodológico.

Quadro 1 - Distribuição das características dos estudos incluídos na revisão sistemática sobre a associação entre o nível de escolaridade e a idade da menopausa

		Freq	Percent
Década de Publicação	<1980	1	3,1%
	1980 - 1989	2	6,3%
	1990 - 1999	7	21,9%
	2000 - 2007	22	68,8%
Tipo de Periódico	Epidemiologia	8	25,0%
	Ginecologia	16	50,0%
	Outros	6	18,8%
	Europa	10	31,3%
Continente	Ásia	8	25,0%
	América Latina	2	6,3%
	EUA	12	37,5%
	Europa	10	31,3%
Desenho de estudo	Seccional	25	78,1%
	Coorte	6	18,9%
	Caso-controle	1	3,1%
Definição de Menopausa	12 meses	21	65,6%
	3 meses	1	3,1%
	Sem definição	10	31,3%
Tamanho amostral	<250	4	12,5%
	250 - 1.000	8	25,0%
	1000 - 5000	15	46,9%
	5000 - 10.000	2	6,3%
	>10.000	3	9,4%
Medidas apresentadas	OR	8	25,0%
	Média	8	25,0%
	Mediana	1	3,1%
	HR	4	12,5%
	P valor	7	21,9%
	Correlação	1	3,1%
	Nenhum	3	9,4%
Ajuste da associação principal por variáveis de confundimento	Ajustado	16	50,0%
	Bruto	14	43,8%
	Indefinido	2	6,3%
Critérios de Exclusão	Só histerectomia	4	12,5%
	Vários critérios	23	71,9%
	Nenhum/Indefinido	5	15,6%
	Total	32	100%

Tabela 1 - Características dos estudos incluídos na revisão sistemática

Autor	Ano	País	Desenho	n	Categorias/Medida de associação	Significância estatística	Idade média
Ortiz	2006	Porto Rico	Seccional	1272	HR CI 95% Sem/básico 1,57 0,98-2,51 HS 1,49 0,95-2,35 Técnico 1,22 0,72-2,06 Superior 1,38 0,83-2,28 Mestre/doutor 1,00	Não	51,3
Kriplani	2005	Índia	Seccional	201	-1.83 (beta-coeficiente)	Sim	46,7
Loh	2005	Malásia	Seccional	656	p > 0.1	Não	49,0
Nagel	2005	Alemanha	Coorte	5110	HR CI Superior 1,00 Médio 1,05 0,81-1,37 Básico 0,99 0,75-1,30	Não	--
Reynolds	2005	Espanha	Seccional	243	OR 0,89 CI 95% 0,74-1,07 HS/menos Ensino médio Superior	Não	--
Reynolds	2005	EUA	Seccional	193	OR CI 95% HS/menos 1,00 Ensino médio 0,48 0,21-1,09 Superior 0,66 0,19-2,28	Sim	--
Asselt	2004	Holanda	Seccional	5544	Sem descrição	Não	--
Blanck	2004	EUA	Seccional	879	Sem descrição	Não	--
Kuh	2004	Coréia do Sul	Seccional	1011	Média < 6 anos 49,5 7-8 anos 49,3 > 9 anos 49,1	Não	48,9
Kuh	2004	Coréia do Sul	Seccional	961	Média < 6 anos 48,7 7-8 anos 49,3 > 9 anos 48,3	Não	49,3

Ozdemir	2004	Tuquia	Seccional	360	< 5 anos p = 0,001 ≥5 anos	Sim	47
Brett	2003	EUA	Seccional	3307	OR CI 95% < HS 1,0 HS 0,6 0,4-0,9 Superior 0,4 0,3-0,6	Sim	--
Lawlor	2003	Inglaterra	Seccional	3513	Sem descrição	Não	50
Palmer	2003	EUA	Coorte	17070	HR CI 95%	Não	49,6
					< 12 anos 1,03 0,69-1,53 12 anos 0,99 0,83-1,18 13-15anos 0,96 0,83-1,11 16 anos 1,11 0,95-1,31 > 17 anos 1,00		
Prazzini	2003	Italia	Secional	15253	OR < 7 anos 1,0 7-11 anos 0,9 > 12 anos 0,8	Não	--
Reynolds	2003	EUA	Seccional	299	OR 1,14 CI 95% 0,91-1,42 p > 0,25	Não	48,4
Johnston	2001	EUA	Seccional	120	p > 0.1	Não	51,2
Reynolds	2001	Líbano	Seccional	259	p > 0.1	Não	49,3
Cooper	2000	EUA	Seccional	1696	OR CI 95 % < 12 anos 1,0 12 anos 0,6 0,3-1,2 > 12 anos 0,7 0,4-1,4	Sim	--
Gold	2000	EUA	Seccional	14620	HR CI 95% ≤HS 1,48 1,26-1,73 Médio incomp 1,29 1,10-1,51 Médio comp 1,15 0,96-1,38 Superior 1,00	Sim	51,4
Hardy	2000	Inglaterra	Coorte	1572	p > 0.1	Não	--
Meschia	2000	Itália	Seccional	4300	Média Sem 50,6 Primário 50,8 HS 51,1 Superior 51,3	Não	50,9
Carda	1998	Turquia	Seccional	1500	p 0.0557	Sim	47,8
Cooper	1998	EUA	Coorte	2562	p 0.001	Sim	48,8
Nagata	1998	Japão	Seccional	3704	OR CI 95% p 0,0005 < 11 anos 1,00 12-14 anos 0,71 0,60-0,86 ≥15 anos 0,73 0,47-1,14	Sim	--

Bromberger	1997	EUA	Coorte	185	Mediana ≤ HS 51,1 > HS 51,7	Sim	51,5
Cassou	1997	França	Seccional	3702	OR CI 95% p < 0,05 < 7 anos 1,0 7-11 anos 0,7 0,4-1,3 > 11 anos 0,5 0,3-0,9	Sim	--
Latorre	1996	México	Seccional	472	Média CI 95% Sem 45,4 44,4-46,4 Primário 46,8 46,2-47,3 Secundário 46,3 45,1-47,6 ≥HS 47,0 41,7-52,3	Sim	46,5
Luoto	1994	Finlândia	Seccional	1505	Média CI 95% P 0,03 < 8 anos 51,4 50,6-51,4 9-10 anos 51,8 51,0-53,0 ≥ 11 anos 52,7 50,6-53,4	Sim	51
Brambilla	1989	EUA	Coorte	2014	Média < 12 anos 51,4 12 anos 51,7 > 12 anos 52,5	Sim	50,7
Stanford	1987	EUA	Caso-controle	2144	Média p 0,0003 < 11 anos 50 12 anos 51 > 13 anos 51	Não	51,1
Jazmann	1969	Holanda	Seccional	3372	Média HS 51,3 Médio 51,4 Básico 51,0	Não	51,4

A forma como o nível de escolaridade foi avaliado em relação aos estratos escolhidos como base de comparação se mostrou heterogênea. Quando os estudos que utilizaram o mesmo estimador e mediram o nível de escolaridade de forma semelhante foram comparados, formaram-se grupos pequenos (quadros 2, 3, 4 e 5).

O maior grupo, entre os artigos semelhantes, foi composto pelos estudos que utilizaram *o odds ratio* ou o *hazard ratio* para comparar os estratos baseados em grau de escolaridade alcançado, com sete trabalhos (quadro 4). O menor grupo, com quatro trabalhos, foi composto pelos estudos que utilizaram médias ou medianas para comparar estratos baseados em grau de escolaridade alcançado (quadro 5).

As duas outras combinações de grupos apresentaram, cada uma, cindo estudos (quadro 2 e 3). Em aproximadamente um quarto dos estudos incluídos na revisão não foram demonstradas medidas de associação ou comparação entre médias ou medianas, nestes casos, foi exposto apenas o p-valor, o que indica somente quão provável a associação demonstrada foi devida ao acaso sem, no entanto, medir sua magnitude (quadro 6).

Em apenas um estudo foi exposto o beta-coeficiente (KRIPLANI *et al.*, 2005) (quadro 6). Em três estudos não foram demonstradas medidas de associação ou comparação entre médias ou medianas, como também nenhuma medida de significância estatística: eles somente citaram no texto se houve ou não a presença da associação (quadro 7). A mediana foi utilizada como medida de comparação entre os estratos em apenas um estudo (BROMBERGER *et al.*, 1989) (quadro 5).

Os estudos expostos nos quadros 6 e 7 pertencem a trabalhos que o nível de escolaridade não era o foco principal, mas sim, este indicador somente era avaliado no processo de regressão logística ou de ajuste das variáveis em estudo.

Os estudos se apresentaram com grande heterogeneidade em relação a diversos aspectos metodológicos avaliados. Em especial, mostra-se relevante a forma variada como os estratos do nível de escolaridade – tanto quando utilizados os anos de estudo ou mesmo quando se utilizou a escolaridade alcançada – foram escolhidos e distribuídos nos estudos (quadros 2, 3, 4 e 5). Os estudos que preferiram dividir os estratos segundo categorias baseadas em anos de estudos apresentaram as maiores variações encontradas na revisão (quadro 2 e 3).

Quadro 2 - Estudos que avaliaram a associação entre o nível de escolaridade e a idade da menopausa, com base em medidas de associação (*odds ratio* - OR ou *hazard ratio* – HR) e utilizando anos de estudo

Autor	Ano	País	Desenho	N	Medida	Desfecho	<7	7-11	<11	>11	<12	12	>12	12-14	13-15	>15	16	≥17	Significância estatística
Palmer	2003	EUA	Coorte	17070	HR	Maior Idade da menopausa	.	.	.	.	1,0	0,9	.	.	0,9		1,1	1,0	Não
Parazzine	2003	Itália	Seccional	15253	OR	Risco de estar na pós-menopausa entre 40-45 anos	1,0	0,9	.	.	.	.	0,8	.	.	.	.	.	Não
Cooper	2000	EUA	Seccional	1696	OR	Risco de estar na pós-menopausa	.	.	.	.	1,0	0,6	0,7	.	.	.	.	.	Sim
Nagata	1998	Japão	Seccional	3704	OR	Risco de estar na pós-menopausa	.	.	1,0	.	.	.	.	0,7	.	0,7	.	.	Sim
Cassou	1997	França	Seccional	3702	OR	Risco de estar na pós-menopausa antes de 45 anos	1,0	0,7	.	0,5	.	.	.	.	.	.	.	.	Sim

Quadro 3 - Estudos que avaliaram a associação entre nível de escolaridade e a idade da menopausa, com base na comparação de médias ou medianas e utilizando anos de estudo

Autor	Ano	País	Desenho	N	Medida	<6	<7	7-8	≤8	7-11	>9	9-10	<11	≥11	<12	12	>12	>13	Significância estatística
Ku	2004	Coréia do Sul	Seccional	961	Média	49,5	.	49,3	.	.	49,1	.	.	.	.	.	.	.	Não
Ku	2004	Coréia do Sul	Seccional	1011	Média	48,7	.	49,3	.	.	48,3	.	.	.	.	.	.	.	Não
Luotto	1994	Finlândia	Seccional	1505	Média	.	.	.	51,4	.	.	51,8	.	52,7	.	.	.	.	Sim
Brambilla	1989	EUA	Coorte	2014	Mediana	.	.	.	.	.	.	.	.	.	51,4	51,7	52,5	.	Sim
Stanford	1987	EUA	Caso-controle	2144	Média	.	.	.	.	.	.	.	50,0	.	.	51,0	.	51,0	Não

Quadro 4 - Estudos que avaliaram a associação entre o nível de escolaridade e a idade da menopausa, com base em medidas de associação (*odds ratio* - OR ou *hazard ratio* – HR) e utilizando grau de escolaridade alcançado

Autor	Ano	País	Desenho	N	desfecho	Medida	Sem	<HS	≤HS	HS	Médio/ Incomp	Médio	Sup/ Incomp	Sup/ Comp	Mestre /Doutor	Significância estatística
Ortiz	2006	Porto Rico	Seccional	1272	Risco de estar na pós-menopausa	HR	1,5	.	.	1,5	.	.	.	1,4	1,0	Não
Nagel	2005	Alemanha	Coorte	5110	Idade da menopausa Pós vs pré-menopausa	HR	.	.	.	1,0	.	1,1	.	1,0	.	Não
Reynolds	2005	EUA	Seccional	193	Risco de estar na pós-menopausa	OR	.	.	1,0	.	.	.	0,5	0,4	.	Sim
Reynolds*	2005	Espanha	Seccional	243	Maior escolaridade vs menor escolaridade 0.89	OR	.	.	.	.	.	.	.	.	.	Não
Brett	2003	EUA	Seccional	3307	Risco de estar na pós-menopausa	OR	.	1,0	.	0,6	.	.	0,4	.	.	Sim
Reynolds*	2003	EUA	Seccional	299	Risco de estar na pós-menopausa 1,14 para maior escolaridade	OR	.	.	.	.	.	.	.	.	.	Não
Gold	2000	EUA	Seccional	14620	Risco de estar na pós-menopausa	HR	.	.	1,5	.	1,3	1,1	.	1,0	.	Sim

* Não foi demonstrado o OR para cada estrato.

Quadro 5 - Estudos que avaliaram a associação entre o nível de escolaridade e a idade da menopausa, com base na comparação de médias ou medianas e utilizando o grau de escolaridade alcançado

Autor	Ano	País	Desenho	N	Medida	Sem	<HS	≤HS	HS	≥HS	>HS	Médio	superior	Significância estatística
Meschia	2000	Itália	Seccional	4300	Média	50,6	50,8	.	51,1	.	.	.	51,3	Não
Bromberger	1997	EUA	Coorte	185	Mediana	.	.	51,1	.	.	51,7	.	.	Sim
Latorre	1996	México	Seccional	472	Média	45,4	46,3	.	.	47,0	.	.	.	Sim
Jazmann	1969	Holanda	Seccional	3372	Média	.	51,0	.	51,3	.	.	51,4	.	Não

Quadro 6 - Estudos que avaliaram a associação entre o nível de escolaridade e a idade da menopausa, apresentando somente um indicador de significância estatística (p-valor) ou beta coeficiente

Autor	Ano	País	n	Desenho	P valor	Resultado
Kriplane	2005	Índia	201	Seccional	-1.83(beta-coeficiente)	Associação presente
Loh	2005	Malásia	656	Seccional	Não significativo	Sem associação
Ozdemir	2004	Turquia	360	Seccional	Significativo	Associação presente
Johnston	2001	EUA	120	Seccional	Não significativo	Sem associação
Reynolds	2001	Líbano	259	Seccional	Não significativo	Sem associação
Hardy	2000	Inglaterra	1572	Coorte	Não significativo	Associação presente
Carda	1998	Turquia	1500	Seccional	Não significativo	Sem associação
Cooper	1998	EUA	2562	Coorte	Significativo	Associação presente

Quadro 7 - Estudos que avaliaram a associação entre o nível de escolaridade e a idade da menopausa, sem descrição de medidas de associação ou significância estatística

Autor	Ano	País	N	Desenho	Resultado
Asselt	2004	Holanda	5544	seccional	Sem associação
Blank	2004	EUA	879	Seccional	Sem associação
Lawlor	2003	Inglaterra	3513	Seccional	Associação presente

A média ponderada foi utilizada como estratégia para padronizar os estratos e, conseqüentemente, facilitar a comparação entre os estudos (quadros 8, 9, 10 e 11).

Uma união dos estratos aproximados, entre as duas formas pela qual o nível de escolaridade foi categorizado, também foi utilizada como estratégia para facilitar a comparabilidade entre os estudos incluídos na revisão (quadros 12 e 13).

Analisando-se em conjunto os estudos que utilizaram média ou mediana como base para a comparação entre os estratos, não houve diferença significativa em relação aos resultados encontrados na amostra geral (quadro 12). Não constam desse quadro dois estudos que apresentaram como resultado a ausência de significância estatística na associação avaliada e utilizaram médias como base para comparação, pois nestes casos não foi feita a aproximação entre os estratos (KUH *et al.*, 2004).

O mesmo ocorreu para os trabalhos que usaram *odds ratio* ou *hazard ratio* como medida de associação, e também nestes casos foi encontrada uma proporção semelhante à encontrada no total de estudos em relação à significância estatística da associação (quadro13). Não constam desse quadro dois estudos que não demonstraram significância estatística e utilizaram *odds ratio* como medida de associação, sem demonstrar, entretanto, um valor para cada estrato utilizado como base para comparação (REYNOLDS *et al.* 2005; REYNOLDS *et al.*, 2003).

Nenhuma característica relacionada ao método se mostrou capaz de alterar de forma significativa os resultados encontrados nos estudos.

Quadro 8 - Estudos que avaliaram a associação entre o nível de escolaridade e a idade da menopausa, com base na comparação de médias ou medianas e utilizando o grau de escolaridade alcançado com aproximação dos estratos

Autor	Ano	País	Desenho	Medida	≤HS	>HS	Significância estatística
Meschia	2000	Itália	Seccional	Média	50,9	51,3	Não
Bromberger	1997	EUA	Coorte	Mediana	51,1	51,7	Sim
Latorre	1996	México	Seccional	Média	46,4	47,0	Sim
Jazmann	1969	Holanda	Seccional	Média	51,1	51,4	Não

Quadro 9 - Estudos que avaliaram a associação entre o nível de escolaridade e a idade da menopausa, com base em medidas de associação (*odds ratio* - OR ou *hazard ratio* – HR) e utilizando grau de escolaridade alcançado com aproximação dos estratos

Autor	Ano	País	Desenho	Medida	≤HS	>HS	Significância estatística
Ortiz	2006	Porto Rico	Seccional	HR	1,5	1,2	Não
Nagel	2005	Alemanha	Coorte	HR	1,0	1,1	Não
Reynolds	2005	EUA	Seccional	OR	1,0	0,6	Sim
Brett	2003	EUA	Seccional	OR	0,8	0,4	Sim
Gold	2000	EUA	Seccional	HR	1,5	1,2	Sim

Quadro 10 – Estudos que avaliaram a associação entre o nível de escolaridade e a idade da menopausa, com base na comparação de médias ou medianas e utilizando anos de estudo com aproximação dos estratos

Autor	Ano	País	Desenho	Medida	≤12 anos	>12 anos	Significância estatística
Luoto	1994	Finlândia	Seccional	Média	51,5	52,7	Sim
Parazzine	1992	Itália	Seccional	Média	49,3	50,2	Não
Brambilla	1989	EUA	Coorte	Média	51,5	52,5	Sim
Stanford	1987	EUA	Caso-controle	Média	51,3	51,4	Não

Quadro 11 – Estudos que avaliaram a associação entre o nível de escolaridade e a idade da menopausa, com base em medidas de associação (*odds ratio* – OR ou *hazard ratio* – HR) e utilizando anos de estudo com aproximação dos estratos

Autor	Ano	País	Desenho	Medida	≤12 anos	>12 anos	Significância estatística
Palmer	2003	EUA	Coorte	HR	1,0	1,0	Não
Parazzine	2003	Itália	Seccional	OR	1.0	0,8	Não
Cooper	2001	EUA	Seccional	OR	0,8	0,7	Sim
Nagata	1998	Japão	Seccional	OR	1,0	0,7	Sim

Quadro 12 – Estudos que avaliaram a associação entre nível de escolaridade e a idade da menopausa, com base na comparação de médias ou medianas e utilizando uma aproximação entre anos de estudo e nível de graduação alcançado

Autor	Ano	País	Desenho	Medida	≤HS/ 12 anos	>HS/ 12 anos	Significância estatística
Meschia	2000	Itália	Seccional	Média	50,9	51,3	Não
Bromberger	1997	EUA	Coorte	Mediana	51,1	51,7	Sim
Latorre	1996	México	Seccional	Média	46,4	47,0	Sim
Luoto	1994	Finlândia	Seccional	Média	51,5	52,7	Sim
Parazzine	1992	Itália	Seccional	Média	49,3	50,2	Não
Brambilla	1989	EUA	Coorte	Média	51,5	52,5	Sim
Stanford	1987	EUA	Caso- controle	Média	51,3	51,4	Não
Jazmann	1969	Holanda	Seccional	Média	51,1	51,4	Não

Quadro- 13 Estudos que avaliaram a associação entre nível de escolaridade e a idade da menopausa, com base em medidas de associação (*odds ratio* – OR ou *hazard ratio* – HR) e utilizando uma aproximação entre anos de estudo e nível de graduação alcançado

Autor	Ano	País	Desenho	Medida	≤HS/ 12 anos	>HS/ 12 anos	Significância estatística
Ortiz	2006	Porto Rico	Seccional	HR	1,5	1,2	Não
Nagel	2005	Alemanha	Coorte	HR	1,0	1,1	Não
Reynolds	2005	EUA	seccional	OR	1,0	0,6	Sim
Brett	2003	EUA	Seccional	OR	0,8	0,4	Sim
Palmer	2003	EUA	coorte	HR	1,0	1,0	Não
Parazzine	2003	Itália	Seccional	OR	1,0	0,8	Não
Cooper	2001	EUA	Seccional	OR	0,8	0,7	Sim
Gold	2000	EUA	Seccional	HR	1,5	1,2	Sim
Nagata	1998	Japão	seccional	OR	1,0	0,7	Sim

6 DISCUSSÃO

Não se conseguiu demonstrar de forma inequívoca a existência da associação entre o nível de escolaridade e a idade da menopausa. Entretanto, parece haver alguma evidência favorável à existência de tal associação, visto que cerca de 40% dos estudos avaliados nesta revisão demonstraram associação estatisticamente significante entre uma menor escolaridade e a antecipação da menopausa.

A falta de significância estatística para as associações encontradas em 60% dos estudos incluídos pode ter ocorrido por diversas questões metodológicas, desde a possibilidade de vieses, particularmente em estudos seccionais, até o ajuste inadequado para variáveis de confundimento e o pequeno tamanho amostral. Dentre essas questões, deve-se destacar o problema do ajuste inadequado para variáveis de confundimento, na medida em que o nível educacional é concebido como uma variável relativamente distal no processo de determinação da idade da menopausa, e o ajuste para variáveis mais proximais, como o tabagismo e o consumo de álcool, provavelmente variáveis intermediárias, pode ser questionado.

Muitos estudos que discorreram sobre os determinantes da idade da menopausa utilizaram renda, classe social, ocupação ou outras variáveis diferentes de escolaridade para exprimir nível socioeconômico. Estes trabalhos foram excluídos por não avaliarem a associação específica de interesse nesta revisão, mas o impacto potencial dessa exclusão nos resultados deste estudo pode ter sido relevante, já que representam cerca de 70% dos estudos que se propuseram a discutir o papel dos fatores socioeconômicos em relação à idade da menopausa.

A opção desses estudos de utilizar outros indicadores que não escolaridade impediu sua inclusão na revisão sistemática, mas é plausível que parte do efeito da escolaridade estivesse sendo “mapeada” por estas outras variáveis socioeconômicas.

Uma questão a ser debatida diz respeito à opção da maioria dos autores pelo uso de outros indicadores diferentes do nível de escolaridade, para avaliar a associação entre os aspectos socioeconômicos e a idade da menopausa. Talvez o uso direto de renda ou ocupação, apesar de toda complexidade na sua operacionalização, já discutida, tenha sido preferida por transmitirem uma idéia mais direta de *status* econômico recente.

A educação, ao contrário, apesar de relacionada à dimensão econômica, é uma variável com alguma transcendência, sendo capaz de expressar também hábitos de vida relacionados à saúde, investimento em capital social, trajetórias sociais acumuladas ao longo da vida e, de uma forma mais geral, o investimento em capital social feito por uma sociedade.

Nosso ponto de vista é que a determinação da idade da menopausa precisa ser avaliada, não por indicadores da situação socioeconômica atual, mas justamente a partir de constructos sociais que permitam apreender aspectos relacionados ao estilo e trajetórias de vida. A escolaridade é um indicador relativamente simples de ser obtido com algumas destas propriedades. De qualquer forma, a não-inclusão de escolaridade na maior parte dos estudos teve reflexo nos resultados desta revisão sistemática, minimamente por limitar o número de estudos em que poderíamos nos basear.

Os diferentes aspectos metodológicos identificados nos estudos e avaliados separadamente na seção anterior não se demonstraram capazes de promover variações significativas nos resultados dos trabalhos sobre a associação entre escolaridade e a idade da menopausa. No entanto, algumas destas características referentes ao método não puderam ser

corretamente avaliadas, por diferentes razões, em relação às possíveis influências nos resultados encontrados.

Quanto às diferenças no tipo de desenho de estudo utilizado, o pequeno número de estudos não-seccionais foi um limitador que impediu uma conclusão mais segura em relação a esse aspecto metodológico. Os desenhos prospectivos, que são preferidos devido ao maior controle das variáveis, como pela melhor qualidade da informação, foram menos utilizados pelos pesquisadores, dificultando conclusões mais objetivas.

Percebe-se que boa parte dos estudos utilizou medidas que dão a noção absoluta de efeito, baseadas em diferenças de médias ou medianas entre os estratos avaliados, facilitando, assim, comparações diretas e transmitindo de forma nítida o efeito na mudança da idade da menopausa. Dentre as medidas relativas, o *odds ratio* e o *hazard ratio* apareceram tanto relacionados com estratos baseados em anos de estudo, quanto relacionados ao grau de escolaridade alcançado.

Tanto o *hazard ratio* como o risco relativo podem ser considerados boas medidas para avaliar o risco associado à escolaridade no contexto longitudinal, salientando-se que o *hazard ratio*, sendo uma medida baseada na densidade de incidência, seria mais adequada do que o RR, que expressa razões de risco cumulativo, e seria menos apropriado em situações de variações no tempo de observação. Por outro lado, o OR tende a superestimar essas medidas.

A vantagem do uso do HR é importante quando valores de RR e OR são grandes, mas quando menores que 2, há pouca diferença (THOMPSON *et al.*, 1998). O HR pode ser utilizado em estudos seccionais e longitudinais, mas nos primeiros não corrige possíveis vieses de seleção e aferição. A maior vantagem no uso desta medida está em usá-la em estudos longitudinais com pequeno potencial de viés de seleção (PEARCE, 2004). Mesmo assim,

deve-se observar que as mulheres que fazem parte de um estudo deste tipo, no caso da avaliação da menopausa natural, devem ter preferencialmente menos de 40 anos, para evitar um possível viés de sobrevivência seletiva. É importante ressaltar que o HR necessita de dados confiáveis sobre a idade de menarca e de menopausa, para poder modelar o tempo de menstruação, pressuposto nem sempre preenchido em estudos seccionais, que representam a maioria da revisão.

A forma como o nível de escolaridade foi avaliado em relação aos estratos escolhidos, como base de comparação, se mostrou heterogênea. Quando os estudos que utilizaram o mesmo estimador e mediram o nível de escolaridade de forma semelhante foram comparados, formaram-se grupos pequenos (tabelas 3, 4, 5 e 6). A uniformidade metodológica tem grande importância na elaboração de conclusões claras, nesta revisão. No entanto, a diversidade do método foi prevalente entre os estudos, dificultando uma melhor comparabilidade.

As diferenças metodológicas, normalmente encontradas entre países desenvolvidos e em desenvolvimento, já discutidas neste texto, pelo potencial de alterar os resultados dos estudos, não puderam ser corretamente avaliadas nesta revisão, pois somente cinco estudos provêm de países em desenvolvimento, número insuficiente para maiores conclusões (REYNOLDS e OBERMEYER, 2001).

Não houve diferenças significativas nos resultados encontrados em relação ao ajustamento das possíveis variáveis de confusão. No caso específico da correlação entre o nível de escolaridade e os desfechos em saúde, o ajuste de algumas variáveis pode fazer com que a magnitude do efeito dos anos de estudo diminua, ou mesmo desapareça. O tabagismo, muitas vezes utilizado como uma variável ajustada nos estudos que avaliam escolaridade, tem importante associação com um menor nível de escolaridade, isto é, mais anos de estudo

remetem a uma menor tendência em fumar. Quando variáveis que possuem uma relação com educação, semelhantes ao tabagismo, são ajustadas, são anulados os prováveis mecanismos do nível de escolaridade que atuam na saúde, que é exatamente sua influência em diversos hábitos de vida – hábitos estes, que em conjunto, podem influenciar no aparecimento de diversas morbidades.

Teoricamente, os estudos mais recentes têm maior preocupação com aspectos metodológicos, fazendo com que os achados dessas publicações tenham maior valor na avaliação dos resultados. Os estudos mais recentes, realizados a partir do ano 2000, encontraram uma proporção de resultados estatisticamente significantes entre a associação do nível de escolaridade e a idade da menopausa um pouco menor que os estudos mais antigos. No entanto, somente 11 estudos foram realizados antes do ano 2000, quantidade insuficiente para afirmar, de forma conclusiva, que uma maior preocupação com aspectos metodológicos encontrados nos estudos mais recentes pode influenciar substancialmente os resultados da associação avaliada.

Grande parte dos estudos seccionais excluiu de suas análises mulheres com história de cirurgias pélvicas anteriores, como histerectomia e/ou ooforectomia. Tal exclusão assume que a idade da menopausa dessas mulheres seguiria o mesmo padrão das que foram objeto de estudo. Estudos já realizados por análises de risco competitivo (*competing risk analysis)* sugerem que tal exclusão não altera substancialmente os resultados (BRAMBILLA e McKINLAY, 1989).

Esta revisão ressalta a importância de se estudar as associações dos hábitos de vida, no contexto das desigualdades sociais, com o processo de adoecimento das populações. Uma melhor compreensão destas inter-relações pode direcionar ações específicas de prevenção,

como também servir de alicerce para o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes. O funcionamento do ciclo menstrual parece ser influenciado de forma indireta pelo nível de escolaridade. A complexidade da medição do nível socioeconômico imprime restrições nas conclusões dos trabalhos realizados nessa área.

Novos estudos, com maior uniformidade e qualidade metodológica, se fazem necessários para elucidar melhor como os hábitos de vida podem influenciar a fisiologia ovariana e a qualidade da saúde das mulheres em geral.

7 CONCLUSÃO

A partir do exposto no presente trabalho, pode-se concluir que:

1. Não se conseguiu demonstrar de forma clara a existência da associação entre o nível de escolaridade e a idade da menopausa. Parece existir tal relação, visto que, cerca de 40% dos estudos avaliados nesta revisão demonstraram associação estatisticamente significante entre uma maior escolaridade e a antecipação da menopausa. A falta de significância estatística em 60% dos estudos incluídos pode ter ocorrido por questões metodológicas próprias do estudo, como tamanho amostral insuficiente, ou ainda, devido a algum viés não identificado.

2. Diferenças entre os diversos aspectos metodológicos avaliados nos estudos não se mostraram capazes de influenciar de maneira substancial os resultados encontrados.

3. São necessários mais estudos para esclarecer o real papel do nível de escolaridade e a idade da menopausa. Devem-se realizar estudos metodologicamente aprimorados, com maior homogeneidade entre os estratos avaliados, como também priorizar a utilização do desenho prospectivo, para evitar vários problemas discutidos nesta revisão que enviesam os resultados e dificultam, ou, até mesmo, impossibilitam comparação entre eles.

REFERÊNCIAS

Aldrighi J, Alecrin I, Oliveira P, Shinomata H. Tabagismo e antecipação da idade da menopausa. *Revista da Associação Médica Brasileira* 2005; 51(1): 51-53.

Atsma F, Marie-Louise E. L. Bartelink, Diederick E. Grobbee., Yvonne T. van der Schouw. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006; 13 (2): 265-79.

Aydin Z, Erbas B, Karakos N, Aydin O, Ozkan S. Sun exposure and age at natural menopause: A cross-sectional study in Turkish woman. *The European Menopause Journal*. 2005; 52: 235-248.

Blumel JE, Prieto JC, Leal T, Cruz MN, Gallardo L. Cardiovascular risk factors in middle-age women with acute coronary syndromes. *Revista Médica* 2001;129: 995-1002.

Brambilla DJ, McKinlay SM. A prospective study of factors affecting age at menopause. *Journal Clinical Epidemiology* 1989;42: 1031-39.

Bromberger J, Matthews L, Kuller L, Wing R, Meilahn E, Planting P. Prospective study of the determinants of age at menopause. *American Journal of Epidemiology* 1997; 145: 124-133.

Cagnacci A, Pansini F, Modena A, Giulini N, Mollica G, De aloysio D, Vadora E, Annibale Volpe for the Emilia-Romagna Operative Group for the Menopause (GOERM). Season of birth influences the timing of menopause. *Human Reproduction* 2005; 20 (8): 2190-2193.

Cassou B, Derriennic F, Monfort C, Dell'Accio P, and Touranchet A. Risk factors of early menopause in two generations of gainfully employed French women. *Maturitas* 1997; 26: 165-174.

Conway GS. Premature ovarian failure. *Br Med Bull* 2000; 56: 643-49.

Cooper G, Sandler D. Age at natural menopause and mortality. *Ann Epidemiology* 1998; 8: 229-235.

Cooper G, Hulka B, Baird D, Savitz D, Hughes C, Weinberg C, Coleman R, and Shields J. Galactose consumption, metabolism and follicle-stimulating hormone concentrations in women of late reproductive age. *Fertility Sterility* 1994; 62: 1168-1175.

Cooper G, Sandler D, Bohlig M. Active and passive smoking and the occurrence of natural menopause. *Epidemiology* 1999; 10: 771-773.

Coulam C, Adamson S, Annegers J. Incidence of premature ovarian failure. *Obstetric Gynecology* 1986; 67: 604-6.

Cramer D, Xu H. Predicting age at menopause. *Maturitas* 1996; 23: 319-326.

Cramer D, Harlow B, Xu H, Fraer C, Barbieri R. Crosssectional and case-controlled analyses of the association between smoking and early menopause. *Maturitas* 1995; 22: 79-87.

Cresswell J, Egger P, Fall D, Osmond C, Fraser B, Barkr P. Is the age of menopause determined in-utero? *Early Human Development* 1997; 49: 143-148.

D`Agostino RE, Russel MW, Huse DM, *et al.* Primary and subsequent coronary risk appraisal: new results from the Framingham study. *American Heart Journal* 2000; 139: 272-281.

De Bruin JP, Bovenhuis H, van Noord PA, Pearson PL, van Arendonk JA, te Velde ER, Kuurman WW, Dorland M. The role of genetic factors in age at natural menopause. *Human Reproduction* 2001; 16: 2014–2018.

De Graaff J, Stolte L. Age at menarche and menopause of uterine cancer patients. *Eurpean Journal of Obstetric Gynecology* 1978; 8:187-93.

Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *Journal American Medical Association.* 2002; 288: 49-57.

Faia M. Selection by Certification: A neglect variable in stratification research. *American Journal of Social* 1981; 86: 1193-1111.

Farr S, Cai J, Savitz D, Sandler D, Hoppin J, Cooper G. Pesticide exposure and timing of menopause. The agricultural health study. *American Journal of Epidemiology* 2006; 8: 163-68.

Fernandes C. E. A perimenopausa – conceito, diagnóstico e tratamento, In: *Menopausa Diagnóstico e Tratamento.* 1ª ed, Segmento; 2003. p 37-41.

Fonseca A, Polak J, Bagnoli V. Menopausa e tabagismo. *Ginecologia e Obstetrícia* 1999; 10: 21-25.

Ginsburg J. What determines the age of menopause? *British Medical Journal* 1991; 302: 1288-9.

Gold E, Bromberger J, Crawford S, Samuels S, Greendale G, Harlow S, Skurnick J. Factors associated with natural menopause in a muliethnic Sample of Midlife Women. *American Journal of Epidemiology* 2001;153: 865-874.

Gonzales G, Villena A, De La Cruz D. Age of natural menopause among women in Lima City, Peru. *International Journal of Gynecology & Obsterics* 1997; 57: 69-72.

Greenhalgh T, Robert G, Macfarlane F, Bate P, Kyriakidou O, Peacock R. Research in diffusion of innovation: a meta-narrative approach to systematic review. *Soc Sci Med* 2005; 61: 417-30.

Hardy R, Kuh D, Wadsworth. Smoking, body mass index, socioeconomic status and the menopausal transition in a British National Cohort. *Internacional Journal of Epidemiology* 2000; 29: 845-851.

Hardy R, Kuh D. Reproductive characteristics and the age at inception of the perimenopause in a British National Cohort. *American Journal of Epidemiology* 1999; 149: 612-620.

Harlow B, Signorello LB. Factors associated with early menopause. *Maturitas* 2000; 35: 3-9.

Harlow B, Cramer D, Annis K. Association of medically treated depression and age at menopause. *American Journal of Epidemiology* 1995; 141: 1170-1776.

Harlow B, Signorello L. Factors Associated with Early Menopause. *Maturitas* 2000; 35: 3-9.

Holbrook TC, Barret-Connor E. A prospective study of alcohol consumption of bone mineral density.*British Medical Journal* 1993; 306: 1506-1509.

Hulley S, Grady, Bush T, *et al*. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in posmenopausal women. *Journal American Medical Association* 1998; 280: 605-18.

Jacobsen BK, Heuch I, Kvale G. Age at natural menopause and all-cause mortality: A 37-year follow-up of 19,731 norwegian women. *American Journal of Epidemiology* 2003; 10: 923–929.

Jacobsen BK, Knutsen SF, Fraser GE. Age at natural menopause and total mortality and mortality from ischemic heart disease: the Adventist Health Study. *Journal Clinical of Epidemiology* 1999; 52: 303-307.

Kato I, Toniolo P, Akhmedkhanov A, Koenig KL, Shore R, Zeleniuch-Jacquotte A. Prospective study of factors influencing the onset of natural menopause. *Journal Clinical Epidemiology 1998*; 51: 1271–1276.

Kato I, Toniolo P, Akhmedkhanov A, Koenig KL, Shore R, Zeleniuch-Jacquotte A. Prospective study of factors influencing the onset of natural menopause. *Journal Clinical Epidemiology* 1998; 51: 1271–1276.

Kaufert PA, Gilbert P, Tate R. Defining menopausal status: the impact of longitudinal data. *Maturitas* 1987; 9: 217-226.

Kline J, Kinney A, Levin B, Warburton D. Trissomic prenancy and early age at menopause. *American Journal Human Genetic* 2000; 67: 395-404.

Kok H, Asselt K, Schouw Y, Peeters P, Wijmenga C. Genetic study to identify genes underlying menopausal age. *Human Reproduction Update* 2005; 11: 483-493.

Kriplani A, Banerjee K. An overview of age of onset of menopause in northern India. *Maturitas* 2005; 52: 199-204.

Kristel M, van Asselt, Kok HS, Peeters PHM, Roest M, Pearson PL, Velde ER, Grobbee DE, van der Schouw Y. Factor V Leiden multation accelaretes the onset of natural menopause. *Menopause* 2003; 5; 477-481.

Latorre F, Ponce E, Carrillo L, Ávila M. Age of natural menopause among woman in México City. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 1996; 53: 159-166.

Lawlor D, Ebrahim S, Smith G. The association of socio-economic position across the life course and age at menopause: the British Women´s Heart and Health Study. *British Journal of Gynecology & Obstetrics* 2003; 110: 1078-1087.

Liberatos P, Link B, Kelsey J. The Measurement of Social Class in Epidemioloy. *Epidemiology Reviews* 1988; 10: 87-121.

LILACS, Literatura Científica / Bases de Dados.

Luborsky F. Ovarian autoimmune disease and ovarian autoantibodies. *Journal Womens Health Gend Based Medical* 2002; 7: 585-99.

Lukas A, Worda C, Huber J, Templfer C. A polymorphism of the NOS 3 gene and age at natural menopause. *Fertility and Sterility* 2002; 78: 1184-1186.

MacMahon B, Cole P, Lin T. Age at First Birth and Breast Cancer Risk. *Bull WHO* 1970; 43: 209-221.

Marlies E. Ossewaard *et al*. Age at Menopause, Cause-Specific Mortality and Total Life Expectancy. *Epidemiology* 2005; 16: 556-562.

Meschia M, Pansini F, Modena A, Aloysio D, Gambacciani M, Parazzini F, Campagnoli C,

Maiocchi G, Peruzzi E. On behalf of the ICARUS Study Group. *Maturitas* 2000; 34: 119-125.

Mirzaiinjmabadi K, Anderson D, Barnes M. The relationship between exercise, body mass index and menopausal symptoms in midlife Australian women. *International Journal of Nursing Practice* 2006; 12: 28-34.

Monninkhof E, van der Schouw Y, Peeters P. Early age at menopause and breast cancer: are leaner women more protected? A prospective analysis of the Dutch DOM cohort. *Breast Cancer Res Treateament* 1999; 55: 285–91.

Mulrow C. Systematic reviews: Rationale for systematic reviews. *British Journal of Gynecology & Obstetrics* 1994; 309: 597-599.

Murabito J, Yang Q, Fox C, Peter W, Wilson M, Cupples A. Heritability of age at natural menopause in the Framingham Heart Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2005; 90: 3427–3430.

Nam C, Terrie E. Messurement of socioeconomic status from United States census data. In: Powers M, ed. *Measures of socioeconomic status*: currents issues. Boulder, CO: Westview Press, 1982.

Novak. Menopausa.In: *Tratado de Ginecologia* 6a ed, Rio de Janeiro 1997; 14: 555-66.

Ossewarde M, Bots M, Verbeek A, Peeters P, Graaf Y, Groobee D, Schouw Y. Age at menopause, cause-specific mortality and life expectancy. *Epidemiology* 2005; 16: 556-562.

Oxman A. Systematic Reviews: Checklists for review articles. *British Medical Journal* 1994; 339: 648-651.

Palmer J, Rosenberg L, Wise L, Horton N, Adams-Campbell L. Onset of natural menopause in african women. *American Journal of Public Health* 2003; 2: 299-306.

Pedro A, Pinto Neto A, Paiva L, Osis M. Idade de ocorrência da menopausa natural em mulheres brasileiras: resultados de um inquérito populacional domiciliar. *Caderno de Saúde Pública* 2003; 19 (1): 17-25.

Reynolds R, Obermeyer C. Age at natural menopause in Spain and the United States: results from the DAMES project. *American Journal of Human Biology* 2005; 17: 331-40.

Reynolds RF, Obermeyer CM. Age at natural menopause in Beirut,Lebanon: the role of reproductive and lifestyle factors. *Ann Human Biology l* 2001; 28 :21-29.

Reynolds RF, Obermeyer CM. Correlates of age at natural menopause in Morocco. *Ann Human Biology.* 2003; 1: 97-108.

Rosano GM, Webb CM, Chierchia S, *et al.* Natural progesterone, but not medroxyprogesterone acetate, enhances the beneficial effect of estrogen on exercise-induced myocardial ischemia in postmenopausal women. *Journal American Coll Cardiology* 2000; 36: 2154-2159.

Santoro N. Research on the mechanisms of premature ovarian failure. *Journal Society Gynecology Invest* 2001; 8: 10-12.

SCIELO:www.bireme.br

Speroff L. Menopause and the perimenopausal transition. In: *Clinical Gynecology*, Endocrinology and Infertility. 7ª ed., Philadelphia: Lippincott & Williams; 2005: 621-88.

Stampfer MJ, Willet WC, Colditiz GA, Rosner B, Speizer FE, Hennekenes CH. A prospective study of posmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease. *New Englad Journal Medical* 1985; 24 (17): 1044-1049.

The Measurement of Social Class in Epidemiology. In: *Epidemiologic Reviews* 1988; 10: 87-121.

Torgerson DJ, Thomas RE, Campbell MK, *et al.* Alcohol consumption and age of maternal menopause are associated with menopause onset. *Maturitas* 1997; 26: 21–25.

Van Asselt K, kok H, Peeters P, Roest M, Pearson P, te Veld E, Groobee D, van der Schouwn Y. Factor V Leidein mutation accelerates the onset of natural menopause. *The Journal of The North American Menopause Society* 2003; 5: 477-481.

Veld E, Dorland M, Broekmans F. Age at Menopause as a Marker of Reproductive Ageing. *Maturitas* 1998; 30: 119-125.

Vianna L. Conceito de menopausa. In: *Endocrinologia Ginecológica.* 2ª ed, Medbook; 2006. p 195-204.

WHO. Research on the menopause in the 1990s, Report of A WHO Scientific Group, *WHO technical report series* 866. Geneva: World Health Organization; 1996.

Worda C, Walch K, Sator M, Eppel W, Tempfler CB, Schneeberger C, Huber JC, Hefler LA. The influence of NOS 3 polymorphisms on age at menarche and natural menopause. *The European Menopause Journal* 2004; 49: 157-162.

Yan G, Schoenfeld D, Penney C, Hurxthal K, Taylor A, Faustman D. Identification of premature ovarian failure patients with underlying autoimmunity. *Journal Women's Health Gender-Based Medical* 2000; 9: 275-287.