



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro de Biomédico

Instituto de Medicina Social

Paula de Holanda Mendes

**Fumar Antecipa a Menopausa?
Evidências do Estudo Pró-Saúde**

Rio de Janeiro

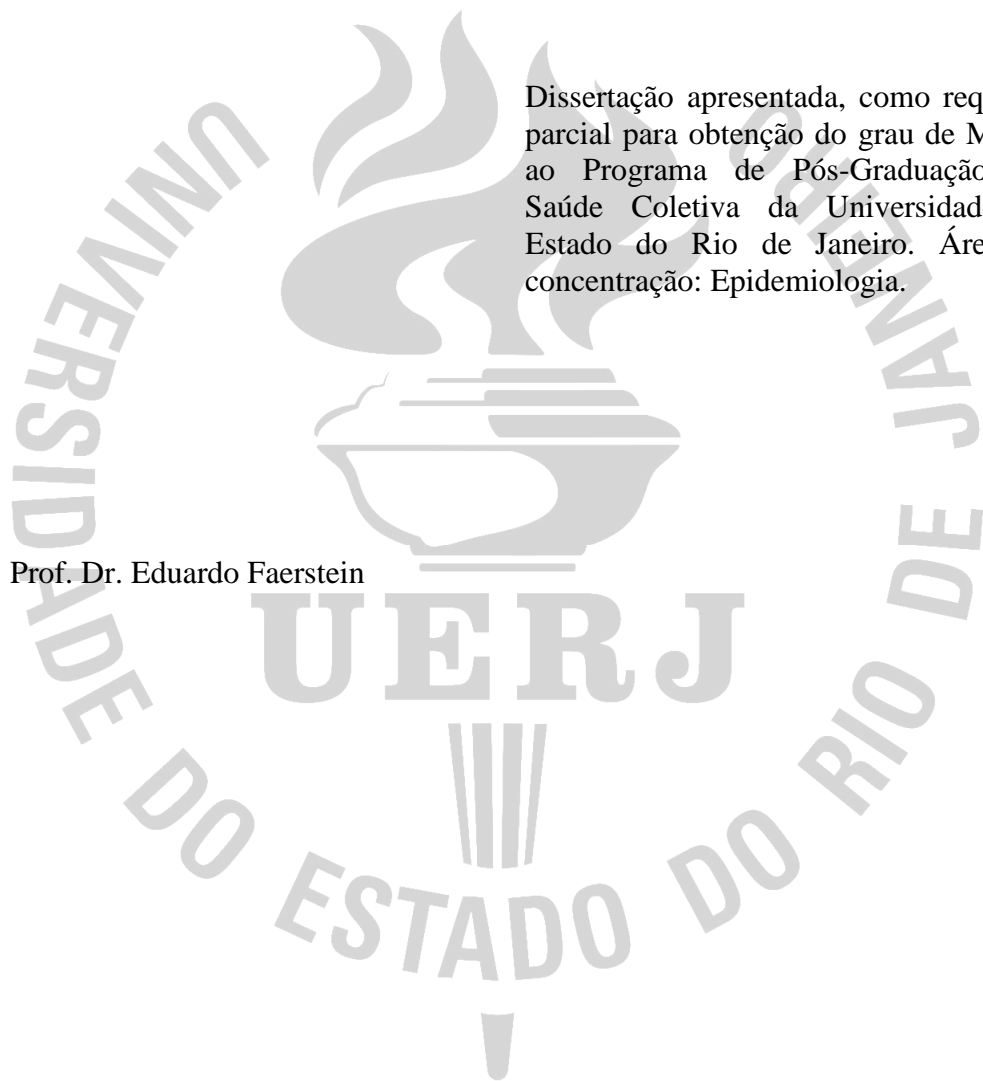
2009

Paula de Holanda Mendes

**Fumar Antecipa a Menopausa?
Evidências do Estudo Pró-Saúde**

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

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Faerstein



Rio de Janeiro

2009

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

M538 Mendes, Paula de Holanda.
Fumar antecipa a menopausa?: Evidências do Estudo Pró-Saúde /
Paula de Holanda Mendes. – 2009.
86f.

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

1. Menopausa – Teses. 2. Fumo – Teses. 3. Estudo das mulheres –
Teses. I. Faerstein, Eduardo. II. Universidade do Estado do Rio de
Janeiro. Instituto de Medicina Social. III. Título.

CDU 618.173:613.84

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

Assinatura

Data

Paula de Holanda Mendes

**Fumar Antecipa a Menopausa?
Evidências do Estudo Pró-Saúde**

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

Aprovada em 12 de janeiro de 2009.

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Eduardo Faerstein (Orientador)
Instituto de Medicina Social - UERJ

Prof. Dr. Marco Aurélio Pinho de Oliveira
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Prof.^a Dra. Rosely Sichieri
Instituto de Medicina Social - UERJ

Prof.^a Dra. Márcia Guimarães de Mello Alves
Instituto de Saúde da Comunidade - UFF

Rio de Janeiro

2009

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a Jan, meu sobrinho e afilhado que está por vir, e a todas as crianças deste país que são a motivação para a construção de um mundo mais justo e de mais esperança.

AGRADECIMENTOS

Inicialmente, gostaria de agradecer ao meu orientador, professor Eduardo Faerstein, cujo estímulo e ajuda foram fundamentais em todo o curso do mestrado, sabendo com muita destreza direcionar-me nos momentos de decisão e me acalmar nos momentos mais estressantes.

Agradeço ao professor Washington Junger pela paciência, atenção imensa e tantas horas de trabalho compartilhadas, cuja ajuda foi fundamental nas análises deste trabalho, e, sem a qual não teria sido possível realizá-lo.

Agradeço à minha família pelo que sou e por tudo o que construo, pois é nela em que me espelho em todos os momentos da minha vida. Aos meus pais, Leopoldino e Fernanda, pelo exemplo de vida, de luta e de dedicação à pesquisa, sem o estímulo e apoio dos quais não teria despertado para o meio acadêmico. Aos meus tios, Ricardo e Inah, por acreditarem no meu trabalho e pelo estímulo em todas as etapas.

Gostaria de agradecer à turma do mestrado de epidemiologia 2007 onde encontrei pessoas maravilhosas e construí belas amizades. Com muita união, alegria e ajuda mútua, fizemos do curso uma parte inesquecível e maravilhosa de nossas vidas.

Ao Cadu, pela generosidade e pela disponibilidade em tantos momentos.

À Ana Paula, à Karine e ao César, pela amizade e companhia maravilhosa.

Não espero nada. Não temo nada. Sou livre.

Níkos Kazantzákis

RESUMO

MENDES, Paula de Holanda. *Fumar antecipa a menopausa ? Evidências do Estudo Pró-Saúde*. 2009. 86 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) – Instituto de Medicina Social, Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro. 2007.

A menopausa é definida pelo momento em que a menstruação cessa permanentemente como consequência da falência ovariana. Uma vez estabelecida, há um aumento no risco de doença coronariana, doença de Alzheimer, osteoporose e fraturas e sua antecipação está relacionada a maiores índices de mortalidade. Com o envelhecimento geral da população mundial, as mulheres passaram a viver de um terço a metade de suas vidas no período pós-menopáusicos e, conseqüentemente, a pesquisa de condições associadas à menopausa ganham importância. A idade da menopausa e os fatores que a influenciam variam entre os diversos estudos e poucos estudos brasileiros abordam o tema. O fumo tem sido associado à Antecipação da idade da menopausa. O objetivo deste estudo é analisar as diversas dimensões de associação entre o fumo e a idade da menopausa, levando em consideração possíveis relações de dose-resposta. Com base em dados do Estudo Pró-Saúde, foi realizado um estudo seccional utilizando-se para a análise o modelo de sobrevivência paramétrico de riscos proporcionais com distribuição de Weibull. Os resultados apontam para uma redução em 32% do risco de menopausa entre fumantes ativas, que alcançam 2,5 anos mais tarde que nunca fumantes, ajustando-se para escolaridade e paridade. Entre fumantes ativas, no entanto, foram sugeridos aumentos de risco de 123% e 192% para fumantes de 10 a 20 cigarros por dia e de mais de 20 maços-ano respectivamente, quando comparadas às fumantes de menos de 10 cigarros por dia e menos de 10 maços-ano. Nesses grupos, a menopausa foi antecipada em 3,3 anos e 4,4 anos, respectivamente. Em relação ao tempo decorrido entre cessar o tabagismo e a idade menopausa, duração do fumo ou idade de início, não foram encontradas associações. Neste estudo, em possíveis efeitos de dose-resposta, o fumo apresenta-se como fator associado à antecipação da idade da menopausa em alguns aspectos, embora não em outros.

Palavras-chave: Fumo. Menopausa. Pró-Saúde.

ABSTRACT

The definition of menopause is the moment when the ovarian function stops definitively. Once occurred, there is an increased risk of cardiovascular disease, Alzheimer disease, osteoporosis and bone fractures. When anticipated, menopause is related with higher risk of all-cause mortality and several serious illnesses. Because of the increasing population life expectancy, women may spend between one third to one half of their lives after menopause, and that's why postmenopausal health condition studies are important. There are many studies of factors that influence the age at menopause which have many different results and few of them are Brazilian ones. Smoking has been associated with earlier menopausal age. This study's aims are to analyse different aspects of the associations between smoking and the age of menopause, considering possible effects of smoking dose. The Pró-Saúde study data base was utilized with sectional analyses and a parametric proportional hazard survival regression model with a Weibull distribution. Our results point to a reduction of the menopause risk related to current smoking about 32% with active smokers achieving menopause 2,5 years later than nonsmokers, adjusted to education and parity. However among current smokers, this study suggests a higher risk of 132% and 192% to those women who smoke about 10 to 20 cigarettes a day and those who smoke more than 20 pack-years, respectively, compared to those smokers of less than 10 cigarettes a day and less than 10 pack-years. Those groups achieved menopause 3.3 and 4.4 years earlier than controls, respectively. There was no evidence of association relating age at menopause with age at start smoking, time since stopped smoking or smoking duration. In this study, considering possible dose-response effects, smoking is shown as a factor related to anticipation of menopausal age in some aspects, although not in others.

Keywords: Smoking. Menopause. Pró-Saúde.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Fluxograma	31
Gráfico 1 Idade da menopausa natural.....	32
Gráfico 2 Idade de início do fumo x Idade da menopausa natural.....	40
Gráfico 3 Número de cigarros/dia x Idade da menopausa natural.....	41
Gráfico 4 Maços-ano x Idade da menopausa natural.....	42
Gráfico 5 Duração do fumo x Idade da menopausa natural.....	43
Gráfico 6 Tempo decorrido entre a cessação do tabagismo e a idade da menopausa.	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Frequência das variáveis estudadas.....	34
Tabela 2	Modelo inicial.....	35
Tabela 3	Modelo final.....	36
Tabela 4	Modelo dose-resposta.....	38
Tabela 5	Modelo de dose-resposta entre fumantes ativas.....	45
Tabela 6	Modelo de dose-resposta entre ex-fumantes.....	45

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACO	–	Anticoncepcionais orais
DCV	–	Doença cardiovascular
FSH	–	<i>Follicle-stimulating hormone</i>
HERS	–	<i>Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study</i>
HR	–	<i>Harzard ratio</i>
IC 95%	–	Intervalo de confiança de 95%
IMC	–	Índice de massa corporal
INCA	–	Instituto Nacional do Câncer
LH	–	Hormônio luteinizante
OMS	–	Organização Mundial de Saúde
OR	–	<i>Odds ratio</i>
PNCT	–	Plano de Nacional de Controle do Tabagismo
QT	–	Quimioterapia
RR	–	Risco relativo
RT	–	Radioterapia
TRH	–	Terapia de reposição hormonal
WHI	–	<i>Women's Health Initiative</i>

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
1.1	Definição	12
1.2	Menopausa e morbimortalidade	13
1.3	Idade da menopausa	15
1.4	Fatores determinantes da menopausa	16
1.5	Mecanismos de ação do fumo na antecipação da menopausa	19
1.6	Fumo no Brasil	21
2	OBJETIVO	22
3	JUSTIFICATIVA	22
4	METODOLOGIA	23
4.1	População de estudo	23
4.2	Desenho do estudo	24
4.3	Critérios de inclusão	24
4.4	Variável de desfecho	25
4.5	Variável de exposição	25
4.6	Outras variáveis	26
4.7	Análise dos dados	28
5	RESULTADO	30
6	DISCUSSÃO	46
	REFERÊNCIAS	52
	ANEXO A – Tabelas da revisão sistemática	56
	ANEXO B – Censo Saúde UERJ 1999	61
	ANEXO C – Comandos e saídas do R	70

1 INTRODUÇÃO

1.1 Definição

A menopausa é definida pelo momento em que a menstruação cessa permanentemente como consequência da falência na atividade ovariana, marcando o fim da capacidade reprodutiva das mulheres e início de uma nova etapa de suas vidas, caracterizada pela privação hormonal. Na maior parte das vezes, é antecedida por uma irregularidade menstrual característica do período de transição menopausal. Apenas 10% das mulheres cessam a menstruação abruptamente. Estabelecida a privação hormonal, principalmente às custas da queda dos níveis de estrogênio, as mulheres podem experimentar múltiplos sintomas como fogachos com sudorese profusa, atrofia genitourinária acompanhada por vaginites, prurido, dispareunia e estenose, efeitos psicofisiológicos como fadiga, insônia, irritabilidade, mudanças de humor, entre outros (Speroff & Fritz, 2005).

O fator determinante para a ocorrência da menopausa é o número de folículos ovarianos. Num estágio inicial da embriogênese, 1000 a 2000 células germinativas primordiais separam-se das somáticas e migram para a crista gonadal. Multiplicam-se até atingirem um máximo de 5 a 7 milhões de células em torno do quinto mês de vida intra-uterina e, em seguida, o número de folículos cai chegando a cerca de 1 a 2 milhões ao nascimento. Deste montante, sobram apenas quatrocentos mil na ocasião da menarca, o restante degenera (Ginsburg, 1991).

A falência da atividade ovariana é constatada quando o número de folículos atinge um limiar inferior a 1000 folículos, laboratorialmente marcada pela redução nos níveis de

inibina e elevação dos níveis de FSH (*follicle-stimulating hormone*) (Speroff & Fritz, 2005).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS, 1996), o diagnóstico de menopausa é estabelecido retrospectivamente após 12 meses sem ocorrência de menstruação, desde que não se explique por cirurgias como histerectomia, ooforectomia ou uso de quimio ou radioterapia.

1.2 Menopausa e morbimortalidade

Pode-se dizer que a menopausa é uma das mais relevantes modificações hormonais na vida de uma mulher, tanto pelo término da fase reprodutiva quanto pela modificação do risco para diversas doenças e da taxa de mortalidade geral e específica.

Em um estudo de coorte com 19.731 mulheres norueguesas pós-menopáusicas, seguidas por 37 anos, foi encontrada uma relação inversa entre a idade da menopausa e a mortalidade geral, com 1,6% de redução da mortalidade para cada 3 anos acrescidos à idade da menopausa (Jacobsen et al., 2003). Os mesmos pesquisadores, no entanto, analisaram a relação entre a idade da menarca e a mortalidade geral, encontrando 2,4% de redução na mortalidade para cada ano postergado da menarca, sugerindo que o impacto na mortalidade de um ano a mais na menarca é consideravelmente maior que o mesmo na idade da menopausa (Jacobsen et al., 2007). Outro estudo mostrou uma mortalidade geral 4% maior entre mulheres que entraram na menopausa entre 40 e 44 anos quando comparadas àquelas com menopausa entre 50 e 54 anos de idade. Para as primeiras, houve ainda maior mortalidade por doença cardíaca (risco relativo (RR)=1,09), doença respiratória (RR=1,19), doença genitourinária (RR=1,39) e causas externas (RR=1,56). A mortalidade por câncer de mama e ovário, no entanto, mostrou redução com uma menor idade à menopausa (Mondul et al., 2005).

Mulheres pré-menopáusicas parecem estar protegidas contra a morbimortalidade cardiovascular quando comparadas aos homens de mesma idade ou mulheres pós-menopáusicas. A perda da função ovariana e subsequente deficiência estrogênica parecem contribuir para a doença cardiovascular (DCV) e mortalidade relacionadas à menopausa (van der Graaf et al., 1997). Essas observações levariam a crer que a deficiência estrogênica que acompanha a menopausa seria o fator determinante de tal achado e, portanto, a intervenção farmacológica com hormônios exógenos nesta fase poderia reverter esse risco aumentado.

No intuito de esclarecer essas observações, ensaios clínicos foram realizados não corroborando os resultados anteriores. O estudo observacional HERS (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*) realizado por Grady e colaboradores (2002) não mostrou redução no risco de eventos cardiovasculares em mulheres com doença coronariana que fizeram terapia hormonal. Outro estudo nomeado WHI (*Women's Health Initiative*) foi interrompido após 5,2 anos de acompanhamento de mulheres pós-menopáusicas devido ao fato de aquelas que receberam terapia hormonal terem demonstrado risco aumentado de câncer de mama e doença coronariana (Anderson et al., 2004).

Neste conturbado mar de evidências sobre o papel da menopausa no risco para DCV, Atsma et al. (2006) realizaram uma metanálise incluindo 18 estudos resultando em um risco relativo de 1,36 para DCV em mulheres na pós-menopausa *versus* pré-menopausa que, porém, tornou-se estatisticamente não significante após controle por fumo e idade (RR=0,96 com intervalo de confiança de 95% (IC 95%) 0,77-1,21). Para mulheres com menopausa antecipada, no entanto, o risco relativo foi de 1,25 (IC 95% 1,15-1,60) e de 1,38 (IC 95% 1,21-1,58) após controle por fumo e idade.

O aumento do risco para doença de Alzheimer, osteoporose e fraturas também foi associado à menor idade da menopausa, porém há redução no risco de câncer do corpo do útero e de mama (Speroff & Fritz, 2005).

1.3 Idade da menopausa

Tendo em vista a tendência mundial de aumento na expectativa de vida da população (WHO, 1996), espera-se que as mulheres vivam mais de um terço de suas vidas após a menopausa (Kaczmarek, 2007). No Brasil, entre 1940 e 1990, a esperança de vida ao nascer aumentou de 41,5 para 67,7 anos de idade, ou seja, uma média de 5 anos por década (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), Censos Demográficos) e, em 2006, foi publicada uma pesquisa que mostrou considerável aumento da expectativa de vida nos últimos 5 anos, principalmente, entre as mulheres.

Estudos que analisam uma tendência secular para a idade da menopausa mostram resultados conflitantes, desde a ausência de qualquer tendência (McKinlay, 1996) até a falta de evidências suficientes para quaisquer conclusões (Flint, 1997). Nichols e colaboradores (2006), no entanto, publicaram um estudo de coorte de base populacional com 22.774 mulheres americanas em que a idade da menopausa aumentou, em média, 17 meses entre mulheres nascidas entre 1915 e 1939, mesmo após ajustes para potenciais confundidores como escolaridade, índice de massa corporal, paridade e fumo.

A idade média da menopausa varia entre os diversos estudos. Foi sugerido ocorrer entre 50 e 52 anos de idade nos países desenvolvidos e 1 a 2 anos antes em países em desenvolvimento (Reynolds & Obermeyer, 2001). No entanto, segundo o único estudo brasileiro de base populacional com 456 mulheres, a média de idade da menopausa encontrada foi 51,2 anos (Pedro et al., 2003).

1.4 Fatores determinantes da menopausa

Os fatores que determinam a idade da menopausa têm sido foco de diversos estudos. Existem evidências de determinantes genéticos e ambientais (Ginsburg, 1991). Mães e filhas parecem ter forte associação entre a idade em que atingem a menopausa. A chance de uma mulher ter menopausa antecipada (entre 40 e 45 anos) ou precoce (antes dos 40 anos) é da ordem de 6,02 vezes se sua mãe teve menopausa antecipada (Torgerson et al., 1997). Foi encontrada uma correlação de 58% e 39% para a idade da menopausa entre gêmeas mono e dizigóticas respectivamente (Snieder et al., 1998). Tibiletti e colaboradores (1999) mostraram a presença de um padrão familiar de menopausa antecipada assim como a coexistência de mulheres da mesma família com menopausa antecipada e falência ovariana prematura (ou menopausa precoce), sugerindo haver características genéticas similares entre essas mulheres e mesmas causas genéticas para as duas condições.

No intuito de identificar os fatores associados à idade da menopausa, muitas pesquisas têm sido realizadas com resultados diversos. Há relatos de uma tendência de menor idade à menopausa em nulíparas, em mulheres cujos ciclos menstruais duram menos de 28 dias e naquelas com menor idade da menarca, e tendência inversa relacionada à multiparidade, ao alto nível educacional, uso de anticoncepcionais orais (Kaczmarek, 2007) e ingestão moderada de álcool (Kinney et al., 2006).

Em um estudo realizado com 17150 mulheres latino-americanas foi relatado que aquelas de baixo nível sócio-econômico ou que vivem em altas altitudes foram mais propensas à menor idade da menopausa (Blümel et al., 2006).

Em um estudo com mulheres expostas a organoclorados foi relatada uma associação de maiores níveis plasmáticos do composto com menor idade da menopausa (Cooper et al., 2002). Em outro estudo com pesticidas, no entanto, mostrou-se associação com uma menopausa mais tardia (Farr et al., 2006).

O índice de massa corporal (IMC) é incluído para a análise entre os fatores associados à menopausa em diversos estudos, porém, em muitos deles, não se encontra uma associação significativa (Fallahzadeh, 2007; Ortiz, 2006; Kinney, 2006).

O consumo de café foi estudado por alguns autores, no entanto, não foi encontrada associação entre a idade da menopausa e o consumo de café (Kinney et al., 2006; Cramer et al., 1995). Mikkelsen e colaboradores (2007) encontraram associação entre a ingestão de mais de quatro copos de café por dia e menopausa antecipada (*odds ratio* (OR)= 1,83 IC95% 1,07-3,14), porém, esta associação desapareceu após o ajuste por outras variáveis relacionadas à menopausa (OR= 1,31 IC 95% 0,73-2,37).

Dentre os fatores de antecipação da menopausa, o fumo é o que se relaciona de forma mais consistente (Mikkelsen et al., 2007; Kinney et al., 2006; Bromberger et al., 1997). Em média, fumantes atingem a menopausa 1 a 2 anos antes comparadas a não-fumantes (Gold et al., 2001, Bromberger et al., 1997). A história passada de tabagismo, o fumo passivo e o efeito de dose do fumo, no entanto, encontram resultados conflitantes na literatura.

Mikkelsen e colaboradores (2007), em um estudo transversal com 2123 mulheres, mostraram associação entre fumo corrente e menopausa antecipada com OR de 1,59 ajustado para educação, consumo de álcool e café. Esta associação já era prevista por estudos anteriores com média de menopausa antecipada em fumantes de 1,8 anos (Kaufman et al., 1980) a 2,8 anos (Kinney et al., 2006) em relação a nunca fumantes.

Um estudo brasileiro realizado em 2005 mostrou que além da relação existente entre o fumo corrente e a idade da menopausa, há uma relação de dose-resposta entre o número de cigarros fumados com a menor idade da menopausa (Aldrighi et al., 2005). Este efeito da dose do tabagismo, no entanto, não foi confirmado em 2007 por um estudo transversal com 7183 mulheres realizado na Polônia (Kaczmarek, 2007), assim como por outro estudo

brasileiro (Pedro et al., 2003). Neste último, além do número de cigarros fumados, o tempo de fumo, fumo atual ou passado também não mostraram associação significativa com a idade de ocorrência da menopausa (Pedro et al., 2003).

Mesmo com fortes evidências do efeito de antecipação do fumo com relação à menopausa, além do estudo brasileiro citado anteriormente, outros três estudos mais recentes também não encontraram significância estatística na associação entre o hábito de fumar e a idade da menopausa (Ortiz et al., 2006; Fallahzadeh, 2007; Henderson et al., 2008).

Uma relação dose-resposta positiva e uma relação tempo-dependente foi evidenciada por Mikkelsen e colaboradores (2007), tanto no que diz respeito ao tempo decorrido entre cessar o tabagismo e a idade da menopausa, quanto ao total de exposição ao cigarro (número de cigarros fumados por dia multiplicado por 365 e pelo número de anos fumados). Cessar tabagismo por mais de 10 anos antes de se atingir a menopausa não mostrou influência, enquanto o total de exposição teve influência na antecipação do desfecho. Levando-se em consideração o efeito de dose-resposta analisado por Kinney e colaboradores (2006), este foi verificado apenas em fumantes ativas, o que não ocorreu entre ex-fumantes.

Poucos estudos fazem referência ao fumo passivo como exposição de interesse no contexto da menopausa e apresentam resultados divergentes. Alguns não encontraram relação significativa com fumo passivo (Mikkelsen, 2007; Cooper, 1999 e Cramer, 1995), outros mostraram essa associação (Everson, 1986).

Muitos dos fatores de antecipação referidos têm em comum o fato de causarem redução no número de folículos ovarianos, seja por consumo, como o maior número de ciclos menstruais ou curta duração dos ciclos, seja por depleção folicular por ootoxicidade direta ou indireta, como no caso do fumo. Considerando-se que a menopausa é

consequência natural e fisiológica da redução do número de folículos ovarianos funcionantes, esses fatores de antecipação ganham plausibilidade biológica.

1.5 Mecanismos de ação do fumo na antecipação da menopausa

Muitas hipóteses tentam explicar a associação entre o fumo e a antecipação da menopausa e, atualmente, sabe-se que fumo causa diversas alterações endócrinas nos seres humanos (Tziomalos & Charsoulis, 2004). O tabaco possui ao menos 4000 constituintes químicos em sua composição e, no mínimo, 60 componentes tóxicos, entre eles, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, compostos nitrosos e aminas aromáticas (Shiverick & Salafia, 1999).

Há relatos sobre o efeito do fumo na destruição de oócitos primordiais do ovário, na redução do estímulo estrogênico, na inibição da enzima aromatase em células da granulosa, na redução da secreção do hormônio luteinizante (LH) e na 2-hidroxilação do estradiol no fígado.

Estudos com camundongos mostraram que o benzopireno, um hidrocarboneto aromático policíclico presente na fumaça do cigarro, causa dano aos folículos primordiais ovarianos (Mattison & Thorgeirsson, 1978).

Recentemente, foi aventada a hipótese de haver um efeito pré-natal do fumo, interferindo intra-útero na gênese de folículos primordiais em mulheres cujas mães fumaram no período gestacional. Nelas, a menopausa ocorreu mais precocemente que em mulheres não expostas. Este efeito, no entanto, foi evidenciado apenas em mulheres nunca fumantes (*hazard ratio* (HR)=1,38), desaparecendo entre fumantes ativas (Strohsnitter et al., 2008).

Estudos mostram importante efeito anti-estrogênico do fumo, e o metabolismo hepático aumentado pode ser o mecanismo responsável. O fumo induz um aumento da 2-

hidroxilação do estradiol convertendo-o, irreversivelmente, em metabólitos de mínima atividade estrogênica periférica e de rápida remoção da circulação. Este mecanismo reduz a biodisponibilidade de estrógenos a tecidos-alvo (Michnovicz et al., 1986).

Processos reversíveis como alterações na produção ou clearance de estrogênios mais que os irreversíveis de destruição oocitária ou aceleração da atresia têm sido aventados preferencialmente por alguns autores (Kinney et al., 2006).

Extratos de nicotina e da fumaça do cigarro causam inibição direta da atividade da aromatase em células da granulosa *in vitro* e, indiretamente, através da redução da adiposidade. Além disso, hidrocarbonetos poliaromáticos podem induzir o citocromo microsomal P-450 no metabolismo de hormônios esteróides a metabólitos catecois do estradiol, que possuem menor atividade estrogênica (Shiverick & Salafia, 1999).

O fumo causa elevação dos níveis de FSH, acelerando o recrutamento e desenvolvimento folicular. Este processo leva à redução da fase folicular com ovulação precoce e funcionamento inadequado do corpo lúteo. FSH elevado e ciclos menstruais mais curtos têm papel na infertilidade e na menopausa antecipada observadas em mulheres tabagistas (Windham et al., 2005).

Efeitos agudos causados pela inalação da fumaça do cigarro foram investigados em ratas e encontrou-se uma demora para o surgimento do LH, que normalmente precede a elevação do estrogênio. Essa demora esteve relacionada à dose de nicotina presente nos cigarros usados no estudo. Esses resultados sugerem que a inalação da fumaça do cigarro contendo nicotina tem influência marcante no eixo hipotálamo-hipófise-ovário (McLean et al., 1977).

As hipóteses de mecanismos irreversíveis de ação do fumo sobre os ovários e o metabolismo são incoerentes com o fato de não ser encontrado efeito do tabagismo

passado na idade da menopausa em diversos estudos (van Asselt et al., 2004; Hardy et al., 2000).

Experimentos recentes com camundongos têm contestado a hipótese de o estoque de oócitos ser fixo e não-renovável. Johnson e colaboradores (2004) publicaram um estudo mostrando a existência de proliferação de células germinativas capazes de sustentar a produção pós-natal de oócitos e folículos em ovários de mamíferos. Byskov e colaboradores (2005), no entanto, criticaram estes achados uma vez que a parte primordial na produção de oócitos funcionais (início e término da prófase meiótica e inclusão resultante de um oócito diplóteno num folículo) não foi demonstrada no referente estudo. Em contrapartida, Kerr e colaboradores (2006), dão suporte à hipótese de renovação folicular.

Em recente revisão sistemática sobre a relação entre o fumo e a idade da menopausa, Parente e colaboradores (2007) concluíram que o fumo tem associação inversa com a idade da menopausa, porém, não foi demonstrada de forma clara a relação entre o momento e a quantidade do fumo com este desfecho (ANEXO I).

1.6 Fumo no Brasil

O tabagismo é a maior causa de morte evitável por doenças crônicas não-transmissíveis e, ainda assim, o consumo de tabaco tem aumentado em todo o mundo, principalmente, nos países em desenvolvimento. Existem cerca de 1,3 bilhões de fumantes no mundo atualmente e 80% vivem nos países em desenvolvimento.

O Brasil, apesar de pertencer ao grupo dos países em desenvolvimento e ser um grande produtor de tabaco, tem investido no combate contra o fumo. O Ministério da Saúde, desde 1989, através do Instituto Nacional do Câncer (INCA) coordena as ações do Programa Nacional de Controle do Tabagismo (PNCT) e tem obtido resultados positivos. Entre 1989

e 2002, houve uma queda de 32% no consumo anual de cigarros *per capita* e redução da prevalência de fumantes em todas as regiões do país. No município do Rio de Janeiro este índice era de 32% em 1989, caindo para 21% em 2001, e para 19% em 2003. As maiores proporções de fumantes tanto no sexo masculino quanto no feminino, encontram-se em Porto Alegre, 28% e 23% respectivamente, e as menores em Aracaju, 17% e 10%.

2 OBJETIVO

Este estudo propõe uma análise das diversas dimensões de associação entre o fumo e a menopausa, utilizando-se o banco de dados do Estudo Pró-Saúde realizado em uma universidade do estado do Rio de Janeiro, com a seleção de algumas variáveis referentes ao ano de 1999. Pretende-se contribuir para a elucidação de algumas lacunas da literatura, principalmente a influência da carga tabágica e o momento do hábito do fumo na idade em que a menopausa ocorre, ou seja, relações dose-resposta.

3 JUSTIFICATIVA

O perfil contemporâneo da mulher é de uma mulher inserida no mercado de trabalho com planos de gestação cada vez mais postergados reduzindo, portanto, o período de tempo útil de capacidade reprodutiva. Fatores que causem antecipação da menopausa, como o fumo, contribuem ainda mais para essa redução do tempo reprodutivo.

Com o envelhecimento geral da população mundial, temos cada vez um maior número de mulheres pós-menopáusicas no mundo, sendo importante o estudo de diversas condições de saúde associadas nesta população.

Por último, uma vez estabelecidas condições de morbimortalidade associadas à menopausa, o estudo de fatores que podem causar sua antecipação e exposição mais precoce aos sintomas e riscos a ela associados ganham importância. Neste contexto, este

estudo visa a contribuir para a melhor elucidação do papel do fumo, em seus diversos aspectos, na idade da menopausa.

4 METODOLOGIA

4.1 População de estudo

A população fonte deste estudo é constituída por funcionários de uma universidade do estado do Rio de Janeiro participantes do Estudo Pró-Saúde. O Estudo Pró-Saúde consiste em um questionário multidimensional de autopreenchimento e tem como objetivo a investigação do papel de marcadores de posição social e de outras dimensões da vida social em diversos domínios da qualidade de vida, da morbidade e de comportamentos relacionados à saúde. Os dados foram coletados em três fases: fase 1, em 1999, fase 2, em 2001 e fase 3, em 2006 (Faerstein et al., 2005).

Todos os funcionários técnico-administrativos do quadro efetivo dessa universidade, em número de 4407, foram convidados a participar da primeira fase do estudo, destes, foram considerados inelegíveis apenas aqueles cedidos a outras instituições ou licenciados por motivos não relacionados à saúde. Dentre os elegíveis, não participaram aqueles que se recusaram a preencher o questionário, encontravam-se de licença-prêmio, licença médica ou não foram localizados.

Na fase1, portanto, participaram 4030 funcionários, ou seja, 91% do total de elegíveis e, pelo caráter essencial do atual estudo, foi contemplado para análise apenas o contingente feminino composto por 2238 mulheres que consistem a população de estudo.

A heterogeneidade demográfica e socioeconômica da população do Estudo Pró-Saúde garante variabilidade dos determinantes sociais de saúde e ocorrência razoavelmente alta

dos desfechos de interesse. No entanto, fenômenos relacionados a exclusão social, desemprego ou insegurança do vínculo laboral, não podem ser estudados nessa população.

4.2 Desenho do estudo

Devido ao fato de a menopausa ser um evento tempo-dependente e, portanto, ser necessária a incorporação do *tempo* na análise, a preferência entre os modelos estatísticos recai sobre os modelos de sobrevivência. Ainda que a análise de dados de sobrevivência esteja tradicionalmente ligada a estudos de coorte, as mesmas ferramentas de análise podem ser utilizadas em estudos transversais. Neste estudo, foram utilizados os dados seccionais da primeira etapa do Estudo Pró-Saúde coletados ao longo do ano de 1999, referentes às mulheres.

A taxa de incidência (ou de *hazard*) de menopausa, em dependência das diversas variáveis estudadas, é definida como a probabilidade instantânea de ocorrência da menopausa no tempo t , condicionada à sua não ocorrência anterior a t . Em se tratando de menopausa, a não ocorrência do evento em idades superiores à média é de fundamental importância para a análise, uma vez que, desprezando-se essa informação, poderíamos superestimar o risco de menopausa, pois reduziríamos o número de indivíduos sob risco do evento. Daí a importância da incorporação da informação proveniente dos dados censurados.

4.3 Critérios de inclusão

Foram incluídas no estudo todas as mulheres sob risco de menopausa natural, sendo assim consideradas, aquelas acima de 35 anos de idade, logo, t_0 para o estudo é 35 anos. Justifica-se esta idade como ponto de corte, uma vez que este é o ponto de corte usado

em diversos estudos sobre o tema proposto e nos permite observar com alguma margem de segurança, toda a faixa etária de risco de menopausa natural.

4.4 Variável de desfecho

A variável de interesse central é a idade de ocorrência da menopausa. Os dados obtidos através do questionário do Pró-Saúde para a classificação das mulheres quanto ao status menopausal encontram-se na sessão destinada apenas às mulheres (ANEXO II). As perguntas M2 a M6 nos permite identificar aquelas mulheres que não menstruam, há quanto tempo não menstruam, idade em que pararam de menstruar, o motivo de cessação da menstruação e o uso de terapia de reposição hormonal (TRH). Foram consideradas como menopáusicas naturais, aquelas mulheres que não menstruam há pelo menos 12 meses desde que não se explique por cirurgias como histerectomia, ooforectomia ou uso de quimio ou radioterapia, respeitando os critérios da OMS (1996).

Mulheres com menopausa devido a cirurgia, radioterapia (RT), quimioterapia (QT) ou quaisquer outras formas de menopausa não natural foram consideradas como dados censurados à direita e contribuíram para o estudo apenas até o momento da intervenção (cirurgia, RT, QT etc), quando se deu a censura. As mulheres com mais de 35 anos que ainda menstruavam ou não tivessem concluído os 12 meses de amenorréia definidores de menopausa ao responderem o questionário, tiveram como censura à direita, a idade no momento em que foi aplicado o questionário.

4.5 Variável de exposição

A variável de exposição de interesse central neste estudo é o fumo. O questionário do estudo Pró-Saúde contempla diversos aspectos relativos ao fumo no bloco C compreendendo as questões C12 a C18 (ANEXO II). Informações contidas neste bloco

nos permite classificar as mulheres em fumantes ativas, ex-fumantes, fumantes passivas e nunca-fumantes.

Entre as mulheres que já fumaram pelo menos 100 cigarros (5 maços) ao longo da vida porém não fumam mais (ex-fumantes) e aquelas que ainda fumam (fumantes ativas) foi estudada uma possível relação de dose e efeito do fumo. O número de cigarros fumados por dia foi abordado criando-se 3 categorias: ≤ 10 , 10 a 20 e > 20 cigarros por dia. A seguir abordou-se de forma conjunta uma relação de duração e intensidade do fumo com a idade da menopausa natural. Para isso, criou-se a variável maços-ano resultante do número de cigarros por dia dividido por 20 e multiplicado pelo número de anos fumados. Esta variável maços-ano foi categorizada em ≤ 10 , 10 a 20 e > 20 maços-ano. A duração em anos do tabagismo também foi analisada neste contexto categorizada em ≤ 10 , 10 a 20 e > 20 anos e, por último, analisou-se a idade de início do fumo e sua relação com a idade da menopausa natural categorizada em ≤ 15 , 15 a 20 e > 20 anos. Entre ex-fumantes, foi estudada a influência do tempo decorrido entre a cessação do fumo e a idade da menopausa, categorizado em ≤ 10 anos e > 10 anos decorridos desde a cessação.

4.6 Outras variáveis

A literatura mostra associação de diversas variáveis com a idade em que ocorre a menopausa, como referido anteriormente. Foram analisadas aquelas abordadas no questionário do Estudo Pró-Saúde que possuíam respaldo literário de associação. Foram elas variáveis de confundimento ou modificadores de efeito conforme a relação com a exposição principal, no caso o fumo, e o desfecho, a idade da menopausa.

Índice de Massa Corporal (IMC): O IMC é estudado por diversos autores com resultados conflitantes quanto a presença ou não de associação com a idade da menopausa. Este índice é um método de avaliação de obesidade calculado a partir do peso e altura do

indivíduo (IMC= peso em Kg / altura em metros ao quadrado). Esta variável foi calculada e incluída na análise de forma categorizada como realizado no estudo de Farmer & Gotto (1997) para aumento do risco cardiovascular: < 21; 21 a 24,9 e >25. Sabe-se que a gordura corporal tem papel fundamental na produção de estrogênios após a falência ovariana, e que durante o menacme está relacionada a menos ciclos ovulatórios, podendo retardar a menopausa.

Escolaridade: Alguns estudos relacionam a alta escolaridade a um retardo na ocorrência da menopausa em relação à média. Esta variável é abordada no questionário pelo bloco E referente à história pessoal e familiar, questão E35 (ANEXO II). Esta é dividida em 7 opções de 1º grau incompleto à pós-graduação e foi categorizada da seguinte forma: até 1º grau completo (de 1º grau incompleto a 2º grau incompleto) ; 2º grau completo (até universitário incompleto) e nível superior (de universitário completo à pós-graduação).

Paridade: Muitos estudos mostram associação entre maior número de filhos e maior idade da menopausa, com algumas controvérsias na literatura. Esta relação é compatível com um menor número de ciclos ovulatórios evitando-se a depleção de folículos ovarianos. Esta questão é abordada no bloco E, relativo à vida familiar, moradia e outros aspectos, questão E22 (ANEXO II). A categorização desta variável foi feita criando-se os seguintes grupos: nulíparas, 1 a 2 filhos e 3 ou mais filhos.

Uso de Anticoncepcionais Orais (ACO): Seguindo a mesma lógica de um menor número de ciclos ovulatórios e conseqüente preservação folicular, o uso de ACO tem sido relacionado a uma maior idade da menopausa, ainda que também haja resultados discordantes na literatura. No bloco relativo à saúde da mulher, o uso de ACO é abordado na questão M10 (ANEXO II) e foi analisado de forma dicotômica como uso “sim” e “não”.

Consumo de Álcool: A ingestão moderada de álcool foi associada em alguns estudos a uma maior idade da menopausa, com várias controvérsias. Parece haver um efeito estrogênico do álcool quando ingerido de forma moderada. As questões C19 a C21 do questionário abordam este tema (ANEXO II). O consumo de bebidas alcoólicas foi categorizado levando-se em conta o número de dias de consumo nas últimas duas semanas e a dose consumida, combinando-se as opções de resposta das questões. Foram criadas assim 3 categorias de consumo: 1) Nunca; 2) Leve; 3) Moderado/Pesado. A fusão dos dois últimos níveis de ingestão alcoólica, moderado e pesado, deveu-se ao pequeno número de indivíduos de consumo pesado, o que comprometeria a validade das análises relativas a este nível.

4.7 Análise dos dados

A análise estatística foi realizada utilizando-se o software livre R, versão 2.8.0 e o pacote estatístico *eha*. A estimativa da idade mediana da menopausa em nossa população de estudo foi realizada através da curva de sobrevida cumulativa não-paramétrica de Kaplan-Meier. Para a análise de sobrevida, os desfechos possíveis foram: idade da menopausa natural, idade da cirurgia de retirada do útero ou ovários, idade ao início de tratamentos como radioterapia, quimioterapia ou hormônios, idade ao ocorrer qualquer outra razão não fisiológica para o término da menstruação, idade ao início da terapia de reposição hormonal e idade corrente das mulheres que ainda menstruam. Todos os desfechos citados exceto a menopausa natural são considerados eventos de censura.

O método utilizado para análise de sobrevida foi o modelo paramétrico de riscos proporcionais com distribuição de Weibull para o tempo. Este modelo permite o estudo de variáveis cujo risco varia no tempo e possibilita o cálculo de medianas ajustadas a

partir de uma linha de base formada por uma combinação de variáveis e estabelecida como padrão para comparação. Ainda que os modelos paramétricos, comparados aos semi-paramétricos, requeiram pressupostos mais fortes sobre a distribuição do tempo no estudo, o que torna a análise estatística mais complexa, seu uso é indispensável em determinadas circunstâncias. Neste estudo, por exemplo, é de fundamental importância a estimativa de medianas ajustadas de idade da menopausa. No caso dos modelos semi-paramétricos, amplamente utilizados, não é possível essa estimativa, apenas podem ser obtidas medianas de idade não ajustadas entre as variáveis do estudo. Somente através da diferença entre as medianas ajustadas podem ser sugeridos quantos anos são antecipados ou adiados na idade da menopausa em relação à linha de base estabelecida, o que é de interesse central neste trabalho.

Podem ser criados diversos cenários para análise. Neste estudo, foi estabelecida como linha de base mulheres com características que, segundo a literatura, tendem a uma menopausa mais tardia. Ou seja, mulheres nunca fumantes, multíparas e com nível superior, com sobrepeso ($IMC > 25$), usuárias atuais ou passadas de pílulas anticoncepcionais e que não consomem bebidas alcoólicas no modelo inicial, e nunca fumantes, multíparas com nível superior, no modelo final. Desta maneira, a mediana ajustada estabelecida como linha de base e apresentada no modelo final, tende, em teoria, a um valor alto. É importante ficar claro que, qualquer que seja o cenário escolhido para o estudo, a diferença entre as medianas de cada categoria de exposição e a mediana da linha de base, será a mesma, configurando o número de anos antecipados ou adiados da menopausa de acordo com cada categoria de exposição. Os cálculos para a obtenção das medianas ajustadas podem ser conferidos no ANEXO III.

Inicialmente, foram incluídas todas as variáveis do estudo no modelo, com seleção para o modelo final, daquelas com um p-valor menor que 0,15 ou conforme a relevância

apresentada na literatura. O modelo inicial avaliou a associação das seguintes variáveis com o desfecho: paridade, escolaridade, IMC, ACO, álcool, além da exposição de interesse central, ao fumo (fumantes ativas e ex-fumantes). Restaram para o estudo no modelo final apenas a paridade e a escolaridade além do fumo, as demais variáveis não alcançaram significância estatística ou não tinham dados na literatura que justificassem a inclusão.

A ausência de colinearidade entre todas as variáveis do estudo foi verificada através de análise de correlação. A matriz de correlação correspondente a esta análise pode ser conferida no ANEXO III.

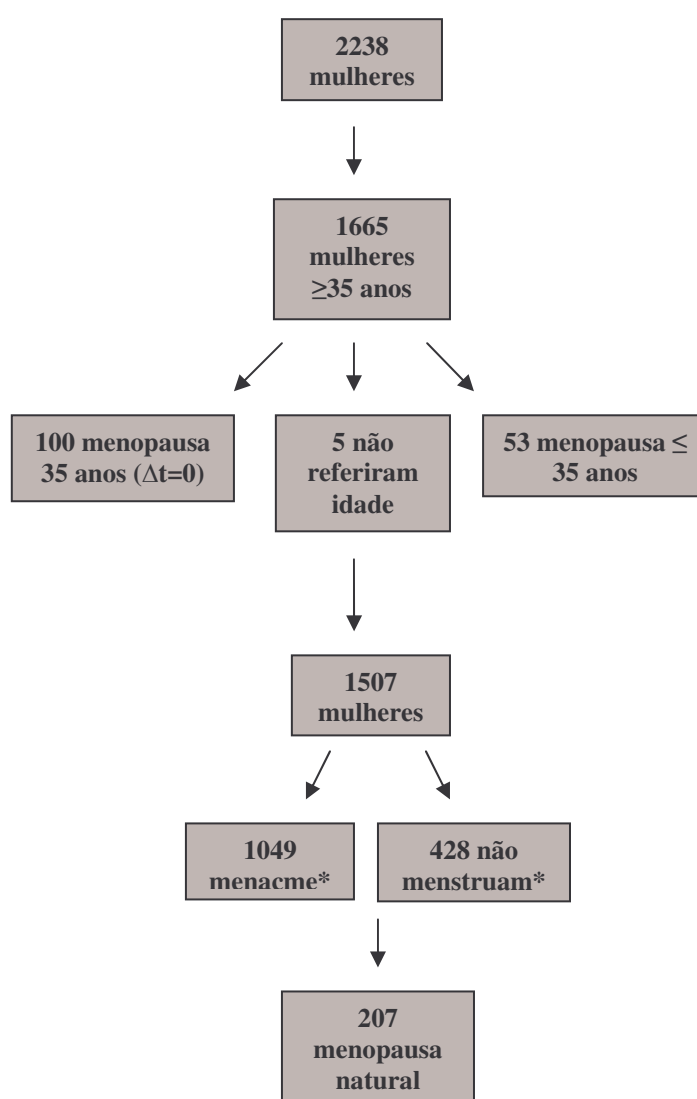
O ajuste do modelo foi verificado e, por meio gráfico, sugere-se uma proporcionalidade dos riscos através da produção de curvas de sobrevida proporcionais e a proximidade com a curva de sobrevida do estimador Kaplan-Meier indica ajuste adequado. Esta análise pode ser conferida no ANEXO III.

5 RESULTADO

Das 2238 mulheres presentes no banco de dados original, 1665 possuíam 35 anos ou mais, no entanto, 53 delas já haviam parado de menstruar em idade inferior e foram excluídas do estudo. Outras 100 mulheres, interromperam a menstruação aos 35 anos, não contribuindo com nenhum intervalo de tempo de risco para menopausa ($\Delta t=0$) também sendo excluídas da análise. Não obtivemos a informação de interesse central, idade em que parou a menstruação, sobre 5 mulheres, que também foram excluídas. Sendo assim, restaram para a análise 1507 mulheres. Mil e quarenta e nove mulheres ainda encontravam-se no menacme, ou seja, ainda menstruavam na ocasião do preenchimento do questionário. Quatrocentas e vinte e oito mulheres relataram não menstruar. Destas, 420 discriminaram o motivo pelo qual não menstruavam: 263

(62.6%) alegaram menopausa natural, 149 (35.5%) menopausa cirúrgica, 4 (1%) menopausa por uso de hormônios, quimio ou radioterapia e 4 (1%) alegaram outras razões. Respeitando-se o critério de 12 meses de amenorréia para definição de menopausa restaram 207 mulheres com menopausa natural, isto é, 13,7% do total de mulheres. (Fluxograma).

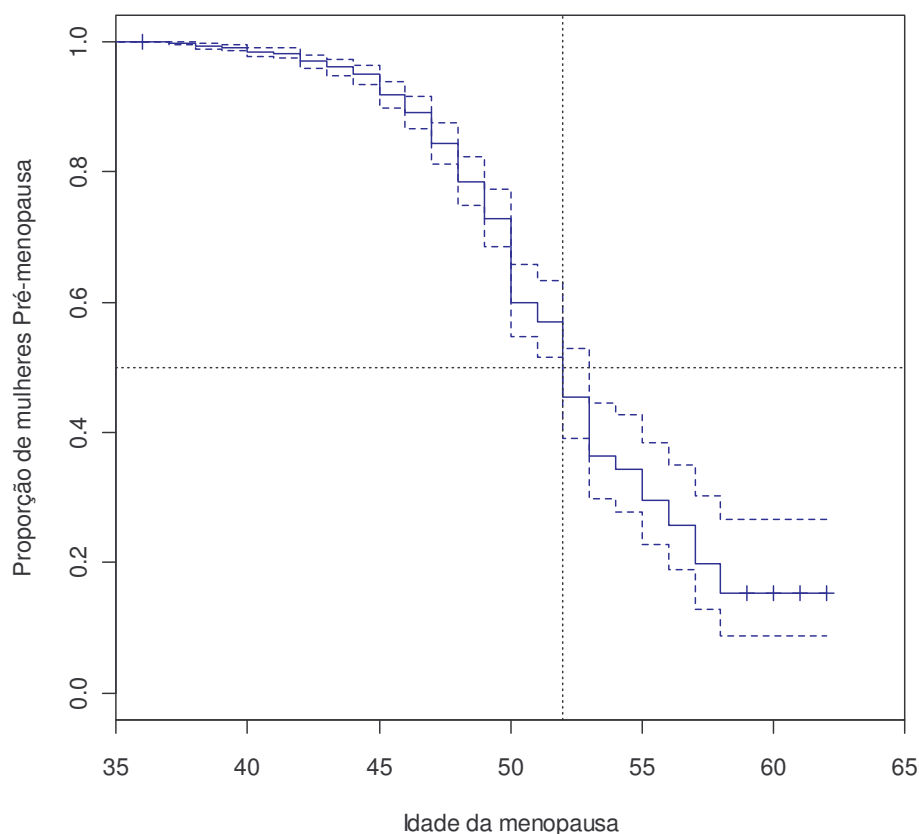
Fluxograma:



***30 mulheres não responderam se menstruam.**

As idades mínima e máxima das mulheres do estudo foram 36 e 67 anos, com média e mediana de 44,6 e 43 anos de idade, respectivamente. A idade mediana da menopausa natural estimada pela curva de sobrevivência de Kaplan-Meier, foi de 52 anos (Gráfico 2).

Gráfico 1: Idade da menopausa natural



As variáveis de exposição analisadas neste estudo distribuem-se como representado na tabela 1. Do total de mulheres estudadas, pouco mais da metade (740: 52,5%) nunca fumou mais de 100 cigarros ao longo da vida e destas, apenas 93 (12,6%) estão na menopausa natural e 647 (87,4%) encontram-se no grupo de censura. São fumantes ativas na amostra 368 (26,1%) mulheres e ex-fumantes, 302 (21,4%). Encontram-se na

menopausa natural, 47 (12,8%) entre as fumantes ativas e 48 (15,9%) entre as ex-fumantes.

Mais da metade das mulheres (809: 56,2%) possui IMC acima de 25, ou seja, estão com sobrepeso, das quais apenas 137 (16,9%) encontram-se na menopausa natural.

A maior parte das mulheres da amostra (874: 61,9%) possui de 1 a 2 filhos, as nulíparas formam percentual considerável da população, somando 286 mulheres (20,3%) e possuem 3 ou mais filhos, 251 (17,8%) mulheres. Dessas, estão na menopausa natural 125 (14,3%), 36 (12,6%) e 29 (11,6%), respectivamente.

O uso atual ou passado de ACO foi relatado por 1153 mulheres (77,3%) e destas, a grande maioria de 1006 (87,3%) não estava na menopausa natural.

Grande parte das mulheres da amostra (626: 42,2%) possui alto grau de escolaridade (nível superior) e dessas, apenas 70 (11,2%) encontram-se na menopausa natural.

Do total da amostra, a maioria das mulheres (741: 52,3%) refere nunca ter ingerido álcool e o maior percentual de mulheres na menopausa natural (15,6%) encontra-se na categoria de ingestão moderada/pesada de álcool.

Tabela 1: Frequência das variáveis estudadas

VARIÁVEL	N (100%)*	CENSURA (86,3%)**	MULHERES NA MENOPAUSA NATURAL (13,7%)
FUMO			
Não-fumante	740 (52,5%)	647 (87,4%)	93 (12,6%)
Fumo ativo	368 (26,1%)	321 (87,2%)	47 (12,8%)
Ex-fumante	302 (21,4%)	254 (84,1%)	48 (15,9%)
IMC (Kg/m²)			
< 21	120 (8,3%)	113 (94,2%)	7 (5,8%)
> 21-24,9	511 (35,5%)	455 (89%)	56 (11%)
> 25	809 (56,2%)	672 (83,1%)	137 (16,9%)
PARIDADE			
0 filho	286 (20,3%)	250 (87,4%)	36 (12,6%)
1-2 filhos	874 (61,9%)	749(85,7%)	125 (14,3%)
≥3 filhos	251 (17,8%)	222 (88,4%)	29 (11,6%)
ACO			
Sim	1153 (77,3%)	1006 (87,3%)	147 (12,7%)
Não	338 (22,7%)	278 (82,6%)	60 (17,8%)
ESCOLARIDADE			
Até 1º grau completo	385 (25,9%)	332 (86,2%)	53 (13,8%)
2º grau completo	474 (31,9%)	391 (82,5%)	83 (17,5%)
Nível superior	626 (42,2%)	556 (88,8%)	70 (11,2%)
ÁLCOOL			
Nunca	741 (52,3%)	640 (86,4%)	101 (13,6%)
Leve	497 (35,1%)	430 (86,5%)	67 (13,5%)
Moderado/Pesado	179 (12,6%)	151 (84,4%)	28 (15,6%)
TOTAL	1507	1300	207

*Eventuais diferenças percentuais do total se devem a dados faltantes.

**Mulheres no menacme, mulheres em amenorréia por menos de 12 meses, mulheres com menopausa de causa cirúrgica, quimio ou radioterapia, ou quaisquer outras razões.

A análise de cada variável de exposição no modelo cheio e sua relação com a idade da menopausa natural foi realizada através do modelo paramétrico com distribuição de Weibull. As razões de *hazard* (HR) e seus respectivos valores de *p* podem ser apreciados na tabela 2. Como grupo de referência padrão, foram utilizadas mulheres nunca

fumantes, multíparas, com nível superior, com sobrepeso, que usam ou já usaram ACO e não consomem bebidas alcoólicas. Os comandos e saídas, assim como as estimativas encontradas pelo modelo, através do pacote estatístico R, podem ser vistos em detalhes no ANEXO III.

Tabela 2: Modelo inicial

VARIÁVEL	N	HR†	p-valor†
FUMO			
Nunca*	740	-	-
Ex-fumante	302	1.22	0.30
Fumante Ativa	368	0.66	0.05
PARIDADE			
>=3 filhos*	251	-	-
1-2 filhos	874	1.43	0.14
Nulíparas	286	1.26	0.43
ESCOLARIDADE			
Nível superior*	626	-	-
2º grau completo	474	1.50	0.04
1º grau completo	385	1.98	0.002
IMC (Kg/m2)			
> 25*	809	-	-
> 21-24,9	511	1.20	0.31
< 21	120	0.63	0.38
ACO			
Sim*	1153	-	-
Não	338	0.98	0.90
ÁLCOOL			
Nunca*	741	-	-
Leve	497	0.85	0.38
Moderado/Pesado	179	1.10	0.70

*Grupos de referência

† Ajustado entre todas as variáveis

Nota-se que houve associação estatisticamente significativa entre fumo ativo e idade da menopausa natural ($p=0,05$), onde ocorre uma redução do risco em 34% ($HR=0,66$).

Entre ex-fumantes, a razão de *hazard* aponta para um aumento de risco, porém há falta de significância estatística ($p>0,05$).

Os menores níveis de escolaridade mostraram aumento do risco de menopausa em 50% (HR=1,50) e 98% (HR=1,98) de forma estatisticamente significativa ($p<0,05$) para 2º e 1º graus completos, respectivamente, quando comparados ao grupo de referência.

As demais variáveis estudadas, paridade, IMC, ACO e álcool, não mostraram associação significativa com o desfecho ($p>0,05$).

Para seleção do modelo final, foi usado o critério de relevância estatística ($p<0,15$) e dados da literatura, restando para a análise as variáveis escolaridade e paridade como fatores de confundimento da relação entre o fumo e a menopausa. A avaliação desses resultados pode ser feita com base na tabela 3.

Tabela 3: Modelo final

VARIÁVEL	N	Mediana†	Dif.anos††	HR†	p-valor†
FUMO					
Nunca*	740	54.6**	-	-	-
Ex-fumante	302	53.7	0.9	1.28	0.19
Fumante Ativa	368	56.1	2,5	0.68	0.05
PARIDADE					
>=3 filhos*	251	54.6**	-	-	-
1-2 filhos	874	53.1	-1.5	1.48	0.09
Nulíparas	286	53.5	-1.1	1.34	0.28
ESCOLARIDADE					
Nível superior*	626	54.6**	-	-	-
2º grau completo	474	52.8	-1.8	1.60	0.01
1º grau completo	385	52.5	-2.1	1.78	0.006

*Grupos de referência

**Mulheres nunca fumantes, múltíparas, com nível superior

† Ajustado entre todas as variáveis

†† Diferença em anos entre as medianas

Na análise do modelo final, nota-se que foram mantidas as mesmas tendências de aumento e redução do risco apresentadas pelas variáveis no modelo cheio e a

significância estatística foi encontrada nas mesmas categorias de exposição, ou seja, entre fumantes ativas e entre os níveis de escolaridade.

O fumo ativo associou-se de forma estatisticamente significativa ($p=0,05$) com a idade da menopausa, apresentando uma redução do risco em 32% ($HR=0,68$). Sugere-se, portanto, que mulheres fumantes ativas atingem a menopausa 2,5 anos mais tarde que mulheres nunca fumantes.

A baixa escolaridade sugere aumento do risco de menopausa em 60% ($HR=1,60$) e 78% ($HR=1,78$) para o 2º e 1º graus completos, respectivamente, de forma estatisticamente significativa ($p<0,05$). Sendo assim, em comparação com mulheres com nível superior, as mulheres com 1º grau completo reduzem em 2,1 anos a idade da menopausa, e para as mulheres de 2º grau completo a redução é de 1,8 anos.

A paridade, apesar de ter mantido o aumento de risco de menopausa para o menor número de filhos, esta associação não foi estatisticamente significativa ($p>0,05$).

Com os comandos referidos no ANEXO III, podem ser construídos diversos cenários como linha de base, encontrando-se valores de mediana diferentes, porém mantendo-se as estimativas de aumento ou redução de risco e diferenças em anos entre as medianas, como antes mencionado na descrição da metodologia deste estudo.

Na análise das relações entre a dose, momento e duração do fumo e a idade da menopausa natural, assim como o tempo decorrido entre cessar o tabagismo e a idade em que a menopausa ocorre, foram encontrados os resultados expostos na tabela 4.

Tabela 4: Modelo– dose resposta

VARIÁVEL	N	HR†	p-valor†
Nunca fumantes*	740	-	-
≤10 cigarros/dia	374	0.71	0.08
10 a 20 cigarros/dia	218	1.24	0.31
>20 cigarros/dia	63	1.43	0.31
≤10 maços-ano	350	0.80	0.24
>10 a ≤20 maços-ano	129	0.79	0.40
>20 maços-ano	146	1.54	0.08
Início ≤15 anos	235	1.05	0.82
Início >15 a ≤20 anos	300	0.84	0.35
>20 anos	127	0.89	0.70
Duração ≤10 anos	178	1.01	0.98
Duração >10 e ≤20anos	215	0.83	0.39
Duração >20 anos	242	1.01	0.96
Cessar fumo ≤10 anos	11	1.66	0.62
Cessar fumo >10 anos	10	1.88	0.39

†Modelo ajustado para paridade, escolaridade

*Grupo de referência

Nota-se que não há um efeito de dose-resposta estatisticamente significativo em nenhuma das categorias de exposição. Fumar até 10 cigarros por dia, de 10 a 20 ou mais de 20 cigarros por dia, até 10 maços-ano, de 10 a 20, ou mais de 20 maços-ano, iniciando até 15 anos de idade, de 15 a 20 ou com mais de 20 anos, por até 10 anos, de 10 a 20 ou por mais de 20 anos ou ter mais de 10 ou menos de 10 anos decorridos entre a cessação do tabagismo e a menopausa, não foi associado à idade da menopausa de forma estatisticamente significativa. Todas essas associações foram testadas com ajuste para paridade e escolaridade.

A análise cuidadosa destes resultados, no entanto, pode sugerir uma clara tendência de aumento de risco com o aumento do número de cigarros fumados por dia, ainda que de maneira não estatisticamente significativa. Ainda que na ausência de um gradiente e

também sem significância estatística, o grupo de fumantes de mais de 20 maços-ano, também sugere um aumento importante de risco em comparação com os grupos de menor dose da categoria.

Análises gráficas dessas associações de dose e de tempo-resposta também podem ser exploradas utilizando-se cada variável de forma contínua (Gráficos 2 a 6). Os gráficos a seguir correspondem a essas análises. Nota-se que para a idade de início do fumo, o número de cigarros fumados, o número de maços-ano e a duração em anos do fumo não revelam qualquer tendência de associação. A análise gráfica do intervalo de tempo em anos entre a cessação do tabagismo e a idade da menopausa natural, no entanto, sugere uma tendência de aumento da idade da menopausa a medida em que aumenta o intervalo. Esta variável, porém, não foi estatisticamente significativa quando categorizada em menos ou mais de 10 anos desde a cessação e ajustada para os fatores antes referidos.

Gráfico 2:

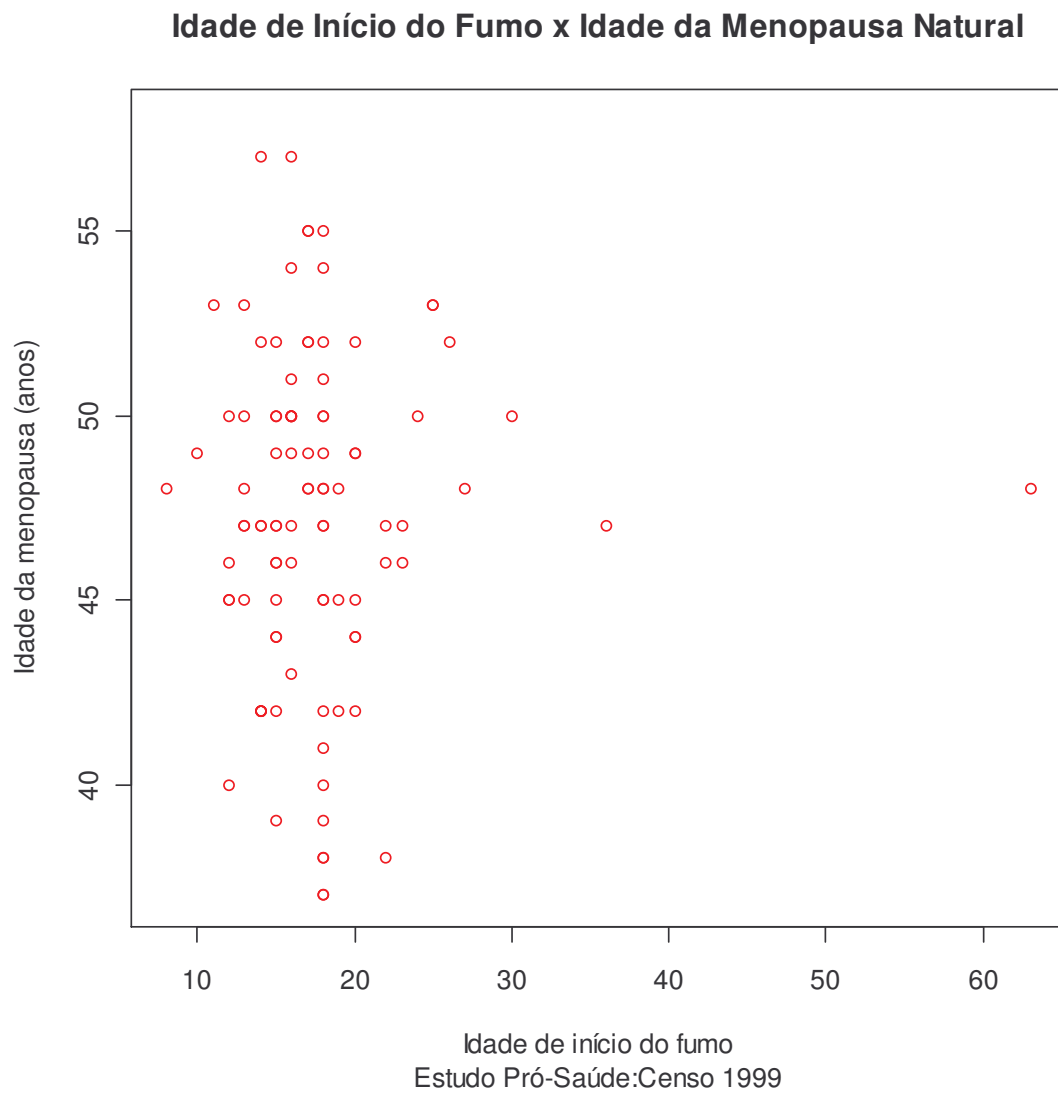


Gráfico 3:

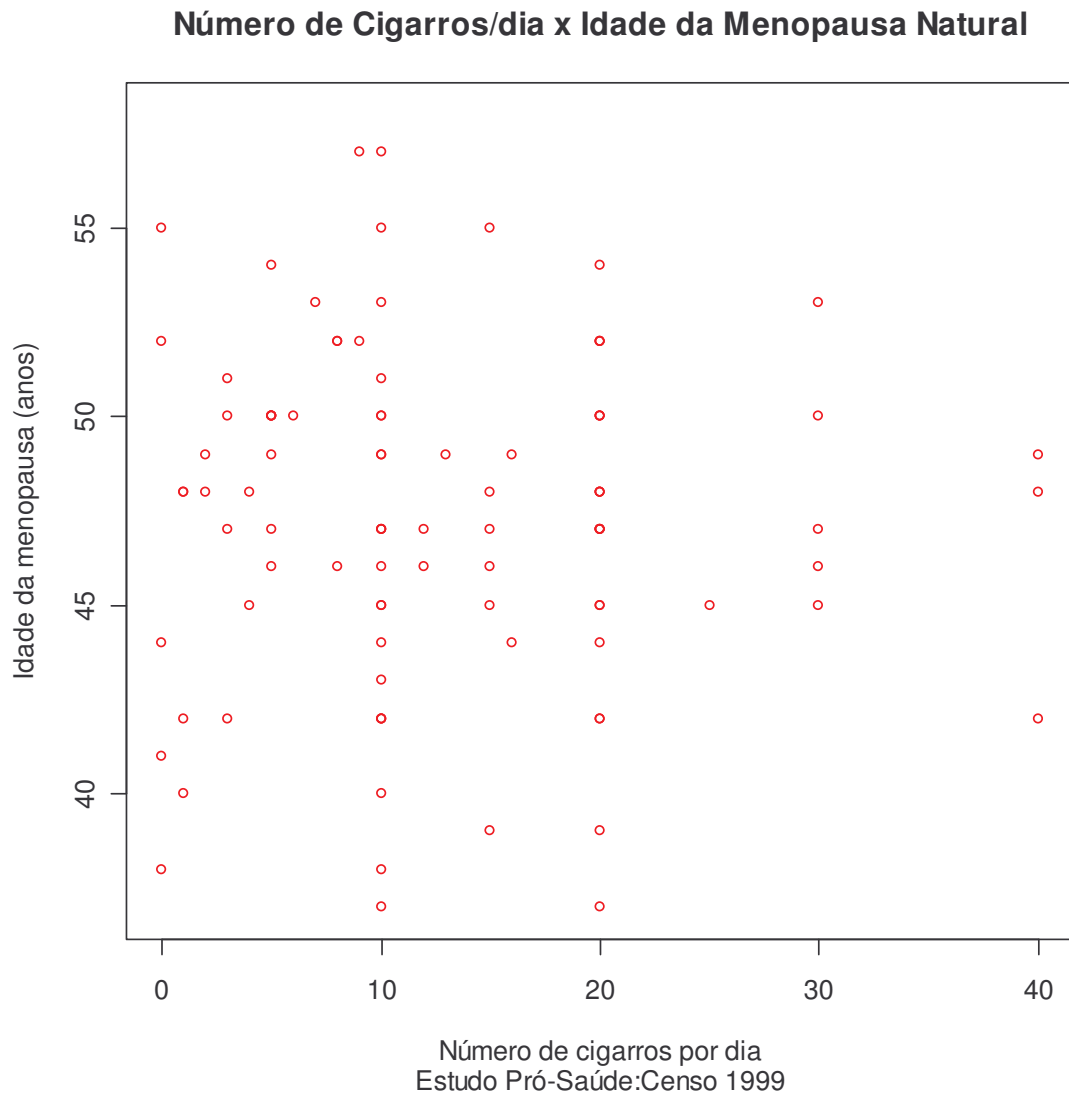


Gráfico 4:

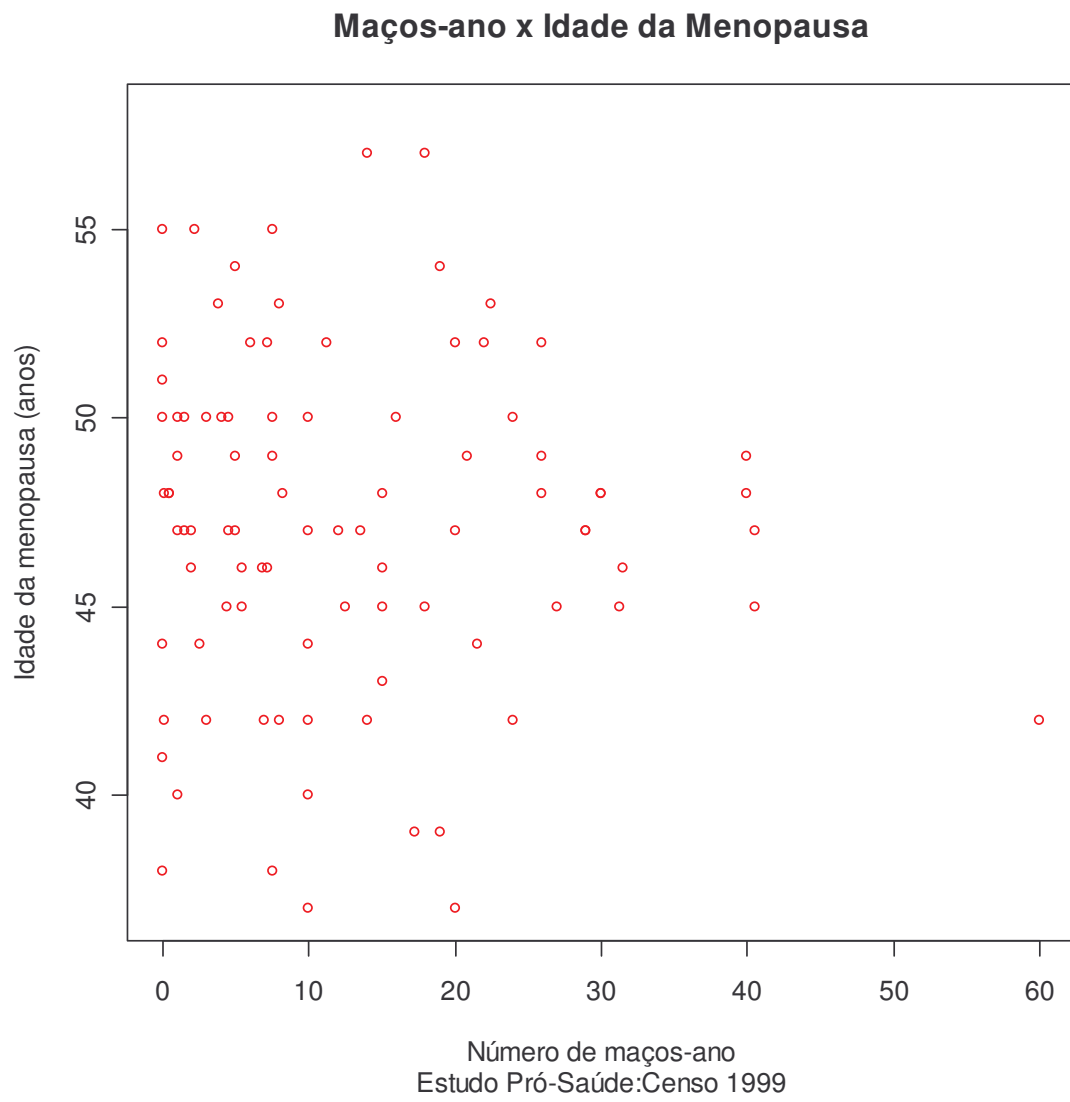


Gráfico 5:

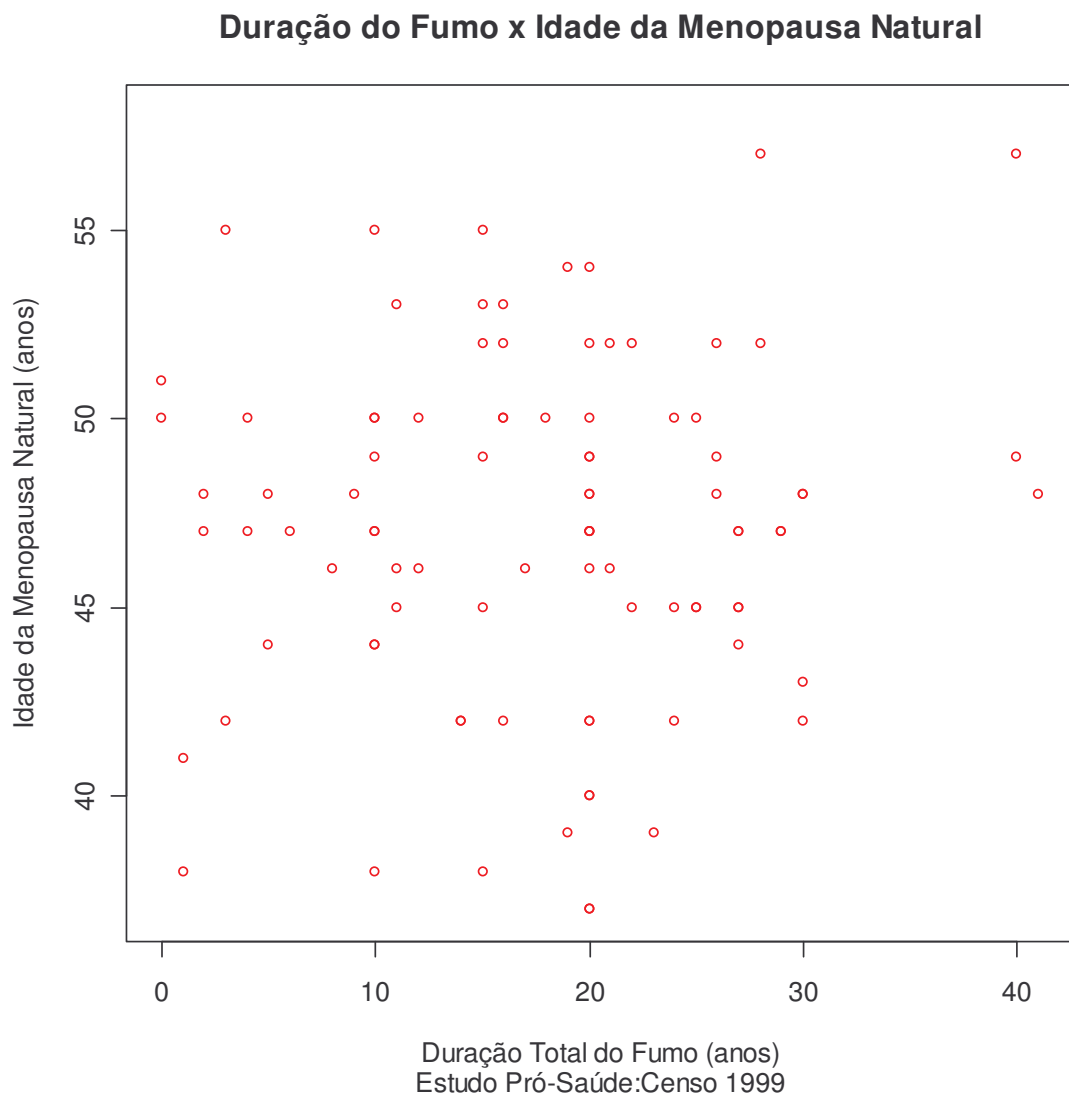
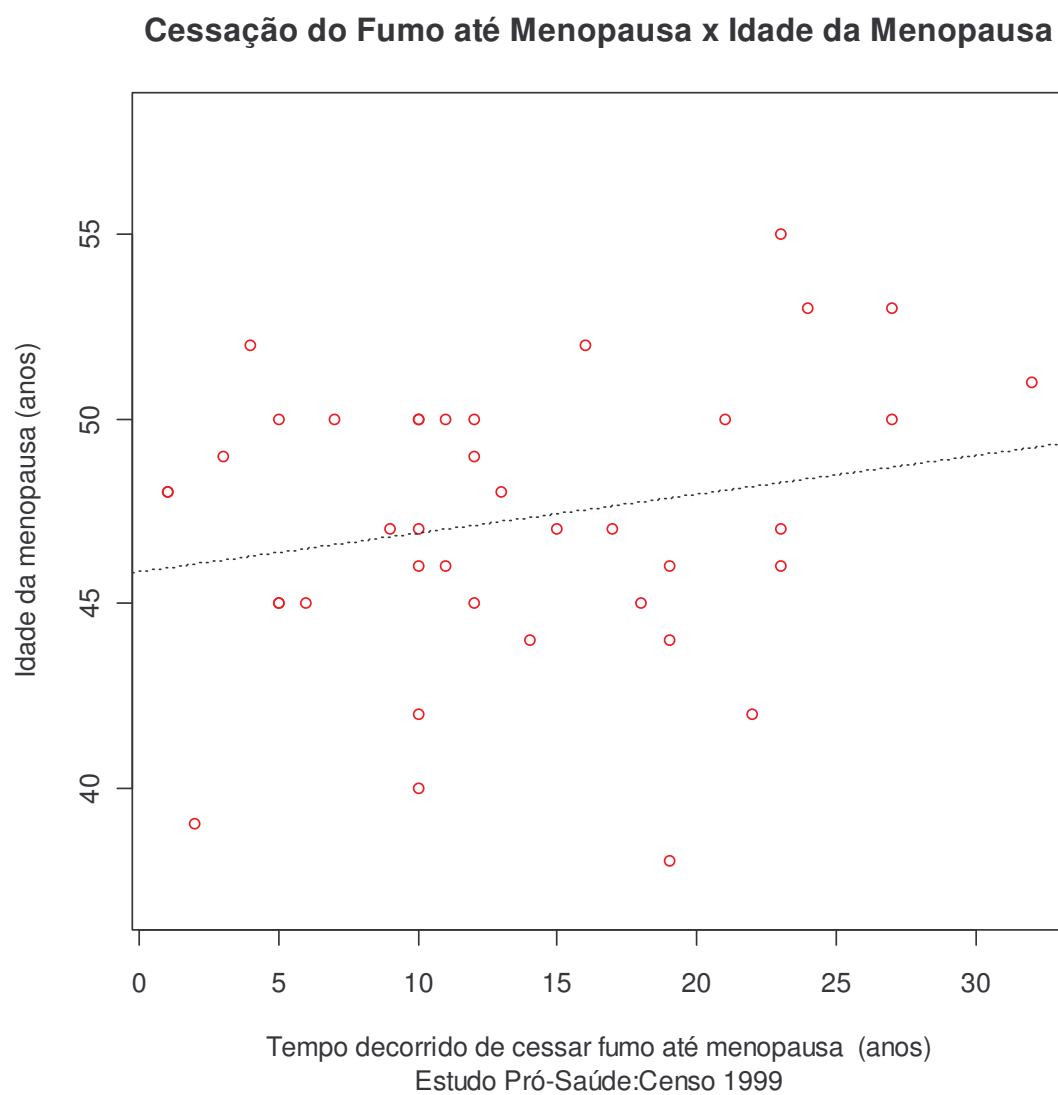


Gráfico 6:



Tendo em vista os resultados sugestivos de aumento importante de risco nas categorias apontadas da tabela 4, foram realizadas análises de dose-resposta para o grupo de fumantes ativas e de ex-fumantes separadamente, ajustando-se para paridade e escolaridade, e os resultados podem ser observados nas tabela 5 e 6.

Tabela 5: Modelo de dose-resposta entre fumantes ativas

VARIÁVEL	N	Mediana†	Dif.anos††	HR†	p-valor†
≤10 cigarros/dia*	187	58.4**	-	-	-
10 a 20 cigarros/dia	138	55.1	-3.3	2.23	0.04
>20 cigarros/dia	38	54.5	-3.9	2.63	0.15
≤10 maços-ano*	147	57.4**	-	-	-
>10 a ≤20 maços-ano	82	56.7	0.7	1.15	0.75
>20 maços-ano	115	53.0	-4.4	2.92	0.01
Início ≤15 anos*	113	57.4**	-	-	-
Início >15 a ≤20 anos	174	58.0	1.4	0.91	0.79
>20 anos	75	57.8	0.8	0.95	0.92
Duração ≤10 anos*	42	56.1**	-	-	-
Duração >10 e ≤ 20anos	119	58.0	2.1	0.66	0.48
Duração >20 anos	188	56.7	0.6	0.88	0.82

†Modelo ajustado para paridade, escolaridade

*Grupos de referência

**Medianas: grupo de referência, múltiparas, com nível superior

Tabela 6: Modelo de dose-resposta entre ex-fumantes

VARIÁVEL	N	HR†	p-valor†
≤10 cigarros/dia*	187	-	-
10 a 20 cigarros/dia	80	1.14	0.70
>20 cigarros/dia	25	1.25	0.62
≤10 maços-ano*	203	-	-
>10 a ≤20 maços-ano	47	1.22	0.62
>20 maços-ano	31	1.09	0.85
Início ≤15 anos*	136	-	-
Início >15 a ≤20 anos	96	0.84	0.60
>20 anos	54	0.70	0.41
Duração ≤10 anos*	136	-	-
Duração >10 e ≤ 20anos	96	1.05	0.88
Duração >20 anos	54	1.56	0.30

†Modelo ajustado para paridade, escolaridade

*Grupos de referência

Analisando-se a tabela 5, nota-se que, comparando-se grupos expostos a doses crescentes de cigarros fumados por dia, ocorre um aumento significativo do risco de

menopausa para doses mais altas. Fumar 10 a 20 cigarros por dia aumentou o risco de menopausa em 123% (HR=2,23) com antecipação correspondente a 3,3 anos de idade à ocorrência do desfecho, quando comparado ao grupo de fumantes de menos de 10 cigarros por dia, de maneira estatisticamente significativa ($p=0,04$). O grupo de fumantes de maior dose da categoria apontou para um risco ainda maior, 163% (HR=2,63), apesar de não ter alcançado significância estatística, provavelmente por haver um número reduzido de mulheres no grupo.

Aumento importante de risco também foi encontrado entre fumantes ativas na categoria de maços-ano relativo à maior dose quando comparada ao grupo de menor dose. O fumo de mais de 20 maços-ano apresentou risco 192% (HR=2,92) maior que o grupo de menos de 10 maços-ano, correspondendo a uma antecipação em 4,4 anos na idade em que ocorre a menopausa em relação ao grupo de referência.

Entre ex-fumantes, como pode ser observado na tabela 6, nenhuma dessas análises mostrou significância estatística e não se pode sugerir um aumento substancial de risco relativo à dose.

Tanto para fumantes ativas (tabela 5) quanto para ex-fumantes (tabela 6), não se pode sugerir uma associação significativa entre a idade de início ou a duração do fumo com a idade da menopausa.

6 DISCUSSÃO

O fumo e sua influência na idade da menopausa tem sido objeto de estudo em vários trabalhos por todo o mundo. Diversos achados apontam para um efeito de antecipação da menopausa, principalmente quando referentes ao fumo ativo. Conclusões nesta direção foram reforçadas por uma recente revisão sistemática incluindo 109 estudos, publicada neste ano de 2008 (Parente et al., 2008). Ainda que muitos estudos realizados não

tenham sido ajustados para variáveis de confundimento ou tenham analisado apenas diferenças de médias e medianas e não tenham sido claros quanto à forma de definição de menopausa, os resultados apontaram na mesma direção de estudos com metodologia mais complexa, bem modelados e com critérios bem definidos. Viéses de publicação, no entanto, devem ser lembrados, pois resultados contraditórios às tendências da literatura mundial podem ocorrer sem maiores repercussões por falta de publicação. Achados neste sentido, capazes de mudar as conclusões atuais a respeito do efeito de antecipação do fumo na menopausa, no entanto, são hipóteses muito remotas.

As diferenças encontradas nos estudos entre as idades da menopausa em fumantes atuais ou ex-fumantes e não fumantes, são geralmente expostas, em diversos trabalhos, de maneira não ajustada. Valores de razões de *hazard* ajustados configurando risco nos estudos que utilizam análise de sobrevivência, por exemplo, são atribuídos a diferenças de médias ou medianas não ajustadas pelas demais variáveis do estudo, ou seja, conclui-se de forma equivocada sobre o tempo de antecipação da menopausa (Kaczmarek, 2007; Kinney et al., 2006; Cramer et al., 1995). Sendo assim, ainda que seja configurada a situação de risco de antecipação do fumo para a menopausa, repercussões dessa antecipação podem não ter a dimensão sugerida, uma vez que o tempo de antecipação estimado pode ser diferente do referido nos estudos.

Neste trabalho, ainda que requerendo maior complexidade nas análises, foram obtidas medianas ajustadas entre as variáveis do modelo final. Sendo assim, as diferenças encontradas entre as medianas de cada categoria e seu grupo de referência são medidas robustas, concluindo-se com maior validade sobre o tempo de antecipação ou adiamento da menopausa entre as categorias de exposição.

Poucos estudos não encontram associação entre fumo e menopausa (Oknofua et al., 1990; Pedro et al., 2003; Ortiz et al., 2006; Fallanzadeh, 2007) e outros corroboram

com o primeiro achado deste trabalho com resultado de adiamento da menopausa em fumantes (Stanford et al., 1987). O estudo realizado por Stanford e colaboradores, no entanto, considerou como menopausadas naturais mulheres com auto-relato de apenas 3 meses sem menstruação, o que sujeita seu estudo a um grave erro de classificação entre essas mulheres.

Neste estudo, foi sugerido um aumento significativo de risco para a menopausa com antecipação em até 4,4 anos entre fumantes ativas e esse aumento de risco em dependência da dose do fumo já havia sido relatado por alguns autores. O efeito de antecipação do fumo na idade da menopausa ocorre em dependência do número de cigarros fumados por dia, mais de 10 (Gold et al., 2001) ou mais de 14 cigarros por dia (Kinney et al., 2006) dependendo do estudo realizado, e nossos resultados corroboram os achados desses estudos.

Algumas limitações, no entanto, podem ser apontadas neste estudo. Nossos resultados podem ser afetados por vieses de memória pois, as mulheres podem não lembrar a idade exata em que pararam de menstruar ou em que fizeram cirurgia de retirada do útero ou ovários. Uma vez que a diferença entre as idades da menopausa referida pelos estudos entre fumantes e não fumantes é de 1 a 2 anos (Gold et al., 2001, Bromberger et al., 1997), em outros até de meses (Cooper et al., 1999), aproximações na estimativa da idade da menopausa feita pelas mulheres poderiam potencialmente mascarar qualquer diferença entre os grupos de comparação.

Por este estudo tratar-se de um estudo de corte transversal, ele está sujeito ao viés de sobrevivência. Tabagistas pesadas podem ter mais chances de morrer por repercussões do fumo antes mesmo de entrarem na menopausa. Ainda neste sentido, também podem ocorrer repercussões de saúde que afastem essas mulheres do trabalho por mais tempo

que não tabagistas, reduzindo a chance de participarem do Estudo Pró-Saúde excluindo-as seletivamente na análise e causando viés de seleção.

Neste estudo, a coleta dos dados ocorre no momento da aplicação do questionário e informações referentes ao passado podem estar mescladas a informações mais recentes. Ou seja, as informações de exposição, ou variáveis explicativas, são colhidas no momento da aplicação do questionário e podem não corresponder de maneira fidedigna ao momento em que o desfecho ocorreu, neste caso a menopausa, principalmente se o intervalo de tempo for muito grande. Mulheres que entraram na menopausa muito antes da aplicação do questionário estão mais sujeitas a fornecerem informações que não refletem a realidade de exposição à época do desfecho já ocorrido.

Em se tratando de um questionário de auto-preenchimento, dependemos da capacidade de compreensão e interpretação de cada entrevistado sobre as questões. Nossa população de estudo, ainda que tenha grande percentual de indivíduos com nível superior (42,2%), também conta com a participação de percentual considerável de indivíduos com nível de escolaridade até o 1º grau completo (25,9%), o que pode comprometer as respostas de algumas questões.

Utilizando-se um banco de dados multidimensional estamos sujeitos a abordagens, por vezes, pouco detalhadas no questionário a respeito de algumas dimensões e, conseqüentemente, pode ocorrer confundimento residual nas análises devido à falta de variáveis no banco. No estudo de fatores associados à idade da menopausa, o consumo de café tem sido abordado na literatura por alguns autores (Cramer et al., 1995; Kinney et al., 2006; Mikkelsen et al., 2007), podendo atuar como fator de confundimento na relação entre o fumo e a menopausa, porém não temos dados a este respeito no Estudo Pró-Saúde.

O número de ciclos menstruais ovulatórios, apoiando-se na hipótese de exaustão folicular como fator determinante da menopausa, pode estar diretamente ligado a idade da menopausa. Alguns estudos abordam o padrão de ciclos menstruais como variável explicativa para a idade em que a menopausa natural ocorre, uns com resultados de associação significativa (Stanford et al., 1987; Kaczmarek, 2007) outros sem encontrar associação com o desfecho (Palmer et al., 2003). Uma vez que o fumo pode ter efeito adverso na função ovariana (Shiverick & Salafia, 1999) além de efeitos anti-estrogênicos (Michnovicz et al., 1986), a inclusão do padrão de ciclos menstruais como variável explicativa neste trabalho seria conveniente, o que, no entanto, não pode ser realizado pela falta de informações a este respeito no banco de dados.

Como forma de abordagem indireta do número de ciclos ovulatórios, no entanto, foram utilizadas as variáveis paridade e uso de anticoncepcionais orais. Uma vez que com o maior número de gestações e com o uso de anticoncepcionais orais reduz-se o número de ciclos ovulatórios, essas variáveis atuam de forma a reduzir o risco de menopausa. Neste trabalho, no entanto, nenhuma das duas variáveis mostraram associação significativa com a idade da menopausa natural.

A abordagem do questionário sobre o uso de anticoncepcionais, apesar de utilizada neste trabalho, é feita de maneira bastante simplória originando apenas categorias dicotômicas de uso ou não do anticoncepcional, sem levar em consideração o tempo de uso ou tipo de anticoncepcional o que compromete a validade desta variável. Da mesma maneira, a abordagem da exposição ao fumo passivo, apesar de presente no questionário, não foi utilizada neste estudo. Ainda que a inclusão da história de fumo passivo seja de grande importância na análise das diversas dimensões da relação entre o fumo e a menopausa, a forma como é abordada no questionário, não permite sua utilização, uma vez que não leva em consideração aspectos importantes como a exposição durante o

crescimento e desenvolvimento, pais fumantes, cônjuge fumante ou tempo de convívio com os contatos fumantes. A inclusão desta variável, fazendo parte da exposição de interesse central, poderia levar a importantes erros de classificação e comprometer os resultados do estudo.

Em suma, os achados deste trabalho sugerem que o fumo ativo atua como um fator de redução de risco para a menopausa com adiamento em até 2,5 anos na idade em que ela ocorre em comparação a nunca fumantes. Entre fumantes ativas, no entanto, foram sugeridos aumentos de risco de 123% e 192% para fumantes de 10 a 20 cigarros por dia e de mais de 20 maços-ano respectivamente, quando comparadas às fumantes de menos de 10 cigarros por dia e menos de 10 maços-ano. Nesses grupos, a menopausa foi antecipada em 3,3 anos e 4,4 anos, respectivamente. Não foi encontrada associação significativa entre o fumo passado e a menopausa, assim como nenhum efeito relativo ao momento de início ou cessação do fumo com o desfecho.

Mecanismos de ação sobre a atuação do fumo na menopausa ainda são hipóteses em estudo. Mecanismos diretos de toxicidade e destruição oocitária (Mattison & Thorgeirsson, 1978), efeitos periféricos por atividade anti-estrogênica (Shiverick & Salafia, 1999) ou de interferência no eixo hipotálamo-hipófise-gônadal (Mc Lean et al., 1977) foram apresentados por alguns estudos, porém mais pesquisas têm sido realizadas revelando a possibilidade renovação folicular (Johnson et al., 2004; Kerr et al., 2006). Sendo assim, ainda há muito a ser revelado sobre o mecanismo de ação do fumo para que se possa embasar de maneira mais consistente e com plausibilidade biológica os achados dos diversos estudos sobre a sua influência na idade da menopausa.

REFERÊNCIAS

1. Aldrighi JM, Alecrin IN, Oliveira PR, Shinomata HO. Tabagismo e antecipação da menopausa. *Rev Assoc Med Bras*, 2005; 51(1): 51-53.
2. Anderson GL, Limarcher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 2004; 291: 1701-1712.
3. Atsma F, Bartelink MEL, Grobbee DE, van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factor for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause*, 2006; 13 (2): 265-279.
4. Blümel JE, Chedraui P, Calle A, Bocanera R, Depiano E, Casas PF, Gonzalez C, Martino M, Royer M, Zuñiga C, Dulon A, Espinoza MT, Futchner C, Mostajo D, Soto E, Marco AA, Aravena H, Busquets M, Campodonico I, Germain A, Alba A, Baron G, Gomez G, Monterrosa A, Onatra W, Broutin G, Manzano B, Gabriela A, Hidalgo L, Leon P, Orbea M, Sanchez H, Vallejo S, Vallecillo G, Bueno JAH, Motta E, Andrade R, Tserotas K, Gonzalez CM, Benitez Z, Calle E, Danckers L, Castillo AD, Izaguirre H, Ojeda E, Rojas J, Bencosme A, Lima S. Age at menopause in Latin America. *Menopause*, 2006; 4(13): 706-712.
5. Brumberger JT, Matthews KA, Kuller LH, Wing RR, Meilahn EN, Plattinga P. Prospective study of the determinants of age at menopause. *American Journal of Epidemiology*, 1997; 145(2): 124-132.
6. Byskov AG, Faddy MJ, Lemmen JG, Andersen CY. Eggs forever? Differentiation, 2005; 73: 438-446.
7. Cooper GS, Sandler DP, Bohlig M. Active and passive smoking and the occurrence of natural menopause. *Epidemiology*, 1999; 10(6): 771-773.
8. Cooper GS, Savitz DA, Millikan R, Kit TC. Organochlorine exposure and age at natural menopause. *Epidemiology*, 2002; 13 (6): 729-733.
9. Cramer DW, Harlow BL, Xu H, Fraer C, Barbieri R. Cross-sectional and case-controlled analyses of the association between smoking and early menopause. *Maturitas*, 1995; 22(2): 79-87.
10. Everson RB, Sandler DP, Wilcox AJ, Schreinemachers D, Shore DL, Weinberg C. Effect of passive exposure to smoking on age at natural menopause. *British Medical Journal Clinical Research Ed*, 1986; 293(6550): 27.
11. Faerstein E, Chor D, Lopes CS, Werneck LG. Estudo Pró-Saúde: característica gerais e aspectos metodológicos. *Rev Bras Epidemiol*, 2005; 8(4): 454-466.
12. Fallahzadeh H. Age at natural menopause in Yazd, Islamic Republic of Iran. *Menopause*, 2007; 14(5): 900-904.

13. Farmer JA, Gotto AM. Dyslipidemia and others risk factors for coronary artery disease. *Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine*. Braunwald, E. 5^a ed., USA: Editora WB Saunders company, 1997.p. 1126-1160.
14. Farr SL, Cai J, Savitz DA, Sandler DP, Hoppin JA, Cooper GS. Pesticide exposure and timing of menopause. *American Journal of Epidemiology*, 2006; 163(8): 731-741.
15. Flint MP. Secular trends in menopause age. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 1997;18(2): 65–72.
16. Ginsburg J. What determines the age of menopause? *BMJ*, 1991; 302: 1288-1289.
17. Gold EB, Bromberger J, Crawford S, Samuels S, Geendale GA, Harlow SD, Skurnick J. Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. *American Journal of Epidemiology*, 2001; 153(9): 865-874.
18. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA*, 2002; 288: 49-57.
19. Hardy R, Kuh D, Wadsworth M. Smoking, body mass index, socioeconomic status and the menopausal transition in a British national cohort. *Int J Epidemiol*, 2000; 29(5): 845-851.
20. Henderson KD, Bernstein L, Henderson B, Kolonel L, Pike MC. Predictors of timing of natural menopause in the Multiethnic Cohort Study. *American Journal of Epidemiology*, 2008; 167 (11): 1287-1294.
21. Jacobsen BK, Heuch I, Kvile G. Age at natural menopause and all-cause mortality: a 37-year follow-up of 19,731 Norwegian women. *Am J Epidemiol*, 2003;157(10): 923-929.
22. Jacobsen BK, Heuch I, Kvile G. Association of low age at menarche with increased all-cause mortality: a 37-year follow-up of 61,319 Norwegian women. *Am J Epidemiol*, 2007;166(12): 1431-1437.
23. Johnson, J., Canning, J., Kaneko, T., Pru, J.K. and Tilly, J.L. Germline stem cells and follicular renewal in the postnatal mammalian ovary. *Nature*, 2004; 428: 145–150.
24. Kaczmarek M. The timing of natural menopause in Poland and associated factors. *Maturitas*, 2007; 57(2): 139–153.
25. Kaufman DW, Slone D, Rosenberg L, Miettinen O, Shapiro S. Cigarette Smoking and Age at Natural Menopause, 1980; *AJPH* : 70(4): 420-422.
26. Kerr JB, Myers M, Britt KL, Mladenovska T, Findlay JK. Quantification of healthy follicles in the neonatal and adult mouse ovary: Evidence for maintenance of primordial follicle supply. *Reproduction*, 2006; 132: 95-109.

27. Kinney A, Kline J, Levin B. Alcohol, caffeine and smoking in relation to age at menopause. *Maturitas*, 2006; 54(1): 27–38.
28. Mattison DR, Thorgeirsson SS. Smoking and industrial pollution, and their effects on menopause and ovarian cancer. *Lancet* 1078;1(8057): 187-188.
29. McKinlay SM. The normal menopause transition: an overview. *Maturitas*, 1996;23(2): 137-145.
30. Michnovicz JJ, Hershcopf RJ, Naganuma H, BradlowHL, Fishman J. Increased 2-hydroxylation of estradiol as a possible mechanism for the anti-estrogenic effect of cigarette smoking. *N Engl J Med*, 1986;315(21): 1305-1309.
31. Mikkelsen TF, Iversen SG, Sundby J, Bjertness E. Early menopause, association with tobacco smoking, coffee consumption and other lifestyle factors: a cross-sectional study. *BMC Public Health*, 2007; 7(147): 149.
32. Mondul AM, Rodriguez C, Jacobs EJ, Calle E. Age at natural menopause and cause-specific mortality. *Am J Epidemiol*, 2005;162(11): 1089-1097.
33. Nichols HB, Trentham-Dietz A, Hampton JM, Titus-Ernstoff L, EganKM, WillettWC, NewcombPA. From Menarche to Menopause: Trends among US Women Born from 1912 to 1969. *Am J Epidemiol*, 2006;164(10): 1003-1011.
34. Oknofua FE, Lawal A, Bamgbose JK. Features of menopause and menopausal age in Nigerian women. *Int J Gynaecol Obste*, 1990;31(4): 341-345.
35. Ortiz AP, Harlow SD, Sowers M, Nan B, Romaguera J. Age at natural menopause and factors associated with menopause state among Puerto Rican women aged 40-59 years, living in Puerto Rico. *Menopause*, 2006; 13(1): 116-124.
36. Palmer JR, Rosenberg L, Wise LA, Horton NJ, Adams-CampbellLL. Onset of natural menopause in African American women. *American Journal of Public Health*, 2003; 93(2): 299-306.
37. Parente RCM, Faerstein E, Celeste RK, Werneck GL. The relationship between smoking and age at the menopause: A systematic review. *Maturitas*, 2008; 17.
38. Pedro AO, Neto AMP, Paiva LHSC, Osis MJ, Hardy E. Idade de ocorrência da menopausa natural em mulheres brasileiras: resultados de um inquérito populacional domiciliar. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 2003; 19(1): 17-25.
39. Reynolds R, Obermeyer C. Age at natural menopause in Beirut, Lebanon: the role of reproductive and lifestyle factors. *Ann Hum Biol*, 2001; 28(1): 21-29.
40. Shiverick KT, Salafia C. Cigarette smoking and pregnancy I: ovarian, uterine and placental effects. *Placenta*, 1999; 20(4): 265-272.

41. Snieder H, MacGregor AJ, Spector TD. Genes control the cessation of woman's reproductive life: a twin study of hysterectomy and age at menopause. *J.Clin. Endocrinol. Metab*, 1998; 83(6): 1875-1880.
42. Speroff L, Fritz MA. Menopause and perimenopausal transition. In: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. 7^a ed., Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. p. 621-688.
43. Stanford JL, Hartge P, Brinton LA, Hoover RN, Brookmeyer R. Factors influencing the age at natural menopause. *Journal Chronic Diseases*, 1987; 40(11): 995-1002.
44. Strohsnitter WC, Hatch EE, Hyer M, Troisi R, Kaufman RH, Robboy SJ, Palmer JR, Titus-Ernstoff L, Anderson D, Hoover RN, Noller KL. The Association between In Utero Cigarette Smoke Exposure and Age at Menopause. *American Journal of Epidemiology*, 2008; 167(6): 727-733
45. Torgerson DJ, Thomas RE, Reid DM. Mothers and daughters menopausal ages: is there a link? *Eur.J.Obst.Gyn.Reprod. Biol*, 1997; 74(1): 63-66.
46. Tziomalos K, Charsoulis F. Endocrine effects of tabaco smoking. *Clinical Endocrinology*, 2004; 61(6): 664-674.
47. van Asselt KM, Kok HS, van Der Schouw YT, Grobbee DE, te Velde ER, Pearson L, Peeters PH. Current smoking at menopause rather than duration determines the onset of natural menopause. *Epidemiology*, 2004; 15(5): 634-639.
48. van der Graaf Y, de Kleijn MJ, van der Schouw YT. Menopause and cardiovascular disease. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 1997; 18: 113-120.
49. Windham GC, Mitchell P, Anderson M, Lasley BL. Cigarette Smoking and Effects on Hormone Function in Premenopausal Women. *Environmental Health Perspectives*, 2005; 113(10): 1285-1290.
50. Zuckerman S. The number of oocytes in the mature ovary. *Rec Prog Horm Res* ,1951; 6: 63-109.

ANEXO A - Tabelas da revisão sistemática

Table 1
Description of the studies that evaluated the association between age at the menopause and smoking in a sectional manner, using means or medians, 95% confidence intervals in brackets when provided in original articles.

Author	Year	n	Definition of menopause ^a	Criteria	Inclusion	Exclusion	Age group (Years)	Adjustment for confounders	Nonsmokers age in years (ns)	Former smokers age in years (ex)	Smokers age in years (s)	Difference	
												ns-s	ns-ex
Kaufman [42]	1980	656	No definition	Postmenopausal	More than one		60–69	Adjusted	49.4	49.2 (46.3, 52.1)	49.9 (49.5, 50.3)	1	0.2
Anders [35]	1982	10,995	6 months	Pre and post	Only hysterectomy		44–53	None	50.9 (50.5, 51.3)	50.5 (50.1, 50.9)	50	1	0.4
Andersen [38]	1982	5,645	6 months	Pre and post	More than one		44–53	None	49.1 (48.1, 50.1)	47.3 (46.1, 48.5)	50.3 (49.6, 51)	1.9	1.7
Couling [43]	1982	160	No definition	Postmenopausal	More than one		45–55	Adjusted	52 (51.4, 52.7)	48.4	46.9	1.5	1.5
McKinlay [40]	1985	5,670	12 months	Pre and post	More than one		40–59	Adjusted	50.8	49.7	48.9	2.2	2.2
Jeune [44]	1986	151	No definition	Postmenopausal	None/not defined		>35	Adjusted	50.8	51.2	51.2	–0.4	–0.4
Everson [39]	1986	261	No definition	Pre and post	More than one		≥20	None	48.5 (43.6, 53.4)	47.1 (41.8, 52.4)	47.1	1.4	1.4
Stearns [45]	1987	2,144	3 months	Pre and post	More than one		25–55	None	43.1	43.1	37.6	5.5	5.5
Okonofua [46]	1990	583	5 years	Postmenopausal	None/not defined		>55	Adjusted	49.5	50.5	48.6	0.9	–1
Medina [47]	1990	52	No definition	Postmenopausal	More than one		45–55	Adjusted	51.9 (51.6, 52.4)	50.3 (49.5, 50.5)	50.1	1.6	1.6
Parazzini [48]	1992	863	No definition	Postmenopausal	More than one		45–54	Adjusted	50.7	46.4	46.4	0.6	0.6
McKinlay [40]	1992	2,570	12 months	Pre and post	More than one		40–59	Adjusted	49.8	49.1	47	2.1	2.7
Luoto [49]	1994	1,505	No definition	Pre and post	More than one		40–59	Adjusted	46.6 (46.1, 47.1)	46.4	48.3	1.5	1.5
Cramer [41]	1995	8,657	12 months	Postmenopausal	None/not defined		≥30	None	46.7 (41.2, 52.2)	49.1	46.4 (43.2, 49.6)	0.3	0.3
Guillen-Perez [51]	1996	472	12 months	Postmenopausal	More than one		45–55	Adjusted	50.3	49.7	50	0.4	0.4
Chiechi [52]	1997	101	12 months	Postmenopausal	More than one		39–82	None	50.5	48.6	48.6	1.9	1.9
Hidayet [53]	1999	289	12 months	Postmenopausal	Only hysterectomy		44–60	Adjusted	49.9	48.5	46.1	1.4	1.4
Celinos-Arcones [54]	1999	260	12 months	Postmenopausal	Only hysterectomy		44–60	Adjusted	49.9	48.5	46.1	1.4	1.4
Amigoni [55]	2000	5,813	12 months	Postmenopausal	None/not defined		45–60	Adjusted	49.9	48.5	46.1	1.4	1.4
Stewart [56]	2001	376	12 months	Postmenopausal	None/not defined		45–60	Adjusted	49.9	48.5	46.1	1.4	1.4
Pinet [57]	2002	231	12 months	Postmenopausal	None/not defined		45–60	Adjusted	49.9	48.5	46.1	1.4	1.4
Carroll [58]	2002	230	No definition	Not defined	None/not defined		45–60	Adjusted	49.9	48.5	46.1	1.4	1.4
Adamopoulos [59]	2002	2,185	12 months	Postmenopausal	None/not defined		45–60	Adjusted	49.9	48.5	46.1	1.4	1.4
Di Prospero [60]	2003	350	6 months	Postmenopausal	None/not defined		45–60	Adjusted	49.9	48.5	46.1	1.4	1.4
Pedro [61]	2003	456	12 months	Pre and post	More than one		60–79	Adjusted	49.9	48.5	46.1	1.4	1.4
Lawlor [15] ^b	2003	3,513	No definition	Postmenopausal	More than one		>35	Adjusted	49.9	48.5	46.1	1.4	1.4
Ku [62] ^b	2004	1,972	12 months	Postmenopausal	More than one		49–70	Adjusted	49.9	48.5	46.1	1.4	1.4
Assefi [28]	2004	5,544	12 months	Postmenopausal	More than one		49–70	Adjusted	49.9	48.5	46.1	1.4	1.4
Avatollahi Sayato [63]	2005	948	12 months	Postmenopausal	More than one		49–70	Adjusted	49.9	48.5	46.1	1.4	1.4
Dvornyk [64]	2005	402	12 months	Postmenopausal	More than one		49–70	Adjusted	49.9	48.5	46.1	1.4	1.4
Kinney [65]	2006	494	12 months	Postmenopausal	More than one		49–70	Adjusted	49.9	48.5	46.1	1.4	1.4
Loh [66]	2006	656	12 months	Pre and post	None/not defined		44–60	Adjusted	49.9	48.5	46.1	1.4	1.4
Loh [66]	2005	656	12 months	Postmenopausal	Only hysterectomy		45–60	Adjusted	49.9	48.5	46.1	1.4	1.4
Aldright [67]	2005	775	12 months	Postmenopausal	More than one		40–65	Adjusted	48.6	54.1 (53.3, 54.9)	47.8	1.3	0.8

^a Length of time without menstruation.

^b Means not supplied; only the differences between means.

Table 2
Description of the studies that evaluated the association between age at the menopause and smoking prospectively, using means or medians, 95% confidence intervals in brackets when provided in original articles.

Author	Year	n	Definition of menopause ^a	Criteria	Inclusion	Exclusion	Age group (years)	Adjustment for confounding factors	Nonsmokers age in years (ns)	Former smokers age in years (ex)	Smokers age in years (s)	Difference ns-s ns-ex
McNamara [68]	1978	1,553	12 months	Pre and post	More than one		29-62	None	50.1		49.3	.8
Hiatt [69]	1986	5,346	Self-defined	Postmenopausal	Only hysterectomy		>60	Adjusted	48.9		48.4	.5
Brambilla [70]	1989	2,014	12 months	Pre and post	More than one		45-55	Adjusted	52.5	48.4	51	1.5
Bromberger [71]	1997	185	12 months	Pre and post	More than one		42-50	Adjusted	52		50.5	1.4
Cresswell [72]	1997	755	No definition	Pre and post	Only hysterectomy		60-71	None	50.4	49.6	48.4	2
Kato [89]	1998	4,694	6 months	Pre and post	More than one		34-65	None	51.6	51.4	50.8	0.8
Cooper [73]	1989	716	Self-defined	Pre and post	More than one		51-56	Adjusted	50.7	51	49.9	.8
Meschia [74]	2000	4,300	12 months	Postmenopausal	More than one		>55	Adjusted	50.9 (50.7,51.1)		50.4 (50.5,0.8)	.5
Hefler [75]	2002	91	12 months	Postmenopausal	Only hysterectomy			None	49.6		47	2.6
Rodstrom [76]	2003	1,017	12 months	Pre and post	None/not defined		38-60	Adjusted	- ^b	- ^b	- ^b	1.4
Elias [77]	2003	9,471	12 months	Not defined	More than one			None	- ^b	- ^b	- ^b	.7
Celenkano [78]	2003	12,801	12 months	Postmenopausal	More than one			Adjusted	50 (49.9, 50.2)	49.9 (49.7, 50.1)	49.4 (49.2, 49.7)	.6
Schoenbaum [79]	2005	571	12 months	Pre and post	More than one		35-58	None	47	46	46.6	.4
Ossewaarde [9]	2005	12,134	12 months	Postmenopausal	More than one		48-68	None	49.3 (44.8, 53.8)	48.5 (43.6, 53.4)	48.5 (43.9, 53.1)	.8

^a Length of time without menstruation.

^b Means not supplied; only the differences between means.

Table 3
Description of the studies that evaluated the association between the menopause and smoking in a sectional manner, 95% confidence intervals in brackets when provided in original articles.

Author	Year	n	Definition	Inclusion	Exclusion	Age group (years)	Adjustment for confounding factors	Estimator ^a	Non-smokers	Former smokers	Smokers
Jick [38]	1977	2,143	No definition	Pre and post	More than one	44-53	Adjusted	OR	1		2.1 (1.7, 2.6)
Jick [36]	1977	1,391	No definition	Pre and post	More than one	44-53	Adjusted	OR	1		1.7 (1.4, 2.3)
Lindquist [37]	1979	873	6 months	Pre and post	More than one	38-60	Adjusted	OR	1	1.8	3
Adena [35]	1982	10,995	6 months	Pre and post	Only hysterectomy		None	OR	1	1.3 (1.17)	
Andersen [38]	1982	5,645	6 months	Pre and post	More than one	44-53	None	OR	1		1.7 (1.4, 2.1)
Evenson [39]	1986	261	No definition	Pre and post	None/not defined	>35	Adjusted	OR	1		1.6 (1.4, 1.8)
Brett [80]	2003	3,307	12 months	Postmenopausal	Only hysterectomy	40-54	Adjusted	OR	1		2.3 (1.1, 4.9)
Reynolds [81]	2005	243	12 months	Pre and post	More than one	45-55	Adjusted	OR	1	1	
Ortiz [82]	2006	1,272	12 months	Pre and post	None/not defined	40-59	Adjusted	OR	1		5.5 (1.8, 16.7)
Parazzini [48]	1982	863	No definition	Postmenopausal	More than one	>55	Adjusted	RR	0.7		1.5 (0.7, 3)
Cramer [41]	1985	8,657	12 months	Pre and post	More than one		Adjusted	RR	1		1
Do [83]	2000	4,364	12 months	Postmenopausal	More than one		Adjusted	RR	1		1.3 (1.2, 1.4)
Gold [18]	2001	2,247	12 months	Postmenopausal	More than one	40-55	Adjusted	RR	1	1 (0.9, 1.2)	1.6
Cooper [84]	2002	1,407	12 months	Pre and post	More than one	21-74	None	HR	1		1.4 (1.1, 1.9)
Sivert [85]	2003	447	12 months	Pre and post	More than one	40-60	Adjusted	HR	1		1.7
Blanc [28]	2004	5,544	12 months	Postmenopausal	More than one	49-70	None	RR	1		1.4 (1.3, 1.5)
Blanc [86]	2004	874	12 months	Pre and post	None/not defined	>18	Adjusted	HR	1	0.95 (0.9, 1.0)	2 (1.2, 3.4)
Aydin [87]	2005	157	12 months	Pre and post	More than one	45-60	Adjusted	HR	0.8		1 (0.4, 1.7)

^a OR, odds ratio; RR, relative risk; HR, hazard ratio.

Table 4
Description of the studies that evaluated the association between the menopause and smoking prospectively, 95% confidence intervals in brackets when provided in original articles.

Author	Year	n	Definition	Inclusion	Exclusion	Age group (years)	Adjustment for confounding factors	Estimator*	Nonsmokers	Former smokers	Smokers
Willert [88]	1983	66,663	No definition	Pre and post	More than one	30-55	Adjusted	OR	1	1.1 (1, 1.2)	1.8 (1.7, 2)
McKinlay [40]	1992	2,570	12 months	Pre and post	More than one	45-55	Adjusted	OR	1		1.8
Torgerson [14]	1997	805	6 months	Pre and post	More than one	45-49	Adjusted	OR	1		1 (1.1)
Cooper [73]	1999	716	No definition	Pre and post	More than one	51-56	Adjusted	OR	1	0.8 (0.6, 1)	1.3 (1, 1.7)
Bromberger [71]	1997	185	12 months	Pre and post	More than one	42-50	Adjusted	HR	1		1.9 (1.3, 3)
Kato [89]	1998	4,694	6 months	Pre and post	More than one	34-65	None	RR	1	1.1 (0.9, 1.2)	1.3 (1.1, 1.5)
Hardy [90]	2000	1,572	12 months	Pre and post	More than one	47	Adjusted	HR	1	1	1.7 (1.2, 2.3)
Nagata [91]	2000	1130	12 months	Pre and post	More than one	35-54	None	HR	1		2.0
de Vries [20]	2001	8,701	12 months	Postmenopausal	More than one	35-55	Adjusted	HR	1	1 (0.9, 1.1)	1.3 (1.1, 1.6)
Palmer [13]	2003	17,070	No definition	Pre and post	More than one	35-65	Adjusted	HR	1	1.2 (1.1, 1.4)	1.4 (1.2, 1.7)
Nagele [92]	2005	5,110	12 months	Pre and post	More than one	35-55	Adjusted	HR	1	1 (0.9, 1.2)	1.4 (1.1, 1.6)
Farr [21]	2006	8,038	No definition	Pre and post	None/not defined	35-55	None	HR	1		1.9 (1.6, 2.2)

* OR, odds ratio; RR, relative risk; HR, hazard ratio.

Table 5
Description of the studies that evaluated the relationship between number of cigarettes per day and age at the menopause, using means and medians, 95% confidence intervals in brackets when provided in original articles.

Author	Year	Study design	n	Definition	Criteria		Age group (years)	Adjustment for confounding factors			
					Inclusion	Exclusion		Nonsmokers	Cigarettes/day	Smokers	
McNamara [68]	1978	Prospective	1,553	12 months	Pre and post	More than one	25-62	None	50.1	49	>20
Kaufman [42]	1980	Sectional	656	No definition	Postmenopausal	More than one	60-69	Adjusted	49.4	47.6 (44, 51.2)	47.6 (44, 51.2)
Adena [35]	1982	Sectional	10,995	6 months	Pre and post	Only hysterectomy		None	47.7 (47.3, 48.1)	48 (47.4, 48.5)	47.6 (47.2, 48)
Willert [88]	1983	Prospective	66,663	No definition	Pre and post	More than one	30-55	Adjusted	52.4	51	51
McKinlay [93]	1985	Sectional	5,670	12 months	Pre and post	More than one	45-55	Adjusted	52 (51.4, 52.7)	50.2 (49.4, 51.1)	49.9 (48, 51.9)
Brambilla [70]	1989	Prospective	2,014	12 months	Pre and post	More than one	45-55	Adjusted	52.5	51.5	50.9
Parazzini [48]	1992	Sectional	863	No definition	Postmenopausal	More than one	>55	Adjusted	49.5	48.7	48.8
Kato [89]	1998	Prospective	4,694	6 months	Pre and post	More than one	34-65	None	51.5	51.2	50.4
Gullien-Perez [51]	1997	Sectional	101	12 months	Postmenopausal	More than one	40-59	None	49.1	48.2	45.9
Amigoni [55]	2000	Sectional	5,813	12 months	Postmenopausal	More than one	44-60	Adjusted	50.4	50.1	50
Pedro [51]	2003	Sectional	456	12 months	Pre and post	None/not defined	45-60	None	51.4	51	51
Aldright [67]	2005	Sectional	775	12 months	Postmenopausal	More than one	40-65	None	48.6	46.9	46.9
Kinney [65]	2006	Sectional	484	12 months	Pre and post	None/not defined	44-60	None	54.4	51.4 (51.2, 53.2)	51.4 (51.2, 53.2)
Schoenbaum [79]	2005	Prospective	571	12 months	Pre and post	More than one	35-59	None	47	47	47

Note: The following studies had their original categories of "cigarettes/day" adapted: McNamara [68], Kaufman [42], Adena [35], Willert [88], McKinlay [93], Gullien-Perez [51], Aldright [67], Kinney [65].

Table 6
Description of the studies that evaluated the relationship between number of cigarettes per day and age at the menopause, using the odds ratio (OR), hazard ratio (HR) and relative risk (RR), 95% confidence intervals in brackets when provided in original articles.

Author	Year	Design	n	Definition	Criteria		Age group (years)	Adjustment	Cigarettes/day			
					Inclusion	Exclusion			≤10	11-20	>20	
Jick [36]	1977	Sectional	2,143	No definition	Pre and post	More than one	44-53	Adjusted	1	1.6 (1.1, 2.3)	2.3 (1.8, 2.9)	
Jick [36]	1977	Sectional	1,391	No definition	Pre and post	More than one	44-53	Adjusted	1	1.5 (1.2, 2)	1.9 (1.4, 2.7)	
Lindquist [37]	1979	Sectional	873	6 months	Pre and post	More than one	38-60	Adjusted	1	3 (1.8, 5)	3.1 (1.3, 7.4)	
Andersen [38]	1982	Sectional	5,645	6 months	Pre and post	More than one	44-53	None	1	1.6 (1.4, 1.9)	1.6 (1.3, 1.9)	
Adena [35]	1982	Sectional	10,995	6 months	Pre and post	Only hysterectomy	51-56	None	1	1.1 (0.8, 1.6)	2 (1.6, 2.6)	
Cooper [73]	1999	Prospective	716	No definition	Pre and post	More than one	51-56	Adjusted	1	1.1 (1.1, 1.3)	1.3 (1.1, 1.4)	1.1
Cramer [41]	1995	Sectional	8,657	12 months	Pre and post	More than one	34-65	Adjusted	1	1.1 (0.9, 1.3)	1.4 (1.2, 1.7)	1.4 (1.1, 1.8)
Kato [89]	1998	Prospective	4,694	6 months	Pre and post	More than one	53-54	None	1	1.1	1.1	
Shinberg [94]	1998	Prospective	3,506	12 months	Pre and post	None/not defined	40-55	Adjusted	1	1.2 (1.1, 1.4)	1.7 (1.4, 2)	1.6 (1.4, 1.9)
Gold [18]	2001	Sectional	2,247	12 months	Postmenopausal	More than one	49-70	Adjusted	1	1.2 (1.1, 1.3)	1	1.2 (1.1, 1.3)
Asselt [28]	2004	Sectional	5,544	12 months	Postmenopausal	More than one	>8	None	1	1.9 (0.6, 6)	0.9 (0.3, 2.4)	2.5 (1.4, 4.5)
Blanc [86]	2004	Sectional	874	12 months	Pre and post	None/not defined		Adjusted	1			

Note: The following studies had their original categories of "cigarettes/day" adapted: Lindquist [37], Andersen [38], Adena [35], Cramer [41], Shinberg [94], Asselt [28].

Table 7
Description of the studies that evaluated the association between the number of pack-years of smoking and age at the menopause, 95% confidence intervals in brackets when provided in original articles.

Author	Year	Estimator ^a	Design	n	Definition	Criteria		Age group (years)	Adjustment for confounding factors	Pack-years			
						Inclusion	Exclusion			≤10	11-20	>20	
Torgerson [95]	1994	OR	Sectional	1,227	12 months	Pre and post	Only hysterectomy	45-49	Adjusted	1	1.4	1.9	2.7
Cramer [41]	1995	HR	Sectional	8,657	12 months	Pre and post	More than one		Adjusted	1	1.1 (0.9, 1.2)	1.1 (1.1, 1.3)	1.3 (1.2, 1.5)
Blanc [86]	2004	HR	Sectional	874	12 months	Pre and post	None/not defined	>18	Adjusted	1	1.7 (1.0, 3.0)	2.6 (1.2, 5.7)	2.4 (1.2, 4.7)

Note: The following study had its original categories of "pack-years" adapted: Cramer [41].

^a OR, odds ratio; HR, hazard ratio.

Table 8
Description of the studies that evaluated the association between the number of years of smoking and the age at the menopause, 95% confidence intervals in brackets when provided in original articles.

Author	Year	Estimator ^a	Design	n	Definition	Criteria		Age group (years)	Adjustment	Years			
						Inclusion	Exclusion			≤10	11-20	>20	
Cramer [41]	1995	HR	Sectional	8,657	12 months	Pre and post	Pre and post	More than one	Adjusted	1	1.1 (1.1, 1.2)	1.3 (1.1, 1.5)	1.3 (1.2, 1.5)
Reynolds [96]	2001	OR	Sectional	259	No definition	Pre and post	Pre and post	More than one	Adjusted	1	1.3 (1.1, 1.6)	1.6 (1.2, 2.6)	
Pedra [61]	2003	Mean or median	Sectional	456	12 months	Pre and post	None/not defined	45-60	None	51.4	50.8	51.6	
Asselt [28]	2004	OR	Sectional	5,544	12 months	Pre and post	Postmenopausal	49-70	None	1	1.1	1.1	1.2
Blanc [86]	2004	HR	Sectional	874	12 months	Pre and post	None/not defined	>18	Adjusted	1	2 (1.1, 3.9)	2.5 (1.3, 4.7)	1.3 (0.6, 3)

Note: The following study had its original categories of "pack-years" adapted: Cramer [41], Asselt [28].

^a OR, odds ratio; HR, hazard ratio.

ANEXO B - Censo Saúde UERJ 1999

QUESTIONARIO DA MULHER

As próximas perguntas são importantes para conhecer aspectos da saúde da mulher

M1. Com que idade você ficou menstruada pela primeira vez?

_____ anos

1 Nunca menstruei

Se NUNCA, pule para a pergunta M7, página 35

M2. Você ainda fica menstruada?

1 Sim

2 Não

Se SIM, pule para a pergunta M7, página 35

M3. Há quanto tempo você parou de menstruar?

1 Há menos de 6 meses

2 Entre 6 meses e 1 ano atrás

3 Há mais de 1 ano

M4. Com que idade você parou de menstruar?

_____ anos

M5. Por que você não menstrua mais?

1 Menopausa natural

2 Cirurgia para retirada de útero ou ovários

3 Outros tratamentos (hormônios, quimioterapia ou radiação)

4 Outra razão – especificar: _____

M6. Depois que parou de menstruar, você alguma vez usou hormônio para menopausa (em comprimidos, adesivos ou injeções) para alívio dos sintomas ou por outra recomendação médica?

1 Sim, uso atualmente

2 Sim, já usei, mas não uso mais

3 Não

M7. Quando foi a última vez que você fez um exame preventivo do câncer do colo do útero, conhecido como “preventivo” ou teste de Papanicolaou?

- 1 Nunca fiz esse exame
- 2 Há mais de 3 anos
- 3 Entre 1 e 3 anos atrás
- 4 Há menos de 1 ano

M8. Quando foi a última vez que um médico examinou suas mamas?

- 1 Nunca tive minhas mamas examinadas por médico
- 2 Há mais de 3 anos
- 3 Entre 1 e 3 anos atrás
- 4 Há menos de 1 ano

M9. Com que frequência você mesma examina suas mamas (palpação), com o objetivo de descobrir caroços ou qualquer anormalidade?

- 1 Nunca
- 2 Raramente
- 3 Às vezes
- 4 Quase todo mês
- 5 Todo mês

M10. Você já usou pílulas anticoncepcionais para evitar gravidez ou para tratamento ginecológico?

- 1 Sim, uso atualmente
- 2 Sim, já usei, mas não uso mais
- 3 Não

M11. Você fez ligação das trompas (cirurgia de esterilização) para evitar gravidez?

- 1 Sim
- 2 Não

Se NÃO, pule para a pergunta M14, página 36

M12. Com que idade você fez a ligação das trompas?

_____ anos

C12. Você é ou já foi fumante de cigarros, ou seja, já fumou, ao longo da vida, pelo menos 100 cigarros (cinco maços)?

1 Sim

2 Não

Se NÃO, pule para a pergunta C18, nesta página

C13. Com que idade você começou a fumar?

___ anos

C14. Você fuma cigarros atualmente?

1 Sim

2 Não -

C15. Com que idade você parou de fumar pela última vez?

___ anos

C16. Em geral, quantos cigarros por dia você fuma ou fumava?

___ cigarros

1 Menos de 1 cigarro por dia

C17. Ao todo, durante quantos anos você fumou ou fuma?

(Se for o caso, desconte os períodos em que você deixou de fumar.)

___ anos

1 Menos de 1 ano

C18. Você convive com pessoas fumando na mesma sala de trabalho ou em casa?

1 Sim, tanto em casa como no trabalho

2 Sim, apenas em casa

3 Sim, apenas no trabalho

4 Não

As próximas perguntas referem-se ao consumo de cerveja, chope, vinho, uísque, cachaça ou outros destilados, licores, batidas ou qualquer outro tipo de bebida alcoólica, seja consumida em refeições ou fora delas, em situações especiais ou apenas para relaxar.

C19. Nas ÚLTIMAS DUAS SEMANAS, você consumiu algum tipo de bebida alcoólica?

1 Sim

2 Não

Se NÃO, pule para o BLOCO D, na página 15

C20. Nas ÚLTIMAS DUAS SEMANAS, quantos dias, ao todo, você consumiu algum tipo de bebida alcoólica?

1 Todos os dias

2 10 a 13 dias

3 6 a 9 dias

4 2 a 5 dias

5 1 único dia

C21. Nas ÚLTIMAS DUAS SEMANAS, nos dias em que você bebeu, EM GERAL, quantas doses você bebeu em cada um desses dias?

ATENÇÃO: Uma dose de bebida alcoólica corresponde, por exemplo, a 1 lata ou meia garrafa grande de cerveja, ou a 1 chope, ou 1 copo de vinho, ou 1 dose de uísque ou cachaça ou outros destilados, ou 1 copo de caipirinha.

1 1 dose

2 2 a 4 doses

3 5 a 7 doses

4 8 a 10 doses

5 Mais de 10 doses

E16. No passado, você já trabalhou em algum plantão noturno ou de 24 horas, no HUPE, Campus da UERJ, ou fora da UERJ?

- 1 Sim, mas parei por motivo de saúde (doença, problemas de sono, outros)
- 2 Sim, mas parei por outro motivo (sem relação com saúde)
- 3 Sim, e continuo trabalhando
- 4 Não

E17. Em geral, quantas horas no total você trabalha por semana? (inclua horas-extras e qualquer atividade remunerada em emprego ou por conta própria)

_____ horas por semana

E18. Em sua opinião, qual é a sua cor ou raça?

As próximas perguntas referem-se à sua vida familiar, moradia e outros aspectos.

E19. Atualmente, você é...

- 1 Casado(a) ou vive em união
- 2 Separado(a), ou divorciado(a)
- 3 Viúvo(a)
- 4 Solteiro(a) (Nunca casou ou viveu em união)

Se NUNCA CASOU, ou NUNCA VIVEU EM UNIÃO, pule para a pergunta E22, nesta página

E20. Há quanto tempo você está na situação conjugal atual?

_____ anos

- 1 Menos de 1 ano

E21. Em que mês e ano você se casou, ou começou a viver com alguém em união, pela primeira vez?

_____/19_____
mês ano

E22. Quantos filhos nascidos vivos você teve?

_____ filhos

- 1 Não tive filhos/Meus filhos são todos adotivos

Se NÃO TEVE FILHOS, ou tem apenas filhos adotivos, pule para a pergunta E25, na página 28

E35. Qual é o seu grau de instrução?

- 1 1º grau incompleto
- 2 1º grau completo
- 3 2º grau incompleto
- 4 2º grau completo
- 5 Universitário incompleto
- 6 Universitário completo
- 7 Pós-graduação

E36. Atualmente, qual é a sua religião? (aquela com que você mais se identifica)

- 1 Adventista
- 2 Assembléia de Deus
- 3 Batista
- 4 Budista
- 5 Candomblé
- 6 Casa da Bênção
- 7 Católica
- 8 Congregação Cristã do Brasil
- 9 Espírita Kardecista
- 10 Evangelho Quadrangular
- 11 Judaica
- 12 Luterana
- 13 Messiânica
- 14 Metodista
- 15 Presbiteriana
- 16 Testemunha de Jeová
- 17 Umbanda
- 18 Universal do Reino de Deus
- 19 Outra (especifique): _____
- 20 Não tenho religião

E37. Nos ÚLTIMOS 12 MESES (sem contar com situações como casamento, batizado, ou enterro), com que frequência você compareceu a cultos ou atividades da sua religião ou de outra religião?

- 1 Mais de 1 vez por semana
- 2 1 vez por semana
- 3 2 a 3 vezes por mês
- 4 Algumas vezes no ano
- 5 Uma vez no ano
- 6 Não compareci nenhuma vez

E38. Em que religião você foi criado(a)? (Se for o caso, marque mais de uma.)

- 1 Adventista
- 2 Assembléia de Deus
- 3 Batista
- 4 Budista
- 5 Candomblé
- 6 Casa da Bênção
- 7 Católica
- 8 Congregação Cristã do Brasil
- 9 Espirita Kardecista
- 10 Evangelho Quadrangular
- 11 Judaica
- 12 Luterana
- 13 Messiânica
- 14 Metodista
- 15 Presbiteriana
- 16 Testemunha de Jeová
- 17 Umbanda
- 18 Universal do Reino de Deus
- 19 Outra (especifique): _____
- 20 Não fui criado(a) em nenhuma religião

E39. O Censo Brasileiro (IBGE) usa os termos preta, parda, branca, amarela e indígena para classificar a cor ou raça das pessoas. Se você tivesse que responder ao Censo do IBGE hoje, como se classificaria a respeito de sua cor ou raça?

- 1 Preta
- 2 Parda
- 3 Branca
- 4 Amarela
- 5 Indígena

E40. Qual é o seu sexo?

- 1 Masculino
- 2 Feminino

E41. Qual é a sua data de nascimento?

____ / ____ / ____
dia mês ano

PESO

Kg

ALTURA 1

cm

ALTURA 2

cm

ANEXO C - Comandos e saídas do R

COMANDOS E SAÍDAS DO R

```
> library(foreign)
> library(epicalc)
> require(survival)
> require(eha)
> setwd('C:/Documents and Settings/Paula de Holanda/Meus documentos/My
eBooks/tese')
> menopausa <- read.csv2("sobrevida.csv")
> attach(menopausa)
> summary(idadeind[status==1])#entre as menopausadas summary das suas idades
no estudo
  Min. 1st Qu.  Median    Mean 3rd Qu.    Max.
 38.00  51.00   55.00   54.49  58.00   67.00
> summary(m4[status==1])    #entre as menopausadas summary das idades da
menopausa natural
  Min. 1st Qu.  Median    Mean 3rd Qu.    Max.
 37.00  45.00   48.00   47.52  50.00   58.00
> resp<-Surv(tempo2,status)
> table(status) #quantos eventos e quantas censuras observados:
status
  0    1
1300  207
> fumantes<-ifelse(c12==1 & c14==1,1,ifelse (c12==2,0,2))
> table(fumantes)    #0:nunca fumante 740, 1:fumante ativa 368, 2:ex-fumante
302
fumantes
  0    1    2
740 368 302
> idade_fumo <- ifelse(c13<=15,1,ifelse(c13>15&c13<=20,2,ifelse(c13>20,3,NA)))
> inicio_fumo <- ifelse(fumantes==0,0,idade_fumo)
> table(inicio_fumo)
inicio_fumo
  0    1    2    3
740 235 300 127
> nu_cig<-ifelse(c16<=10,1,ifelse(c16>10 & c16<=20,2,ifelse(c16>20,3,NA)))
> cat_nucig<-ifelse(fumantes==0,0,nu_cig)
> table(cat_nucig)
cat_nucig
  0    1    2    3
740 374 218  63
> cat_duracao<-ifelse(c17<=10,1,ifelse(c17>10 & c17<=20,2,ifelse(c17>20,3,NA)))
> cat_dur<-ifelse(fumantes==0,0,cat_duracao)
> table(cat_dur)
cat_dur
  0    1    2    3
```

```

740 178 215 242

> maco_ano<-c16/20*c17

> cat_maco_ano<-ifelse(maco_ano<=10,1,ifelse(maco_ano>10
&maco_ano<=20,2,ifelse(maco_ano>20,3,NA)))

> cat_maco<-ifelse(fumantes==0,0,cat_maco_ano)

> table(cat_maco)
cat_maco
  0   1   2   3
740 350 129 146

> cat_tempo_meno<-ifelse(tempo_meno<=10,1,ifelse(tempo_meno>10,2,NA))

> tempo_meno<-m4[m5 == 1 & m3 == 3]- c15[m5 == 1 & m3 == 3] #Tempo entre parar
de fumar e entrar na menopausa natural

> cat_tempo_meno<-ifelse(tempo_meno<=10,1,ifelse(tempo_meno>10,2,NA))

> cat_tempo<-ifelse(fumantes==0,0,cat_tempo_meno) #categoria de base nunca
fumantes

> table(cat_tempo)   #0:740 1:20 2:14
cat_tempo
  0   1   2
740 11  10

> paridade<-ifelse(e22filho==0,3,
ifelse(e22filho>=1&e22filho<=2,2,ifelse(e22filho>=3,1,NA))) #1:251 2:874 3:286

> cat_esc<-
ifelse(e35==1|e35==2|e35==3,3,ifelse(e35==4|e35==5,2,ifelse(e35==6|e35==7,1,NA
))) #1:626 2:474 3:385

> cat_imc<-ifelse(imc< 21,3,ifelse(imc>21&imc<24.9,2,ifelse(imc>25,1,NA)))
#1:809 2:511 3:120

> cat_ACO<-ifelse(m10==1|m10==2,1,ifelse(m10==3,2,NA)) #1:1153 2:338

> alcool_t <- ifelse(c19==2, 0, ifelse(c19==1 & c20 == 5 & (c21 == 1 | c21 ==
2 | c21 == 3), 1,
+ ifelse(c19 == 1 & c20 == 4 & (c21 == 1 | c21 == 2), 1,ifelse(c19 == 1 & c20
== 3 & c21 == 1, 1,
+ ifelse( c19 == 1 & c20 == 5 & (c21 == 4 | c21 == 5), 2,
+ ifelse( c19 == 1 & c20 == 4 & (c21 == 3 | c21 == 4), 2,
+ ifelse( c19 == 1 & c20 == 3 & (c21 == 2 | c21 == 3), 2,
+ ifelse( c19 == 1 & (c20 == 1 | c20 == 2) & c21 == 1, 2,
+ ifelse( c19 == 1 & c20 == 4 & c21 == 5, 3,
+ ifelse( c19 == 1 & c20 == 3 & (c21 == 4 | c21 == 5), 3,
+ ifelse(c19 == 1 & (c20 == 1 | c20 == 2) & (c21 == 2 | c21 == 3 | c21 == 4 |
c21 == 5), 3, NA))))))))) #0:741 1:497 2:134 3:45

> alcool<-
ifelse(alcool_t==2|alcool_t==3,2,ifelse(alcool_t==0,0,ifelse(alcool_t==1,1,NA)
))

# fatores

> paridade <- as.factor(paridade)

> cat_esc <- as.factor(cat_esc)

> cat_imc <- as.factor(cat_imc)

> cat_ACO <- as.factor(cat_ACO)

```

```

> alcool <- as.factor(alcool)
> fumantes <- as.factor(fumantes)
> idade_fumo <- as.factor(idade_fumo)
> inicio_fumo<-as.factor(inicio_fumo)
> cat_duracao <- as.factor(cat_duracao)
> cat_dur<-as.factor(cat_dur)
> nu_cig<-as.factor(nu_cig)
> cat_nucig<-as.factor(cat_nucig)
> cat_maco_ano <- as.factor(cat_maco_ano)
> cat_maco<-as.factor(cat_maco)
> cat_tempo_meno <-as.factor(cat_tempo_meno)
> cat_tempo<-as.factor(cat_tempo)

#teste de colinearidade: matriz de correlação

> cor(cbind(fumantes,
paridade,cat_esc,imc,cat_ACO,alcool),use="complete",method="spearman")

```

Matriz de correlação

	Fumantes	Paridade	Escolaridade	IMC	ACO	Álcool
Fumantes	1.00	-0.04	0.02	0.04	-0.04	0.18
Paridade	-0.04	1.00	-0.30	0.001	-0.01	0.04
Escolaridade	0.02	-0.30	1.00	-0.001	0.01	-0.05
IMC	0.04	0.001	-0.001	1.00	-0.02	-0.02
ACO	-0.04	-0.011	0.01	-0.023	1.00	-0.003
Álcool	0.18	0.04	-0.05	-0.024	-0.002	1.00

#Idade mediana da menopausa

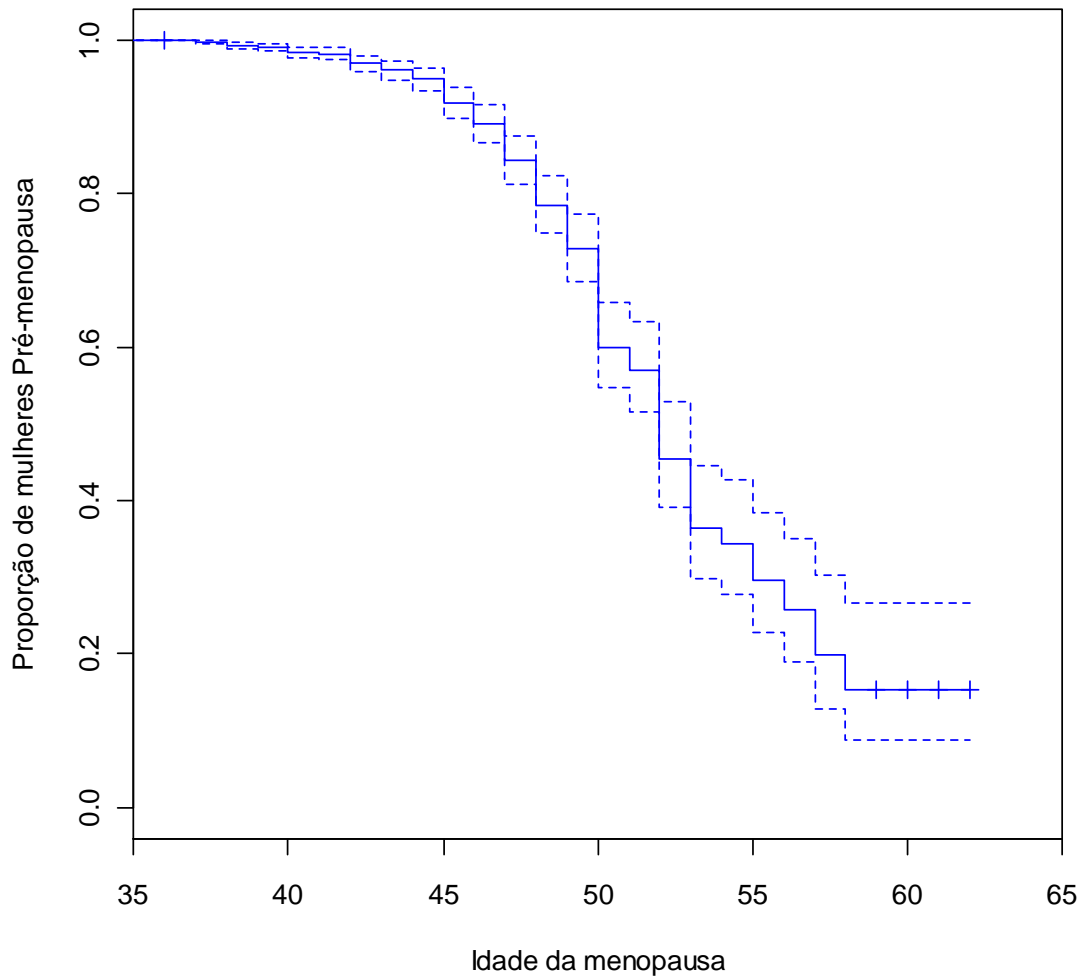
```

> KM<-survfit(Surv(tempo2,status),data=menopausa)

> KM
Call: survfit(formula = Surv(tempo2, status), data = menopausa)

      n  events  median 0.95LCL 0.95UCL
1507   207     52     52     53
> plot(KM,xlim=c(35,65),xlab="Idade da menopausa",ylab="Proporção de mulheres
Pré-menopausa",col="blue")

```



```
> mmod2 <-
phreg(resp~paridade+cat_esc+cat_imc+cat_ACO+alcool+fumantes,center=F)
```

```
> summary(mmod2)
```

```
Call:
phreg(formula = resp ~ paridade + cat_esc + cat_imc + cat_ACO +
      alcool + fumantes, center = F)
```

Covariate		W.mean	Coef	Exp(Coef)	se(Coef)	Wald p
paridade	1	0.172	0	1		(reference)
	2	0.619	0.355	1.426	0.239	0.138
	3	0.209	0.229	1.258	0.290	0.429
cat_esc	1	0.456	0	1		(reference)
	2	0.309	0.406	1.501	0.193	0.035
	3	0.236	0.681	1.977	0.219	0.002
cat_imc	1	0.562	0	1		(reference)
	2	0.356	0.185	1.203	0.182	0.308
	3	0.081	-0.458	0.633	0.522	0.380
cat_ACO	1	0.777	0	1		(reference)
	2	0.223	-0.023	0.977	0.184	0.901
alcool						

	0	0.524	0	1	(reference)	
	1	0.356	-0.158	0.854	0.183	0.388
fumantes	2	0.120	0.097	1.102	0.253	0.701
	0	0.522	0	1	(reference)	
	1	0.255	-0.417	0.659	0.214	0.051
	2	0.223	0.200	1.221	0.191	0.296
log(scale)			4.016	55.467	0.020	0.000
log(shape)			2.692	14.760	0.048	0.000

Events 161
 Total time at risk 51115
 Max. log. likelihood -635.69
 LR test statistic 25.1
 Degrees of freedom 11
 Overall p-value 0.00892343

```
> limpo <- phreg(resp~paridade+cat_esc+fumantes,center=F)
```

```
> summary(limpo)
```

Call:

```
phreg(formula = resp ~ paridade + cat_esc + fumantes, center = F)
```

Covariate		W.mean	Coef	Exp(Coef)	se(Coef)	Wald p
paridade						
	1	0.170	0	1	(reference)	
	2	0.617	0.390	1.477	0.228	0.088
	3	0.213	0.295	1.343	0.274	0.282
cat_esc						
	1	0.448	0	1	(reference)	
	2	0.308	0.471	1.601	0.182	0.010
	3	0.243	0.575	1.778	0.207	0.006
fumantes						
	0	0.516	0	1	(reference)	
	1	0.262	-0.385	0.681	0.196	0.050
	2	0.222	0.244	1.276	0.185	0.186
log(scale)			4.025	55.992	0.018	0.000
log(shape)			2.669	14.428	0.045	0.000

Events 172
 Total time at risk 56034
 Max. log. likelihood -688.61
 LR test statistic 19.1
 Degrees of freedom 6
 Overall p-value 0.00400616

```
#Cálculo das medianas ajustadas
```

```
> coef(limpo)
paridade2 paridade3 cat_esc2 cat_esc3 fumantes1 fumantes2 log(scale)
log(shape)
0.3903475 0.2952408 0.4708008 0.5753879 -0.3848478 0.2440488 4.0252011
2.6691363
```

```
> b <- coef(limpo)
```

```
> g <- exp(b[8])
```

```
> s<-1/g
```

```
> beta0<-(-b[7]/s)
```

```
> l0 <- exp(beta0)
```

```
> m0 <- (log(2)/l0)^(1/g) #baseline
```

```

> m0
log(scale)
  54.58709

> l1 <-exp(beta0+b[1])

> m1 <- (log(2)/l1)^(1/g)

> m1
log(scale)
  53.12999

> l2<-exp(beta0+b[2])

> m2<- (log(2)/l2)^(1/g)

> m2
log(scale)
  53.48138

> l3<-exp(beta0+b[3])

> m3<- (log(2)/l3)^(1/g)

> m3
log(scale)
  52.83454

> l4<-exp(beta0+b[4])

> m4<- (log(2)/l4)^(1/g)

> m4
log(scale)
  52.45292

> l5<-exp(beta0+b[5])      #fumo ativo

> m5<- (log(2)/l5)^(1/g)

> m5
log(scale)
  56.06277

> l6<-exp(beta0+b[6])      #ex

> m6<- (log(2)/l6)^(1/g)

> m6
log(scale)
  53.67148

#Modelos de dose-resposta

> md1 <- phreg(resp~paridade+cat_esc+cat_nucig,center=F)

> summary(md1)
Call:
phreg(formula = resp ~ paridade + cat_esc + cat_nucig, center = F)

Covariate          W.mean          Coef Exp(Coef)  se(Coef)      Wald p
paridade
  1      0.170           0           1           (reference)
  2      0.616          0.386          1.471          0.230          0.092
  3      0.214          0.257          1.293          0.275          0.351
cat_esc
  1      0.450           0           1           (reference)
  2      0.308          0.517          1.678          0.184          0.005

```

```

cat_nucig      3    0.242    0.554    1.741    0.212    0.009
               0    0.522    0          1          (reference)
               1    0.271   -0.336    0.714    0.189    0.075
               2    0.159    0.218    1.244    0.215    0.311
               3    0.048    0.357    1.429    0.355    0.314

log(scale)                4.025    55.988    0.018    0.000
log(shape)                2.670    14.433    0.045    0.000

Events                    169
Total time at risk        55445
Max. log. likelihood      -678.46
LR test statistic          16.7
Degrees of freedom         7
Overall p-value           0.0197544

```

```
> md2 <- phreg(resp~paridade+cat_esc+cat_maco,center=F)
```

```
> summary(md2)
```

```
Call:
```

```
phreg(formula = resp ~ paridade + cat_esc + cat_maco, center = F)
```

Covariate		W.mean	Coef	Exp(Coef)	se(Coef)	Wald p
paridade	1	0.165	0	1	(reference)	
	2	0.618	0.311	1.365	0.230	0.177
	3	0.218	0.223	1.250	0.276	0.418
cat_esc	1	0.457	0	1	(reference)	
	2	0.310	0.463	1.589	0.184	0.012
	3	0.233	0.429	1.536	0.215	0.045
cat_maco	0	0.532	0	1	(reference)	
	1	0.263	-0.222	0.801	0.189	0.240
	2	0.096	-0.235	0.791	0.281	0.403
	3	0.109	0.435	1.544	0.249	0.081
log(scale)			4.020	55.680	0.018	0.000
log(shape)			2.655	14.231	0.046	0.000

```

Events                    165
Total time at risk        54348
Max. log. likelihood      -666.37
LR test statistic          14
Degrees of freedom         7
Overall p-value           0.0509549

```

```
> md3 <- phreg(resp~paridade+cat_esc+inicio_fumo,center=F)
```

```
> summary(md3)
```

```
Call:
```

```
phreg(formula = resp ~ paridade + cat_esc + inicio_fumo, center = F)
```

Covariate		W.mean	Coef	Exp(Coef)	se(Coef)	Wald p
paridade	1	0.169	0	1	(reference)	
	2	0.617	0.387	1.473	0.228	0.090
	3	0.214	0.290	1.336	0.275	0.292
cat_esc	1	0.449	0	1	(reference)	
	2	0.309	0.474	1.606	0.184	0.010
	3	0.243	0.540	1.716	0.210	0.010
inicio_fumo	0	0.519	0	1	(reference)	
	1	0.173	0.047	1.049	0.208	0.820
	2	0.218	-0.180	0.835	0.195	0.356
	3	0.090	-0.121	0.886	0.312	0.698

```

log(scale)          4.027    56.091    0.018    0.000
log(shape)         2.646    14.099    0.045    0.000

Events              171
Total time at risk  55700
Max. log. likelihood -689.7
LR test statistic   11.1
Degrees of freedom  7
Overall p-value     0.134903

```

```
> md4 <- phreg(resp~paridade+cat_esc+cat_dur,center=F)
```

```
> summary(md4)
```

```
Call:
```

```
phreg(formula = resp ~ paridade + cat_esc + cat_dur, center = F)
```

Covariate		W.mean	Coef	Exp(Coef)	se(Coef)	Wald p
paridade	1	0.166	0	1	(reference)	
	2	0.617	0.333	1.395	0.230	0.147
	3	0.218	0.216	1.241	0.275	0.431
cat_esc	1	0.457	0	1	(reference)	
	2	0.308	0.453	1.573	0.186	0.015
	3	0.235	0.484	1.623	0.213	0.023
cat_dur	0	0.529	0	1	(reference)	
	1	0.133	0.004	1.004	0.234	0.986
	2	0.162	-0.183	0.833	0.212	0.389
	3	0.177	0.013	1.013	0.224	0.956
log(scale)			4.023	55.880	0.018	0.000
log(shape)			2.636	13.961	0.045	0.000

```

Events              167
Total time at risk  54709
Max. log. likelihood -677.17
LR test statistic   9.72
Degrees of freedom  7
Overall p-value     0.205278

```

```
> md5 <- phreg(resp~paridade+cat_esc+cat_tempo,center=F)
```

```
> summary(md5)
```

```
Call:
```

```
phreg(formula = resp ~ paridade + cat_esc + cat_tempo, center = F)
```

Covariate		W.mean	Coef	Exp(Coef)	se(Coef)	Wald p
paridade	1	0.182	0	1	(reference)	
	2	0.568	0.406	1.500	0.335	0.226
	3	0.250	0.773	2.165	0.378	0.041
cat_esc	1	0.473	0	1	(reference)	
	2	0.307	0.546	1.726	0.264	0.039
	3	0.220	0.492	1.636	0.311	0.114
cat_tempo	0	0.971	0	1	(reference)	
	1	0.016	0.506	1.659	1.018	0.619
	2	0.014	0.632	1.881	0.730	0.387
log(scale)			4.025	55.955	0.022	0.000
log(shape)			2.756	15.740	0.063	0.000

```

Events              85
Total time at risk  29802
Max. log. likelihood -334.16

```



```
LR test statistic      8.32
Degrees of freedom    6
Overall p-value      0.215682
```

```
#Modelos de dose-resposta entre fumantes ativas
```

```
> mod1 <-
phreg(resp[fumantes==1]~paridade[fumantes==1]+cat_esc[fumantes==1]+nu_cig[fuma
ntes==1],center=F)
```

```
> summary(mod1)
```

```
Call:
```

```
phreg(formula = resp[fumantes == 1] ~ paridade[fumantes == 1] +
      cat_esc[fumantes == 1] + nu_cig[fumantes == 1], center = F)
```

Covariate	W.mean	Coef	Exp(Coef)	se(Coef)	Wald p
paridade[fumantes == 1]					
1	0.156	0	1		(reference)
2	0.680	0.284	1.328	0.439	0.518
3	0.164	-0.503	0.605	0.569	0.377
cat_esc[fumantes == 1]					
1	0.375	0	1		(reference)
2	0.318	1.165	3.206	0.452	0.010
3	0.307	0.956	2.601	0.501	0.056
nu_cig[fumantes == 1]					
1	0.514	0	1		(reference)
2	0.377	0.803	2.232	0.381	0.035
3	0.109	0.965	2.626	0.677	0.154
log(scale)		4.093	59.902	0.041	0.000
log(shape)		2.644	14.066	0.099	0.000

```
Events      41
Total time at risk 14501
Max. log. likelihood -165.78
LR test statistic 14.6
Degrees of freedom 6
Overall p-value 0.0233452
```

```
> coef(mod1)
paridade[fumantes == 1]2 paridade[fumantes == 1]3 cat_esc[fumantes == 1]2
cat_esc[fumantes == 1]3
0.2839853 -0.5030111 1.1650257
0.9557043
nu_cig[fumantes == 1]2 nu_cig[fumantes == 1]3 log(scale)
log(shape)
0.8027488 0.9654667 4.0927054
2.6437384
```

```
> b <- coef(mod1)
```

```
> g <- exp(b[8])
```

```
> s<-1/g
```

```
> beta0<-(-b[7]/s)
```

```
> l0 <- exp(beta0) #baseline
```

```
> m0 <- (log(2)/l0)^(1/g)
```

```
> m0
```

```
log(scale)
58.36102
```

```
> l5<-exp(beta0+b[5]) #10 a 20 cigarros/dia
```

```
> m5<-(log(2)/l5)^(1/g)
```

```

> m5
log(scale)
  55.12353

> l6<-exp(beta0+b[6]) #>20 cigarros/dia

> m6<-(log(2)/l6)^(1/g)

> m6
log(scale)
  54.48951

> mod2 <-
phreg(resp[fumantes==1]~paridade[fumantes==1]+cat_esc[fumantes==1]+cat_maco_ano[fumantes==1],center=F)

> summary(mod2)
Call:
phreg(formula = resp[fumantes == 1] ~ paridade[fumantes == 1] +
      cat_esc[fumantes == 1] + cat_maco_ano[fumantes == 1], center = F)

Covariate           W.mean      Coef Exp(Coef)  se(Coef)   Wald p
paridade[fumantes == 1]
  1      0.146         0         1         (reference)
  2      0.682        0.076        1.079        0.450        0.867
  3      0.172       -0.541        0.582        0.580        0.352
cat_esc[fumantes == 1]
  1      0.390         0         1         (reference)
  2      0.325        1.002        2.723        0.445        0.025
  3      0.285        0.579        1.784        0.513        0.260
cat_maco_ano[fumantes == 1]
  1      0.427         0         1         (reference)
  2      0.238        0.145        1.156        0.458        0.751
  3      0.335        1.072        2.922        0.428        0.012
log(scale)           4.076       58.920       0.042       0.000
log(shape)           2.612       13.630       0.102       0.000

Events              38
Total time at risk  13796
Max. log. likelihood -155.04
LR test statistic    15.5
Degrees of freedom   6
Overall p-value     0.0164390

> coef(mod2)
      paridade[fumantes == 1]2      paridade[fumantes == 1]3
cat_esc[fumantes == 1]2      cat_esc[fumantes == 1]3
      0.07568898      -0.54058286
1.00178770      0.57881665
cat_maco_ano[fumantes == 1]2 cat_maco_ano[fumantes == 1]3
log(scale)           log(shape)
      0.14536817      1.07231455
4.07618865      2.61227788

> b <- coef(mod2)

> g <- exp(b[8])

> s<-1/g

> beta0<-(-b[7]/s)

> l0 <- exp(beta0) #baseline

> m0 <- (log(2)/l0)^(1/g)

```

```

> m0
log(scale)
  57.35721

> l5<-exp(beta0+b[5]) #10 a 20 maços-ano

> m5<-(log(2)/15)^(1/g)

> m5
log(scale)
  56.74873

> l6<-exp(beta0+b[6]) #>20 maços-ano

> m6<-(log(2)/16)^(1/g)

> m6
log(scale)
  53.0177

> mod3 <-
phreg(resp[fumantes==1]~paridade[fumantes==1]+cat_esc[fumantes==1]+idade_fumo[
fumantes==1],center=F)

> summary(mod3)
Call:
phreg(formula = resp[fumantes == 1] ~ paridade[fumantes == 1] +
      cat_esc[fumantes == 1] + idade_fumo[fumantes == 1], center = F)

Covariate           W.mean           Coef Exp(Coef)   se(Coef)      Wald p
paridade[fumantes == 1]
  1      0.159           0           1           (reference)
  2      0.676           0.316         1.372         0.439         0.471
  3      0.165          -0.390         0.677         0.565         0.491
cat_esc[fumantes == 1]
  1      0.376           0           1           (reference)
  2      0.314           1.153         3.167         0.456         0.011
  3      0.310           0.809         2.245         0.501         0.107
idade_fumo[fumantes == 1]
  1      0.316           0           1           (reference)
  2      0.479          -0.099         0.906         0.373         0.790
  3      0.205          -0.056         0.946         0.555         0.920

log(scale)           4.082          59.256         0.048         0.000
log(shape)           2.518          12.398         0.093         0.000

Events              41
Total time at risk  14446
Max. log. likelihood -171.01
LR test statistic    9.73
Degrees of freedom   6
Overall p-value     0.136694

> coef(mod3)
paridade[fumantes == 1]2  paridade[fumantes == 1]3  cat_esc[fumantes ==
1]2  cat_esc[fumantes == 1]3
0.31593065                -0.38959359
1.15289301                0.80888959
idade_fumo[fumantes == 1]2 idade_fumo[fumantes == 1]3
log(scale)                log(shape)
-0.09919044                -0.05565893
4.08187427                2.51755130

> b <- coef(mod3)

> g <- exp(b[8])

> s<-1/g

```

```

> beta0<-(-b[7]/s)

> l0 <- exp(beta0) #baseline

> m0 <- (log(2)/l0)^(1/g)

> m0
log(scale)
  57.53034

> l5<-exp(beta0+b[5]) #Início de 15 a 20 anos

> m5<-(log(2)/l5)^(1/g)

> m5
log(scale)
  57.99245

> l6<-exp(beta0+b[6]) #Início >20 anos

> m6<-(log(2)/l6)^(1/g)

> m6
log(scale)
  57.78919

> mod4 <-
phreg(resp[fumantes==1]~paridade[fumantes==1]+cat_esc[fumantes==1]+cat_duracao
[fumantes==1],center=F)

> summary(mod4)
Call:
phreg(formula = resp[fumantes == 1] ~ paridade[fumantes == 1] +
      cat_esc[fumantes == 1] + cat_duracao[fumantes == 1], center = F)

Covariate          W.mean      Coef Exp(Coef)  se(Coef)   Wald p
paridade[fumantes == 1]
  1      0.152         0         1          (reference)
  2      0.678        0.132       1.141       0.453      0.770
  3      0.170       -0.510       0.600       0.566      0.367
cat_esc[fumantes == 1]
  1      0.388         0         1          (reference)
  2      0.320        1.162       3.195       0.490      0.018
  3      0.292        0.719       2.052       0.536      0.180
cat_duracao[fumantes == 1]
  1      0.123         0         1          (reference)
  2      0.345       -0.410       0.663       0.581      0.480
  3      0.532       -0.128       0.880       0.564      0.820

log(scale)          4.057      57.821      0.053      0.000
log(shape)          2.504      12.230      0.094      0.000

Events              39
Total time at risk  13989
Max. log. likelihood -163.74
LR test statistic    9.78
Degrees of freedom   6
Overall p-value      0.134136

> coef(mod4)
      paridade[fumantes == 1]2      paridade[fumantes == 1]3      cat_esc[fumantes
== 1]2      cat_esc[fumantes == 1]3
      0.1321932                                -0.5099988
1.1616406                                0.7186328
cat_duracao[fumantes == 1]2 cat_duracao[fumantes == 1]3
log(scale)                                log(shape)

```

```

4.0573499          -0.4102484          2.5039038          -0.1281439
> b <- coef(mod4)
> g <- exp(b[8])
> s<-1/g
> beta0<-(-b[7]/s)
> l0 <- exp(beta0) #baseline
> m0 <- (log(2)/l0)^(1/g)
> m0
log(scale)
56.11381
> l5<-exp(beta0+b[5]) #de 10 a 20 anos
> m5<-(log(2)/l5)^(1/g)
> m5
log(scale)
58.02802
> l6<-exp(beta0+b[6]) #>20 anos
> m6<-(log(2)/l6)^(1/g)
> m6
log(scale)
56.70484

#Modelo de dose-resposta entre ex-fumantes
> mod1 <-
phreg(resp[fumantes==2]~paridade[fumantes==2]+cat_esc[fumantes==2]+nu_cig[fuma
ntes==2],center=F)

> summary(mod1)
Call:
phreg(formula = resp[fumantes == 2] ~ paridade[fumantes == 2] +
      cat_esc[fumantes == 2] + nu_cig[fumantes == 2], center = F)

Covariate          W.mean          Coef Exp(Coef)  se(Coef)      Wald p
paridade[fumantes == 2]
  1      0.148           0           1           (reference)
  2      0.669          0.366         1.442         0.501         0.465
  3      0.184          -0.191         0.826         0.624         0.760
cat_esc[fumantes == 2]
  1      0.483           0           1           (reference)
  2      0.293          0.317         1.373         0.372         0.394
  3      0.224          0.526         1.692         0.389         0.176
nu_cig[fumantes == 2]
  1      0.632           0           1           (reference)
  2      0.280          0.134         1.144         0.351         0.702
  3      0.088          0.226         1.253         0.463         0.626

log(scale)          3.998          54.462         0.041         0.000
log(shape)          2.699          14.863         0.096         0.000

Events              46
Total time at risk 12020
Max. log. likelihood -180.45
LR test statistic   4.08
Degrees of freedom  6

```

Overall p-value 0.666196

```
> mod2 <-  
phreg(resp[fumantes==2]~paridade[fumantes==2]+cat_esc[fumantes==2]+cat_maco_ano  
o[fumantes==2],center=F)
```

```
> summary(mod2)
```

Call:

```
phreg(formula = resp[fumantes == 2] ~ paridade[fumantes == 2] +  
cat_esc[fumantes == 2] + cat_maco_ano[fumantes == 2], center = F)
```

Covariate	W.mean	Coef	Exp(Coef)	se(Coef)	Wald p
paridade[fumantes == 2]					
1	0.135	0	1		(reference)
2	0.680	0.262	1.300	0.497	0.598
3	0.186	-0.299	0.741	0.630	0.635
cat_esc[fumantes == 2]					
1	0.495	0	1		(reference)
2	0.291	0.285	1.330	0.363	0.432
3	0.214	0.537	1.711	0.400	0.179
cat_maco_ano[fumantes == 2]					
1	0.721	0	1		(reference)
2	0.166	0.202	1.224	0.407	0.619
3	0.113	0.083	1.086	0.440	0.851
log(scale)		3.989	53.990	0.040	0.000
log(shape)		2.688	14.698	0.096	0.000

Events	45
Total time at risk	11628
Max. log. likelihood	-176.93
LR test statistic	3.8
Degrees of freedom	6
Overall p-value	0.703093

```
> mod3 <-
```

```
phreg(resp[fumantes==2]~paridade[fumantes==2]+cat_esc[fumantes==2]+idade_fumo[  
fumantes==2],center=F)
```

```
> summary(mod3)
```

Call:

```
phreg(formula = resp[fumantes == 2] ~ paridade[fumantes == 2] +  
cat_esc[fumantes == 2] + idade_fumo[fumantes == 2], center = F)
```

Covariate	W.mean	Coef	Exp(Coef)	se(Coef)	Wald p
paridade[fumantes == 2]					
1	0.144	0	1		(reference)
2	0.674	0.276	1.318	0.492	0.574
3	0.182	-0.228	0.796	0.631	0.718
cat_esc[fumantes == 2]					
1	0.474	0	1		(reference)
2	0.300	0.210	1.234	0.357	0.555
3	0.226	0.534	1.705	0.379	0.159
idade_fumo[fumantes == 2]					
1	0.412	0	1		(reference)
2	0.423	-0.174	0.841	0.327	0.595
3	0.165	-0.359	0.698	0.442	0.416
log(scale)		3.975	53.247	0.039	0.000
log(shape)		2.731	15.355	0.093	0.000

Events	48
Total time at risk	12330
Max. log. likelihood	-185.22
LR test statistic	4.63
Degrees of freedom	6
Overall p-value	0.592063

```
> mod4 <-
phreg(resp[fumantes==2]~paridade[fumantes==2]+cat_esc[fumantes==2]+cat_duracao
[fumantes==2],center=F)
```

```
> summary(mod4)
```

```
Call:
```

```
phreg(formula = resp[fumantes == 2] ~ paridade[fumantes == 2] +
      cat_esc[fumantes == 2] + cat_duracao[fumantes == 2], center = F)
```

Covariate	W.mean	Coef	Exp(Coef)	se(Coef)	Wald p
paridade[fumantes == 2]					
1	0.133	0	1		(reference)
2	0.678	0.337	1.400	0.503	0.503
3	0.190	-0.247	0.781	0.628	0.694
cat_esc[fumantes == 2]					
1	0.495	0	1		(reference)
2	0.290	0.282	1.326	0.361	0.434
3	0.215	0.488	1.628	0.386	0.206
cat_duracao[fumantes == 2]					
1	0.469	0	1		(reference)
2	0.340	0.050	1.052	0.331	0.879
3	0.191	0.442	1.556	0.424	0.298
log(scale)		3.993	54.207	0.039	0.000
log(shape)		2.713	15.074	0.095	0.000

```
Events 46
Total time at risk 11796
Max. log. likelihood -178.8
LR test statistic 5.02
Degrees of freedom 6
Overall p-value 0.541325
```

```
#Curvas de sobrevida: verificando proporcionalidade
```

```
> mod <- phreg(resp~paridade+cat_esc+fumantes,dist="weibull",center=FALSE)
```

```
> b <- coef(mod)
```

```
> g <- exp(b[8])
```

```
> s<-1/g
```

```
> beta0<-(-b[7]/s)
```

```
> t <- tempo
```

```
> l0 <- exp(beta0)
```

```
> l1 <- exp(beta0+b[5])
```

```
> l2 <- exp(beta0+b[6])
```

```
> S0 <- exp(-l0*t^g)
```

```
> S1 <- exp(-l1*t^g)
```

```
> S2 <- exp(-l2*t^g)
```

```
# gráfico
```

```
> km <- survfit(resp~fumantes)
```

```
> plot(km,xlim=c(35,65),col=c("red","blue","green"))
```

```
> legend(locator(1),legend=c("Baseline","fumantes","ex-
fumantes"),lty="solid",col=c("red","blue","green"))
```

```
> lines(t,S0,col="red")
> lines(t,S1,col="blue")
> lines(t,S2,col="green")
> abline(h=0.5,lty="dotted")
> abline(v=55,lty="dotted")
```

