



Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Centro Biomédico

Instituto de Medicina Social

Karine de Lima Sírío Boclin

**Influência da posição sócio-econômica ao longo da vida nas
desigualdades de cor/raça na ocorrência de miomas uterinos:
Estudo Pró-Saúde**

Rio de Janeiro

2011

Karine de Lima SÍrio Boclin

Influência da posição sócio-econômica ao longo da vida nas desigualdades de cor/raça na ocorrência de miomas uterinos:

Estudo Pró-Saúde

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

Orientador: Prof. Dr. Eduardo Faerstein

Rio de Janeiro

2011

Karine de Lima Sírío Boclin

Influência da posição sócio-econômica ao longo da vida nas desigualdades de cor/raça na ocorrência de miomas uterinos: Estudo Pró-Saúde

Tese apresentada, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Área de concentração: Epidemiologia.

Aprovada em 15 de março de 2011.

Banca Examinadora:

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

Prof.^a Dra. Claudia Leite Moraes
Instituto de Medicina Social – UERJ

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

Prof.^a Dra. Dora Chor
Escola Nacional de Saúde Pública – Fiocruz

Prof. Dr. João Luiz Dornelles Bastos
Departamento de Saúde Pública – UFSC

Rio de Janeiro

2011

DEDICATÓRIA

À Maria Eduarda,

às vezes mãe ... geralmente filha.

AGRADECIMENTOS

Ao orientador e amigo Eduardo Faerstein, por acreditar e apoiar carinhosamente este projeto em todas as suas etapas e por me apresentar uma nova perspectiva de vida acadêmica.

Ao professor Guilherme Werneck, pelo acompanhamento atencioso ao longo da elaboração deste trabalho e pelas valiosas sugestões.

Ao amigo João Luiz pelas conversas estimulantes sobre questões sobre cor/raça e pelas ricas contribuições para este trabalho.

Aos professores Dora Chor, Claudia Moraes e Marco Aurélio de Oliveira pela disponibilidade em participar da banca de defesa deste trabalho de tese.

Aos professores Michael Reichenheim, Evandro Coutinho, Antônio Ponce de Leon, Washington Junger, Claudia Lopes, Claudia Medina, Joaquim Valente e José Ueleres Braga pelo acompanhamento ao longo do doutorado.

A todos os colegas de pós-graduação que me acolheram com muito carinho não só no IMS como no Rio, em especial aos amigos: Anna Maria, Ana Paula, Paula, Ilana, Jaque, César, Yara e Cadu.

Aos pesquisadores, equipe técnica do Pró-Saúde e aos membros da secretaria acadêmica do IMS e do laboratório de informática: Aldair, Fernanda, Vivianne, Marcelle, Joanna, Susanna, Taisa, Bianca, Vyviane, Roger, Márcia Guimarães, Creso, Mariana, Maria Carolina, Andréia, Gilberto, Gabriel, Iaponira, Mariana Autran, Ubirani, Danielle, Márcia, Simone, Silvia, Eliete e Arthur.

À Elen Cerqueira, pela ajuda “suada” na construção do banco de dados do estudo caso-controle, utilizado nesta tese.

Às trabalhadoras da UERJ, participantes da pesquisa Pró-Saúde.

Aos meus amigos e familiares, principalmente aos meus pais André e Léia e irmão Gustavo, pelo constante incentivo e por terem aceitado a distância “física”. Também à minha filha Maria Eduarda, por ter compreendido – apesar da pouca idade – os motivos de nossa vinda para o Rio e por tornar nosso dia-a-dia mais alegre.

Em especial, ao meu marido Marçal, por ter possibilitado que este projeto de vida tenha se concretizado e também por contribuir – como “inspiração” - na minha busca pelo amadurecimento como pesquisadora e como pessoa.

RESUMO

Boclin, Karine de Lima SÍrio. *Influência da posição sócio-econômica ao longo da vida nas desigualdades de cor/raça na ocorrência de miomas uterinos: Estudo Pró-Saúde*. 2011. 204f. Tese (Doutorado em Saúde Coletiva). Instituto de Medicina Social, Universidade Estadual do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2011.

Os miomas uterinos (MU) são considerados os tumores mais comuns do sistema reprodutor feminino. Estudos norte-americanos demonstram que mulheres negras são mais acometidas pelos MU que as de outros grupos étnico-raciais. No entanto, as causas da desigualdade racial na ocorrência dos tumores permanecem desconhecidas e possíveis mecanismos são pouco explorados na literatura. Em outra direção, devido às características dos MU (crescimento lento e longo período de latência) parte considerável dos estudos epidemiológicos utilizam um delineamento transversal, o que pode gerar problemas metodológicos, como os relacionados à utilização da idade coletada transversalmente (posteriormente a ocorrência dos MU) como *proxy* da idade do surgimento dos tumores. Assim, este trabalho de tese foi dividido em três partes, como se segue. A primeira, com características descritivas, teve por objetivo estimar a ocorrência de MU auto-relatados segundo categorias demográficas e sócio-econômicas na população de estudo (compôs o artigo 1). A segunda, com componente analítico, propôs-se a avaliar o papel da PSE ao longo da vida como mediadora do efeito da cor/raça na ocorrência de MU auto-relatados (compôs o artigo 2). A terceira, com caráter metodológico, teve por objetivo comparar medidas de associação, entre variáveis aferidas transversalmente, em análises que incluem a co-variável idade no momento da coleta de dados e análises que consideram a idade ao diagnóstico dos MU (compôs o artigo 3). Para tanto, foram analisados dados transversais da população feminina participante das duas etapas da linha de base do Estudo Pró-Saúde, referentes à história auto-relatada de diagnóstico médico de MU e ainda a características sócio-demográficas, da vida reprodutiva e de acesso a serviços de saúde. Os resultados evidenciaram o aumento de ocorrência de MU em mulheres de maior idade e com a cor da pele mais escura (artigo 1); que a PSE ao longo da vida não medeia as associações entre cor/raça e MU (artigo 2); e que apesar das diferenças de pequena magnitude, a idade referida no momento da coleta de dados parece ser menos indicada para fins de especificação dos modelos analíticos do que a idade ao diagnóstico dos MU (artigo 3).

Palavras-chave: Miomas uterinos. Desigualdades de cor/raça. Posição sócio-econômica. Epidemiologia do curso de vida. Idade ao diagnóstico. Estudo transversal.

ABSTRACT

The uterine myomas (UM) are considered the most frequent benign neoplasm of the female reproductive system. U.S. studies showed that UM occur more frequently among black women, but the nature of this association remains largely unexplained in the literature. In another direction, due to the characteristics of the UM (slow growth and latency period) considerable amount of epidemiological studies use a cross-sectional design, which can lead to methodological problems such as those related to the use of age collected transversally (later the occurrence of UM) as a proxy for age of onset of tumors. This thesis was divided into three parts, as follows. The first, descriptive, aimed to estimate the occurrence of self-reported UM by demographic and socio-economic characteristics in the study population (article 1). The second, with an analytical component, aimed to evaluate the role of life-course SEP like mediator of the effect of color/race in the occurrence of self-reported UM (article 2). The third, with a methodological nature, aimed comparing measures of association between variables collected transversally, in analysis that include the covariate age at the time of data collection and analysis that considered the age at diagnosis of UM (article 3). For this, we analyzed cross-sectional data from self-administered questionnaires completed by female civil servants at a Rio de Janeiro university during the baseline data collection of the Pró-Saúde Study. The analyzed variables were: self-reported history of medical diagnosis of UM, UM with symptoms prior to diagnosis, hysterectomy due to UM and also the socio-demographic characteristics, reproductive life and health care access variables. The results showed that UM risk increased with the age and darkening of skin color, and the life-course SEP did not mediate this association (articles 1 and 2); and that despite differences of small magnitude, it seems that the age at the time of data collection is less recommended than the age at diagnosis in cross-sectional analysis (article 3).

Key-words: Myoma uterine. Color/race inequalities. Socioeconomic position. Life-course epidemiology. Age at diagnosis. Cross-sectional study.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Miomas uterinos.	15
Figura 2	Desigualdade racial de miomas uterinos sob a perspectiva genética de raça.	31
Figura 3	Desigualdade racial de miomas uterinos sob a perspectiva das diferenças de comportamentos em saúde.	32
Figura 4	Desigualdade racial de miomas uterinos sob a perspectiva da posição sócio-econômica ao longo da vida.	33
Figura 5	Representação esquemática de exposições biológicas e psicológicas atuando ao longo da vida que podem influenciar a função pulmonar e/ou doença respiratória.	44
Figura 6	Modelos causais do curso de vida.	47
Figura 7	Modelos conceituais de PSE ao longo da vida: (A) Acumulação de riscos, (B) Mobilidade social e (C) Período sensível.	54
Figura 8	Exemplos de indicadores de PSE medidos ao longo da vida.	56
Quadro 1	Estudos epidemiológicos sobre fatores associados aos miomas uterinos.	24
Quadro 2	Alguns estudos que utilizam a abordagem do curso de vida, seus desfechos, indicadores de PSE e associações encontradas.	57

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CO	Contraceptivo oral
DAC	Doença arterial coronariana
DCV	Doença cardiovascular
EPS	Estudo Pró-Saúde
GnRH	Hormônio liberador de gonadotrofinas
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IC 95%	Intervalo de 95% de confiança
MEC	Matriz extra-celular
MU	Miomas uterinos
PNAD	Pesquisa nacional por amostra de domicílios
PSE	Posição sócio-econômica
RC	Razão de Chances
RH	Razão de <i>hazards</i>
SM	Salários mínimos

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	12
1	MIOMAS UTERINOS	14
1.1	Sinais e complicações dos miomas uterinos	15
1.2	Diagnóstico e tratamento dos miomas uterinos	16
1.3	Etiologia dos miomas uterinos	18
1.3.1	<u>Hormônios ovarianos e fatores de crescimento</u>	18
1.3.2	<u>Alterações genéticas</u>	19
1.3.3	<u>Hipóteses alternativas</u>	19
1.3.4	<u>Epidemiologia dos miomas uterinos</u>	20
1.3.4.1	Desafios para os estudos epidemiológicos dos miomas uterinos...	20
1.3.4.2	Fatores de risco para os miomas uterinos.....	21
1.3.4.2.1	Desigualdades raciais na ocorrência de miomas uterinos.....	31
2.	DESIGUALDADES RACIAIS EM SAÚDE	35
2.1	Conceitos de raça em estudos de saúde	36
2.2	Classificação de raça	37
2.3	Aspectos históricos das definições e classificações raciais no Brasil	39
2.4	Desigualdades raciais em saúde – modelos causais alternativos	40
3	POSIÇÃO SÓCIO-ECONÔMICA AO LONGO DA VIDA E SAÚDE	43
3.1	Epidemiologia do curso de vida	43
3.1.1	<u>Modelo de período crítico e sensível</u>	45
3.1.2	<u>Modelo de acumulação de risco</u>	47

3.2	Epidemiologia do curso de vida e posição sócio-econômica.	49
3.2.1	<u>Indicadores de PSE ao longo da vida</u>	53
4	JUSTIFICATIVA	61
5	OBJETIVOS	64
5.1	Objetivo geral	64
5.2	Objetivos específicos	64
6	MÉTODOS	65
6.1	Fonte dos dados	65
6.1.1	<u>Pré-testes</u>	66
6.1.2	<u>Estudos pilotos</u>	66
6.2	População de estudo	66
6.3	Variáveis do estudo	66
6.3.1	<u>Desfechos</u>	67
6.3.2	<u>Variáveis de exposição</u>	67
6.3.2.1	Variáveis sócio-demográficas.....	67
6.3.2.2	Variáveis marcadoras de PSE ao longo da vida.....	68
6.3.2.2.1	PSE na infância.....	68
6.3.2.2.2	PSE no início da vida adulta.....	68
6.3.2.2.3	PSE ao longo da vida.....	69
6.3.2.3	Variáveis associadas à vida reprodutiva.....	69
6.3.2.4	Variáveis marcadoras de acesso e utilização de serviços de saúde.....	70
7	RESULTADOS	71
7.1	ARTIGO 1 - Prevalência de diagnóstico médico de miomas uterinos auto-relatado em população brasileira: Estudo Pró-Saúde	71

7.2	ARTIGO 2 – A posição sócio-econômica ao longo da vida influencia as desigualdades de cor/raça na ocorrência de miomas uterinos auto-relatados? Evidências do Estudo Pró-Saúde:.....	90
7.3	ARTIGO 3 - Utilização da variável idade em estudos transversais: uma exploração empírica de modelagem de dados sobre a ocorrência de miomas uterinos no Estudo Pró-Saúde.....	113
8	CONCLUSÕES.....	132
	REFERÊNCIAS.....	137
	APÊNDICE A - Análises de sensibilidade do artigo 2.....	152
	APÊNDICE B - Análises de adequação dos ajustes dos modelos de sobrevida do artigo 2.....	155
	APÊNDICE C - Scripts dos artigos no R.....	176
	APÊNDICE D - Chaves de busca: miomas uterinos.....	199
	ANEXO A - Partes do questionário do EPS utilizada na tese.....	201

INTRODUÇÃO

Esta tese utiliza dados gerados pelo Estudo Pró-Saúde (EPS), investigação epidemiológica longitudinal iniciada em 1999 com população de trabalhadores técnico-administrativos de universidade pública localizada na cidade do Rio de Janeiro. O EPS tem como foco temático principal os determinantes sociais da saúde e de comportamento em saúde ⁽¹⁾.

A proposta desta tese consiste em avaliar o papel da posição sócio-econômica ao longo da vida na produção de desigualdades raciais na ocorrência de miomas uterinos de diagnóstico auto-relatado. Para tanto, tem como referencial modelos teóricos explicitados em anos recentes, no âmbito da vertente da “epidemiologia do curso ou ciclo de vida” (*lifecourse epidemiology*).

A apresentação deste trabalho segue a recomendação do Programa de Pós-graduação em Saúde Coletiva do Instituto de Medicina Social (IMS), da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) de incluir no corpo da tese, pelo menos, dois manuscritos a serem enviados para publicação. Desta forma, este volume está dividido em cinco partes: 1 - Introdução e Justificativa, 2 - Objetivos, 3 – Métodos, 4 – Resultados (artigos científicos) e 5 – Conclusões.

A parte 1 aborda aspectos conceituais, metodológicos e/ou epidemiológicos dos três pilares da tese: (1) os miomas uterinos, (2) as desigualdades raciais em saúde e (3) as influências sobre a saúde da posição sócio-econômica ao longo da vida. Ao final, os três temas são inter-relacionados na seção de Justificativa. Na parte 2 são apresentados os objetivos geral e específicos da tese. Na parte 3 são descritos os aspectos metodológicos do EPS, cujos dados foram utilizados nos três artigos que compõem a tese. Os métodos específicos são descritos no corpo dos artigos científicos, apresentados na parte 4. O primeiro artigo, com características descritivas, tem por objetivo apresentar as distribuições das prevalências de diagnóstico médico de miomas uterinos auto-relatados em subgrupos da população de estudo. O segundo artigo, com componente analítico, propõe-se a avaliar a influência da posição sócio-econômica ao longo da vida na associação entre cor/raça e miomas uterinos. O terceiro, com caráter metodológico e cuja motivação surgiu ao longo do desenvolvimento da tese, tem por objetivo discutir questões

conceituais envolvendo a variável idade em estudos transversais, utilizando como exemplo análises empíricas com dados sobre miomas uterinos da população de estudo desta tese. Por fim, a parte 6 apresenta os principais achados da tese e considerações finais.

1 MIOMAS UTERINOS

O útero é o maior órgão reprodutivo feminino, formado principalmente por tecido muscular. Está localizado na cavidade pélvica e é formado por três camadas: serosa (mais externa, constituída por membrana e ligamentos que sustentam o útero na pelve), miométrio (camada intermediária espessa formada por células musculares lisas) e endométrio (camada de revestimento interno do útero) ⁽²⁾.

Sua principal função é a de abrigar e nutrir o embrião, e posteriormente o feto, durante toda a gestação ⁽³⁾. Sob a influência de hormônios ovarianos é preparado todos os meses, através do ciclo menstrual, para uma possível gestação. Na fase proliferativa do ciclo há o aumento das glândulas e vasos sanguíneos do endométrio, estimulados pelo estrogênio. A ovulação ocorre, e então se inicia a fase secretora, caracterizada pelo aumento da circulação de progesterona e preparação uterina para a implantação do óvulo fertilizado. Caso a fecundação não ocorra, a progesterona interrompe o processo de acumulação da camada endometrial e passa a estimular sua descamação. Vasos e glândulas se rompem e são expulsos sob a forma de fluxo menstrual. Ocorrendo a fecundação, o ciclo é interrompido, e o endométrio proliferado é mantido ^(2, 4).

Dentre as patologias que podem alterar a função uterina normal destacam-se os miomas uterinos (MU), também conhecidos como leiomiomas uterinos ou tumores fibróides. Os MU são neoplasias benignas monoclonais, de crescimento lento, que se desenvolvem em diversas localizações do útero ^(5, 6).

São considerados os tumores mais comuns do sistema reprodutor feminino ⁽²⁾. Estima-se que aproximadamente 70% a 80% das mulheres norte-americanas por volta dos 50 anos possuam MU; entretanto, mais de 45%, entre essas, não chegam a ser diagnosticadas, e não necessitam tratamento, por não apresentarem sintomas ⁽⁷⁻⁹⁾.

De acordo com sua localização anatômica, os MU podem ser classificados em: intramurais, subserosos, submucosos ou pediculados. Os intramurais, mais frequentes, desenvolvem-se dentro do miométrio e se expandem para a cavidade uterina, os subserosos localizam-se abaixo da camada serosa e crescem em direção

à cavidade pélvica, e os submucosos crescem junto ao endométrio. Os MU pediculados, mais raros, crescem externamente ao útero e tendem a permanecer pequenos devido a dificuldade de suprimento sanguíneo necessário para seu crescimento ^(2, 5, 10) (Figura 1).

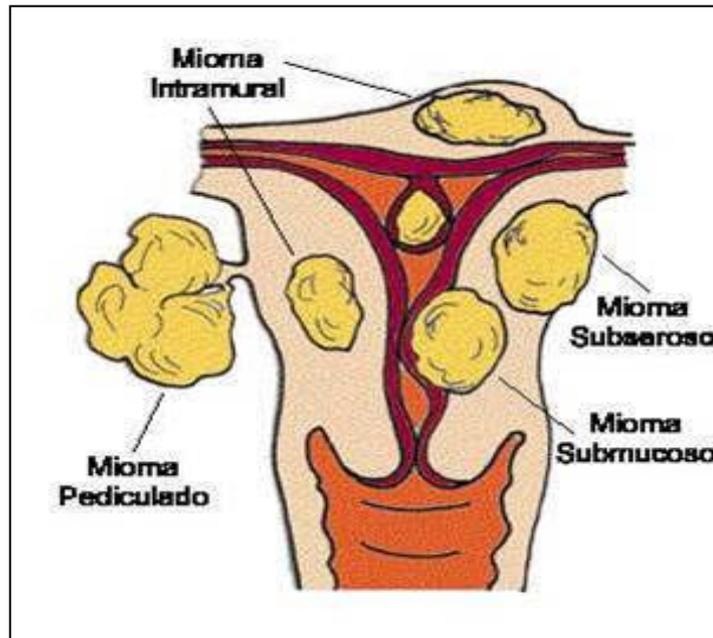


Figura 1. Miomas uterinos.

1.1 Sinais e complicações dos miomas uterinos

Apesar dos MU serem raramente associados ao aumento no risco de tumores malignos uterinos ou à mortalidade ^(2, 6, 11), têm impacto significativo na morbidade ginecológica de mulheres em idade reprodutiva ⁽¹²⁾. Dependendo da posição anatômica, quantidade e tamanho, podem ocasionar sinais com graus distintos de gravidade ⁽³⁾. Mais comumente ocorrem sangramento uterino excessivo e/ou período menstrual prolongado, podendo resultar em anemia severa com impacto negativo na qualidade de vida ^(2, 13-15). Sensação de pressão pélvica e aumento do volume abdominal ^(2, 3, 14, 16), dor durante relação sexual ^(2, 17) e incontinência urinária ^(2, 18, 19) também são associados ao crescimento uterino devido à presença de MU.

Os MU podem ter ainda impacto desfavorável na função reprodutiva. Devido à distorção mecânica da cavidade uterina (particularmente pelos MU submucosos),

pode ocorrer alteração do transporte de gametas e dificuldade de implantação do embrião ^(3, 16, 20). Como consequência, associam-se à infertilidade e também a desfechos gestacionais adversos, como abortos espontâneos, anomalias fetais, partos prematuros e aumento na indicação de cesarianas ^(2, 14, 21-26). Também são associados à diminuição do peso ao nascer e a menores índices de Apgar de recém-nascidos ⁽²¹⁾.

Outra consequência negativa dos MU é o seu impacto na vida cotidiana, com diminuição da qualidade de vida em decorrência dos sintomas clínicos e de suas consequências sociais, econômicas e pessoais. Foram relatados aumentos nos custos com cuidados em saúde, diminuição da produtividade no trabalho, limitações em atividades de lazer e convívio social, além de problemas na vida afetiva e sexual ⁽²⁷⁾.

1.2 Diagnóstico e tratamento dos miomas uterinos

De maneira geral, os MU são facilmente diagnosticados, porém seus sintomas são similares aos de outras condições uterinas como: endometriose, adenomiose, tumor uterino (benigno e maligno) e pólipos, com as quais podem ser inicialmente confundidos ⁽²⁾.

O diagnóstico é realizado a partir da avaliação da história clínica, exames pélvicos - que podem revelar tamanhos ou formas uterinas irregulares - e técnicas de imagens de variado custo e complexidade. O ultra-som é a ferramenta mais utilizada para confirmar a presença de MU ^(28, 29). É minimamente invasivo e pode determinar a localização, tamanho e delineamento das estruturas uterinas ^(2, 6). O exame por via transvaginal, mais utilizado, apresenta-se altamente sensível no mapeamento e mensuração dos tumores, sendo relatada sensibilidade de 99% e especificidade de 91% na detecção dos MU ⁽³⁰⁾.

A confirmação do diagnóstico, bem como a gravidade dos sintomas e decisões sobre a preservação ou não de fertilidade determinam o plano de tratamento ou acompanhamento mais apropriado para cada caso ^(2, 9, 10). A terapia hormonal é um dos possíveis métodos de tratamento, porém por tempo determinado (geralmente limitado a seis meses), devido aos efeitos colaterais negativos sobre a fertilidade e a densidade óssea das usuárias. Entre os efeitos colaterais podem ser

destacados também irritabilidade, fogachos, insônia e outros sintomas climatéricos^(2, 3). Os medicamentos hormonais conhecidos como análogos do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) atuam na hipófise fazendo com que haja um estado de hipogonadismo, criando uma condição física semelhante à menopausa. Assim, são indicados para induzir a amenorréia e conseqüentemente a redução do volume uterino, no entanto, após a interrupção seu efeito é cessado^(2,3).

Além da terapia hormonal, outros métodos pouco invasivos, como a miomectomia (retirada cirúrgica dos MU com preservação do útero), a miólise (desnaturação das proteínas dos MU através da exposição a fontes geradoras de calor ou frio intenso, ou ainda da infiltração de álcool nos MU) e a embolização de artérias (técnica que se baseia na interrupção do fluxo arterial para os MU induzindo à degeneração dos tumores sem afetar o miométrio), têm se destacado entre as opções de tratamento^(10, 11, 29, 31-33). Apesar disto, a histerectomia – retirada cirúrgica do útero – ainda é a terapia mais comum^(34, 35) e única curativa dos MU^(10, 36). Estudo norte-americano destacou esta cirurgia como responsável por mais de 71% dos gastos com MU no ano 2000, avaliado em mais de dois bilhões de dólares⁽³⁴⁾. No Brasil, segundo dados do Sistema Único de Saúde (SUS), a histerectomia é a segunda cirurgia de maior ocorrência entre mulheres em idade reprodutiva, sendo precedida apenas pelo parto cirúrgico⁽³⁷⁾. O sangramento uterino anormal e o tamanho do útero aumentado (equivalente a pelo menos oito semanas de gestação) têm sido associados à indicação de realização de histerectomia para o tratamento de MU⁽³⁸⁾.

Há controvérsias sobre a ocorrência de conseqüências desfavoráveis entre mulheres histerectomizadas. A nova condição de infertilidade pode associar-se à cefaleia, distúrbios do sono e sintomas de depressão e ansiedade⁽²⁾, principalmente em nulíparas⁽³⁹⁾. O risco aumentado de doenças cardiovasculares também tem sido relatado na literatura⁽⁴⁰⁾; entretanto, em alguns estudos a associação não foi observada após o ajuste estatístico para outros fatores de risco⁽⁴¹⁾. Por outro lado, Vomvolaki et al (2006) reportaram efeito benéfico da cirurgia sobre aspectos da vida sexual devido à diminuição ou eliminação do desconforto ocasionado pelos sintomas dos tumores⁽⁴²⁾.

1.3 Etiologia dos miomas uterinos

Apesar do impacto na saúde ginecológica e reprodutiva, a etiologia dos MU ainda é pouco conhecida. Assim como para outros tumores, seu desenvolvimento inclui uma fase de transformação do miométrio em células atípicas, e uma fase subsequente, de proliferação celular ⁽⁴³⁾. As causas da modificação do miométrio permanecem desconhecidas. Quanto à proliferação, a hipótese mais aceita é a de que hormônios ovarianos (estrogênio e progesterona), fatores de crescimento e outros componentes da matriz extracelular (MEC) estimulem a proliferação celular e o aumento da MEC ⁽⁴³⁻⁴⁶⁾. Como consequência da dependência hormonal, os MU são raramente observados antes da puberdade, são mais prevalentes durante os anos reprodutivos e tendem a regredir após a menopausa ^(6, 11, 12, 47).

1.3.1 Hormônios ovarianos e fatores de crescimento

Ambos os hormônios ovarianos, estrogênio e progesterona, parecem promover o desenvolvimento dos MU, dado que os tumores possuem nível elevado de receptores dos dois hormônios ovarianos quando comparados ao miométrio normal ^(6, 10, 11). Nos primeiros estudos, o estrogênio era considerado o principal promotor do crescimento tumoral, visto que mulheres com produção elevada do hormônio, como as obesas e as nulíparas, possuíam risco aumentado⁽¹⁰⁾. No entanto, o papel da progesterona passou a ser destacado após a constatação da maior atividade mitótica dos MU na fase secretora do ciclo menstrual e durante a gestação – fases caracterizadas pelo predomínio de progesterona ^(6, 46, 48). Assim, acredita-se que o estrogênio “super-regule” os receptores de estrogênio e progesterona, enquanto a progesterona “sub-regule” somente o receptor do estrogênio, fazendo com que a ativação do receptor de progesterona estimule a produção de fatores de crescimento e/ou de seus receptores ⁽⁴⁸⁾.

Os fatores de crescimento, por sua vez, estimulam o aumento da síntese de DNA nos tumores ⁽¹²⁾. Acredita-se que eles sejam os efetores da ação hormonal esteróide, contribuindo para o aumento dos MU principalmente pela estimulação do depósito de MEC (que pode ser 50% maior que no miométrio normal) ^(11, 45, 46) e também pela diminuição de sua degradação ⁽⁴⁵⁾.

1.3.2 Alterações genéticas

Embora a maioria dos MU seja geneticamente normal, aproximadamente 40% dos tumores, principalmente os maiores, apresentam alterações numéricas ou estruturais ^(6, 11, 36, 49). Essas alterações não são aleatórias, freqüentemente envolvem translocação entre os cromossomos 12 e 14, trissomia do cromossomo 12, rearranjo do braço longo do cromossomo 10 e do braço curto do cromossomo 6 e supressões dos cromossomos 3 e 7 ^(6, 11, 49, 50).

Novas técnicas têm possibilitado a caracterização de diferenças moleculares entre os MU e o miométrio normal e, de fato, mais de 100 genes com desregulação já foram identificados. Acredita-se que muitos destes regulem o crescimento da célula, sua diferenciação e proliferação ^(6, 51, 52).

As anomalias cito-genéticas dos MU, seja pelo rearranjo, translocação, trissomia ou deleção de cromossomos, são consideradas mudanças somáticas secundárias, o que destaca a possibilidade de predisposição hereditária no desenvolvimento dos MU ⁽³⁶⁾. Esta hipótese é baseada em estudos realizados com pares de gêmeos monozigóticos e dizigóticos, que destacaram maiores ocorrências de MU e realização de histerectomias pelo tumor entre os monozigóticos ⁽⁵³⁾. Estudos sobre história familiar também reforçam a teoria de predisposição genética. MU são mais freqüentes em famílias com mulheres portadoras do tumor (risco 2,2 a 5 vezes maior), comparadas àquelas onde nunca ocorreu a neoplasia ⁽⁵⁴⁻⁵⁷⁾. Acredita-se, entretanto, que o desenvolvimento dos MU seja decorrente da interação entre predisposição genética e exposições exógenas ⁽⁵³⁾.

1.3.3 Hipóteses alternativas

Alguns autores defendem hipóteses que vão além do paradigma da dependência hormonal, sugerindo possíveis mecanismos etiológicos com componentes “aterogênicos” (devido à similaridade entre tumores de células lisas como os MU e a placa de ateroma) e “irritacionais” (infecciosos ou não). Nesta perspectiva, Faerstein, Szklo e Rosenshein, encontraram em estudo caso-controle aumento no risco de MU associado a fatores de risco aterogênicos como

hipertensão e hipercolesterolemia; e “irritacionais” como doença inflamatória pélvica e uso de dispositivo intra-uterino⁽⁵⁸⁾.

Outra hipótese sobre a origem dos MU é baseada na similaridade entre a organização estrutural do tumor e do quelóide. Os quelóides são cicatrizes desordenadas que resultam da produção elevada de proteínas da MEC durante o processo de cicatrização⁽⁵⁹⁾.

Estudos citogenéticos compararam amostras de tecidos do miométrio e dos MU e encontraram MEC em maiores quantidades, e também com arquitetura, orientação e comprimento das fibras de colágeno diferenciadas nos tumores. Nestes estudos o depósito das fibras de colágeno e sua estrutura não foram afetados pelos hormônios ovarianos⁽⁶⁰⁾. Entre as desregulações que estariam contribuindo para a desorganização estrutural encontrada, destacou-se a redução de *dermatopodin*, uma proteína extracelular que promove a distribuição de fibroblastos e organiza a montagem de colágenos em fibras⁽⁵⁹⁾. Da mesma forma, a diminuição de *dermatopodin* foi encontrada em quelóides, acarretando desorganização da arquitetura da MEC semelhante a da formação dos MU⁽⁶¹⁾.

1.3.4 Epidemiologia dos miomas uterinos

1.3.4.1 Desafios para os estudos epidemiológicos dos miomas uterinos

As pesquisas epidemiológicas têm o potencial de identificar fatores de risco modificáveis assim como mecanismos etiológicos dos MU, com o objetivo de permitir ações de prevenção efetivas e seguras⁽⁶²⁾. Apesar dos avanços obtidos em estudos epidemiológicos sobre os fatores de risco para os MU nas duas últimas décadas, ainda permanecem consideráveis desafios metodológicos. Como a maioria dos casos são assintomáticos, estudos baseados no diagnóstico prévio de MU podem gerar medidas de associação subestimadas, pois provavelmente haverá casos assintomáticos entre participantes sem história de diagnóstico⁽⁸⁾.

Além do problema de definição de casos, os estudos podem estar sujeitos à vieses decorrentes do aumento da vigilância médica em mulheres sintomáticas e/ou com idades mais elevadas, principalmente nos estudos baseados em casos

cirúrgicos. As primeiras evidências epidemiológicas sobre os MU foram baseadas em estudos que incluíam somente mulheres hysterectomizadas. Neste tipo de estudo, ocorria alta seletividade de casos na amostra desde que muitas mulheres com o tumor não eram eleitas para fazer a cirurgia ⁽⁶³⁾.

Estes estudos eram difíceis de serem interpretados, já que a decisão pela cirurgia reflete a gravidade da doença e ainda o desejo (ou falta dele) pela manutenção da fertilidade. Além disso, as mudanças de hábitos de vida ocorridas entre o diagnóstico e a cirurgia, como o uso de contraceptivo oral para controlar o sangramento durante a cirurgia, poderiam ser identificadas como fatores de risco. Fatores associados à gravidade do tumor e até às preferências de pacientes e clínicos também podiam ser considerados associados à ocorrência do tumor ^(8, 62).

Estudos mais recentes passaram a incluir casos de MU com diagnóstico médico auto-relatado, ou confirmados por exames de ultra-som, aumentando a captação dos casos com menor gravidade, ou mesmo assintomáticos. Entretanto mulheres que não possuem acesso aos serviços de saúde e, portanto ao diagnóstico, da mesma forma podem ser classificadas erroneamente ou excluídas das populações de estudo ⁽⁶³⁾.

Assim, quando possível, os estudos epidemiológicos sobre os MU devem ter desenho longitudinal, permitindo que a ocorrência e crescimento dos MU sejam monitorados na população ainda na fase sub-clínica do tumor. Idealmente, a utilização de exames de ultra-som transvaginal possibilitaria a identificação dos tumores precocemente e conseqüentemente a identificação de forma mais acurada de quais fatores de risco operam antes do desenvolvimento dos MU e nos demais estágios da sua historia natural ⁽⁶²⁾.

1.3.4.2 Fatores de risco para os miomas uterinos

Os dados epidemiológicos sobre MU são provenientes, em maioria, de estudos norte-americanos. Entre estes podem ser destacados dois estudos longitudinais (*The Nurses' Health Study II* ⁽⁶⁴⁾ e *The Black Women's Health Study* ⁽⁶⁵⁾ - iniciados em 1989 e 1997, respectivamente) que fornecem grande parte dos dados sobre fatores de risco para MU, e ainda três estudos caso-controle ⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾ e três

transversais ^(7, 69, 70). Estudos epidemiológicos também foram realizados na Itália ⁽⁷¹⁾, Japão ⁽⁷²⁾, Dinamarca ⁽⁷³⁾, Grécia ⁽⁷⁴⁾, Inglaterra, País de Gales e Escócia ⁽⁷⁵⁾, além de República Checa ⁽⁷⁶⁾.

Tradicionalmente, os fatores de risco para MU são relacionados ao aumento ou à diminuição da exposição aos hormônios ovarianos. Alguns aumentam diretamente o tempo de exposição ao estrogênio e progesterona como a idade ^(7, 65), terapia hormonal ⁽⁷⁷⁾, menarca precoce ^(66, 75, 78, 79), componentes da dieta como carnes vermelhas e embutidos ⁽⁷¹⁾ e obesidade, avaliada pelo percentual de gordura ⁽⁷²⁾, IMC ^(66, 80-83) ou aumento de peso na idade adulta ^(80, 81, 84).

Outros fatores são relacionados à diminuição da exposição aos hormônios ovarianos sendo associados inversamente com os MU. Entre estes são relatados: prática de atividade física ⁽⁸⁵⁾, tabagismo ^(66-68, 80), paridade ^(66, 78, 79, 83, 86), menopausa ⁽⁸³⁾ e componentes da dieta como frutas, vegetais, peixes e licopeno (encontrado no tomate) ^(71, 82).

A influência do uso de contraceptivo oral (CO) no desenvolvimento dos MU permanece indefinida. Alguns estudos sugerem o aumento no risco ^(66, 67), outros a diminuição ^(66, 87, 88), ou ainda a ausência de associação ^(68, 79, 83, 86). Dois estudos ^(78, 86) mostraram aumento no risco de MU com o uso de CO na adolescência (13 à 16 anos), o que poderia sugerir também atividade sexual precoce e aumento de doenças sexualmente transmissíveis ⁽⁸⁹⁾.

Fatores não hormonais como hipertensão arterial (HAS), diabetes e hipercolesterolemia ⁽⁹⁰⁾ também parecem estar envolvidos no desenvolvimento dos MU. Dentre estes a HAS tem sido o mais estudado ^(73, 91). História de doença inflamatória pélvica e uso de talco perineal também foram associados diretamente ao desenvolvimento de MU em estudo caso-controle ⁽⁹⁰⁾.

Resultados ainda não replicados, ou de interpretação incerta, incluem possível aumento de risco associado à ingestão de álcool ⁽⁹²⁾, particularmente cerveja ⁽⁹³⁾, exposição a repelentes ⁽⁹⁴⁾ e à radiação (bomba atômica de Hiroshima) ⁽⁹⁵⁾; e associação inversa com drogas quimioterápicas ^(94, 96).

O quadro a seguir apresenta estudos epidemiológicos publicados a partir de 1990 sobre os MU, selecionados durante a revisão deste trabalho de tese¹. Pode-se observar o grande interesse por variáveis associadas direta ou indiretamente à desregulação dos hormônios ovarianos, seguindo assim a perspectiva da hipótese etiológica hormonal (Quadro 1).

¹ A chave de busca utilizada pode ser visualizada no APÊNDICE D deste trabalho de tese.

Quadro 1. Estudos epidemiológicos sobre fatores associados aos miomas uterinos (MU).

NIEHS uterine fibroid study – EUA						
Referência	Desenho do estudo	Desfecho	Exposição principal	Outras variáveis	Medida de efeito	Principais resultados
Baird <i>et al</i> , 2003 (7)	Transversal	Diagnóstico prévio de MU auto-referido e exames de ultra-som abdominal e transvaginal (mulheres na pré-menopausa).	Raça (branca e negra).	Idade, escolaridade, renda, IMC ¹ , paridade aos 35 anos e menopausa.	Razão de Chances	Diagnóstico prévio de MU: 45% negras e 21% brancas (pré-menopausa). Diagnóstico por ultra-som: 80% de negras e 70% de brancas (pré-menopausa). RC ² ajustada: negras 2,7 (IC95% 2,3 – 3,2).
Baird <i>et al</i> , 2007 (85)	Transversal	Diagnóstico prévio de MU (auto-referido) e exames de ultra-som abdominal e transvaginal (mulheres na pré-menopausa).	AF ³ categorizada em: baixa, média e alta, e muito alta. Incluindo serviços domésticos.	História reprodutiva, idade da menarca, tabagismo, escolaridade, álcool e IMC ¹ .	Razão de Chances	Diminuição de MU nas categorias superiores de AF ³ (equivalente a pelo menos 4 horas de AF ³ vigorosa por semana). O IMC ¹ se mostrou importante confundidor para negras, mas não para brancas.
Baird <i>et al</i> , 2009 (97)	Transversal	Diagnóstico prévio de MU (auto-referido) e exames de ultra-som abdominal e transvaginal (mulheres na pré-menopausa).	Medidas laboratoriais de IGF-1 ⁴ e insulina. Diabetes (auto-referida).	Raça, idade, idade da menarca, IMC ¹ , AF ³ , paridade após 24 anos, escolaridade, tabagismo e álcool.	Razão de Chances	Não associação.
Black Women's Health Study – EUA						
Referência	Desenho d estudo	Desfecho	Exposição principal	Outras variáveis	Medida de efeito	Principais resultados
Wise <i>et al</i> , 2004 (65)	Coorte	Diagnóstico prévio de MU (auto-referido) confirmado por ultra-som ou histerectomia.	Curvas de incidência por idade.	_____	Compar. de taxas de incidência	Associação direta: idade. Pico da taxa de incidência (45,6%) entre 40 e 44 anos.
Wise <i>et al</i> , 2004 (79)	Coorte	Diagnóstico prévio de MU (auto-referido) confirmado por ultra-som ou histerectomia.	Idade da menarca, paridade, idade em cada gestação, duração da amamentação, abortos, infertilidade, história de utilização de CO ⁵ .	Idade, IMC ¹ , escolaridade, álcool, história de tabagismo, Papanicolaou.	Razão de taxas de incidência	Associação inversa: paridade, idade da menarca, <i>progestin</i> injetável
Wise <i>et al</i> , 2004 (86)						Associação direta: idade da primeira gestação, tempo desde a última gestação. Não associação: uso de CO ⁵ .

Continuação do quadro 1. Estudos epidemiológicos sobre fatores associados aos miomas uterinos (MU).

Black Women's Health Study – EUA						
Referência	Desenho do estudo	Desfecho	Exposição principal	Outras variáveis	Medida de efeito	Principais resultados
Wise <i>et al</i> , 2004 (93)	Coorte	Diagnóstico prévio de MU (auto-referido) confirmado por ultra-som ou histerectomia.	História de tabagismo, fumo passivo, álcool (cerveja e vinho) e cafeína.	Idade da menarca, uso de CO ⁵ , paridade, IMC ¹ , escolaridade, situação conjugal, ocupação, Papanicolaou, renda familiar <i>per capita</i> e AF ³ .	Razão de taxas de incidência	Associação direta: consumo "atual" de álcool, particularmente cerveja. Não associação: tabagismo e cafeína.
Wise <i>et al</i> , 2005 (81)	Coorte	Diagnóstico prévio de MU (auto-referido) confirmado por ultra-som ou histerectomia.	IMC ¹ , mudança de peso corporal desde os 18 anos, circunferência de cintura e quadril e altura.	Paridade, idade na primeira gestação, uso de CO ⁵ e tabagismo.	Razão de taxas de incidência	IMC ¹ : padrão de curva invertida em forma de J, com risco elevado para todas as categorias de IMC ¹ acima de 20kg/m ² e com pico de incidência na categoria de 27,5 – 29,9kg/m ² . Associação direta: ganho de peso corporal desde os 18 anos (entre mulheres com filhos). Não associação: com demais medidas antropométricas.
Wise <i>et al</i> , 2007 (98)	Coorte	Diagnóstico prévio de MU (auto-referido) confirmado por ultra-som ou histerectomia.	Experiência de discriminação racial	Idade da menarca, uso de CO ⁵ , paridade, IMC ¹ , álcool, tabagismo, escolaridade, situação conjugal, ocupação, Papanicolaou, renda familiar <i>per capita</i> , AF ³ , <i>coping</i> .	Razão de taxas de incidência	Experiência auto relatada de racismo foi associada com aumento do risco de MU. As associações foram mais fracas entre mulheres imigrantes e entre aquelas com maiores <i>coping</i> .
Wise <i>et al</i> , 2007 (47)	Coorte	Diagnóstico prévio de MU (auto-referido) confirmado por ultra-som ou histerectomia.	Diagnóstico de síndrome do ovário policístico auto referida	Idade da menarca, uso de CO ⁵ , paridade, infertilidade, idade de cada gestação, IMC ¹ , IMC ¹ aos 18 anos, diabetes, álcool, tabagismo, escolaridade, ocupação, situação conjugal e Papanicolaou.	Razão de taxas de incidência	Associação direta.
Nurses' health Study II- EUA						
Referência	Desenho do estudo	Desfecho	Exposição principal	Outras variáveis	Medida de efeito	Principais resultados
Marshall <i>et al</i> , 1997 (64)	Coorte	Diagnóstico prévio de Mioma uterino (auto-referido) confirmado por ultra-som.	Raça (branca e negra) e idade	Idade da menarca, paridade, idade da última gestação, idade da primeira gestação, uso de CO ⁵ , tabagismo, IMC ¹ aos 18 anos, IMC ¹ atual, álcool e AF ³ .	Risco Relativo	Associação direta: idade. Negras: risco duas a três vezes maior comparadas às brancas.

Continuação do quadro 1. Estudos epidemiológicos sobre fatores associados aos miomas uterinos (MU).

Nurses' health Study II- EUA						
Referência	Desenho do estudo	Desfecho	Exposição principal	Outras variáveis	Medida de efeito	Principais resultados
Marshall <i>et al</i> , 1998 (78)	Coorte	Diagnóstico prévio de Mioma uterino (auto-referido) confirmado por ultra-som.	História de CO ⁵ , idade da menarca, infertilidade, paridade, idade da primeira gestação e tempo desde a última gestação.	Idade, raça, situação conjugal e IMC ¹ .	Risco Relativo	Associação inversa: idade da menarca e paridade. A redução do risco permanece por 10 anos aproximadamente após o último parto. Associação direta: infertilidade e início da utilização de CO ⁵ entre 13 e 16 anos.
Marshall <i>et al</i> , 1998 (80)	Coorte	Diagnóstico prévio de Mioma uterino (auto-referido) confirmado por ultra-som.	IMC ¹ , mudança de peso corporal desde 18 anos, IMC ¹ aos 18 anos e tabagismo.	Idade da menarca, paridade, idade da primeira gestação, tempo desde a última gestação, uso de CO ⁵ , tabagismo, IMC ¹ atual, álcool e AF ³ .	Risco Relativo	Associação direta: obesidade e aumento de peso desde 18 anos. Não associação: IMC ¹ aos 18 anos, altura e tabagismo.
Boynton-Jarrett <i>et al</i> , 2005 (91)	Coorte	Diagnóstico prévio de Mioma uterino (auto-referido) confirmado por ultra-som.	Pressão sanguínea diastólica e uso de medicamento anti-hipertensivo (auto-referidos).	Idade, idade da menarca, idade do início do uso de CO ⁵ , IMC ¹ , tempo desde a última gestação, idade da primeira gestação, situação conjugal, raça, características do ciclo menstrual e infertilidade.	Razão de Hazards	Associação direta: pressão sanguínea diastólica e com a duração da HAS ⁶ . Mulheres com HAS ⁶ tiveram risco 24% maior de relatar MU comparadas as normotensas.
Terry <i>et al</i> , 2007 (84)	Coorte	Diagnóstico prévio de MU (auto-referido) confirmado por ultra-som.	IMC ¹ , IMC ¹ aos 18 anos, aumento de peso desde os 18 anos, altura, circunferência de cintura e quadril (todos referidos).	Idade, idade da menarca, infertilidade, situação conjugal, raça, paridade, idade no primeiro parto, tempo desde a última gestação, idade do início do uso de CO ⁵ , tabagismo e pressão diastólica.	Razão de Hazards	Associação direta: IMC ¹ e mudança de peso desde 18 anos. Não associação: IMC ¹ aos 18 anos, altura e circunferência cintura quadril.
Terry <i>et al</i> , 2008 (82)	Coorte	Diagnóstico prévio de MU (auto-referido) confirmado por ultra-som.	Ingestão de carotenóides (alimentação e multi-vitaminas).	Idade, idade da menarca, infertilidade, situação conjugal, ancestralidade, paridade, idade durante a primeira gestação, tempo desde a última gestação, idade de início de uso de CO ⁵ , IMC ¹ , PA ⁷ diastólica, medicamento anti-hipertensivo e total de energia ingerida.	Razão de Hazards	Não associação

Continuação do quadro 1. Estudos epidemiológicos sobre fatores associados aos miomas uterinos (MU).

Caso-controle - Japão						
Referência	Desenho do estudo	Desfecho	Exposição principal	Outras variáveis	Medida de efeito	Principais resultados
Sato <i>et al</i> , 1998 (72)	Caso controle	Diagnóstico de MU confirmado histologicamente.	IMC ¹ , circunferência de cintura-quadril e percentual de gordura corporal e quadril.	—	Razão de Chances	Não associação: IMC ¹ Associação direta: percentual de gordura e circunferência cintura –quadril.
Sato <i>et al</i> , 2000 (99)	Caso controle	Diagnóstico de MU confirmado histologicamente.	Tamanho (dias) do ciclo menstrual aos 20, 30 e 40 anos.	Idade, IMC ¹ , IMC ¹ aos 20 anos, escolaridade, uso de CO ⁵ , tabagismo, idade da menarca, paridade (não entraram como co-variáveis).	—	Associação direta: padrão de ciclo menstrual normal na adolescência.
Caso-controle - EUA						
Referência	Desenho do estudo	Desfecho	Exposição principal	Outras variáveis	Medida de efeito	Principais resultados
Faerstein <i>et al</i> , 2001 (66)	Caso controle	MU detectados por exame pélvico e confirmados por exames histológicos ou por ultrassom.	Raça, idade da menarca, história reprodutiva e infertilidade, uso de CO ⁵ , história de tabagismo, IMC ¹ , IMC ¹ cinco anos antes da pesquisa e aos 18 anos.	Situação conjugal, escolaridade, idade, visitas ao dentista e história familiar de histerectomia por MU.	Razão de Chances	Associação direta: raça negra, menarca precoce, infertilidade e IMC ¹ . Associação inversa: paridade, uso atual de CO ⁵ , uso de CO ⁵ alguma vez e duração do tabagismo (20 anos ou mais).
Faerstein <i>et al</i> , 2001 (90)	Caso controle	MU detectados por exame pélvico e confirmados por exames histológicos ou por ultrassom.	História de HAS ⁶ e diabetes, uso de dispositivo intra-uterino, talco perineal e ducha vaginal, história de inflamação pélvica, história de histerectomia por MU na família.	História reprodutiva, IMC ¹ visitas ao dentista, raça e situação conjugal.	Razão de Chances	Associação direta: HAS ⁶ , inflamação pélvica, uso de talco perineal Não associação: diabetes (pequeno número de participantes) e dispositivo intra-uterino.
Estudo caso-controle - Italia						
Referência	Desenho do estudo	Desfecho	Exposição principal	Outras variáveis	Medida de efeito	Principais resultados
Chiaffarino <i>et al</i> , 1998 (88) Chiaffarino <i>et al</i> , 1999 (87)	Caso controle	Diagnóstico de MU confirmado histologicamente.	Histórico do uso de CO ⁵ .	Idade, escolaridade, situação conjugal, menopausa, IMC ¹ , paridade, abortos e tabagismo.	Razão de Chances	Associação inversa: uso atual de CO ⁵ e duração do uso. Não associação: utilização em alguma vez.
Chiaffarino <i>et al</i> , 1999 (71)	Caso controle	Diagnóstico de MU confirmado histologicamente.	Itens dietéticos, álcool e café.	Idade, escolaridade, situação conjugal, menopausa, IMC ¹ , paridade, abortos e tabagismo.	Razão de Chances	Associação direta: consumo de carne vermelha, presuntos e embutidos. Associação inversa: vegetais e peixe.

Continuação do quadro 1. Estudos epidemiológicos sobre fatores associados aos miomas uterinos (MU).

Estudo caso-controle - Italia						
Referência	Desenho do estudo	Desfecho	Exposição principal	Outras variáveis	Medida de efeito	Principais resultados
Parazzini <i>et al</i> , 2004 (100)	Caso controle	Diagnóstico de MU confirmado histologicamente.	IMC ¹ , HAS ⁶ , doenças de tireóide, diabetes e doença de mama benigna.	Idade, escolaridade, paridade, uso de CO ⁵ e menopausa	Razão de Chances	Associação direta: doença de mama benigna. Associação inversa: sobrepeso.
Outros estudos						
Referência	Desenho do estudo/ País	Desfecho	Exposição principal	Outras variáveis	Medida de efeito	Principais resultados
Samadi <i>et al</i> , 1996 (67)	Caso controle/ EUA	Diagnóstico de MU auto-referido	Uso de CO ⁵ , paridade, duração da amamentação, história de tabagismo, menopausa, raça, escolaridade, IMC ¹ , idade da menarca, e exame Papanicolaou.	—	Razão de Chances	Associação direta: mulheres na pré-menopausa, escolaridade, Papanicolaou e uso de CO ⁵ . Associação inversa: idade da menarca, raça branca.
Chen <i>et al</i> , 2001 (68)	Caso controle aninhado à uma coorte/ EUA	MU diagnosticado em esterilização tubária ou com história previa auto-referida.	Número de filhos vivos, idade, características do ciclo menstrual, tempo desde última gestação, uso de co e dispositivo intra-uterino, tabagismo, IMC ¹ e escolaridade.	Análises separadas por raça.	Razão de Chances	Associação direta: mulheres entre 40-44 anos, com 5 anos ou mais desde última gestação, tabagismo ao longo da vida. Não associação: uso de CO ⁵ e aborto.
Wise <i>et al</i> , 2005 (101)	Coorte/ EUA	Histerectomia por MU confirmados por registros médicos	Exposição intra-uterina à Diethylstilbestrol.	Ano de nascimento, escolaridade, idade da menarca, paridade, uso de CO ⁵ , tabagismo, infertilidade e exame pélvico. OBS: os modelos finais foram ajustados somente por idade.	Razão de taxas de incidência	Não associação.
Settnes <i>et al</i> , 2005 (73),	Coorte/ Dinamarca	Histerectomia	HAS ⁶ atual, história de HAS ⁶ e de medicamentos anti-hipertensivos, história de diabetes, hipercolesterolemia, história de MU na família, paridade, uso de CO ⁵ e IMC ¹ .	Escolaridade, história de tabagismo, IMC ¹ , uso de CO ⁵ , álcool, paridade, sedentarismo e circunferência cintura-quadril.	Razão de <i>Hazards</i>	Mulheres com história de HAS ⁶ tiveram o dobro de risco de realizar histerectomias por qualquer diagnóstico benigno. Os MU foram a maior causa de histerectomia.

Continuação do quadro 1. Estudos epidemiológicos sobre fatores associados aos miomas uterinos (MU).

Referência	Desenho do estudo	Desfecho	Exposição principal	Outras variáveis	Medida de efeito	Principais resultados
Parazzini, 2006 (83)	Transversal/ Itália	MU detectados por exame pélvico e confirmados por ultra-som.	IMC ¹ , menopausa, idade na menopausa, características do ciclo menstrual, paridade, uso de CO ⁵ , escolaridade e situação conjugal.	Idade, tabagismo.	Razão de Chances	Associação inversa: paridade, Associação direta: sobrepeso. Não associação: escolaridade, uso de CO ⁵ , situação conjugal.
Spinos et al, 2007 (74)	Transversal/ Grécia	MU sintomáticos (agendados para histerectomia ou miomectomia).	Fibroadenoma de mama e nódulo de tireóide.	Idade, menopausa, IMC ¹ e tabagismo (não entraram como co-variáveis).	—	Associação direta: nódulo de tireóide e de fibroadenoma de mama (OBS: pequeno número de participantes).
Eskenazi et al, 2007 (96)	Coorte histórica/ Itália	MU auto referido, diagnóstico por ultra-som ou ambos.	Concentração sérica de dioxina decorrente de explosão química em Grave, Itália.	Idade da explosão, idade da menarca, escolaridade, paridade, uso de CO ⁵ , história familiar de MU, tabagismo e álcool. OBS: os modelos finais foram ajustados somente por idade.	Razão de Hazards	Associação inversa.
Sadlonova et al, 2008 (76)	Caso controle/ República Checa	MU diagnosticados por ultra-som	Parâmetros de resistência à insulina	História de diabetes e de MU na família, HAS ⁶ , paridade, uso de CO ⁵ e IMC ¹ .	Razão de Chances	Não associação.
Jackson et al, 2008 (70)	Transversal/ EUA	Diagnóstico de MU auto-referido	Nível sanguíneo de metais pesados. (cádmio, mercúrio, chumbo)	Idade da menarca, paridade, álcool, tabagismo. IMC ¹ , uso de CO ⁵ , raça e escolaridade.	Razão de Chances	Não associação.
Nagata et al, 2009 (92)	Transversal/ Japão	MU auto-referido (mulheres histerectomizadas) ou confirmado por ultra-som transvaginal.	Álcool, ingestão de soja, gorduras e fibras.	Idade, IMC ¹ , idade da menarca, paridade, idade da primeira gestação, uso de CO ⁵ , tabagismo, álcool, AF ³ , história reprodutiva e médica.	Razão de Chances	Associação direta: Álcool. Não associação: ingestão de soja, gordura, e fibras.
Weiss et al, 2009 (102)	Coorte/ EUA	Casos de MU confirmado histologicamente	Raça (negra e branca).	Idade, IMC ¹ , AF ³ , circunferência cintura-quadril, escolaridade, percepção de saúde, menopausa, utilização de hormônios.		Negras apresentaram MU maiores, mais sintomáticos e idades de realização de histerectomia mais jovens, comparadas as brancas.

Continuação quadro 1. Estudos epidemiológicos sobre fatores associados aos miomas uterinos (MU).

Referência	Desenho do estudo	Desfecho	Exposição principal	Outras variáveis	Medida de efeito	Principais resultados
Huyck et al, 2008 (69)	Transversal/ EUA	MU confirmado por registros médicos.	Raça (negras e brancas) entre mulheres com história familiar de MU.	Idade, idade da menarca, IMC ¹ , paridade, álcool, tabagismo, uso de CO ⁶ , consumo alimentar, paridade, características do ciclo menstrual, menopausa, escolaridade e mudança de peso desde 18 anos.	Razão de Chances e β da regressão linear.	Negras apresentaram sintomas mais graves e idades mais jovens ao diagnóstico.
Cooper et al, 2008 (75)	Coorte/ Inglaterra, Escócia e País de Gales.	Histerectomia por MU.	Idade da menarca, idade da primeira gestação, paridade.	Ocupação dos pais, escolaridade e IMC ¹ .	Razão de <i>Hazards</i>	Associação inversa: idade da menarca.

- 1 IMC: Índice de Massa Corporal
- 2 RC: Razão de Chances
- 3 AF: Atividade Física
- 4 IGF-1: *Insulin-like growth factor*
- 5 CO: Contraceptivo oral
- 6 HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica
- 7 PA: Pressão arterial

1.3.4.2.1 Desigualdades raciais na ocorrência de miomas uterinos

Como destacado no quadro 1, os estudos epidemiológicos norte-americanos têm demonstrado que mulheres negras são mais acometidas por MU que as de outros grupos raciais ⁽⁶⁴⁾. Quando comparadas às mulheres brancas, as negras apresentam: (1) maiores ocorrência em todas as idades, (2) maior número de tumores, (3) sintomas mais graves, (4) idades mais jovens ao diagnóstico, além de (5) maiores taxas de histerectomia ^(7, 64, 69, 102).

Entretanto, as causas da desigualdade racial na ocorrência dos MU permanecem desconhecidas e possíveis mecanismos são pouco explorados na literatura. A grande maioria dos estudos tenta atribuir às características genéticas e biológicas as diferenças existentes, baseada em achados de estudos citogenéticos. Alguns destes encontraram desregulação e polimorfismo de receptores hormonais e de genes responsáveis pela formação alterada da MEC mais frequentemente em mulheres negras ^(51, 61, 103-105), porém nem todos. Weiss e colaboradores, por exemplo, não encontraram diferenças nos níveis séricos de estradiol entre mulheres brancas e negras ⁽¹⁰²⁾.

O modelo teórico subjacente a esta hipótese propõe que fatores de risco proximais (biológicos) podem ser diferentes entre os grupos raciais e que essas diferenças possam ser hereditárias ou decorrentes de predisposição genética, como apresentado na Figura 2.

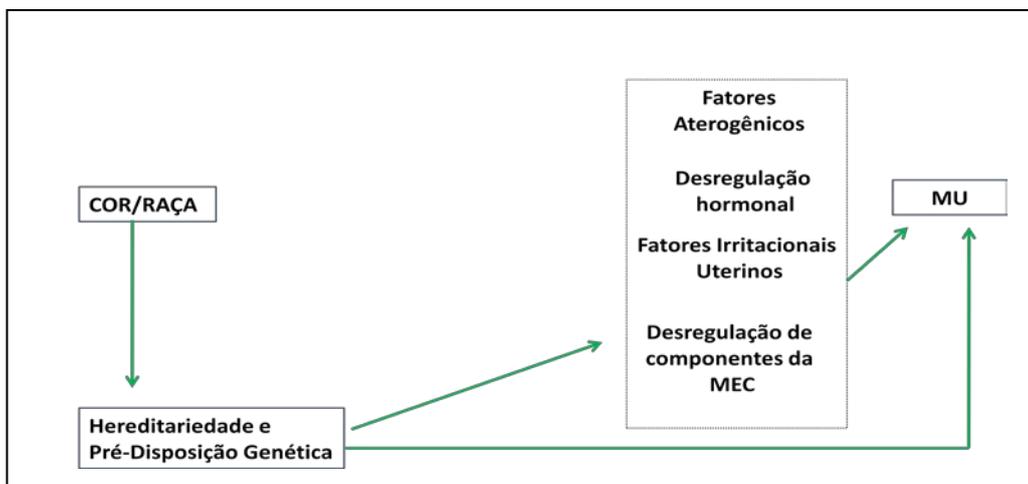


Figura 2. Desigualdade racial de miomas uterinos sob a perspectiva genética de raça.

Outros pesquisadores tentam esclarecer as desigualdades raciais considerando em seus modelos teóricos e operacionais os comportamentos e fatores ambientais associados aos MU. Entretanto, os ajustes estatísticos multivariados não parecem explicar satisfatoriamente as desigualdades observadas. Marshall e colaboradores encontraram risco relativo de MU de 3,25 (IC95% 2,71 – 3,88) e de histerectomia de 1,82 (IC 95% 1,17 – 2,82) entre mulheres negras após ajuste por variáveis como idade, IMC, tempo desde a última gestação, história de infertilidade, consumo de álcool, tabagismo, atividade física de lazer, idade da menarca, idade na primeira gestação, uso de contraceptivo oral e situação conjugal ⁽⁶⁴⁾. Faerstein, Szklo e Rosenshein relataram entre mulheres negras chance nove vezes maior de presença de MU (OR: 9,4 IC95%5,7 – 15,7), após ajuste para idade da menarca, uso de contraceptivo oral, tabagismo, peso corporal, hipertensão arterial, diabetes *mellitus* e história de doença inflamatória pélvica ⁽⁶⁶⁾. Baird e colaboradores encontraram razão de chance de 2,9 (IC95%: 2,5 – 3,4) para mulheres negras. A medida de efeito mudou pouco após o ajuste para IMC e paridade (OR: 2,7; IC95%: 2,3 – 3,2) ⁽⁷⁾.

O modelo teórico subjacente a estes estudos é embasado na existência de diferenças de comportamentos em saúde entre os grupos raciais (Figura 3). Neste caso, é importante destacar que estes comportamentos situam-se em contextos históricos, culturais, econômicos e políticos ⁽¹⁰⁶⁾.

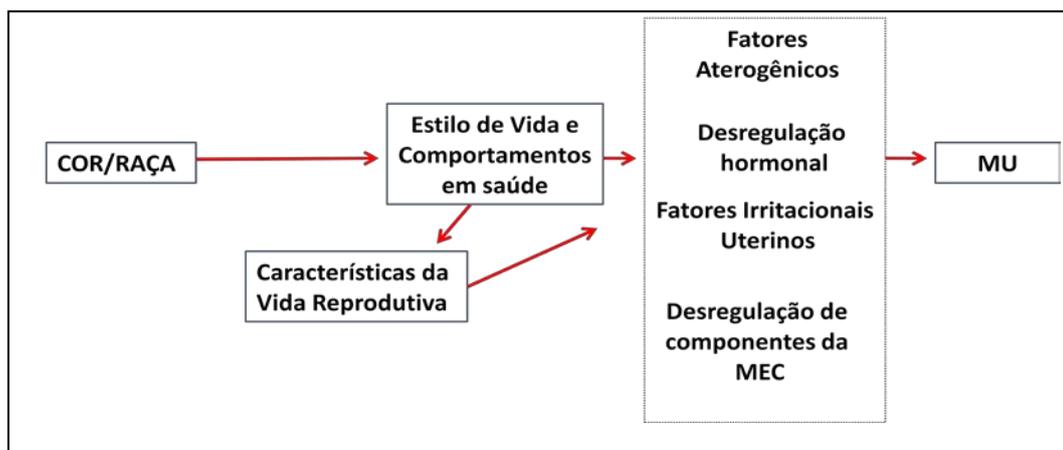


Figura 3. Desigualdade racial de miomas uterinos sob a perspectiva das diferenças de comportamentos em saúde.

Hipótese alternativa, ainda pouco explorada, aponta o estresse como uma das possíveis causas da maior ocorrência de MU entre mulheres negras, pois está associado à síntese alterada de hormônios ovarianos e de componentes da MEC. Sob esta perspectiva, experiências de discriminação, relatadas mais freqüentemente por mulheres negras e associadas ao aumento nos níveis de estresse, poderiam contribuir para as desigualdades raciais na ocorrência dos MU. Neste sentido, dados do *Black Women's Health Study* mostraram associações significativas entre experiência de discriminação e o aumento no risco de MU, mesmo após o ajuste para outras variáveis relacionadas à saúde e a comportamentos em saúde ⁽⁹⁸⁾.

Por outro lado, o efeito da posição sócio-econômica (PSE) na ocorrência dos MU tem recebido atenção limitada. Como mulheres negras encontram-se mais freqüentemente em níveis inferiores de PSE que brancas, é plausível que as diferenças raciais possam ser explicadas, ao menos em parte, por desigualdades sócio-econômicas. A figura 4 apresenta um modelo teórico da relação causal entre raça e MU, considerando estes fatores estruturais.

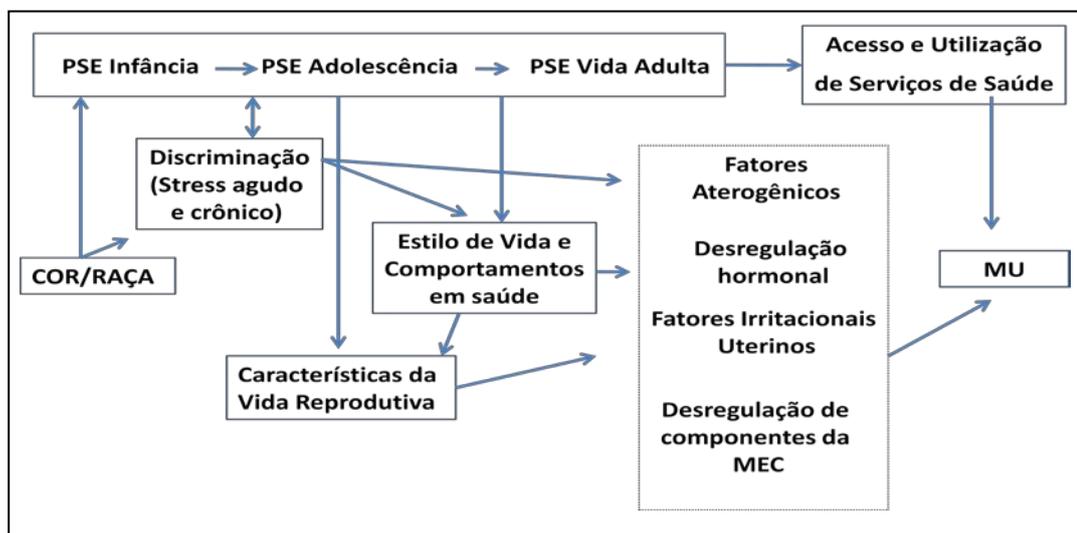


Figura 4. Desigualdade racial de miomas uterinos sob a perspectiva da posição sócio-econômica ao longo da vida.

As variáveis apresentadas neste modelo (figura 4) podem ser divididas em três grupos: variáveis distais (raça, PSE ao longo da vida e experiências de discriminação - estresse crônico e agudo), mediadoras (estilo de vida,

comportamentos em saúde e características da vida reprodutiva) e proximais (fatores biológicos e fisiológicos relacionados diretamente aos MU). Segundo este modelo, adversidade sócio-econômica ao longo da vida, acompanhada da experiência de discriminação racial, poderiam influenciar a relação entre raça e MU por meio de seu papel na determinação - diferente entre os grupos raciais - dos padrões de hábitos e comportamentos associados à ocorrência dos MU. Esta determinação poderia ocorrer em momentos específicos da vida, como no início da vida reprodutiva, por exemplo, ou ao longo da vida, gerando o acúmulo de exposições diferenciadas entre mulheres dos diferentes grupos raciais.

Paralelamente, como visto na seção 1.3.4.1, há proporção significativa de casos assintomáticos de MU. Por conta disso, o acesso aos serviços de saúde torna-se variável particularmente importante para os estudos epidemiológicos. Da mesma forma, a PSE poderia influenciar a relação entre raça e MU pela diferença de acesso aos serviços de saúde entre as mulheres dos variados grupos raciais.

Nesta tese são analisados dados disponíveis no Estudo Pró-Saúde, à luz de modelo teórico que busca considerar a PSE ao longo da vida como um dos determinantes da relação entre raça e MU. Assim, nas seções seguintes serão abordados marcos teórico-conceituais sobre raça e PSE ao longo da vida.

2 DESIGUALDADES RACIAIS EM SAÚDE

O constructo raça é freqüentemente analisado nas pesquisas em saúde, seja como potencial confundidor de outras associações de interesse central ou como exposição principal. Entretanto, diferentemente de outros fatores como, por exemplo, obesidade e número de anos de estudo, sua conceituação, avaliação e classificação são cercadas de controvérsias, o que pode influenciar o entendimento e a discussão dos achados ⁽¹⁰⁷⁾.

A complexidade do constructo raça se reflete em debates sobre o valor de sua utilização como variável de interesse científico. Alguns pesquisadores defendem seu abandono, por acreditarem que as classificações raciais sejam arbitrárias e não discriminem subespécies da população humana ^(108, 109). Alegam que, apesar de comumente ser aceita como variável legítima, não possui mérito biológico e ainda estratifica os grupos humanos em escalas de valores, reforçando desigualdades “naturais” raciais e fundamentando atos discriminatórios como, por exemplo, o genocídio de judeus e outras etnias na Alemanha nazista ⁽¹⁰⁸⁻¹¹⁰⁾.

Por outro lado, muitos pesquisadores utilizam informações sobre raça para elucidar etiologias, fatores de risco e sintomas de doenças ^(107, 111). Assim, o abandono do constructo impossibilitaria o entendimento das desigualdades em saúde que ocorrem dentro e entre os grupos raciais, além das experiências de discriminação, altamente associados a essas desigualdades ^(112, 113). Segundo Krieger a questão fundamental não é “se” raça deve ser utilizada, mas “como” utilizá-la para que os determinantes das desigualdades em saúde sejam melhor compreendidos ⁽¹¹²⁾.

Entretanto, não há consenso sobre a maneira como raça influencia os achados de pesquisas em saúde. São propostos variados modelos teóricos causais, baseados em como os pesquisadores conceituam o constructo. Desta forma, estudiosos sugerem que toda pesquisa explicita os modelos teóricos subjacentes às questões raciais sob investigação, a mensuração, classificação e análise dos grupos raciais, assim como o modo como os resultados devem ser interpretados ^(114, 115).

Isto porque, como visto, se por um lado a utilização empírica do constructo pode contribuir para melhor compreensão, redução ou eliminação de desigualdades

em saúde, por outro pode reforçar idéias de “racialização” de determinadas doenças e condições de saúde ⁽¹¹²⁾.

2.1 Conceitos de raça em estudos de saúde

Há tradição nas ciências médicas de se entender as raças humanas como grupos “homogêneos” determinados biológica e geneticamente ⁽¹¹⁶⁾. Sob esta perspectiva, as desigualdades raciais em saúde seriam conseqüências da variação genética entre esses grupos. Entretanto, a idéia de raças humanas tem sido muito questionada, pois sob o ponto de vista biológico, raças são entendidas como populações geneticamente diferenciadas dentro de uma espécie biológica (uma subespécie), o que não se fundamenta entre populações humanas. Há crescente evidência científica de que a variabilidade genética nos supostos grupos raciais humanos seja de aproximadamente 3 a 5% da total. A ampla variabilidade nas características físicas externas, utilizadas para a classificação de grupos raciais, parece refletir transformações e adaptações - ao longo dos muitos séculos - a variações do clima e outros fatores ambientais, além de condições histórico-sociais ^(108, 114, 117, 118). Ainda assim, os poucos genes associados à diversidade das características físicas como cor da pele, por exemplo, não possuem associação com àqueles que influenciam inteligência, habilidades sociais ou predisposição a doenças ⁽¹⁰⁸⁾.

Por outro lado, assim como as condições sócio-econômicas, de gênero e idade, a raça também pode ser entendida como um marcador de estratificação social, o que reforça o reconhecimento biopolítico das raças humanas em lugar do biológico por parte considerável de estudiosos. Raça é entendida, assim, como um constructo elaborado histórico e socialmente e não um marcador de genes ^(108, 110, 112, 114). Apesar de enraizadas na mente popular, as categorias raciais são imprecisas e podem variar de acordo com as regiões geográficas, período de tempo, estrutura social e/ou cultural ^(111, 114).

Sob esta perspectiva, o acúmulo de pesquisas - realizadas em diversos locais e populações - evidencia as piores condições de saúde entre os grupos raciais minoritários ou discriminados. Isso resulta no entendimento de que as desigualdades raciais em saúde possam ser decorrentes de histórias de migração, de diferenças

nas exposições - por longos períodos - a adversidades econômicas e culturais, e ainda de acesso a cuidados médicos ^(108, 112, 118).

2.2 Classificação de raça

Estudiosos de raça sugerem fortemente que além de explicitar o significado do constructo, toda pesquisa especifique como os grupos raciais são mensurados, classificados e analisados.

As classificações da raça são baseadas em critérios como: (1) conjunto de características morfológicas e fenotípicas como traços faciais, cor da pele e cabelo, e/ou (2) por sua origem e ancestralidade. Assim, são encontradas diferentes formas de classificações raciais como branca, preta, parda e amarela - baseadas nas características fenotípicas - ou negra, africana, indígena, americanas, asiática e hispânica/não hispânica - de acordo com a ancestralidade ⁽¹⁰⁸⁾.

Nos EUA as classificações raciais são baseadas na ancestralidade e não no fenótipo dos indivíduos. Tradicionalmente, para um indivíduo ser classificado como negro bastaria que um de seus antecedentes tivesse sido classificado como tal, independente do seu fenótipo. Ao longo dos censos norte-americanos as formas de classificação variaram, no entanto um modelo bipolar branco/não branco ou branco/negro ficou enfatizado naquele país. As exceções ocorreram nos censos de 1850, 1860 e naqueles entre 1910 e 1930, quando foi utilizada a categoria “mulato” - categoria racial intermediária, baseada na cor e não na ancestralidade ^(114, 119, 120).

Já no Brasil, a classificação racial é baseada, de modo geral, em traços fenotípicos. Raça é sinônimo de cor e não de ancestralidade ^(114, 119, 120). Atualmente, três modos de pensar as classificações raciais podem ser destacados: (1) o do censo do IBGE que distingue cinco categorias discretas de cor – branca, parda, preta, amarela e indígena – as duas última consideram a ancestralidade/etnia diferentemente das demais categorias; (2) o discurso popular que se utiliza de inúmeras nomenclaturas, incluindo diminutivos e gradação de cor (claro ao escuro) e (3) o do movimento negro, que defende a utilização da categoria “negro” ou “afro-descendente” no lugar de cor parda e preta ^(110, 120, 121). O objetivo desta última classificação é o de re-estabelecer a identificação da ancestralidade e

conseqüentemente da identidade coletiva dos afro-descendentes no Brasil ^(110, 114, 121).

Algumas pesquisas optam por utilizar diferentes formas de classificação, como no Estudo Pró-Saúde, onde a cor/raça foi questionada inicialmente por pergunta aberta sobre a cor dos participantes (“*Em sua opinião, qual é a sua cor ou raça?*”) e em seguida por pergunta fechada com as categorias do IBGE. Neste estudo, foram registrados 41 termos distintos para a identificação da cor/raça dos seus participantes ⁽¹²²⁾ (a propósito, na PNAD de 1976 foram também utilizadas perguntas abertas e fechadas; da questão aberta foram extraídas 135 “cores” distintas ⁽¹²¹⁾).

A atribuição de cor/raça também pode ser baseada na auto-classificação ou na avaliação do entrevistador. A abordagem utilizada precisa estar de acordo com o objetivo do estudo em questão. Quando se pretende avaliar a observação externa quanto à raça e ainda à discriminação racial e seus efeitos na saúde, a classificação pelo entrevistador parece ser a mais indicada. Por outro lado, quando se pretende estimar a exposição a comportamentos de risco atribuídos a fatores culturais, sugere-se a auto-classificação ⁽¹²³⁾.

Bastos e colaboradores encontraram boa reprodutibilidade entre a cor/raça auto-avaliada e a avaliada por entrevistador ($\kappa:0,8$), principalmente entre indivíduos classificados como brancos. Entretanto, destacaram o “escurecimento” de indivíduos com baixa PSE e o “branqueamento” de indivíduos com alta PSE na avaliação do entrevistador, demonstrando a influência de questões “sociais” além das características físicas nas classificações de cor/raça ⁽¹²⁴⁾.

No Brasil, raça tem sido medida desde o primeiro censo, realizado em 1872, com exceção dos censos compreendidos no período do regime militar. Foi avaliada pelo entrevistador até 1950, quando passou a ser auto-declarada. Diferentemente do modelo bipolar norte americano, a idéia da miscigenação sempre esteve presente, sendo o termo “pardo” utilizado desde 1872, o que reflete o entendimento socialmente disseminado de raça ao longo da história brasileira.

2.3 Aspectos históricos das definições e classificações raciais no Brasil

O Brasil se formou como nação com a escravidão de populações vindas do continente africano. Foi o país que mais se utilizou do comércio de escravos da África e o último a abolir a escravidão⁽¹²⁵⁾. Assim, durante muito tempo as raças foram vistas como categorias de posição social. Os “africanos” ou “negros” eram os escravos na sociedade brasileira^(110, 121).

Com o fim da escravidão a classificação “racial” passou a ser baseada na cor da pele. Buscava-se fortalecer, à época, a idéia de nação independente e multirracial, onde eram características a miscigenação, integração cultural e convivência igualitária entre brancos, negros e índios. O Brasil passava a ter, ou gostaria de ser, uma sociedade caracterizada pela idéia de “democracia racial”⁽¹¹⁰⁾.

Entretanto, junto com o discurso da miscigenação como identidade nacional, a ideologia do “racismo científico” ganhava progressiva disseminação na elite social brasileira. Acreditava-se que a raça branca era a perfeita e as demais estariam em um estágio evolutivo inferior. Começou a ser divulgada, portanto, a idéia de que a mistura de raças poderia ser um problema para a consolidação de nossa formação nacional, pois a inferioridade dos negros era mantida nos mestiços⁽¹²⁶⁾.

Surge então, a noção ou “ideal de embranquecimento”. O objetivo era fazer com que a população brasileira ficasse cada vez mais “clara”. Assim, o contato com raças européias “elevaria” a população brasileira - e o problema da cor diminuiria com o passar dos tempos. Dessa forma, no final do século XIX, três a cinco milhões de europeus migraram para o Brasil, com forte estímulo do governo brasileiro^(127, 128). Havia, na época, a preocupação em excluir qualquer corrente migratória de não-brancos⁽¹²⁹⁾.

Apesar do “ideal de embranquecimento”, o discurso da democracia racial e, portanto, o de ausência de preconceito e discriminação raciais, ainda esteve presente por muito tempo na história brasileira. Entretanto, a partir dos anos de 1960 a existência da democracia racial passou a ser contestada por algumas lideranças negras. Estes afirmavam que, na realidade a democracia racial seria um conjunto de crenças utilizadas para impedir mudanças nas relações raciais brasileiras, geradas por diferentes formas de discriminação^(110, 126, 128).

Como consequência da discriminação “à brasileira”, observou-se empiricamente, nas sucessivas gerações pós-escravidão, as sistemáticas desvantagens para os negros em relação à escolaridade e renda, em contexto em que a mobilidade social permaneceu inalterada desde a década de 1970 ^(127, 130, 131).

Com a redemocratização dos anos de 1980, após o período da ditadura, a idéia de nação pluri-étnica ganhou maior visibilidade do que a de nação mestiça nas ações e políticas de governo ^(120, 132). A racialização também ganhou forças com o movimento negro, que passou a combater o mito da democracia racial, reivindicando o reconhecimento da origem africana na identificação dos negros (pretos e pardos) ao invés da utilização da cor para a classificação racial ⁽¹¹⁰⁾.

A partir de então, a idéia de que as desigualdades raciais só poderiam ser combatidas com ações e políticas que reforçassem identidades raciais ganhou força ⁽¹³²⁾. A partir da década de 1990, foram intensificadas ações afirmativas voltadas para a população negra como, por exemplo, as cotas nas universidades públicas ^(110, 133).

Entretanto, alguns estudiosos de raça revelam receios com as formas atuais de enfrentamento do racismo no Brasil. Apontam para um raciocínio circular, onde em um primeiro momento a racialização é justificada para que em um futuro o debate seja desracializado ⁽¹³⁴⁾. Acreditam que as ações afirmativas acabam por romper com a ideologia da mistura de raças no Brasil e “divide” o país em dois grupos: aqueles que possuem direito à ação afirmativa e os que não possuem. Ou seja, “trata desigualmente os desiguais” ⁽¹²⁰⁾, o que pode gerar aumento da tensão inter-racial, principalmente entre as populações mais jovens e em piores circunstâncias econômicas ⁽¹³³⁾.

2.4 Desigualdades raciais em saúde – modelos causais alternativos

Diferentemente do que se observa na sociologia, história e antropologia, o volume de pesquisas em saúde envolvendo o constructo raça é ainda pouco expressivo no Brasil. Chor e Lima atribuem o pequeno número de estudos à aceitação do “mito da democracia racial”, fazendo com que as desigualdades “raciais” fossem consideradas pouco relevantes; às dificuldades em medir “raça”, já

que é um constructo social e, portanto não possui um “padrão ouro” para a classificação dos grupos “raciais”; finalmente, à idéia de que estudos sobre aspectos sócio-econômicos contemplariam as dimensões equivocadamente “raciais”⁽¹³⁵⁾.

Em contrapartida, os dados existentes apontam para riscos mais elevados de agravos à saúde entre a população negra. Tendo em vista a concepção subjetiva e social de raça apresentada nas seções anteriores, torna-se problemático atribuir unicamente à dimensão biológica as diferenças entre os grupos raciais ⁽¹¹⁹⁾.

Dressler identifica cinco modelos na literatura para explicar as desigualdades raciais em saúde: o modelo genético de raça, o de diferenças de comportamentos relacionados à saúde, o de estresse psicossocial, o construtivista-estrutural e o baseado nas desigualdades de posição sócio-econômica. Segundo o autor, o modelo genético de raça e o de diferenças de comportamentos parecem ter pouco poder explicativo sobre as desigualdades raciais em saúde ⁽¹³⁶⁾.

O terceiro modelo denominado psicossocial considera a discriminação racial institucional e interpessoal como determinantes da desigualdade racial em saúde. Estas formas de discriminação contribuiriam para aprofundar desigualdades estruturais e ainda atuariam diretamente no estresse psicológico individual ⁽¹³⁶⁾.

O quarto modelo tem o enfoque construtivista-estrutural. Nele, o autor argumenta que embora os entendimentos sobre a vida sejam representações cognitivas, também são moldados por padrões compartilhados socialmente. Assim, é importante considerar como metas e aspirações são construídas dentro de cada grupo social e o quanto o estilo de vida de cada indivíduo se aproxima desses padrões. Desta forma, quando indivíduos atingem as metas e estilos de vida culturalmente construídos, as diferenças raciais em saúde deixam de ser significativas ⁽¹³⁶⁾.

O último modelo apresentado por Dressler é baseado no entendimento de que as desigualdades raciais possam ser explicadas por diferenças de PSE entre os grupos raciais ^(136, 137). Entretanto, muitas vezes as desigualdades não são eliminadas via ajuste multivariado, por indicadores de PSE em estudos epidemiológicos, o que acaba incentivando a perpetuação da “racialização” de doenças ⁽¹³⁶⁻¹³⁸⁾.

Desta forma, o autor, assim como outros, lembra que alguns aspectos de caráter metodológico podem influenciar esses achados. O primeiro, diz respeito às

diferenças de significados dos marcadores de PSE entre os grupos raciais ^(139, 140). Os marcadores geralmente utilizados podem não ser equivalentes. Por exemplo, de acordo com dados norte-americanos, há grande diferença na qualidade da educação entre brancos e negros. Da mesma forma, a renda de indivíduos com grau de escolaridade semelhante é maior entre brancos, quando comparados a negros e hispânicos⁽¹³⁷⁻¹³⁹⁾. O segundo aspecto, de consenso entre pesquisadores, é o de que um único indicador de PSE, captado em um único momento no tempo, provavelmente não é capaz de representar a complexidade da estratificação social e conseqüentemente as exposições e comportamentos relacionados à saúde ao longo da vida ⁽¹³⁹⁻¹⁴²⁾.

Tem sido difundida crescentemente nas últimas décadas que a saúde do adulto é uma função não somente da vida atual, mas de condições experimentadas ao longo da vida ^(137, 138). Assim, as desigualdades raciais em saúde poderiam ser conseqüência de diferentes experiências vividas ao longo da vida ou mesmo transmitidas entre gerações. Como destacado previamente na seção 1.3.4.2.1, o foco principal deste trabalho é investigar a influência da posição sócio-econômica ao longo da vida nas desigualdades de cor/raça na ocorrência de miomas uterinos. Assim na seção seguinte serão apresentados conceitos teóricos sobre posição sócio-econômica e seu papel em diferentes modelos na perspectiva das teorias do curso de vida.

3 POSIÇÃO SÓCIO-ECONÔMICA AO LONGO DA VIDA E SAÚDE

3.1 Epidemiologia do curso de vida

A idéia de que as experiências da infância são importantes para a vida adulta não é recente, entretanto nas últimas décadas houve uma intensificação dos estudos epidemiológicos sobre as influências das experiências ocorridas ao longo da vida, incluindo aquelas ocorridas precocemente, em desfechos em saúde. O crescente interesse foi estimulado pelas constatações sobre as limitações do modelo de estilo de vida ou de exposições focadas apenas na idade adulta no entendimento da história natural de importantes doenças, principalmente crônico-degenerativas, tendo em vista seu amplo período de latência ⁽¹⁴³⁾.

Essa vertente - epidemiologia do curso de vida - estuda os efeitos, em longo prazo, de exposições biológicas, comportamentais e psicossociais que operam ao longo da vida dos indivíduos, bem como entre gerações, na saúde do adulto ⁽¹⁴³⁾. Para tanto, reconhece explicitamente a influência do período da vida e da quantidade de tempo em que os indivíduos estiveram expostos a esses possíveis fatores de risco ⁽¹⁴⁴⁾.

Podem ser citados como exemplos desta abordagem os estudos que mostram o aumento da mortalidade cardiovascular de mulheres que tiveram filhos com baixo peso ao nascer ou prematuros ⁽¹⁴⁵⁻¹⁴⁸⁾. Tais associações são complexas e podem refletir circunstâncias sócio-econômicas adversas, fatores ambientais (nutrição e poluição do ar), saúde materna (mesmo antes da gestação), além do próprio peso ao nascer das mães ⁽¹⁴⁶⁻¹⁴⁸⁾.

A abordagem do curso de vida também auxilia na interpretação de padrões e tendências de saúde em nível populacional. O estudo pioneiro, sob esta perspectiva, foi realizado em 1973 por Forsdahl⁽¹⁴⁹⁾. O autor demonstrou que a elevada mortalidade por DCV em Finnmark, um condado da Noruega, era consequência de circunstâncias adversas a que grande parte da população estivera exposta durante a infância e adolescência. Sua hipótese era de que a adversidade sócio-econômica, que também era responsável por elevadas taxas de mortalidade infantil na região, em décadas anteriores, influenciaria negativamente a saúde daquela população, gerando o aumento da mortalidade. Assim, segundo Forsdahl, a maior

vulnerabilidade às DCV, era a consequência de um efeito compensatório que ocorreu porque houve posteriormente melhorias das circunstâncias sócio-econômicas da população ⁽¹⁴⁹⁾.

Pode-se observar nestes exemplos que a simples coleta e utilização de dados sobre exposições na gestação, infância, adolescência e vida adulta não corresponde ao modelo do curso de vida para a determinação das doenças. Nesta abordagem, são explicitadas não somente as relações entre exposições que ocorreram na vida precoce com desfechos atuais, mas também a hierarquia temporal entre as variáveis de exposição e suas inter-relações ^(143, 144).

Ben-Shlomo e Kuh utilizaram a doença respiratória e/ou função respiratória comprometida no adulto para ilustrar tal abordagem. Na Figura 5, observam-se várias vias potenciais da determinação da doença. O caminho (a) é predominantemente biológico e explica os problemas respiratórios no adulto a partir do desenvolvimento fetal comprometido dos pulmões. O caminho (b) é predominantemente social. Nele a PSE na infância influencia as exposições adversas neste período da vida e também a PSE e comportamentos relacionados ao tabagismo do adulto. O caminho (c) é sócio-biológico. Nele a PSE na infância se associa à função pulmonar prejudicada nesta época da vida, ocasionando função pulmonar deficiente no adulto. Finalmente, o caminho (d), bio-social, explica os problemas respiratórios no adulto por repetidas infecções na infância, resultando em menor nível educacional e conseqüentemente em pior PSE no adulto (Figura 5)⁽¹⁴³⁾.

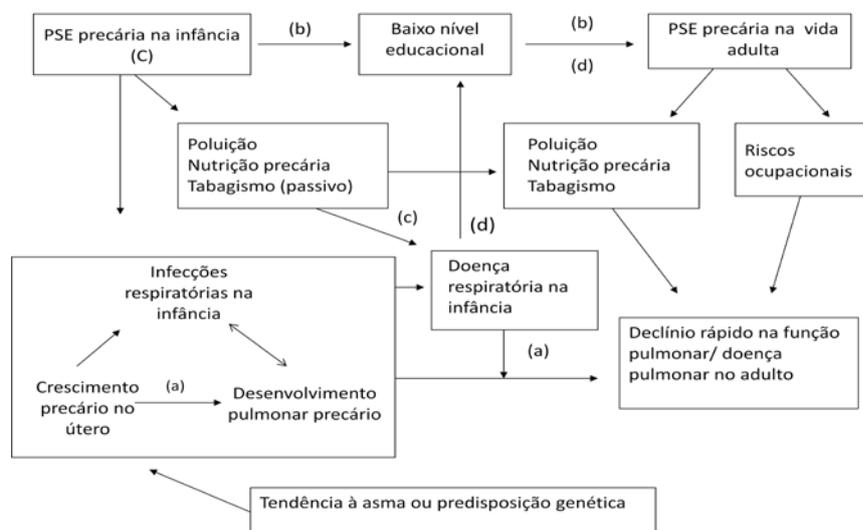


Figura 5. Representação esquemática de exposições biológicas e psicológicas atuando ao longo da vida que podem influenciar a função pulmonar e/ou doença respiratória. Fonte: adaptado de Ben-Shlomo e Kuh (2002).

No exemplo da função pulmonar, fica evidente que os desfechos em saúde dependerão não só das exposições aos potenciais fatores de risco, mas também do período da vida e do período de tempo em que os indivíduos estarão expostos a esses fatores. Considerando estas características, a epidemiologia do curso de vida pode permitir a exploração de diferentes modelos causais: (1) modelo de períodos crítico e sensível e (2) modelo de acumulação de risco ⁽¹⁴³⁾.

3.1.1 Modelo de período crítico e sensível

Um período crítico é definido como uma janela temporal limitada na qual uma exposição pode ter efeito adverso ou protetor no desenvolvimento de uma doença. O modelo do período crítico considera que as exposições ocorridas neste período de tempo poderão gerar modificações na estrutura anatômica ou na função fisiológica de órgãos e sistemas corporais que serão totalmente ou parcialmente irreversíveis ao longo da vida. Fora dessa janela temporal, entretanto, não há risco aumentado da doença associado com a exposição ⁽¹⁴³⁾.

O período crítico é geralmente referido a períodos de desenvolvimento biológico não alteráveis posteriormente, como o fetal. Por conta disso, tornou-se a base da hipótese da origem fetal da doença do adulto, também conhecida como a hipótese de Barker⁽¹⁵⁰⁾. Segundo essa hipótese, a nutrição deficiente durante o desenvolvimento no útero (caracterizada pelo baixo peso ao nascer) acrescida de crescimento lento no início da infância (até dois anos) e rápido ganho de peso no restante da infância pode ter efeito, em longo prazo, no risco de doenças, principalmente as DCV ^(151, 152). Segundo Barker, indivíduos com crescimento intra-uterino retardado permanecem biologicamente diferentes dos demais, ficando inclusive mais vulneráveis aos efeitos negativos, sobre a saúde, da posição sócio-econômica adversa ⁽¹⁵⁰⁾.

Outros estudos também buscaram elucidar o papel do ambiente fetal na saúde do adulto. Power e Jefferis analisaram o modo como a exposição pré-natal ao tabagismo está associada à obesidade no adulto. Observaram entre indivíduos com 33 anos, filhos de mulheres que fumaram durante a gestação, um risco 40% maior de obesidade comparado aos filhos de mulheres não fumantes, para ambos os

sexos ⁽¹⁵³⁾. Dos Santos Silva e colaboradores concluíram que o menor peso ao nascer está associado com idade da menarca mais baixa e que esta associação parece ser mediada por fatores de crescimento na infância, principalmente até os dois anos de idade ⁽¹⁵⁴⁾. Já McCormack e colaboradores encontraram associação direta entre a estatura ao nascimento e circunferência de cabeça com risco de câncer de mama em mulheres com menos de 50 anos (na pré-menopausa), independente de características da idade gestacional e da vida adulta ⁽¹⁵⁵⁾.

Por outro lado, segundo este modelo as exposições que atuarão ao longo da vida também poderão influenciar o risco de doenças ^(143, 144). Por exemplo, o desenvolvimento intra-uterino deficiente pode ter um efeito adverso sobre o número de células musculares, acarretando uma redução permanente na quantidade dessas células. No entanto, essa deficiência estrutural pode ser compensada com uma hipertrofia muscular e em termos de função não haver evidências da deficiência, ao menos até idades mais avançadas quando o déficit estrutural tornar-se-á mais importante do que os processos adaptativos ⁽¹⁴³⁾.

Além do período crítico existe o sensível que se caracteriza por um período de tempo específico onde uma exposição terá seus efeitos sobre o risco da doença ampliados. Ou seja, a mesma exposição fora dessa janela temporal pode estar associada ao aumento do risco da doença em questão, porém de modo mais brando ⁽¹⁴⁴⁾. Exemplos como a facilidade de aprendizado de uma nova língua por crianças; a ampliação das conseqüências de dificuldades econômicas em períodos como o da vida escolar; ou ainda, o aumento de peso em período anterior a puberdade demonstram as características do período sensível. Se por um lado, as conseqüências desses acontecimentos são ampliadas pelos períodos da vida em que os indivíduos experimentam essas exposições, por outro, essas conseqüências não modificam a estrutura anatômica ou a função fisiológica dos indivíduos, nem são total ou parcialmente irreversíveis ao longo da vida como ocorre no período crítico ⁽¹⁴⁴⁾.

Um desafio dos estudos que utilizam o modelo do período crítico e sensível é o de estabelecer uma relação causal direta entre exposições na vida precoce (uterinas, por exemplo) e desfechos ocorridos muitas décadas depois, pois as exposições adversas na vida precoce tendem a estar relacionadas a exposições

igualmente adversas ao longo da trajetória de vida. Este fato sugere a consideração de interação e efeitos cumulativos de fatores que atuam tanto na vida precoce quanto na adulta ⁽¹⁵⁶⁾.

3.1.2 Modelo de acumulação de risco

Outro modelo do curso de vida, denominado acumulação de risco, entende que fatores de risco ou de proteção à saúde podem ser acumulados gradualmente ao longo da vida, embora possam existir períodos em que esses efeitos tenham maior impacto na saúde futura ⁽¹⁴³⁾. Ou seja, conforme há a acumulação de diferentes tipos de exposições prejudiciais, com diferentes durações ou gravidades, o sistema corporal torna-se menos capaz de reparar os danos biológicos ^(143, 157).

Os diferentes tipos de exposição podem influenciar o risco de doenças de modo: independente, com o efeito aditivo das exposições (Modelo A, Figura 6), agrupado (*clusters*) (Modelo b, Figura 6) e seqüencial por “cadeia de riscos” (Modelo c e d, Figura 6), onde algumas exposições adversas tendem a levar a outras, e assim por diante.

Kuh e colaboradores dividem a cadeia de riscos em dois modelos: no primeiro, cada exposição aumenta o risco da subseqüente, mas também tem um efeito independente sobre a doença (Modelo c, Figura 6). No segundo, as “primeiras” exposições não têm efeito sobre o risco da doença diretamente, e sim pela exposição “final”, denominada de efeito gatilho (Modelo d, Figura 6). Do ponto de vista preventivo, a identificação de pontos estratégicos da cadeia de riscos pode subsidiar intervenções que ocasionem mudanças positivas na trajetória da saúde ^(143, 157).

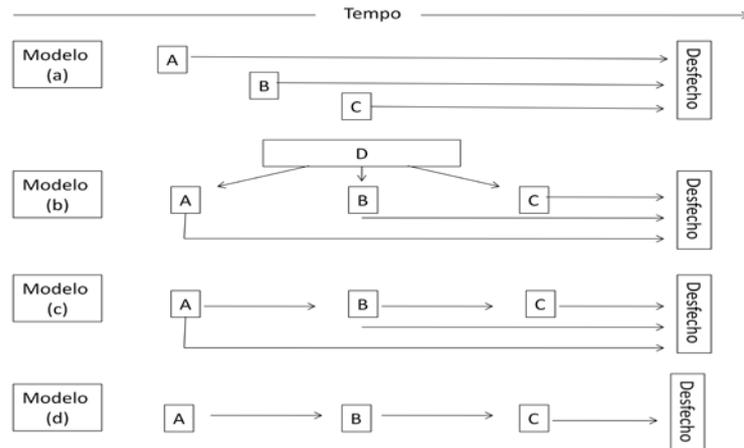


Figura 6. Modelos causais do curso de vida. Fonte: adaptado de Kuh, Ben-Shlomo *et al.* (2003).

Pode-se observar, dessa forma, que a abordagem do curso de vida não pressupõe que as influências precoces na vida são determinísticas nos processos saúde/doença, o que negaria a possibilidade de modificações dessas trajetórias por exposições que ocorram posteriormente na vida. É improvável que a grande quantidade de doenças crônicas, por exemplo, seja pré-determinada por trajetórias inevitáveis de exposições no útero e na infância, mas sim que sejam consequência de fatores que ocorrem ao longo da vida de modo independente, cumulativo e/ou interativo ⁽¹⁴⁴⁾.

Um estudo de Lawlor e colaboradores constitui bom exemplo das diversas possibilidades de interações entre as exposições que ocorrem ao longo da vida. Os autores encontraram associação inversa entre PSE na infância e mortalidade por desfechos cujos fatores de risco tradicionais são considerados de índole comportamental (como diabetes e infarto do miocárdio) e ausência de associação com desfechos que não são influenciados por tais fatores de risco (melanoma, câncer de mama, câncer de cérebro e leucemia). Assim, os autores concluíram que a PSE na infância é associada indiretamente ao aumento da mortalidade devido a sua relação com fatores de risco comportamentais na idade adulta ⁽¹⁵⁸⁾. Entretanto, deve ser ressaltado que tais modelos não são mutuamente exclusivos e podem operar simultaneamente, não sendo, por vezes, de fácil distinção empírica ⁽¹⁵⁷⁾.

O conhecimento da história natural de cada desfecho irá determinar qual modelo teórico causal se torna mais relevante. Por exemplo, o câncer de estômago

está associado à PSE adversa na infância, e conseqüentemente à infecção por *Helicobacter pylori*. O câncer de próstata parece ser influenciado pela ingestão calórica e taxas de crescimento na infância, enquanto o câncer de pulmão, por exposições durante a vida adulta. Para as DCV e o câncer de mama a acumulação de exposições ao longo da vida parece ter maior importância; ainda assim, alguns períodos parecem ser mais sensíveis do que outros. No exemplo das DCV, o ambiente intra-uterino, e no câncer de mama, o período entre a puberdade e a primeira gestação, podem ser de particular importância para o desenvolvimentos dessas condições.⁽¹⁵⁶⁾

3.2 Epidemiologia do curso de vida e posição sócio-econômica

Posição sócio-econômica pode ser entendida como um constructo multidimensional que representa a localização de indivíduos ou grupos em uma estrutura social organizada hierarquicamente ^(159, 160). Esta hierarquia determina como os recursos e bens são distribuídos e acumulados entre os diferentes grupos sociais, o que influenciará os padrões de saúde desses indivíduos ou grupos ^(142, 160). Na verdade, trata-se de termo amplo, englobando outros mais específicos como classe social e status social ou sócio-econômico, utilizados muitas vezes como sinônimos em epidemiologia apesar das diferenças em suas bases teóricas ^(139, 141, 160).

Há evidências consistentes da associação inversa entre circunstâncias sócio-econômicas e inúmeros desfechos em saúde, no entanto esta relação não é invariável, podendo ser direta para desfechos como tumor de pele, por exemplo. De fato, o próprio contexto epidemiológico, políticas governamentais, cultura, crenças religiosas e outros fatores podem afetar o modo como as condições sócio-econômicas influenciam a saúde ⁽¹⁶¹⁾. Como ilustração, Kunitz cita as diferenças nas taxas de mortalidade entre Canadá e EUA, dois países com padrão de vida e tecnologias na área médica bastante semelhantes. O acesso universal aos serviços de saúde é apontado como um dos responsáveis pelas menores taxas de mortalidade no Canadá, ou seja, como um modificador do efeito da PSE na saúde dessas populações ⁽¹⁶¹⁾.

Pesquisas epidemiológicas têm procurado compreender os mecanismos pelos quais as estratificações sociais distribuem certas exposições entre grupos, gerando as diferenças em saúde. Alguns estudiosos consideram que a influência da PSE na saúde ocorra devido à possibilidade, ou não, de acesso a condições materiais, como alimentação, moradia, serviços e comodidades (automóvel e casa próprios, por exemplo) ⁽¹⁶⁰⁻¹⁶²⁾. Outros acreditam que as desigualdades em saúde não são causadas pela privação material, mas sim pelos efeitos do estresse decorrente das desvantagens relativas, já que os indivíduos se encontram em diferentes posições dentro da hierarquia social. O estresse afetaria diretamente a saúde pelos danos causados sobre o sistema fisiológico devido às exposições adversas da vida diária, e indiretamente através de comportamentos associados, como tabagismo, excesso de bebidas alcoólicas e alimentos prejudiciais a saúde ^(162, 163).

Wilkinson é um dos mais destacados proponentes da interpretação psicossocial para as desigualdades em saúde. O autor destaca que os problemas de saúde diferem significativamente entre sociedades mais ou menos igualitárias e que essas diferenças não ocorrem somente quando são comparados grupos de alto e baixo risco, mas sim toda a população. Como ilustração, uma menor expectativa de vida é esperada para todos os norte-americanos (e não somente entre os de menor PSE) quando comparados aos japoneses. Assim, a diminuição das desigualdades sociais beneficiaria a população como um todo e não somente os indivíduos em maior risco, ou seja, aqueles nas piores posições na hierarquia social ⁽¹⁶³⁾.

Lynch, Kaplan e Salonen apresentam outras teorias que relacionam mais especificamente a PSE aos comportamentos em saúde. Nelas, a explicação das desigualdades em saúde estariam no fato de que os comportamentos de risco são diferencialmente distribuídos na hierarquia social. Por um lado, foi muito difundida a idéia de que esses comportamentos são resultantes de escolhas individuais “livres”, sendo os indivíduos responsáveis pelas conseqüências à sua saúde. Assim comportamentos não saudáveis e conseqüentemente piores condições de saúde seriam resultantes da má administração do estilo de vida de cada indivíduo. Por outro lado, há a teoria de que as escolhas de vida estão situadas em contextos históricos, culturais, econômicos e políticos, ou seja, dependentes da posição do indivíduo na hierarquia social ⁽¹⁰⁶⁾.

Neste sentido, a perspectiva do curso de vida vai ao encontro deste último entendimento, pois estudos têm demonstrado que grande número de comportamentos em saúde no adulto são orientados pela PSE na infância, o que reduziria o papel do espectro de livres escolhas individuais. Sob a mesma perspectiva, porém em nível populacional, intervenções voltadas a mudanças comportamentais influenciariam pouco o padrão de saúde de gerações seguintes, enquanto a melhoria das condições sócio-econômicas determinariam os comportamentos futuros reduzindo, conseqüentemente, a carga de doenças em longo prazo ⁽¹⁰⁶⁾.

Assim, pode-se observar que a abordagem do curso de vida é particularmente relevante para o entendimento de como circunstâncias sócio-econômicas influenciam a saúde do adulto ^(141, 156, 159). Pesquisas têm utilizado esta abordagem para estudar o impacto da PSE em desfechos e comportamentos em saúde como: mortalidade geral ⁽¹⁶⁴⁾, morbidade e mortalidade por DCV de maneira geral ⁽¹⁶⁵⁾, morbidade e mortalidade por DAC ^(166, 167), AVC ^(167, 168), tipos de câncer como: mama, pulmão, cólon/reto e próstata ⁽¹⁶⁹⁾, aterosclerose sub-clínica ⁽¹⁷⁰⁾, tabagismo, consumo de álcool, atividade física e alimentação ^(106, 171), características psicossociais ou desordens mentais no adulto ^(106, 172-174), trajetória de peso corporal ^(175, 176), obesidade ^(171, 177, 178), diabetes *mellitus* ⁽¹⁷⁹⁾, hipertensão arterial ⁽¹⁸⁰⁾ e função cognitiva ⁽¹⁸¹⁾.

Estes estudos utilizam diversas abordagens metodológicas que se inter-relacionam com o modelo de período crítico/sensível e modelo de acumulação de risco apresentados previamente. No caso das DCV, por exemplo, Pollitt, Rose e Kaufman destacaram, em revisão sistemática, quatro amplos grupos de estudos sobre a influência da PSE ao longo da vida ⁽¹⁸²⁾:

1. Efeito direto da PSE na infância e adolescência sobre o risco de DVC no adulto: estes estudos geralmente medem o efeito independente da PSE na infância e adolescência através de modelos de regressão controlados para o efeito da PSE e fatores de risco de DCV na vida adulta. Os autores destacam a necessidade de haver cuidado com um possível super-ajustamento, desde que certos fatores de risco (IMC e fumo, por exemplo) possam ser intermediários da associação entre PSE na infância e DCV no adulto.

2. Efeito da PSE na infância sobre os fatores de risco de DVC no adulto: nestes estudos são testadas as influências dos eventos da vida precoce sobre as experiências, oportunidades e fatores de risco futuros. O modelo subjacente a estes estudos é difícil de ser operacionalizado, e por consequência as informações sobre os participantes são coletadas em somente dois ou três momentos da vida, o que não permite observar as diversas trajetórias percorridas.
3. Mobilidade social ao longo da vida: nestes estudos a unidade de análise é a trajetória de vida dos indivíduos. Consideram geralmente o impacto da mobilidade social intra-geracional (mudanças de PSE do próprio indivíduo em diferentes momentos da vida) e inter-geracional (contraste entre a PSE do pai e a do indivíduo) no risco de DCV. Uma das grandes limitações destes estudos é a incapacidade de medir a diminuição da PSE (trajetória) devido ao pequeno número de indivíduos nesta categoria em grande parte destes estudos (particularmente a diminuição inter-geracional).
4. Efeito cumulativo da PSE no curso de vida: avaliado geralmente por indicador construído a partir do somatório das PSE durante a infância, adolescência e vida adulta. Estas associações são as mais consistentes, no entanto, os autores destacam que nos indicadores cumulativos de PSE estão incluídas informações sobre a PSE na vida adulta e, portanto pode haver um aumento de efeito devido a essas variáveis.

Podem ser identificados três modelos teóricos, esquematizados abaixo, subjacentes a estes quatro grupos de estudos: (A) acumulação de riscos (grupo 4); (B) mobilidade social (grupo 3) e (C) período sensível (grupo 1 e 2) (Figura 7). No entanto, Hallqvist e colaboradores relembram que há uma forte interdependência entre eles, de tal maneira que dificilmente podem ser separados empiricamente. Segundo os autores, estes modelos não são concorrentes e na realidade podem operar juntos ⁽¹⁶⁸⁾.

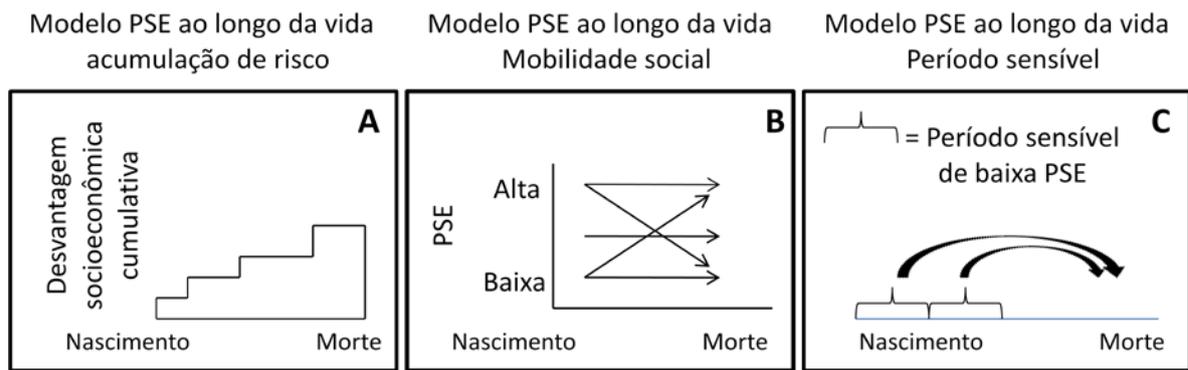


Figura 7. Modelos conceituais de PSE ao longo da vida: (A) Acumulação de riscos, (B) Mobilidade social e (C) Período sensível. Fonte: (183).

3.2.1 Indicadores de PSE ao longo da vida

Há crescente consenso de que não há uma medida “ideal” de PSE, e de que um único indicador (assim como um único nível de análise, e um único momento no tempo), provavelmente não será capaz de capturar a complexidade da estratificação social, e conseqüentemente as exposições e comportamentos relacionados à saúde ao longo da vida ⁽¹³⁹⁻¹⁴²⁾. Cada indicador enfatiza um aspecto particular da estratificação social e apesar de serem correlacionados, não são coincidentes ⁽¹⁴⁰⁻¹⁴²⁾. Por exemplo, um estudo sobre a influência da PSE na infância e função cognitiva utilizou informação sobre ocupação e escolaridade dos pais como indicadores de PSE na infância. Os autores destacaram que a ocupação do pai e a escolaridade da mãe contribuíram independentemente com a função cognitiva do filho. Foram melhores nos testes cognitivos os indivíduos que tinham pai em melhores ocupações e mãe com elevado grau de escolaridade ⁽¹⁸¹⁾. Estudiosos ressaltam, também, que os indicadores de PSE podem não ter o mesmo significado para diferentes grupos étnicos/raciais e gêneros ^(139, 140). Por exemplo, segundo dados norte americanos, o rendimento econômico de indivíduos com mesmo grau de escolaridade é maior entre brancos, quando comparados a negros e hispânicos, e também entre homens, comparados às mulheres ⁽¹³⁹⁾.

A escolha do(s) indicador(es) de PSE dependerá do modelo teórico subjacente às pesquisas, ou seja, do modo como se acredita que a PSE esteja relacionada à saúde ⁽¹⁶⁰⁾. Em epidemiologia, a grande maioria das medidas segue a tradição sociológica weberiana. De modo simplificado, a sociologia de Weber

entende a hierarquia social como o resultado da distribuição desigual de habilidades, capacidades e oportunidades de vida. Assim, indicadores relacionados às habilidades individuais possuem destaque nas pesquisas em saúde ⁽¹⁶⁰⁾. Tradicionalmente, os mais utilizados são escolaridade, ocupação e renda, enquanto outros, como pobreza, privação social e material, riqueza (recursos e bens materiais) e medidas baseadas em prestígio são utilizadas menos freqüentemente ⁽¹³⁹⁾.

Escolaridade, por exemplo, é o indicador de PSE mais utilizado nos EUA e é uma medida indireta de localização na hierarquia social. Através dela os indivíduos ganham acesso a essas localizações. Ou seja, maiores escolaridades fornecem melhores oportunidades de ocupações e maiores salários, com o qual é permitida melhor nutrição, moradia, e acesso a serviços de saúde ^(142, 160, 184). Além disso, escolaridade também possibilita recursos cognitivos que influenciarão decisões e comportamentos em saúde. No entanto, é importante destacar que anos de educação e qualidade de educação são medidas diferentes e podem influenciar diferentemente os desfechos em saúde ⁽¹⁶⁰⁾.

A escolaridade dos pais, principalmente do pai, é um indicador de PSE na infância bastante utilizado. A escolaridade dos pais influencia o tipo de ambiente no qual a criança cresce, aprende e adota comportamentos que podem influenciar a vida futura ⁽¹⁶⁰⁾. Um estudo sobre as relações entre a PSE e o constructo “perspectiva de tempo” (pensamentos e atitudes motivados por considerações do futuro, do presente ou de experiências do passado) utilizou a escolaridade dos pais como indicador de PSE na infância. Os autores encontraram uma perspectiva mais fatalista do tempo (presente e futuro) entre participantes cujos pais tiveram piores níveis de escolaridade, independente do seu próprio nível de escolaridade. Esta associação indica que atitudes referentes ao destino podem ser moldadas na infância, e podem não ser facilmente alteradas por experiências na vida adulta ⁽¹⁸⁵⁾.

Estudos sobre confiabilidade da escolaridade dos pais demonstram que esta variável pode ser reportada acuradamente. Krieger e colaboradores avaliaram o recordatório da PSE na infância, com o cálculo da proporção de pares de gêmeos concordantes e discordantes em relação a escolaridade dos pais. Noventa e um por cento dos pares relataram a mesma escolaridade (categorizada em três níveis). A

elevada concordância não diferiu por nível sócio-econômico da vida adulta dos participantes ⁽¹⁸⁶⁾.

Diferentemente dos EUA, a ocupação é o indicador de PSE mais utilizado no Reino Unido. De fato, não há um único indicador de ocupação, mas uma ampla lista. No entanto, nem todos conseguem capturar a estrutura ocupacional atual, caracterizada pela diminuição de ocupações manuais e aumento de serviços não manuais com baixos salários, o que traz limitações para a classificação dicotômica “manual vs. não-manual” ^(139, 142). Uma das limitações da ocupação como marcador de PSE é a exclusão de adultos desempregados, mulheres que não trabalham fora de casa, trabalhadores de setores informais da economia, e também de crianças e aposentados. No entanto, neste caso, podem ser utilizadas medidas indiretas como: a última ou a ocupação de maior duração (desempregados ou aposentados) e ocupação do cônjuge (donas de casa) ou dos pais (crianças) ⁽¹³⁹⁾.

Renda é outra importante medida de PSE. É diretamente relacionada ao consumo ou circunstâncias materiais que influenciam fatores de risco (ex: comportamentos em saúde) mais proximais à saúde ⁽¹⁴²⁾. A influência de condições materiais como, por exemplo, condições sanitárias (residência e abastecimento de água adequados) e de trabalho para a saúde foi uma das principais preocupações da saúde pública do século XIX em sociedades industriais. No entanto, o contexto histórico atual tem modificado a interpretação das condições materiais para a saúde. Hoje, a renda adequada fornece não somente recursos e acesso a maior variedade de bens, mas também a melhor qualidade desses bens e condições de acesso ⁽¹⁶⁰⁾.

Alguns indicadores são mais apropriados, ou mesmo válidos, em idades específicas, como por exemplo, escolaridade e primeira ocupação para o início da vida adulta, ocupação dos pais para a infância e recursos e bens materiais para velhice. Um mesmo indicador pode ser medido em diferentes momentos da vida, como por exemplo, a ocupação. A figura 8 apresenta vários indicadores de PSE combinados em um quadro teórico de curso de vida ^(141, 159).

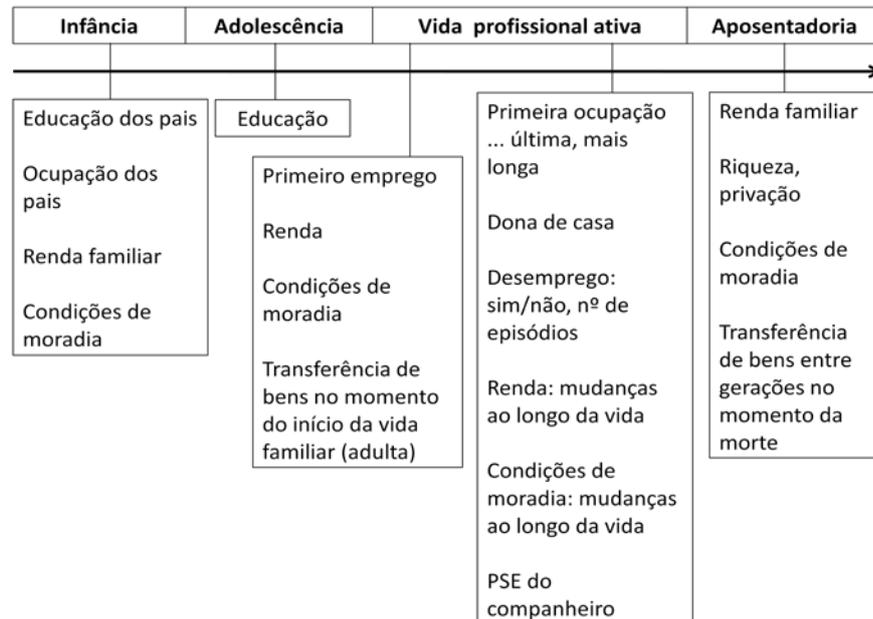


Figura 8. Exemplos de indicadores de PSE medidos ao longo da vida. Fonte:Galobardes et AL (164)

Pode-se observar que a PSE nos diversos momentos da vida pode ser mensurada por uma série de indicadores. Galobardes e colaboradores encontraram, em revisão sistemática um total de 40 estudos (24 longitudinais, 11 caso-controle e 5 transversais) sobre PSE ao longo da vida e DCV. A ocupação do pai foi o indicador mais utilizado para medir a PSE na infância. No entanto, outras medidas foram utilizadas como: escolaridade dos pais, escolaridade, condições de moradia (ex: água corrente, tipo de banheiro, ventilação e limpeza), número de irmãos, família com somente um dos pais, status conjugal da mãe, ingestão inadequada de alimento, desemprego dos pais, problemas econômicos auto-referidos durante a infância, família sem automóvel próprio e mortalidade entre os irmãos ⁽¹⁶⁵⁾.

A tabela 2 apresenta exemplos de estudos que utilizam a abordagem do curso de vida, dando ênfase a forma como os indicadores que seguem os modelos de acumulação de riscos, mobilidade social e período sensível foram construídos. Pode-se observar a forte tendência de associação inversa entre os indicadores e os desfechos estudados.

Quadro 2. Alguns estudos que utilizam a abordagem do curso de vida, seus desfechos, indicadores de PSE e associações encontradas.

Estudo	Desenho/País	Desfecho	Indicadores de PSE utilizados	Associação
Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Roberts et al., 2010 (187)	Longitudinal/ EUA	Insuficiência cardíaca incidente	<u>PSE infância (10 anos)</u> : escore com informação sobre educação, ocupação e casa própria dos pais ou cuidadores (aquele com maior nível). Categorizado em baixo, médio e alto.	Sem associação (após ajuste para PSE adulto)
Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Carson et al., 2007 (170)	Longitudinal/ EUA	Aterosclerose sub-clínica: marcadores – <i>IMT (intima-media thickness) PAD (peripheral arterial disease)</i>	<u>PSE cumulativa</u> : escore (0 a 15) com informação sobre PSE na infância (residência própria/alugada, educação e ocupação do pai), vida adulta jovem (educação, ocupação e residência própria/alugada) e adulta (Educação, ocupação e residência própria/alugada).	Inversa
Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Lynch et al., 1997 (106)	Transversal (linha de base de coorte)/ Finlândia	Comportamentos em saúde (tabagismo, álcool, obesidade, atividade física e alimentação) e características psicossociais do adulto (depressão, esperança e “cynic hostility”)	<u>PSE na infância (10 anos)</u> : escore com informação sobre educação e ocupação e residência própria/alugada. Categorizado em alta, média e baixa.	Inversa
Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Harper et al., 2002 (172)	Transversal (linha de base de coorte)/ Finlândia	Cynical Hostility, hopelessness e sintomas depressivos.	<u>PSE Infância (10 anos)</u> : indicadores separados de educação e ocupação dos pais. Categorizados em ambos alta, pai alta/mãe baixa, pai baixa/mãe alta, e ambos baixa.	<u>Inversa</u> : Cynical Hostility e hopelessness. <u>Sem associação</u> : sintomas depressivos.
Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study Kaplan et al, 2001 (181)	Transversal (linha de base de coorte)/ Finlândia	Função cognitiva (testes neuropsicológicos)	<u>PSE infância</u> : ocupação e educação dos pais. Medida inicial combinando informação de ocupação e educação dos pais (36 categorias). Posteriormente foi colapsada em 4 categorias.	Direta
Alameda County Study Baltrus et al., 2005 (175)	Longitudinal/ EUA	Trajetória do peso corporal (negros e brancos)	<u>PSE infância</u> : ocupação ou educação do pai (quando a ocupação era missing). Dicotomizada em baixa e alta. <u>PSE cumulativa</u> : escore (0 a 8) com informação sobre a PSE na infância, início da vida adulta (escolaridade) e vida adulta (ocupação, renda familiar).	A associação de raça com ganho de peso corporal (entre mulheres) foi amplamente explicada pela PSE cumulativa.

Continuação do quadro 2. Alguns estudos que utilizam a abordagem do curso de vida, seus desfechos, indicadores de PSE e associações encontradas.

Estudo	Desenho/País	Desfecho	Indicadores de PSE utilizados	Associação
Alameda County Study Maty et al., 2010 (179)	Longitudinal/ EUA	Diabetes Mellitus (negros e brancos)	<u>PSE na infância</u> : ocupação ou educação do pai (quando a ocupação era missing). Dicotomizada em baixa e alta.	Inversa para ambas as raças/etnias
Pitt County Study James et al., 2006 (180)	Longitudinal/ EUA	Hipertensão arterial (negros).	<u>PSE ao longo da vida (trajetória de vida)</u> : combinação de informação da PSE da infância (até os 13 anos) (ocupação principal do principal responsável pela renda familiar, independente do gênero) e vida adulta (educação, ocupação, emprego atual (sim/não), casa própria). Foram criadas quatro categorias sem sobreposição (baixa infância /baixa adulto; baixa infância/ alta adulto;alta infância / baixa adulto e alta infância /alta adulto)	Inversa
Pitt County Study James et al., 2006 (177)	Longitudinal/ EUA	Obesidade (negros)	<u>PSE infância (até os 13 anos)</u> : ocupação principal do principal responsável pela renda familiar, independente do gênero (baixa e alta). <u>PSE ao longo da vida (trajetória de vida)</u> : combinação de informação da PSE da infância e vida adulta (educação, ocupação, emprego atual (sim/não), casa própria) (baixa e alta)). Foram criadas quatro categorias sem sobreposição (baixa infância /baixa adulto; baixa infância/ alta adulto; alta infância / baixa adulto e alta infância /alta adulto)	Inversa para PSE infância e PSE ao longo da vida.
Estudo Pró Saúde Chor et al., 2004 (176)	Transversal (linha de base de coorte)/ Brasil	Trajетória do peso corporal (negros e brancos)	<u>PSE infância</u> : educação dos pais, idade no primeiro emprego, situação econômica familiar percebida (12 anos).	A associação de raça com ganho de peso corporal (entre mulheres) foi parcialmente mediada pela PSE na infância.
British women's heart and health study Lawlor et al., 2005 (166)	Longitudinal/ Reino Unido	Doença arterial coronariana prevalente e incidente	<u>PSE infância</u> : Ocupação mais longa do pai, residência com banheiro e água quente, compartilhar banheiro com outra criança, acesso a automóvel, idade ao deixar a escola (variáveis analisadas separadamente) <u>PSE cumulativa</u> : escore (0 a 10) com informação sobre a PSE infância, e vida adulta (ocupação da participante e do cônjuge, residência própria, acesso a automóvel e pensão).	Inversa com medidas de PSE na infância e PSE cumulativa tanto para casos prevalentes quanto incidentes.

Continuação do quadro 2. Alguns estudos que utilizam a abordagem do curso de vida, seus desfechos, indicadores de PSE e associações encontradas.

Estudo	Desenho/País	Desfecho	Indicadores de PSE utilizados	Associação
Indivíduos nascidos entre 1944 e 1960 e vivos até pelo menos 1970 Lawlor et al., 2006 (158)	Longitudinal/ Suécia	Todas as causas de mortalidade que resultaram em pelo menos 600 mortes durante o período de seguimento.	<u>PSE infância</u> : ocupação principal do chefe de família. Dividida em manual (incluindo os desempregados) e não manual (incluindo os self-employed e estudantes)	Homens e mulheres <u>Inversa</u> : mortalidade geral, câncer de estômago, fígado e pulmão, diabetes, doença arterial coronariana, doenças do sistema respiratório e sistema digestivo. <u>Sem associação</u> : com câncer de cérebro, melanoma, de mama e leucemia. Somente homens <u>Inversa</u> : condições do sistema nervoso, cirrose alcoólica, quedas, intoxicações e homicídios.
The Boyd Orr Cohort Frankel et al., 1999 (167)	Longitudinal/ Inglaterra e Escócia	Mortalidade por DAC e AVC	<u>PSE infância</u> : ocupação principal do chefe de família (homem)	<u>Inversa</u> : AVC. <u>Sem associação</u> : DAC.
Indivíduos nascidos entre 1955 e 1965 e vivos até pelo menos 1990 Strand e Kunst, 2007 (188)	Longitudinal/ Noruega	Mortalidade por causas específicas	<u>PSE infância</u> : Educação dos pais (analisada separadamente), ocupação do pai e renda familiar <i>per capita</i> . (analisados separadamente)	Homens e Mulheres <u>Inversa</u> : mortalidade geral, mortalidade por DCV. <u>Sem associação</u> : AVC (após ajuste para PSE adulto), câncer de pulmão e de mama. Somente mulheres <u>Direta</u> : suicídio
The Aberdeen Children of the 1950s Study Lawlor et al., 2005 (171)	Longitudinal/ Escócia	Fatores de risco para DCV: tabagismo, consumo de álcool e sobrepeso.	<u>PSE ao nascimento</u> : ocupação do pai	<u>Inversa</u>
The 1958 British birth cohort Tabassum et al., 2008 (189)	Longitudinal/ Reino Unido	Marcadores hemostáticos e inflamatórios: fibrinogen, C-reactive protein, von Willebrand factor antigen, e tissue plasminogen activator Antigen.	<u>PSE infância</u> : ocupação do pai ao nascimento, se missing ocupação aos 7 anos. <u>PSE cumulativa</u> : escore com informação sobre ocupação ao nascimento, aos 23 anos e aos 42 anos	<u>PSE cumulativa</u> : inversa com fibrinogen e C-reactive protein <u>PSE infância</u> : inversa com demais marcadores

Continuação do quadro 2. Alguns estudos que utilizam a abordagem do curso de vida, seus desfechos, indicadores de PSE e associações encontradas.

Estudo	Desenho/País	Desfecho	Indicadores de PSE utilizados	Associação
The Framingham Offspring Study Loucks et al., 2010 (183)	Longitudinal/ EUA	Marcadores inflamatórios: CRP, IL-6, ICAM-1, P-selectin, TNFR2, Lp- PLA2 activity, MCP-1 e fibrinogen	<u>PSE cumulativo</u> : escore com informação sobre educação do pai, educação e ocupação do participante. <u>Mobilidade social</u> : educação do pai e ocupação do participante <u>Período sensível</u> : variáveis analisadas separadamente	<u>PSE cumulativa</u> : inversa com quase todos os marcadores inflamatórios (CRP, IL-6, ICAM-1, TNFR2, P-selectin, MCP-1 and fibrinogen) <u>Educação do pai</u> : inversa com CRP, ICAM-1, TNFR2, Lp-PLA2 activity
The Framingham Offspring Study Loucks et al., 2009 (190)	Longitudinal/ EUA	DAC incidente:	<u>PSE cumulativo</u> : escore com informação sobre educação do pai, educação e ocupação do participante. <u>Mobilidade social</u> : educação do pai e ocupação do participante <u>Período sensível</u> : variáveis analisadas separadamente	Inversa com PSE cumulativo.
Amostra da população espanhola com mais de 60 anos Regidor et al., 2004 (191)	Transversal/ Espanha	Fatores de risco DCV: HAS, obesidade, diabetes tabagismo, consumo de álcool e atividade física.	<u>PSE infância</u> : ocupação do pai	Homens <u>Inversa</u> : HAS, tabagismo e consumo de álcool Mulheres <u>Sem associação</u> : obesidade, diabetes e atividade física, (após ajuste por PSE no adulto).
Filhos de mães alocadas no The collaborative perinatal project Gilman et al., 2002 (174)	Longitudinal/ EUA	Diagnóstico de depressão	<u>PSE infância</u> : ocupação dos pais ao nascimento e aos 7 anos	Inversa
GLOBE study De Kok et al., 2008 (169)	Longitudinal/ Holanda	Incidência de câncer de mama, pulmão, cólon/recto e próstata.	<u>PSE infância (12 anos)</u> : ocupação do pai.	Direta: câncer cólon/recto, Sem associação: com câncer (total), pulmão, mama e próstata.

4 JUSTIFICATIVA

Apesar dos MU praticamente não estarem associados à mortalidade, são as neoplasias benignas mais comuns do sistema reprodutor feminino e podem ocasionar número significativo de problemas ginecológicos, afetando a qualidade de vida de mulheres em idade reprodutiva^(6, 8). Como resultado, constituem a principal causa de histerectomia em estudos realizados nos EUA⁽¹⁹²⁾, Austrália⁽¹⁹³⁾, Itália⁽¹⁹⁴⁾ e Brasil⁽³⁷⁾.

As mulheres negras são as mais acometidas pelos MU e suas complicações. Conseqüentemente, realizam mais freqüentemente histerectomias que mulheres de outros grupos raciais^(7, 64, 66, 69, 102, 195, 196). No entanto, as causas da desigualdade racial na ocorrência dos MU permanecem desconhecidas e possíveis mecanismos são pouco explorados na literatura. Nenhum fator associado à raça e ao tumor parece explicar sozinho, ou mesmo em conjunto com outros fatores, as medidas de efeito encontradas pelos estudos, assim hipóteses alternativas para elucidar o maior impacto dos MU entre mulheres negras são necessárias^(7, 64, 66).

Até o momento, o efeito da PSE na ocorrência dos MU tem recebido atenção limitada. Como mulheres negras encontram-se desproporcionalmente em desvantagem na hierarquia social é plausível que as diferenças raciais possam ser explicadas, ao menos em parte, por desigualdades sócio-econômicas. Neste sentido, a exploração empírica de modelos teóricos desenvolvidos no campo temático da epidemiologia do curso de vida poderia auxiliar no entendimento das desigualdades raciais dos MU, visto que a influência da PSE à saúde pode variar de acordo com os períodos da vida em que os indivíduos estiveram expostos a suas vantagens ou desvantagem^(143, 144, 190).

Assim, sob a perspectiva do curso de vida, os MU poderiam ser o resultado de: (1) exposições à fatores de risco ocorridos em períodos da vida específicos, acarretando efeito em longo prazo sobre estruturas ou funções uterinas, e (2) efeito cumulativo de fatores de risco, independentes ou não, ocorridos ao longo da vida.

Aliado a este fato, sabe-se que os MU, assim como outros tumores e as DCV, possuem amplo período de latência, dessa forma, embora sua maior incidência ocorra entre os 40 e 50 anos, o início do seu desenvolvimento pode se dar em

décadas anteriores. Assim, estudos que pretendam avaliar fatores de risco devem considerar exposições ocorridas no passado - em períodos que antecedam sua ocorrência.

Assim, apesar dos MU serem decorrentes da desregulação de hormônios ovarianos, seu desenvolvimento pode ser influenciado por exposições ocorridas ainda na infância. A idade da menarca e o peso corporal ao longo da vida adulta - fatores associados ao MU - podem ser influenciados por experiências ocorridas na vida intra-uterina e infância ^(153, 154) e esses, por sua vez, pela PSE nesses períodos da vida. O início da vida reprodutiva também pode ser considerado um período sensível para a ocorrência dos MU, devido ao estabelecimento de hábitos da vida sexual que se reproduzirão ao longo da vida adulta. De fato, estudo recente demonstrou que o abuso físico e sexual na infância ou adolescência esteve associado com o aumento no risco de MU detectados clinicamente entre mulheres na pré-menopausa. Além disso, a gravidade e duração do abuso foram associadas ao tumor em um padrão dose-resposta. O apoio emocional por parte dos pais modificou o impacto do abuso sobre o risco de MU ^(197, 198). Assim, o surgimento precoce do tumor entre mulheres negras pode indicar que exposições no início da vida adulta ou mesmo anteriormente possam ser importante na investigação das desigualdades raciais dos MU ⁽⁷⁾.

Apesar do exposto, não foram encontrados até o momento estudos sobre desigualdades raciais dos MU que utilizassem essa abordagem. Neste sentido, o Brasil apresenta características que podem auxiliar na condução de estudos que considerem a perspectiva da epidemiologia do curso de vida: é o país com maior contingente de população negra fora do continente africano e ainda possui ampla variabilidade sócio-econômica e cultural, possibilitando número significativo de participantes em todas as categorias raciais e de PSE (problema destacado em muitos estudos sobre MU).

Por outro lado, diferentemente dos EUA, a classificação racial brasileira é baseada em características fenotípicas como cor da pele e não em ancestralidade, o que resulta na inserção da categoria intermediária “parda” entre as categorias “branca” e “preta”. Assim, como até o momento as informações sobre MU foram baseadas em estudos que analisaram a variável raça de forma dicotômica

(branca/não branca) essa nova perspectiva pode ampliar o entendimento da relação raça/MU. Dessa forma, acredita-se que a população brasileira feminina apresente condições específicas de relevância para o entendimento e redução das desigualdades raciais em saúde ^(110, 114).

Em outra direção, devido às características dos MU (crescimento lento e longo período de latência) existe a dificuldade de se estudar os tumores longitudinalmente, o que constrange parte considerável dos estudos epidemiológicos a um delineamento transversal. No entanto, a decisão de se utilizar este delineamento nas análises dos MU pode gerar problemas conceituais e metodológicos. Um dos possíveis problemas está relacionado com a utilização, nas análises, da idade coletada transversalmente (posteriormente a ocorrência dos MU) com marcadora da idade na ocorrência dos tumores. Isto porque, apesar do delineamento transversal, estes estudos pretendem resgatar a história de seguimento de uma população sob risco de desenvolver os MU. Assim, a distribuição das idades coletadas no momento do estudo entre os grupos de exposição pode não representar as distribuições durante o aparecimento dos tumores. Neste sentido, resultados de análises empíricas relacionadas a estas questões envolvendo os MU também podem fornecer subsídios para um debate metodológico com repercussão não só para os tumores como também para eventos em saúde que possuam características semelhantes.

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivo geral

Avaliar o papel da posição sócio-econômica ao longo da vida nas desigualdades raciais na ocorrência de miomas uterinos.

5.2 Objetivos específicos

Descrever a ocorrência de miomas uterinos auto-relatados segundo categorias sócio-demográficas e sócio-econômicas.

Avaliar o papel da posição sócio-econômica ao longo da vida como interveniente da relação entre cor/raça e a ocorrência de miomas uterino auto-relatados utilizando os modelos teóricos de acumulação de riscos e período sensível no curso de vida.

Comparar medidas de associação de interesse em análises que considerem, alternativamente: (1) idade das participantes no momento da coleta de dados ou a (2) idade ao diagnóstico dos miomas uterinos.

6 MÉTODOS

Nesta seção serão apresentadas informações sobre os métodos utilizados no Estudo Pró-Saúde, a população de estudo e variáveis utilizadas nesta pesquisa. As análises de dados serão apresentadas nas seções de resultados de cada artigo, pois houve variação do método utilizado de acordo com o objetivo específico de cada análise.

6.1 Fonte dos dados

Os dados utilizados nesta tese são provenientes do Estudo Pró-Saúde (EPS). O EPS é um estudo longitudinal realizado com trabalhadores técnico-administrativos de universidade localizada no Rio de Janeiro. Tem como foco temático principal os determinantes sociais da saúde e de comportamentos em saúde⁽¹⁾.

A população elegível para o EPS foi constituída por 4.483 funcionários, dos quais 2466 (55%) eram mulheres (população elegível para esta tese). Destas, 1819 participaram das duas etapas da linha de base realizadas em 1999 e 2001 (73,8% das elegíveis).

A coleta de dados foi realizada por meio de questionários auto-preenchíveis aplicados no local de trabalho por pesquisadores de campo treinados e com o auxílio de supervisores. Foram incluídas questões referentes a condições sócio-econômicas, gênero, cor/raça, mobilidade geográfica e social, experiência de discriminação, estresse no trabalho, padrões de rede e apoio social, além de aspectos da saúde da mulher, morbidades, acidentes do trabalho, transtornos mentais comuns e de comportamentos relacionados à saúde (atividade física, padrões de dieta e tabagismo, utilização de procedimentos, serviços e medicamentos). Além da aplicação dos questionários, foram aferidos peso, estatura, circunferência abdominal e pressão arterial por equipe treinada com base em métodos padronizados e com periódico controle de qualidade ⁽¹⁾.

6.1.1 Pré-testes

Foram realizados pré-testes com os instrumentos utilizados nas duas etapas da linha de base com o objetivo de avaliar a clareza das perguntas, resistência ou dificuldades em determinadas questões, suficiência de respostas, além de adequação da seqüência e transição dos blocos temáticos. Também foram testados aspectos de processamento como a adequação da tela de entrada de dados, procedimentos de dupla entrada independente e correção de erro de digitação. Participaram dos pré-testes, sempre que possível, voluntários com características semelhantes às da população-alvo do estudo ⁽¹⁾.

6.1.2 Estudos pilotos

Os estudos pilotos realizados nas duas etapas da linha de base tiveram como população alvo trabalhadores não pertencentes ao quadro efetivo da universidade, mas que realizavam atividades semelhantes. Além de simular todas as etapas da coleta de dados da linha de base, visaram também analisar a confiabilidade dos instrumentos, com a repetição da aplicação de questionários idênticos em intervalo de duas semanas (teste-reteste) ⁽¹⁾.

6.2 **População de estudo**

A população deste estudo foi composta por trabalhadoras técnico-administrativas participantes da linha de base do EPS. O numero de participantes analisadas variou de acordo com os objetivos específicos. Comum a todas as análises foi a exclusão de 87 trabalhadoras que não possuíam informação sobre o diagnóstico médico de MU. O número final de participantes em cada análise é apresentado no corpo dos artigos, na seção de resultados.

6.3 Variáveis do estudo

6.3.1 Desfechos

As informações sobre os MU foram referidas pelas participantes no questionário de 1999. O diagnóstico médico de MU foi avaliado por intermédio da questão: "*Alguma vez um médico lhe informou que você tinha mioma uterino, um tumor benigno no útero*"? A confiabilidade teste-reteste da questão foi avaliada em amostra estratificada (idade e escolaridade) de 98 mulheres não elegíveis para o EPS (trabalhadoras da mesma universidade sob contrato administrativo) no intervalo de duas semanas e foi considerada excelente ($kappa = 0,94$ - IC95%: 0,86;1,00).

Também foram referidas pelas participantes informações sobre a idade ao diagnóstico dos MU, os sintomas prévios e sobre a realização de histerectomia devido aos MU. Com base nestas informações foram elaboradas três definições de caso, exploradas em separado como desfechos de interesse, sendo o segundo e o terceiro subconjuntos do primeiro:

- 1º - Caso de diagnóstico médico auto-relatado de mioma uterino;
- 2º - Caso de diagnóstico médico auto-relatado de mioma uterino, com sintomas prévios ao diagnóstico;
- 3º - Caso de diagnóstico médico auto-relatado de mioma uterino, com realização de histerectomia.

6.3.2 Variáveis de Exposição

6.3.2.1 Variáveis sócio-demográficas

-Cor/raça (utilizada nos artigos 1, 2 e 3): também em 1999 foram coletadas informações sobre a cor/raça das participantes através da questão aberta ("*Em sua opinião, qual é a sua cor ou raça*"?). Foram registrados 41 termos distintos para a identificação da cor/raça dos participantes (incluindo homens). Após dois agrupamentos, esses termos foram categorizados em cor/raça: branca, parda

(exemplo: parda, morena, mulata, mestiça, cabocla), preta (exemplo: negra, preta, africana, escura) e amarela⁽¹²²⁾.

- Renda per capita familiar (Artigo 1): variável construída pela divisão da renda total dos que contribuem com as despesas da residência pelo número de moradores; foi categorizada em: menos de três salários mínimos (SM), três a seis SM e mais de seis SM, sendo o SM na época de R\$136,00.

6.3.2.2 Variáveis marcadoras de PSE ao longo da vida (Artigo 2)

Como os MU são tumores de crescimento lento, apesar da maior incidência ocorrer entre mulheres de 40 a 50 anos, o início do seu desenvolvimento pode se dar em décadas anteriores^(6, 8). Por conta disto, optou-se por utilizar marcadores de PSE da infância e início da vida adulta - períodos que antecedem a ocorrência dos tumores.

6.3.2.2.1 PSE na Infância

- Escolaridade dos pais (Artigo 2): as escolaridades dos pais foram avaliadas de modo separado. Pais que não frequentaram a escola ou possuíam 1º grau incompleto foram classificados em: até 1º grau incompleto. Pais com 1º grau completo ou 2º grau incompleto foram agrupados na categoria: 1º grau completo. Aqueles com 2º grau completo, 3º incompleto e 3º completo foram agrupados na categoria 2º grau completo ou mais.

6.3.2.2.2 PSE no início da vida adulta

- Escolaridade (Artigos 1, 2 e 3): respondentes com 1º grau incompleto, completo ou 2º grau incompleto foram agrupadas na categoria: até 1º grau completo. Aqueles com 2º grau completo ou 3º grau incompleto foram agrupadas na categoria: 2º grau completo e as que possuíam 3º grau completo ou pós-graduação foram agrupadas na categoria universitário completo.

6.3.2.2.3 PSE ao longo da vida

- PSE acumulada (Artigo 2): foram criados escores (0 a 2) baseados nas escolaridades das participantes e de seus pais (escores separados para pai e mãe). A variável foi criada a partir da soma dos escores, comportando valores de 0 a 4 (maior desvantagem). Construção similar de escala foi utilizada previamente em estudos sobre PSE ao longo da vida e desfechos em saúde^(175, 190, 199). O escore foi categorizado em “alta” (0-1), “média” (2) e “baixa” (3-4) para as análises bivariadas, porém foi ajustado como variável ordinal nos modelos multivariados.
- Mobilidade social: as variáveis “escolaridade” da participante e “escolaridade dos pais” foram dicotomizadas. No entanto, considerando-se a importância diferencial dos graus de escolaridade para as diversas coortes de nascimento, a categoria baixa compreendeu até 2º grau incompleto (participantes) e até 1º grau incompleto (pais), enquanto a categoria alta foi composta por participantes com 2º grau completo ou mais e pais com 1º grau completo ou mais de escolaridade. Após a dicotomização, foram construídas duas variáveis marcadoras de “mobilidade social” com as seguintes categorias: pai alta/participante alta, pai alta/ participante baixa, pai baixa/ participante alta, pai baixa/ participante baixa (mobilidade pai/participante) e mãe alta/participante alta, mãe alta/ participante baixa, mãe baixa/ participante alta, mãe baixa/ participante baixa (mobilidade mãe/participante).

6.3.2.3 Variáveis associadas à vida reprodutiva

- Idade da menarca (Artigos 1, 2 e 3): variável discreta categorizada em menos de 12 anos, 12 a 14 anos e mais de 14 anos.
- Número de filhos (Artigos 1, 2 e 3): variável discreta categorizada em nenhum, um, dois ou mais (Artigos 1 e 3) e nenhum, um, dois, três ou mais (Artigo 2).
- Utilização de contraceptivo oral (Artigos 1, 2 e 3): variável categórica (utiliza atualmente, já utilizou e nunca utilizou).

6.3.2.4 Variáveis marcadoras de acesso e utilização de serviços de saúde

- Realização de teste Papanicolaou (Artigos 1, 2 e 3): variável original com três categorias, dicotomizada em: nunca realizou/há mais de três anos e há menos de três anos.
- Realização de exame de mama (ginecologista) (Artigos 1 e 2): variável original com três categorias, dicotomizada em: nunca realizou/há mais de três anos e há menos de três anos.
- Plano de saúde (Artigos 1 e 2): variável original com três categorias, dicotomizada em: sim e não.

7. RESULTADOS

7.1. ARTIGO 1 - Prevalência de diagnóstico médico de miomas uterinos auto-relatado, em população brasileira: Estudo Pró-Saúde.

Resumo

Introdução: os miomas uterinos (MU) são considerados os tumores mais comuns do sistema reprodutor feminino. Apesar de serem raramente associados ao aumento no risco de tumores malignos uterinos ou à mortalidade, têm impacto significativo na morbidade ginecológica e obstétrica de mulheres em idade reprodutiva. No Brasil, são praticamente inexistentes os dados epidemiológicos sobre os MU. **Objetivo:** estimar as prevalências de história auto-relatada de MU em população brasileira segundo características sócio-demográficas, de vida reprodutiva e de acesso a serviços de saúde. **Métodos:** foram analisados dados transversais coletados na linha de base do estudo longitudinal Pró-Saúde sobre a história auto-relatada de diagnóstico médico de MU e de casos que realizaram histerectomia pelo tumor, além de características sócio-demográficas, da vida reprodutiva e de acesso a serviços de saúde. As prevalências e respectivos intervalos de 95% de confiança (IC 95%) foram estimados segundo estratos de idade (menos de 45 e 45 anos ou mais). **Resultados:** a prevalência de diagnóstico médico de MU na população foi de 23,3% (IC 95% - 21,3; 25,2); a de MU com sintomas prévios ao diagnóstico, de 13,3% (IC95% - 11,7; 15,0) e a de histerectomia pelo tumor, de 8,4% (IC95% - 7,5; 10,3). Observaram-se padrões distintos das prevalências segundo os estratos etários considerados. Entre as mais jovens foram encontradas maiores prevalências em participantes de cor/raça preta, que já utilizaram, ou nunca utilizaram contraceptivo oral, com desvantagens nas variáveis sócio-econômicas e com maior número de filhos (somente quando analisados histerectomia e MU com sintomas prévios ao diagnóstico como desfechos). Entre as mulheres com 45 anos ou mais de idade foram encontradas maiores prevalências entre participantes com melhor acesso a serviços de saúde (para diagnóstico médico de MU e histerectomia por MU como desfechos) e com menor número de filhos (somente para diagnóstico médico de MU como desfecho). **Conclusão:** Os MU constituem problema relevante na população

estudada. Os resultados sugerem prevalências e gradientes étnico-raciais e demográficos similares aos observados nos EUA.

Introdução

Os miomas uterinos (MU) são neoplasias benignas monoclonais, de crescimento lento, que se desenvolvem em diversas localizações do útero^(1, 2). São considerados os tumores mais comuns do sistema reprodutor feminino⁽³⁾. Estudos internacionais têm sugerido que 70% a 80% das mulheres entre 40 e 50 anos possuem MU; entretanto, mais de 45% entre essas não chegam a ser diagnosticadas, e não necessitam tratamento, por não apresentarem sintomas⁽⁴⁻⁶⁾.

Apesar dos MU serem raramente associados ao aumento no risco de tumores malignos uterinos ou à mortalidade^(2, 3, 7), têm impacto significativo na qualidade de vida de mulheres em idade reprodutiva⁽⁸⁾. Dependendo de sua posição anatômica, quantidade e tamanho, podem ocasionar sangramento uterino excessivo, e/ou período menstrual prolongado^(3, 9-11); sensação de pressão pélvica, aumento do volume abdominal^(3, 10, 12, 13); dor durante relação sexual^(3, 14) e incontinência urinária^(3, 15, 16). Os MU podem ter ainda impacto desfavorável na função reprodutiva, associando-se à infertilidade e a desfechos gestacionais adversos, como abortos espontâneos, anomalias fetais, partos prematuros e aumento na indicação de cesarianas^(3, 10, 17-22). Também são associados à diminuição do peso ao nascer e menores índices de Apgar de recém-nascidos⁽¹⁷⁾.

Os dados epidemiológicos sobre MU são provenientes, em maioria, de estudos norte-americanos. Neles foram destacadas maiores freqüências dos tumores entre mulheres classificadas como negras^(4, 23-25) e entre aquelas expostas a fatores associados ao aumento de hormônios ovarianos (estrogênio e progesterona) como as que realizam terapia hormonal⁽²⁶⁾, ingerem maiores quantidades de carnes vermelhas e embutidos⁽²⁷⁾, com idade entre 40 e 50 anos^(4, 28), menarca precoce⁽²⁹⁻³²⁾, IMC^(30, 33-36) e percentual de gordura⁽³⁷⁾ elevados e aumento de peso na idade adulta^(33, 34, 38). Por outro lado, foram encontradas menores freqüências dos tumores entre mulheres que praticam atividade física⁽³⁹⁾, são fumantes^(30, 33, 40, 41), que possuem maior número de filhos^(29-31, 36, 42), menopausadas⁽³⁶⁾ e que ingerem maiores quantidades de frutas, vegetais e peixes^(27, 35).

Enquanto os estudos norte americanos apresentam prevalências de até 80%, dependendo das características dos subgrupos estudados, pesquisas europeias têm apresentado freqüências significativamente menores dos tumores⁽⁴³⁾. Na Alemanha, 10,7% das participantes de estudo realizado com 10.241 mulheres abaixo de 65 anos relataram ter recebido diagnóstico de “tumores benignos no útero”^(43, 44). Na Itália, a incidência encontrada de MU, detectados por ultra-sonografia, foi de 21,4% em estudo realizado com 341 mulheres entre 30 e 60 anos⁽⁴⁵⁾. Na Suécia esses tumores foram diagnosticados, também com a utilização de ultra-som, em 3,3% das mulheres entre 25 e 32 anos e em 7,8% das mulheres entre 33 e 40 anos de idade, em amostra aleatória de 335 mulheres⁽⁴⁶⁾.

Como muitos casos de MU são assintomáticos os métodos utilizados para estimar a freqüência dos tumores podem influenciar os resultados⁽⁵⁾. Desta forma, estudos baseados no diagnóstico prévio de MU podem gerar prevalências subestimadas, pois provavelmente casos assintomáticos entre participantes sem historia de diagnóstico, passarão despercebidos, principalmente se as participantes não tiverem acesso adequado a serviços de saúde⁽⁵⁾. Por outro lado, a probabilidade é reduzida nos estudos que utilizam exames de ultra-som. Apesar dessas implicações metodológicas, os resultados sugerem que os tumores podem ser menos comuns em países europeus⁽⁴³⁾.

No Brasil, são praticamente inexistentes os dados epidemiológicos sobre os MU. O único estudo publicado apontou para gradientes étnico-raciais similares aos observados nos EUA. Neste estudo, realizado com população de baixa renda atendida em um posto de saúde em São Paulo, Souza relatou ocorrência de MU em 23% das mulheres brancas e em 42% entre negras. A ocorrência de histerectomia por MU também variou entre os grupos, sendo 4% entre brancas e 16% entre negras⁽⁴⁷⁾. Em contraste com essa escassez de evidências, há crescente espaço para reflexões e intervenções políticas e sociais voltadas para as mulheres em geral e também para a população negra brasileira^(48, 49). Políticas governamentais têm buscado - principalmente na última década - *“ampliar, qualificar e humanizar a atenção integral à saúde da mulher no Sistema Único de Saúde [...] com o objetivo de reduzir a morbidade e mortalidade feminina [...] considerando as especificidades étnico-raciais”*⁽⁴⁹⁾. Neste sentido, atenção especial tem sido dada a doenças e condições mais freqüentes na população negra, entre elas os MU⁽⁴⁸⁾.

Assim, com o intuito de contribuir para o conhecimento sobre a epidemiologia dos MU, o presente estudo teve por objetivo estimar a prevalência de (1) caso de diagnóstico médico auto-relatado de MU, (2) caso de diagnóstico médico auto-relatado de MU, com sintomas prévios ao diagnóstico e (3) caso de diagnóstico médico auto-relatado de MU, com realização de histerectomia em população brasileira participante do Estudo Pró-Saúde. Foram identificadas também as prevalências destes três eventos em diferentes subgrupos populacionais de acordo com características sócio-demográficas, da vida reprodutiva e de acesso a serviços de saúde.

Métodos

O Estudo Pró-Saúde

O Estudo Pró-Saúde (EPS) é um estudo longitudinal realizado com trabalhadores técnico-administrativos de universidade localizada na cidade do Rio de Janeiro. Tem como foco temático principal os determinantes sociais da saúde e de comportamentos em saúde⁽⁵⁰⁾.

População de estudo

Para as análises deste artigo foram utilizados dados transversais referentes à população feminina participante das duas etapas da linha de base do EPS, realizadas em 1999 e 2001. A população elegível do EPS foi constituída por 2466 funcionárias, destas 1819 participaram da linha de base do estudo (73,8% das elegíveis). Neste artigo foram excluídas as participantes que não possuíam informações sobre o diagnóstico médico de MU (n=86), totalizando 1733 participantes.

Variáveis

Questionários auto-preenchíveis foram aplicados no local de trabalho por pesquisadores de campo treinados e com o auxílio de supervisores. Incluíram questões referentes a condições sócio-econômicas, gênero, cor/raça, mobilidade geográfica e social, experiência de discriminação, estresse no trabalho, padrões de rede e apoio social, além de aspectos da saúde da mulher, morbidades, acidentes

do trabalho, transtornos mentais comuns e de comportamentos relacionados à saúde. Métodos para melhorar a qualidade das informações como: estudos pilotos, validação de escalas e testes de confiabilidades foram realizados⁽⁵⁰⁾.

Desfecho

As informações sobre os MU foram referidas pelas participantes no questionário de 1999. O diagnóstico médico de MU foi avaliado por intermédio da questão: "*Alguma vez um médico lhe informou que você tinha mioma uterino, um tumor benigno no útero*"? A confiabilidade teste-reteste da questão foi avaliada em amostra estratificada (idade e escolaridade) de 98 mulheres não elegíveis para o EPS (trabalhadoras da mesma universidade sob contrato administrativo) no intervalo de duas semanas e foi considerada excelente ($kappa = 0,94$ - IC95%: 0,86;1,00).

Também foram referidas pelas participantes informações sobre a idade ao diagnóstico dos MU, os sintomas prévios e sobre a realização de histerectomia em decorrência dos MU. Com base nestas informações foram elaboradas três definições de caso, exploradas em separado como desfechos de interesse, sendo o segundo e o terceiro subconjuntos do primeiro: (1) caso de diagnóstico médico auto-relatado de MU, (2) caso de diagnóstico médico auto-relatado de MU, com sintomas prévios ao diagnóstico e (3) caso de diagnóstico médico auto-relatado de MU, com realização de histerectomia.

Variáveis sócio-econômicas e demográficas

-Idade: variável discreta categorizada em (1) menos que 35 anos, 35 a 44, 45 a 54, mais de 54 anos e em (2) menos de 45 anos, 45 anos ou mais.

-Cor/raça: também em 1999 foram coletadas informações sobre a cor/raça das participantes através da questão aberta ("*Em sua opinião, qual é a sua cor ou raça*"?). Foram registrados 41 termos distintos para a identificação da cor/raça dos participantes (incluindo homens). Após dois agrupamentos, esses termos foram categorizados em cor/raça: branca, parda (exemplo: parda, morena, mulata, mestiça, cabocla), preta (exemplo: negra, preta, africana, escura) e amarela⁽⁵¹⁾. Para as análises deste artigo, a categoria amarela foi excluída devido ao pequeno número de participantes (n= 8 - 0,5%).

- Escolaridade: variável original com sete categorias, agrupadas em até 1º grau completo, 2º grau completo e universitário completo
- Renda *per capita* familiar: variável construída pela divisão da renda total dos que contribuem com as despesas da residência pelo número de moradores. Categorizada em menos de três salários mínimos (SM), três a seis SM e mais de seis SM - sendo o SM na época de R\$136,00.

Variáveis associadas à vida reprodutiva

- Idade da menarca: variável discreta categorizada em menos de 12 anos, 12 a 14 anos e mais de 14 anos.
- Número de filhos: variável discreta categorizada em nenhum, um, dois, três ou mais.
- Utilização de contraceptivo oral (CO): variável categórica (utiliza atualmente, já utilizou, nunca utilizou).

Variáveis marcadoras de acesso e utilização de serviços de saúde

- Realização de teste Papanicolaou: variável original com três categorias, dicotomizada em nunca realizou/ realizou há mais de três anos, realizou há menos de três anos.
- Realização de exame de mama (ginecologista): variável original com três categorias, dicotomizada em nunca realizou/ realizou há mais de três anos, realizou há menos de três anos.
- Plano de saúde: variável original com três categorias, dicotomizada em sim e não.

Análises estatísticas

Foram estimadas prevalências com intervalo de 95% de confiança (IC 95%) de diagnóstico médico auto-relatado de MU, dos casos com sintomas prévios ao diagnóstico e de histerectomia por MU em toda a população e nos vários subgrupos determinados pelas características sócio-demográficas, de vida reprodutiva e de acesso a serviços de saúde. As prevalências também foram estratificadas segundo faixas etárias (menos de 45 e 45 anos ou mais). O ponto de corte adotado foi definido após verificação da modificação do padrão das prevalências próximo aos 45

anos na população estudada. Para avaliação da heterogeneidade das proporções nos subgrupos, utilizou-se o teste qui-quadrado de *Pearson*. Foram aceitos como estatisticamente significantes os testes com o *p-valor* <0,05.

A entrada dos dados e checagem de consistências foram realizadas com a utilização do pacote Epi-Info. As análises estatísticas foram realizadas no programa estatístico R versão 2.6.2. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Resultados

Dentre as 1733 participantes do estudo, a maioria apresentou idade inferior a 45 anos, avaliou sua cor/raça como branca, relatou possuir plano de saúde, ter realizado há menos de três anos o teste Papanicolaou e o exame de mama, possuir idade da menarca entre 12 e 14 anos e já ter utilizado CO. Pouco menos da metade informou possuir grau de escolaridade universitário completo e 37,3% renda per capita familiar acima de seis SM. Quanto ao número de filhos, somente 14,9% informaram ter três filhos ou mais (Tabela 1).

TABELA 1

A prevalência de diagnóstico médico de MU encontrada na população foi de 23,3% (IC95% - 21,3; 25,3), a de MU com sintomas prévios ao diagnóstico de 13,3% (IC95% - 11,7; 15,0) e a de histerectomia pelo tumor de 8,4% (IC95% - 7,5; 10,3) (dados não apresentados). A figura 1 apresenta as prevalências dos três desfechos segundo faixas etárias. Observa-se o aumento das prevalências com o aumento da idade até os 45 anos, ocorrendo posterior estabilização (Figura 1).

FIGURA 1

A tabela 2 apresenta as prevalências dos três desfechos entre os subgrupos estudados. Para o diagnóstico médico de MU, além do aumento da prevalência com o aumento da idade também foram encontradas maiores prevalências entre mulheres de cor/raça preta, com até 1º grau completo, que realizaram exame de mama há menos de três anos, com maior número de filhos e entre as mulheres que

nunca utilizaram CO, ou já utilizaram no passado (comparadas as que utilizam atualmente).

O padrão de distribuição das prevalências nos subgrupos foi semelhante para os MU com sintomas prévios ao diagnóstico e também para a histerectomia por MU, sendo que para ambos os desfechos, maiores prevalência também foram encontradas entre mulheres com menos de três SM e que não possuíam plano de saúde. Para estes desfechos as diferenças não foram significativas entre as que realizaram o exame de mama há menos ou há mais de três anos (Tabela 2).

TABELA 2

Na tabela 3 são apresentadas as prevalências nos subgrupos, estratificadas por idade, para os três desfechos. Considerando-se as duas faixas etárias, os padrões encontrados foram diferentes. Mulheres de cor/raça preta e com até 1º grau completo apresentaram prevalências de diagnóstico médico de MU significativamente maiores somente no estrato com menos de 45 anos. Por outro lado, mulheres com 45 anos ou mais, que realizaram o teste Papanicolaou e exame de mama há menos de três anos apresentaram as maiores prevalências. As demais variáveis não apresentaram diferenças significativas nos dois grupos etários (Tabela 3).

As estratificações das prevalências por idade também apresentaram padrões diferentes para os MU com sintomas prévios ao diagnóstico. A cor/raça preta, a baixa escolaridade (até 1º grau completo), a renda menor que três SM e o maior número de filhos foram associados positivamente com o diagnóstico de MU entre as mulheres com menos de 45 anos. Para as mais velhas (45 anos ou mais de idade) não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas variáveis estudadas (Tabela 3).

Para histerectomia por MU, as categorias das mesmas variáveis estiveram associadas às maiores prevalências entre o grupo de mulheres com menos de 45 anos, com exceção da escolaridade. Por outro lado, a realização de exame de mama há menos de três anos apresentou associação com aumento de prevalência no grupo de mulheres com 45 anos ou mais de idade. Não foram observadas

diferenças estatisticamente significativas entre as demais variáveis estudadas (Tabela 3).

TABELA 3

Discussão

As prevalências de MU relatadas na literatura internacional apresentam ampla variação: desde 3,3% em estudo sueco ⁽⁴⁶⁾ até 80% em estudo com população norte-americana⁽⁴⁾, dependendo da estratégia de captação dos casos dos tumores, da origem geográfica e da faixa etária da população analisada⁽⁴³⁾. As prevalências estimadas no presente estudo situam-se em posição intermediária, mais próximas às estimativas norte-americanas, devendo-se considerar que os casos de MU foram relatados pelas participantes, e, portanto, sujeitos à subestimação devido à existência de casos assintomáticos.

Sob o aspecto metodológico, a utilização da informação auto-relatada dos tumores pode ser citada como uma das limitações deste estudo, tendo em vista a possibilidade de erro de classificação. No entanto, algumas estratégias foram utilizadas para diminuí-la. A primeira, ainda que indireta, foi a avaliação da confiabilidade da questão sobre diagnóstico de MU, o que indicou padrão excelente. A segunda foi a exploração de três desfechos, que além de possibilitarem a avaliação da gravidade dos MU, testaram diferentes graus de sensibilidade para a da informação sobre os tumores (e os resultados se comportaram conforme o esperado). A terceira foi a utilização de variáveis marcadoras de acesso a serviços de saúde nas análises. Neste sentido, grande parte da população do estudo apresentou condições razoáveis de possuir o diagnóstico dos tumores mesmo que não apresentasse os sintomas, pois a maioria relatou possuir plano de saúde e ter realizado teste Papanicolaou e exame de mama há menos de três anos.

Assim como nos demais estudos, as prevalências aumentaram com a idade, sendo as maiores proporções encontradas na faixa etária entre 45 e 54 anos para o diagnóstico de MU e acima de 54 para os casos de MU com sintomas prévios ao diagnóstico e para a histerectomia pelo tumor. Estudos epidemiológicos têm encontrado maiores freqüências do tumor em mulheres com idade entre 40 e 50

anos o que fortalece a hipótese da desregulação hormonal no desenvolvimento dos tumores⁽⁴⁻⁶⁾.

O padrão da distribuição das prevalências variou nos subgrupos de acordo com as faixas etárias estudadas, sendo encontradas diferenças significativas, mais freqüentemente, entre as mais jovens (menos de 45 anos). Neste grupo foram encontradas maiores prevalências em participantes de cor/raça preta, que utilizaram contraceptivo oral no passado ou que nunca utilizaram (comparadas as que utilizam atualmente), e com desvantagens nas variáveis sócio-econômicas. Neste grupo, o maior número de filhos foi associado ao aumento da realização de histerectomia e dos casos de MU com sintomas prévios ao diagnóstico o que sugere contribuição da paridade na decisão pela realização da cirurgia e também no aumento na vigilância e acompanhamento médico dessas mulheres. Por outro lado, as mulheres com 45 anos ou mais de idade apresentaram diferenças de prevalências de acordo com o acesso aos serviços de saúde. As maiores estimativas foram encontradas entre mulheres que realizaram exame de mama e teste Papanicolaou (somente para o diagnóstico de MU) há menos de três anos.

Estes resultados corroboram os achados de estudos prévios norte americanos realizados com mulheres de diferentes grupos étnico-raciais. Segundo estes estudos, comparadas às brancas, mulheres negras apresentam ocorrência dos tumores duas a nove vezes maior em todas as idades, além de maior número de tumores, sintomas mais graves, idades mais jovens ao diagnóstico e maiores taxas de histerectomia^(4, 23-25, 30, 52, 53). No entanto, as causas da desigualdade racial na ocorrência dos MU permanecem desconhecidas e possíveis mecanismos explicativos são pouco explorados na literatura. Estudos epidemiológicos sugerem que fatores de riscos estabelecidos para os tumores, como por exemplo, aqueles ligados à vida reprodutiva, explicariam apenas pequena fração das desigualdades étnico-raciais^(4, 23, 30).

Quanto à utilização de CO, outros estudos apontaram para a mesma direção, entretanto nem todos. De fato, a influência do CO no desenvolvimento dos MU permanece indefinida. Alguns estudos sugerem aumento no risco^(30, 40), outros a diminuição^(30, 62, 63) e mesmo a não associação^(31, 36, 41, 42). Dois estudos^(29, 42) mostraram aumento no risco de MU com o uso de CO na adolescência (13 a 16

anos), o que poderia sugerir também atividade sexual precoce e aumento de doenças sexualmente transmissíveis⁽⁶⁴⁾.

Em resumo, os resultados do presente estudo indicam padrões semelhantes para os três desfechos analisados. As prevalências de história auto-relatada de MU aumentaram com a idade e apresentaram padrões distintos segundo os estratos etários estudados. A população estudada apresenta níveis relativamente elevados de escolaridade e de renda *per capita* familiar. Estas características sócio-demográficas podem indicar que as prevalências encontradas nesta população sejam menores que as da população geral. Por outro lado, como a população estudada apresenta condições de acesso a serviços de saúde, pode ser que os casos assintomáticos sejam melhor diagnosticados que os da população geral. Estas questões demonstram o problema da escassez de estudos epidemiológicos sobre os MU em populações brasileiras, impossibilitando comparações dos resultados com estudos realizados com populações semelhantes.

Assim, devido à (1) influencia dos MU na qualidade de vida de número significativo de mulheres jovens (em idade reprodutiva); (2) sendo as cirurgias de retirada de útero de impacto relevante para o corpo da mulher, e ainda (3) de o contexto brasileiro ser diverso do norte-americano, principalmente no que diz respeito às relações de cor/raça e suas interfaces com demais características sócio-demográficas são necessárias maiores quantidades de estudos brasileiros.

Neste sentido, esperas-se que a discussão dos resultados deste estudo possa permitir a elaboração de hipóteses preliminares sobre a ocorrência desses tumores, motivando a ampliação de investigações epidemiológicas sobre os MU em nosso meio. Tais investigações poderão contribuir para o melhor entendimento do problema e também para estratégias de ação efetivas e igualitárias no âmbito da saúde da mulher.

Tabela1. Características sócio-demográficas, da vida reprodutiva e de acesso a serviços de saúde da população estudada. Estudo Pró-Saúde (1999-2001).

	N	%
Idade (anos)		
Menos de 35	439	25,3
35 a 44	809	46,7
45 a 54	373	21,5
Mais de 54	112	6,5
Cor/Raça		
Branca	863	51,9
Parda	393	23,6
Preta	406	24,4
Escolaridade		
Universitário completo	789	46,0
2º grau completo	596	34,7
Até 1º grau completo	331	19,3
Renda per capita familiar (SM¹)		
Mais de 6 SM	611	37,3
3 a 6 SM	623	38,1
Menos de 3 SM	403	24,6
Plano de saúde		
Sim	1076	62,4
Não	647	37,6
Teste Papanicolaou		
Há menos de 3 anos	1525	88,4
Nunca fez/há mais de 3 anos	200	11,6
Exame da mama		
Há menos de 3 anos	1519	88,1
Nunca fez/há mais de 3 anos	206	11,9
Idade da menarca (anos)		
Menor que 12	541	31,2
12 a 14	1020	58,9
Maior que 14	172	9,9
Nº de filhos		
Nenhum	466	28,4
Um	432	26,4
Dois	496	30,3
Três ou mais	245	14,9
Contraceptivo oral		
Utiliza atualmente	218	12,6
Já utilizou	1137	65,9
Nunca utilizou	370	21,4

¹ Salário-mínimo (R\$136,00)

O somatório da cada variável pode não corresponder ao número total de participantes devido à perda de informação.

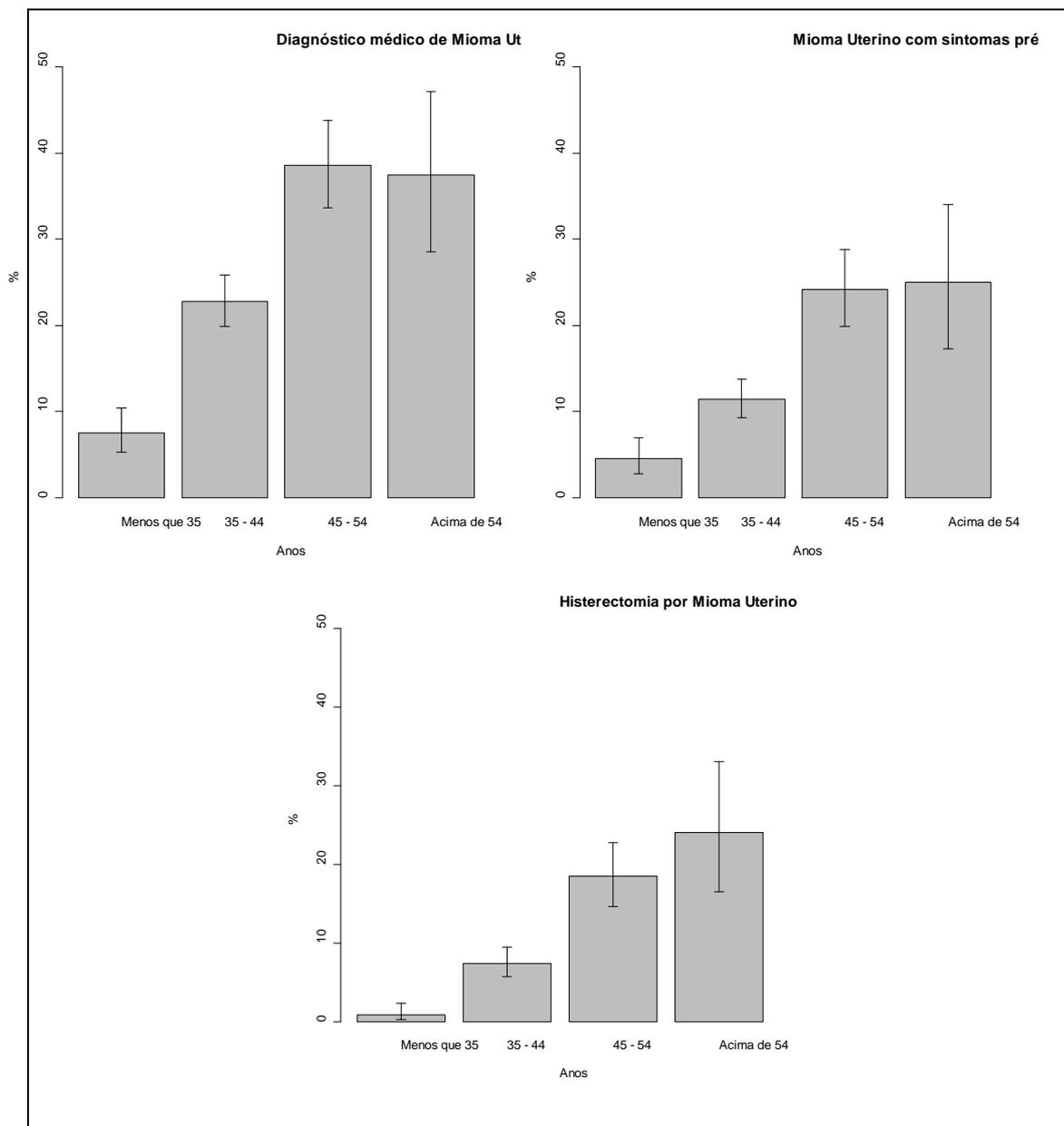


Figura 1. Prevalências de diagnóstico médico de mioma uterino auto-relatado, de mioma uterino com sintomas prévios ao diagnóstico e de histerectomia por mioma uterino auto-relatada segundo faixas etárias. Estudo Pró-Saúde, (1999-2001).

Tabela 2. Prevalência (%) de diagnóstico médico de mioma uterino (MU) auto-relatado, de MU com sintomas prévios ao diagnóstico e de histerectomia por MU auto-relatada segundo características sócio-demográficas, reprodutivas e de acesso a serviços de saúde. Estudo Pró-Saúde (1999-2001).

	Diagnóstico médico de MU auto-relatado		MU com sintomas prévios ao diagnóstico		Histerectomia por MU auto-relatada	
	N	n(%)	N	n(%)	N	n(%)
Idade (anos)						
Menos que 35	439	33 (7,5)	439	20 (4,6)	423	3 (0,7)
35 a 44	809	184 (22,7)	806	92 (11,4)	745	52 (7,0)
45 a 54	373	144 (38,6)	373	90 (24,1)	330	62 (18,8)
Mais de 54	112	42 (37,5)	112	28 (25,0)	97	24 (24,7)
<i>pvalor*</i>		<0,001		<0,001		<0,001
Cor/Raça						
Branca	863	167 (19,4)	863	86 (10,0)	805	43 (5,3)
Parda	393	90 (22,9)	393	55 (14,0)	363	31 (8,5)
Preta	406	133 (32,8)	403	80 (19,9)	366	60 (16,4)
<i>pvalor*</i>		<0,001		<0,001		<0,001
Escolaridade						
Universitário completo	789	167 (21,2)	789	80 (10,1)	742	45 (6,1)
2º grau completo	596	118 (19,8)	594	73 (12,3)	552	43 (7,8)
Até 1º grau completo	331	112 (33,8)	330	74 (22,4)	287	51 (17,8)
<i>pvalor*</i>		<0,001		<0,001		<0,001
Renda per capita familiar (SM)						
Menos de 3 SM	611	133 (21,8)	611	61 (10,0)	579	33 (5,7)
3 a 6 SM	623	130 (20,9)	623	70 (11,2)	574	42 (7,3)
Mais de 6 SM	403	106 (26,3)	402	79 (19,7)	364	52 (14,3)
<i>pvalor*</i>		0,107		<0,001		<0,001
Plano de saúde						
Sim	1076	242 (22,5)	1075	121 (11,3)	1003	72 (7,2)
Não	647	157 (24,3)	645	107 (16,6)	584	66 (11,3)
<i>pvalor*</i>		0,431		0,002		0,007
Teste Papanicolaou						
Há menos de 3 anos	1525	364 (23,9)	1522	206 (13,5)	1404	121 (8,6)
Nunca /há mais de 3 anos	200	35 (17,5)	200	21 (10,5)	183	17 (9,3)
<i>pvalor*</i>		0,055		0,279		0,87
Exame da mama						
Há menos de 3 anos	1519	365 (24,0)	1517	205 (13,5)	1404	127 (9,0)
Nunca /há mais de 3 anos	206	34 (16,5)	205	22 (10,7)	183	11 (6,0)
<i>pvalor*</i>		0,021		0,320		0,218
Idade da menarca (anos)						
Menor que 12	541	131 (24,2)	540	76 (14,1)	495	49 (9,9)
12 a 14	1020	232 (22,7)	1019	129 (12,7)	947	77 (8,1)
Maior que 14	172	40 (23,3)	171	25 (14,6)	153	15 (9,8)
<i>pvalor*</i>		0,808		0,637		0,483
Nº de filhos						
Nenhum	466	81 (17,4)	466	36 (7,7)	449	17 (3,8)
Um	432	106 (24,5)	432	58 (13,4)	404	38 (9,4)
Dois	496	129 (26,0)	495	81 (16,4)	455	48 (10,5)
Três ou mais	245	60 (24,5)	243	39 (16,0)	211	26 (12,3)
<i>pvalor*</i>		0,008		<0,001		<0,001
Contraceptivo oral						
Utiliza atualmente	218	21 (9,6)	218	13 (6,0)	201	3 (1,5)
Já utilizou	1137	283 (24,9)	1134	162 (14,3)	1043	98 (9,4)
Nunca utilizou	370	93 (25,1)	370	51 (13,8)	344	36 (10,5)
<i>pvalor*</i>		<0,001		0,004		<0,001

**pvalor* referente ao teste do χ^2 de Pearson.

Tabela 3. Prevalência (%) estratificada por idade de diagnóstico médico de mioma uterino (MU) auto-relatado, de MU com sintomas prévios ao diagnóstico e de histerectomia por MU auto-relatada de acordo com características sócio-demográficas, reprodutivas e de acesso a serviços de saúde da população estudada. Estudo Pró-Saúde (1999-2001).

	Diagnóstico médico de MU auto-relatado		MU com sintomas prévio ao diagnóstico		Histerectomia por MU auto-relatada	
	< 45 anos n(%)	≥45 anos n(%)	< 45 anos n(%)	≥45 anos n(%)	< 45 anos n(%)	≥45 anos n(%)
Cor/Raça						
Branca	94 (14,1)	73 (37,2)	46 (6,9)	40 (20,4)	17 (2,7)	26 (14,8)
Parda	53 (18,9)	37 (32,7)	28 (10,0)	27 (23,9)	10 (3,7)	21 (21,9)
Preta	67 (25,6)	66 (45,8)	35 (13,5)	45 (31,2)	27 (11,4)	33 (25,4)
pvalor*	<0,001	0,084	0,006	0,071	<0,001	0,061
Escolaridade						
Universitário completo	115 (17,6)	52 (38,5)	53 (8,1)	27 (20,0)	26 (4,2)	19 (15,3)
2º grau completo	66 (14,4)	52 (37,7)	39 (8,6)	34 (24,6)	18 (4,2)	25 (20,5)
Até 1º grau completo	33 (25,4)	79 (39,3)	19 (14,7)	55 (27,4)	10 (8,7)	41 (23,8)
pvalor*	0,013	0,955	0,051	0,306	0,094	0,199
Renda per capita familiar (SM)						
Menos de 6 SM	84 (17,4)	49 (38,3)	34 (7,0)	27 (21,1)	17 (3,7)	16 (14,0)
3 a 6 SM	76 (15,8)	54 (38,3)	40 (8,3)	30 (21,3)	15 (3,4)	27 (21,1)
Mais de 3 SM	46 (19,7)	60 (35,5)	35 (15,0)	44 (26,0)	21 (9,8)	31 (20,8)
pvalor*	0,427	0,841	0,002	0,503	<0,001	0,285
Plano de saúde						
Sim	150 (17,9)	92 (38,7)	69 (8,2)	52 (21,8)	33 (4,2)	39 (18,1)
Não	66 (16,2)	91 (38,1)	43 (10,6)	64 (26,8)	21 (5,6)	45 (21,8)
pvalor*	0,500	0,971	0,211	0,251	0,373	0,407
Teste Papanicolaou						
Há menos de 3 anos	197 (17,7)	167 (40,2)	102(9,2)	104 (25,1)	48 (4,6)	73 (19,9)
Nunca /há mais de 3 anos	19 (14,1)	16 (24,6)	10 (7,4)	11 (16,9)	7 (5,7)	10 (17,9)
pvalor*	0,345	0,023	0,594	0,203	0,823	0,853
Exame da mama						
Há menos de 3 anos	201 (18,0)	164 (40,8)	105 (9,4)	100 (24,9)	52 (5,0)	75 (20,9)
Nunca /há mais de 3 anos	15 (11,8)	19 (24,1)	7 (5,6)	15 (19,0)	3 (2,5)	8 (12,3)
pvalor*	0,105	0,007	0,204	0,328	0,342	0,149
Idade da menarca (anos)						
Menor que 12	83 (19,7)	48 (40,3)	47 (11,2)	29 (24,4)	22 (5,6)	27 (26,56)
12 a 14	117 (16,1)	115 (39,4)	56 (7,7)	73 (25,0)	29 (4,2)	48 (18,5)
Maior que 14	17 (17,3)	23 (31,1)	9 (9,3)	16 (21,6)	4 (4,5)	11 (16,9)
pvalor*	0,300	0,371	0,142	0,833	0,588	0,181
Nº de filhos						
Nenhum	54 (13,5)	27 (40,9)	24 (6,0)	12 (18,2)	8 (2,1)	9 (14,8)
Um	65 (19,8)	41 (39,8)	28 (8,5)	30 (29,1)	17 (5,4)	21 (22,8)
Dois	62 (18,1)	67 (43,5)	40 (11,7)	41 (26,6)	18 (5,7)	30 (21,3)
Três ou mais	23 (20,9)	37 (27,4)	15 (13,9)	24 (17,8)	9 (9,1)	17 (15,2)
pvalor*	0,086	0,032	0,014	0,104	0,009	0,372
Contraceptivo oral						
Utiliza atualmente	15 (7,5)	6 (35,3)	8 (4,0)	5 (29,4)	0 (0)	3 (20,0)
Já utilizou	152(19,3)	131(37,3)	81 (10,3)	81(23,1)	43 (5,9)	55 (17,7)
Nunca utilizou	48 (18,7)	45 (39,8)	22 (8,6)	29(25,7)	12 (4,9)	24 (24,5)
pvalor*	<0,001	0,871	0,018	0,738	0,003	0,337

*pvalor referente ao teste do χ^2 de Pearson.

Referências bibliográficas

1. Jolley S. An overview of uterine fibroids. *Nursing standard (Royal College of Nursing (Great Britain))* : 1987). 2009;24(6):44-8.
2. Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertility and Sterility*. 2007;87(4):725 - 36.
3. Reynolds A. Diagnosis and management of uterine fibroids. *Radiol Technol*. 2007 Nov-Dec;79(2):157-78; quiz 79-82.
4. Day Baird D, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Jan;188(1):100-7.
5. Schwartz SM, Marshall LM, Baird DD. Epidemiologic contributions to understanding the etiology of uterine leiomyomata. *Environmental Health Perspectives*. 2000 Oct;108:821-7.
6. Divakar H. Asymptomatic uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008 Aug;22(4):643-54.
7. Walker CL, Stewart EA. Uterine fibroids: the elephant in the room. *Science*. 2005 Jun 10;308(5728):1589-92.
8. Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. *Environ Health Perspect*. 2003 Jun;111 (8):1037-54.
9. Wegienka G, Baird DD, Hertz-Picciotto I, Harlow SD, Hartmann KE. Uterine leiomyomata (fibroids): are bleeding symptoms more likely to be reported after diagnosis? *J Clin Epidemiol*. 2004 Mar;57 (3):318-20.
10. Stovall DW. Clinical symptomatology of uterine leiomyomas. *Clin Obstet Gynecol*. 2001 Jun;44(2):364-71.
11. Wegienka G, Baird DD, Hertz-Picciotto I, Harlow SD, Steege JF, Hill MC, et al. Self-reported heavy bleeding associated with uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol*. 2003 Mar;101 (3):431-7.
12. Taylor E, Gomel V. The uterus and fertility. *Fertility and Sterility*. 2008 Jan;89(1):1-16.
13. Bukulmez O, Doody KJ. Clinical features of myomas. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2006 Mar;33(1):69-84.
14. Lippman SA, Warner M, Samuels S, Olive D, Vercellini P, Eskenazi B. Uterine fibroids and gynecologic pain symptoms in a population-based study. *Fertil Steril*. 2003 Dec;80(6):1488-94.
15. Waetjen LE, Dwyer PL. Estrogen therapy and urinary incontinence: what is the evidence and what do we tell our patients? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2006 Sep;17(5):541-5.
16. Waetjen LE, Liao S, Johnson WO, Sampsel CM, Sternfield B, Harlow SD, et al. Factors associated with prevalent and incident urinary incontinence in a cohort of midlife women: a longitudinal analysis of data: study of women's health across the nation. *Am J Epidemiol*. 2007 Feb 1;165(3):309-18.
17. Coronado GD, Marshall LM, Schwartz SM. Complications in pregnancy, labor, and delivery with uterine leiomyomas: a population-based study. *Obstet Gynecol*. 2000 May;95(5):764-9.
18. Biderman-Madar T, Sheiner E, Levy A, Potashnik G, Mazor M. Uterine leiomyoma among women who conceived following fertility treatment. *Arch Gynecol Obstet*. 2005 Sep;272(3):218-22.
19. Ouyang DW, Economy KE, Norwitz ER. Obstetric complications of fibroids. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2006 Mar;33(1):153.
20. Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008 Apr;198(4):357-66.
21. Khaund A, Lumsden MA. Impact of fibroids on reproductive function. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008 Aug;22(4):749-60.
22. George L, Granath F, Johansson ALV, Olander B, Cnattingius S. Risks of repeated miscarriage. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2006;20(2):119-26.

23. Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, et al. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol.* 1997 Dec;90(6):967-73.
24. Huyck KL, Panhuysen CI, Cuenco KT, Zhang J, Goldhammer H, Jones ES, et al. The impact of race as a risk factor for symptom severity and age at diagnosis of uterine leiomyomata among affected sisters. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Feb;198(2):168 e1-9.
25. Weiss G, Noorhasan D, Schott LL, Powell L, Randolph JF, Johnston JM. RACIAL DIFFERENCES IN WOMEN WHO HAVE A HYSTERECTOMY FOR BENIGN CONDITIONS. *Womens Health Issues.* 2009 May-Jun;19(3):202-10.
26. Reed SD, Cushing-Haugen KL, Daling JR, Scholes D, Schwartz SM. Postmenopausal estrogen and progestogen therapy and the risk of uterine leiomyomas. *Menopause.* 2004 Mar-Apr;11(2):214-22.
27. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Chatenoud L, Di Cintio E, Marsico S. Diet and uterine myomas. *Obstetrics and Gynecology.* 1999 Sep;94(3):395-8.
28. Wise LA, Palmer JR, Adams-Campbell LL, Rosenberg L. Age-specific incidence rates for uterine leiomyomata in the Black Women's Health Study. *American Journal of Epidemiology.* 2004 Jun;159(11):S92-S.
29. Marshall LM, Spiegelman D, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, Barbieri RL, et al. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertility and Sterility.* 1998 Sep;70(3):432-9.
30. Faerstein E, Szklo M, Rosenshein N. Risk factors for uterine leiomyoma: a practice-based case-control study. I. African-American heritage, reproductive history, body size, and smoking. *Am J Epidemiol.* 2001 Jan 1;153(1):1-10.
31. Wise LA, Palmer JR, Harlow BL, Spiegelman D, Stewart EA, Adams-Campbell LL, et al. Reproductive factors affected the risk of uterine leiomyomata in African-American women. *Evidence-based Obstetrics and Gynecology.* 2004;6(3):125-6.
32. Cooper R, Hardy R, Kuh D. Timing of menarche, childbearing and hysterectomy risk. *Maturitas.* 2008;61(4):317-22.
33. Marshall LM, Spiegelman D, Manson JE, Goldman MB, Barbieri RL, Stampfer MJ, et al. Risk of uterine leiomyomata among premenopausal women in relation to body size and cigarette smoking. *Epidemiology.* 1998 Sep;9(5):511-7.
34. Wise LA, Palmer JR, Spiegelman D, Harlow BL, Stewart EA, Adams-Campbell LL, et al. Influence of body size and body fat distribution on risk of uterine leiomyomata in U.S. black women. *Epidemiology.* 2005 May;16(3):346-54.
35. Terry KL, Missmer SA, Hankinson SE, Willett WC, De Vivo I. Lycopene and other carotenoid intake in relation to risk of uterine leiomyomata. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2008 Jan;198(1).
36. Parazzini F. Risk factors for clinically diagnosed uterine fibroids in women around menopause. *Maturitas.* 2006 Sep 20;55(2):174-9.
37. Sato F, Nishi M, Kudo R, Miyake H. Body fat distribution and uterine leiomyomas. *Journal of epidemiology / Japan Epidemiological Association.* 1998;8(3):176-80.
38. Terry KL, De Vivo I, Hankinson SE, Spiegelman D, Wise LA, Missmer SA. Anthropometric characteristics and risk of uterine leiomyoma. *Epidemiology.* 2007;18(6):758-63.
39. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. Association of physical activity with development of uterine leiomyoma. *American Journal of Epidemiology.* 2007;165(2):157-63.
40. Samadi AR, Lee NC, Flanders WD, Boring JR, Parris EB. Risk factors for self-reported uterine fibroids: A case-control study. *American Journal of Public Health.* 1996 Jun;86(6):858-62.
41. Chen CR, Buck GM, Courey NG, Perez KM, Wactawski-Wende J. Risk factors for uterine fibroids among women undergoing tubal sterilization. *American Journal of Epidemiology.* 2001;153(1):20-6.

42. Wise LA, Palmer JR, Harlow BL, Spiegelman D, Stewart EA, Adams-Campbell LL, et al. Reproductive factors, hormonal contraception, and risk of uterine leiomyomata in African-American women: a prospective study. *Am J Epidemiol*. 2004 Jan 15;159(2):113-23.
43. Payson M, Leppert P, Segars J. Epidemiology of myomas. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2006 Mar;33(1):1.
44. Heinemann K, Thiel C, Mahner S, Lewis MA, Raff T, ahl-Habich D, et al. Benign gynecological tumors: Estimated incidence: Results of the German Cohort Study on Women's Health. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. 2003;107(1):78-80.
45. Marino JL, Eskenazi B, Warner M, Samuels S, Vercellini P, Gavoni N, et al. Uterine leiomyoma and menstrual cycle characteristics in a population-based cohort study. *Hum Reprod*. 2004 Oct;19(10):2350-5.
46. Borgfeldt C, Andolf E. Transvaginal ultrasonographic findings in the uterus and the endometrium: low prevalence of leiomyoma in a random sample of women age 25-40 years. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2000 Mar;79 (3):202-7.
47. Souza VC. A prevalência de miomas uterinos em mulheres negras: as dificuldades e avanços e análise dos dados com recorte racial. . *O livro da saúde da mulher negra: nossos passos vêm de longe*. Rio de Janeiro: Pallas/Criola/Global Exchange; 2000. p. 88-118.
48. Maio MC, Monteiro S. Tempos de racialização: o caso da 'saúde da população negra' no Brasil. *Hist Cienc Saude Manguinhos*. 2005;12(2):419-46.
49. BRASIL. II Plano Nacional de Políticas para as Mulheres. Brasília: Secretaria Especial de Políticas para as Mulheres - Presidência da república; 2008.
50. Faerstein E, Chor D, Lopes CS, Werneck GL. The Pro-Saude Study: general characteristics and methodological aspects. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2005;8(4):454-66.
51. Maio MC, Monteiro S, Chor D, Faerstein E, Lopes CS. [Ethnicity/race in the Pro-Saude Study: comparative results of two methods of self-classification in Rio de Janeiro, Brazil]. *Cad Saude Publica*. 2005 Jan-Feb;21(1):171-80.
52. Kjerulff KH, Erickson BA, Langenberg PW. Chronic gynecological conditions reported by US women: Findings from the National Health Interview Survey, 1984 to 1992. *American Journal of Public Health*. 1996;86(2):195-9.
53. Wise LA, Palmer JR, Stewart EA, Rosenberg L. Age-specific incidence rates for self-reported uterine leiomyomata in the Black Women's Health Study. *Obstet Gynecol*. 2005 Mar;105(3):563-8.
54. Al-Hendy A, Salama SA. Ethnic distribution of estrogen receptor-alpha polymorphism is associated with a higher prevalence of uterine leiomyomas in black Americans. *Fertility and Sterility*. 2006 Sep;86(3):686-93.
55. Wei JJ, Chiriboga L, Arslan AA, Melamed J, Yee H, Mittal K. Ethnic differences in expression of the dysregulated proteins in uterine leiomyomata. *Human Reproduction*. 2006 Jan;21(1):57-67.
56. Sharan C, Al-Hendy A. Vitamin D Deficiency May Have a Role in Increased Incidence of Uterine Fibroids in African Americans. *Reproductive Sciences*. 2009 Mar;16(3):203.
57. Sharan C, Halder SK, Thota C, Jaleel T, Nair S, Al-Hendy A. Vitamin D inhibits proliferation of human uterine leiomyoma cells via catechol-O-methyltransferase. *Fertil Steril*. 2010 Aug 23.
58. Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, Gillespie C, Hollis BW, Looker AC, et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr*. 2002 Jul;76(1):187-92.
59. Payson M, Malik M, Siti-Nur Morris S, Segars JH, Chason R, Catherino WH. Activating transcription factor 3 gene expression suggests that tissue stress plays a role in leiomyoma development. *Fertil Steril*. 2009 Aug;92(2):748-55.
60. Rogers R, Norian J, Malik M, Christman G, Abu-Asab M, Chen F, et al. Mechanical homeostasis is altered in uterine leiomyoma. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Apr;198(4):474 e1-11.
61. Wise LA, Palmer JR, Cozier YC, Hunt MO, Stewart EA, Rosenberg L. Perceived Racial Discrimination and Risk of Uterine Leiomyomata. *Epidemiology*. 2007 Nov;18(6):747-57.

62. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Marsico S, Surace M, Ricci E. Use of oral contraceptives and uterine fibroids: results from a case-control study. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999 Aug;106(8):857-60.
63. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Ricci E, Crosignani PG. Oral contraceptive use and benign gynecologic conditions - A review. *Contraception.* 1998 Jan;57(1):11-8.
64. Baird DD. Invited Commentary: Uterine Leiomyomata - We Know so Little but Could Learn so Much. *American Journal of Epidemiology.* 2004;159(2):124-6.

7.2. ARTIGO 2 – A posição sócio-econômica ao longo da vida influencia as desigualdades de cor/raça na ocorrência de miomas uterinos auto-relatados? Evidências do Estudo Pró-Saúde.

Resumo

Introdução: Observou-se em estudos norte-americanos que mulheres negras são mais acometidas pelos miomas uterinos (MU) do que as de outros grupos étnico-raciais. No entanto, as causas da desigualdade racial na ocorrência desses tumores permanecem desconhecidas e possíveis interpretações são limitadas na literatura. Como mulheres negras encontram-se desproporcionalmente em desvantagem nas hierarquias sociais é plausível que as diferenças raciais observadas possam ser explicadas, ao menos em parte, por fatores relacionados à posição sócio-econômica (PSE) adversa ao longo da vida. **Objetivo:** Investigar se a PSE – durante a infância, início da vida adulta, ou ao longo da vida – é mediadora das associações entre cor/raça e ocorrência de MU em população brasileira. **Métodos:** Foram analisados dados de questionários auto-administrados de 1474 funcionárias de universidade na cidade do Rio de Janeiro participantes da linha de base do estudo longitudinal Pró-Saúde. Três desfechos foram explorados: (1) diagnóstico médico auto-relatado de MU; (2) MU com sintomas prévios ao diagnóstico e (3) histerectomia pelo tumor. As medidas de PSE na infância foram avaliadas pela escolaridade dos pais (segundo relato das participantes) e as de PSE no início da vida adulta avaliadas pela escolaridade das participantes; medidas de PSE cumulativa foram resultantes da junção das informações anteriores. Foram estimadas razões de *Hazards* (RH) e intervalos de 95% de confiança (IC 95%) por meio de modelos de riscos proporcionais de Cox. **Resultados:** Comparadas às brancas, mulheres de cor/raça preta e parda apresentaram riscos respectivamente 1,6 (IC 95% 1,2-2,1) e 1,4 (IC 95% 0,8-2,5) maiores de apresentarem o diagnóstico de MU. O risco aumentou quando se avaliou a histerectomia por MU (RH: 2,6 - 1,7; 4,0 – cor/raça preta e RH: 1,1 - 0,9; 1,5 – cor/raça parda). Os modelos que incluíram, de modo diverso, variáveis relacionadas à PSE ao longo da vida não alteraram significativamente as medidas de associação entre cor/raça e MU. **Conclusão:** Neste estudo, com mulheres brasileiras, foi corroborada observação de aumento de risco de MU com o escurecimento da cor da pele; os resultados também sugerem que a adversidade sócio-econômica ao longo da vida não medeia tal associação.

Introdução

Os miomas uterinos (MU), também conhecidos como leiomiomas ou tumores fibróides, são as neoplasias benignas mais comuns do sistema reprodutor feminino. Apesar de praticamente não estarem associados à mortalidade, podem ocasionar número significativo de problemas ginecológicos e obstétricos, afetando a qualidade de vida de mulheres em idade reprodutiva^(1, 2). Como resultado, constituem a principal causa de histerectomia segundo estudos realizados nos EUA⁽³⁾, Austrália⁽⁴⁾, Itália⁽⁵⁾ e Brasil⁽⁶⁾.

Estudos norte-americanos demonstram que mulheres negras são mais acometidas pelos MU e suas complicações. Além da ocorrência duas a nove vezes maior em todas as idades, as negras possuem maior número de tumores, sintomas mais graves, idade mais jovens ao diagnóstico e maiores taxas de histerectomia, quando comparadas às brancas⁽⁷⁻¹³⁾.

No entanto, as causas da desigualdade racial na ocorrência dos MU permanecem desconhecidas e os possíveis mecanismos são pouco explorados na literatura. Estudos epidemiológicos sugerem que fatores de riscos estabelecidos para os tumores, como por exemplo, aqueles ligados à vida reprodutiva, explicariam apenas pequena fração das desigualdades raciais^(7, 8, 10). Alguns estudos citogenéticos têm encontrado desregulação e polimorfismos de receptores hormonais envolvidos no desenvolvimento dos MU mais freqüentemente em negras^(14, 15). A vitamina D também tem sido relatada como uma das possíveis causas da desigualdade racial na ocorrência dos tumores, pois sua deficiência está associada ao desenvolvimento dos MU^(16, 17) e a níveis elevados de melanina⁽¹⁸⁾.

Hipótese alternativa, ainda pouco explorada, aponta o estresse como fator de risco para os tumores^(19, 20). Sob esta perspectiva, experiências de discriminação, relatadas mais freqüentemente por negras e associadas ao aumento nos nível de estresse, poderiam auxiliar o entendimento das desigualdades raciais na ocorrência dos MU. Neste sentido, os resultados do *Black Women's Health Study* apontaram para associações significativas entre experiência de discriminação racial e o aumento no risco de MU, mesmo após o ajuste para outras variáveis relacionadas à saúde e a comportamentos relacionados à saúde⁽²¹⁾.

Por outro lado, o efeito da posição sócio-econômica (PSE) na ocorrência dos MU tem recebido atenção limitada. Como mulheres negras encontram-se desproporcionalmente em desvantagem nas hierarquias sociais é plausível que as diferenças raciais possam ser explicadas, ao menos em parte, por desigualdades sócio-econômicas. Neste sentido, a exploração empírica de modelos teóricos desenvolvidos no campo temático da epidemiologia do curso de vida poderia auxiliar no entendimento das desigualdades raciais na ocorrência dos MU.

Segundo estes modelos, os desfechos em saúde dependeriam não somente das exposições aos fatores de risco, mas também do período da vida e da quantidade de tempo em que indivíduos estiveram expostos a esses fatores^(22, 23). Desta forma, podem ser classificados em: (1) modelo de período crítico e /ou sensível, (2) modelo de mobilidade social e (3) modelo de acumulação de risco. No primeiro, a PSE no início da vida influenciaria a ocorrência de desfechos em saúde, independente da PSE na vida adulta ou de outros fatores intervenientes. No segundo, o foco se dá sobre as trajetórias da PSE ao longo da vida dos indivíduos e seus efeitos na saúde. Já no terceiro, o acúmulo gradual das exposições ao longo da vida é que influenciariam a saúde do adulto⁽²⁴⁾. O surgimento precoce dos MU em mulheres negras, comparadas às brancas, pode ser citado como um dos exemplos que reforçam a importância da investigação de exposições ocorridas no início da vida adulta ou mesmo na infância para o esclarecimento das desigualdades raciais dos tumores⁽¹⁰⁾.

Apesar do exposto, não foram encontrados até o momento estudos sobre desigualdades raciais na ocorrência dos MU que utilizassem essa abordagem. Neste sentido, o Brasil possui características importantes para a condução destes estudos. É o país com maior contingente de população negra fora do continente africano e possui ampla variabilidade sócio-econômica e cultural. Além disso, a classificação racial brasileira é baseada em características fenotípicas como cor da pele e não na ancestralidade, o que resulta na inserção da categoria intermediária “parda” entre as categorias “branca” e “preta”^(25, 26). Como até o momento as informações sobre MU foram baseadas em estudos que analisaram a variável raça de forma dicotômica (branca/não branca) essa nova perspectiva pode ampliar o entendimento da relação entre raça e MU.

Assim, este artigo apresenta os resultados de estudo sobre desigualdade racial na história auto-relatada de MU em população brasileira participante da linha de base de estudo longitudinal (Estudo Pró-Saúde). Foram utilizados os modelos teóricos do curso de vida para investigar se a PSE – durante a infância, início da vida adulta e ao longo da trajetória de vida – é mediadora das associações entre cor/raça e a: (1) ocorrência de diagnóstico médico de MU, (2) ocorrência de diagnóstico médico de MU sintomáticos e (3) histerectomia por MU.

Métodos

O Estudo Pró-Saúde

O Estudo Pró-Saúde (EPS) é um estudo longitudinal realizado com trabalhadores técnico administrativos de universidade localizada na cidade do Rio de Janeiro. Tem como foco temático principal os determinantes sociais da saúde e de comportamentos em saúde ⁽²⁷⁾.

População de estudo

Para as análises deste artigo foram utilizados dados transversais referentes à população de estudo feminina da linha de base do EPS. A população elegível do EPS foi constituída por 2466 funcionárias, destas 1819 participaram das duas etapas da linha de base realizadas em 1999 e 2001 (73,8% das elegíveis). Foram incluídas nas análises deste artigo somente as participantes que possuíam informações sobre todas as variáveis consideradas. A figura 1 descreve os critérios utilizados para a delimitação da população de estudo.

FIGURA 1

Variáveis

Questionários auto-preenchíveis foram aplicados no local de trabalho por pesquisadores de campo treinados. Incluíram questões referentes a condições sócio-econômicas, gênero, cor/raça, mobilidade geográfica e social, experiência de discriminação, estresse no trabalho, padrões de rede e apoio social, além de

aspectos da saúde da mulher, morbidades, acidentes do trabalho, transtornos mentais comuns e de comportamentos relacionados à saúde. Métodos para avaliar e aperfeiçoar a qualidade das informações como: estudos pilotos, validação de escalas e testes de confiabilidade foram realizados⁽²⁷⁾.

Desfecho

As informações sobre a história de MU foram referidas pelas participantes no questionário de 1999. O diagnóstico médico de MU foi avaliado por intermédio da questão: "*Alguma vez um médico lhe informou que você tinha mioma uterino, um tumor benigno no útero*"? A confiabilidade teste-reteste da questão foi avaliada em amostra estratificada (idade e escolaridade) de 98 indivíduos não elegíveis para o EPS (trabalhadoras da mesma universidade sob contrato administrativo) no intervalo de duas semanas e foi considerada excelente ($\kappa = 0,94$ - IC95%: 0,86;1,00).

Também foram referidas pelas participantes informações sobre a idade ao diagnóstico dos MU, os sintomas prévios, a confirmação do diagnóstico por exames de ultra-som ou histopatológico e sobre a realização de histerectomia devido aos MU. Com base nestas informações foram elaboradas três definições de caso, exploradas em separado como desfechos de interesse, sendo o segundo e o terceiro subconjuntos do primeiro: (1) caso de diagnóstico médico auto-relatado de mioma uterino (N=1474), (2) caso de diagnóstico médico auto-relatado de mioma uterino, com sintomas prévios ao diagnóstico (N= 1328) e (3) caso de diagnóstico médico auto-relatado de mioma uterino, com realização de histerectomia (N=1245).

Exposição principal

Também em 1999 foram coletadas informações sobre a cor/raça das participantes através da questão aberta ("*Em sua opinião, qual é a sua cor ou raça*"?). Foram registrados 41 termos distintos para a identificação da cor/raça dos participantes (incluindo homens). Após dois agrupamentos, esses termos foram categorizados em cor/raça: branca, parda (exemplo: parda, morena, mulata, mestiça, cabocla), preta (exemplo: negra, preta, africana, escura) e amarela⁽²⁸⁾. Para as análises deste artigo,

a categoria amarela foi excluída devido ao pequeno número de participantes (n= 8 - 0,5%). Além desta exclusão, esta variável apresentou 67 valores faltantes¹

Variáveis marcadoras de PSE ao longo da vida

Como os MU são tumores de crescimento lento, apesar da maior incidência ocorrer entre mulheres de 40 a 50 anos, o início do seu desenvolvimento pode se dar em décadas anteriores (1, 2). Por isto, foram utilizados marcadores de PSE da infância e início da vida adulta - períodos que antecedem a ocorrência dos tumores.

PSE na Infância

- Escolaridade dos pais (separadamente): as escolaridades dos pais foram avaliadas inicialmente de modo separado. Pais que não freqüentaram a escola ou possuíam 1º grau incompleto foram classificados em: até 1º grau incompleto. Pais com 1º grau completo ou 2º grau incompleto foram agrupados na categoria: 1º grau completo. Aqueles com 2º grau completo, 3º incompleto e 3º completo foram agrupados na categoria 2º grau completo ou mais. A variável “escolaridade do pai” apresentou 128 valores faltantes, a “escolaridade da mãe” apresentou 64¹.

PSE no início da vida adulta

- Escolaridade: respondentes com 1º grau incompleto, completo ou 2º grau incompleto foram agrupadas na categoria: até 1º grau completo. Aquelas com 2º grau completo ou 3º grau incompleto foram agrupadas na categoria: 2º grau completo e as que possuíam 3º grau completo ou pós-graduação foram agrupadas na categoria: universitário completo. Esta variável apresentou 17 valores faltantes¹.

PSE ao longo da vida

- PSE ao longo da vida: foram criados escores (0 a 2) baseados no nível de escolaridade das participantes e de seus pais (escores separados para pai e mãe). O escore 0 compreendeu o maior nível de escolaridade enquanto o 2 o menor. A variável foi criada a partir da soma dos escores, comportando valores de 0 a 4 (maior desvantagem). Construção similar de escala foi utilizada previamente em estudos sobre PSE ao longo da vida e desfechos em saúde^(24, 29, 30). O escore foi

¹ Valores já computados no fluxograma da população de estudo da figura 1.

categorizado em “alta” (0-1), “média” (2) e “baixa” (3-4) para as análises bivariadas, porém foi ajustado como variável ordinal nos modelos multivariados. A variável escolaridade do pai/participante apresentou 142 valores faltantes, e a baseada na escolaridade da mãe/participante apresentou 78².

- Mobilidade social: as variáveis “escolaridade” da participante e “escolaridade dos pais” foram dicotomizadas. No entanto, considerando-se a importância diferencial dos graus de escolaridade para as diversas coortes de nascimento, a categoria baixa compreendeu até 2º grau incompleto (participantes) e até 1º grau incompleto (pais), enquanto a categoria alta foi composta por participantes com 2º grau completo ou mais e pais com 1º grau completo ou mais de escolaridade. Após a dicotomização, foram construídas duas variáveis marcadoras de “mobilidade social” com as seguintes categorias: pai alta/participante alta, pai alta/ participante baixa, pai baixa/ participante alta, pai baixa/ participante baixa (mobilidade pai/participante) e mãe alta/participante alta, mãe alta/ participante baixa, mãe baixa/ participante alta, mãe baixa/ participante baixa (mobilidade mãe/participante). As variáveis de mobilidade social apresentaram os mesmos valores faltantes das variáveis de PSE ao longo da vida.

Variáveis marcadoras de acesso utilização de serviços de saúde

- Realização de teste Papanicolaou: variável original com três categorias, dicotomizada em nunca realizou/há mais de três anos, há menos de três anos. Esta variável apresentou sete valores faltantes².

- Realização de exame de mama: variável original com três categorias, dicotomizada em nunca realizou/há mais de três anos, há menos de três anos. Esta variável apresentou sete valores faltantes².

- Plano de saúde: variável original com três categorias, dicotomizada em sim e não. Apresentou 10 valores faltantes³.

Análise estatística

Foram realizadas análises descritivas e estimadas medidas de associação brutas e ajustadas separadamente para os três desfechos.

² Valores já computados no fluxograma da população de estudo da figura 1.

³ Valores já computados no fluxograma da população de estudo da figura 1.

Apesar dos dados serem coletados transversalmente, as histórias de seguimento foram resgatadas a partir das informações referidas pelas participantes. Assim, o período de seguimento foi definido como o tempo entre 20 anos e: a idade em 1999 para os não casos, ou a idade do diagnóstico (desfecho 1 e 2) e a idade da histerectomia (desfecho 3) para os casos. Foi estipulado como tempo final de seguimento máximo a idade de 50 anos, em função das características da história natural dos MU, visto que os tumores são mais frequentes durante os anos reprodutivos e tendem a regredir após a menopausa⁽³¹⁾. Desta forma, os MU diagnosticados após esse período (n=9) foram censurados.

As análises bivariadas entre cor/raça e MU foram realizadas por meio das curvas de risco acumulado estimadas pelo método Kaplan-Meier e comparadas pelos testes Log-Rank e Peto. O primeiro teste é mais sensível às diferenças que ocorrem no início das curvas enquanto o segundo é mais sensível às diferenças ocorridas no final.

Nas análises multivariadas, foram utilizados modelos de riscos proporcionais de Cox para estimar a Razão de Hazards (RH) com intervalos de 95% de confiança (IC 95%). Inicialmente dois modelos, considerando as variáveis: raça e idade (modelo 1) e raça, idade e variáveis de acesso e utilização de serviços de saúde (modelo 2) foram ajustados. Para se avaliar o efeito interveniente da PSE na associação entre raça e MU, foram ajustados modelos incluindo-se separadamente cada variável de PSE, de acordo com os modelos teóricos do curso de vida e seus resultados comparados ao modelo 2. As variáveis de acesso e utilização de serviços de saúde foram incluídas em todos os modelos, com exceção do modelo 1. Após os ajustes, os resíduos de *Schoenfeld* foram utilizados para testar o pressuposto de riscos proporcionais dos modelos.

Foram realizadas análises de sensibilidade, com o objetivo de explorar possíveis efeitos de erros de classificação nos resultados, com a exclusão seletiva dos seguintes subconjuntos: (1) casos de MU com diagnósticos não confirmados por exames de ultra-som ou histopatológicos; (2) participantes com idade inferior a 30 anos e (3) participantes que realizaram teste Papanicolaou há mais de três anos.

A entrada dos dados e checagem de consistências foram realizadas com a utilização do pacote Epi-Info. As análises estatísticas foram realizadas no programa estatístico

R versão 2.6.2. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Resultados

Metade da população do estudo classificou sua cor/raça como branca (54,7%), 22,7% como parda e 22,6% como preta. A idade das participantes variou entre 22 e 67 anos (média de 39,6 anos). Mulheres de cor branca apresentaram a menor média (38,8 anos), seguidas das de cor parda (40,0 anos) e preta (41,4 anos) (dados não apresentados).

A Tabela 1 apresenta a distribuição das variáveis do estudo segundo a cor/raça das participantes. Mulheres de cor preta obtiveram maior desvantagem em todas as variáveis de PSE e na variável “plano de saúde”. Mulheres de cor parda ocuparam situação intermediária (Tabela 1).

TABELA 1

A Figura 2 apresenta as curvas de risco acumulado dos três desfechos estudados segundo a variável cor/raça. Observam-se diferenças significativas nas curvas das três categorias raciais para os três desfechos. Em geral, as menores incidências ocorrem entre mulheres brancas seguidas de pardas e pretas. Destaca-se a maior proximidade entre os riscos de pardas e brancas do que entre pardas e pretas após 20 anos de seguimento (Figura 2).

FIGURA 2

A tabela 2 apresenta as medidas de associação entre cor/raça e os três desfechos em modelos ajustados pelas variáveis de PSE e de acesso e utilização de serviços de saúde. Comparadas às brancas, as mulheres de cor/raça preta estiveram em maior risco para os três desfechos, independentemente dos modelos ajustados, as diferenças entre pardas e brancas não foram significativas. Não houve atenuação das desigualdades raciais para os três desfechos nos diversos modelos. As menores diferenças raciais foram encontradas para o desfecho “diagnóstico médico auto-relatado de MU”, seguidas das do desfecho “MU com sintomas prévios ao diagnóstico” e dos casos de “histerectomias por MU”.

TABELA 2

O diagnóstico dos resíduos de *Schoenfeld* demonstrou que todas variáveis analisadas apresentaram risco constante ao longo do tempo.

Os resultados permaneceram inalterados após a exclusão seletiva das participantes com menos de 30 anos, daquelas com diagnóstico de MU não confirmados por exame de ultra-som ou histopatológicos, e das mulheres que realizaram teste Papanicolaou há mais de três anos (dados não apresentados).

Discussão

Até onde foi possível identificar, este é o primeiro estudo que avalia o papel da PSE ao longo da vida na conhecida associação entre ter cor/raça preta ou parda e miomas uterinos. As mulheres de cor/raça preta apresentaram risco significativamente maior de relatarem o diagnóstico de MU comparadas às brancas. Este risco foi ampliado quando se avaliou a histerectomia por MU. As de cor parda localizaram-se em posição intermediária quanto ao risco de MU, no entanto, as diferenças entre brancas e pardas não foram estatisticamente significantes.

Esses resultados são consistentes com os de estudos prévios realizados com população norte-americana que destacam o maior impacto dos MU entre mulheres negras, quando comparadas às brancas. Marshall e colaboradores encontraram risco relativo de MU de 3,25 (IC 95% 2,71-3,88) e de histerectomia por MU de 1,82 (IC 95% 1,17-2,82) entre mulheres negras após ajuste por variáveis como idade, IMC, tempo desde a última gestação, história de infertilidade, consumo de álcool, tabagismo, atividade física de lazer, idade da menarca, idade na primeira gestação, uso de contraceptivo oral e situação conjugal⁽⁸⁾. Faerstein, Szklo e Rosenshein relataram entre mulheres negras chance nove vezes maior de presença de MU (OR: 9,4; IC 95%: 5,7–15,7), após ajuste para idade da menarca, uso de contraceptivo oral, tabagismo, peso corporal, hipertensão arterial, diabetes mellitus e história de doença inflamatória pélvica⁽⁷⁾. Baird e colaboradores encontraram razão de chance de 2,7, (IC 95%: 2,3-3,2) para mulheres negras após o ajuste para IMC e paridade⁽¹⁰⁾.

Diferentemente destes estudos, que analisam a variável raça de forma dicotômica (branca/não branca ou branca/negra), a presente pesquisa utilizou três categorias de cor/raça, o que pode ser considerado um de seus pontos fortes. No Brasil a classificação racial é baseada em traços fenotípicos, como cor da pele, o que permite muitas formas de classificação. Atualmente, três modos de pensar as categorias raciais no Brasil podem ser destacados: (1) o do censo do IBGE que distingue cinco categorias discretas de cor – branca, parda, preta, amarela e indígena - esta última considera a ancestralidade/etnicidade diferentemente das demais categorias; (2) o discurso popular que utiliza inúmeras nomenclaturas e (3) o do movimento negro, que defende a utilização da categoria “negro” ou “afro-descendente” no lugar de cor parda e preta. O objetivo desta última classificação é o de re-estabelecer a identificação da ancestralidade e conseqüentemente da identidade coletiva dos afro-descendentes no Brasil^(25, 26). No entanto, os resultados do presente estudo apontam para diferenças entre pardas e pretas, o que reforça a utilização de categorias distintas nas pesquisas sobre MU.

O aumento da ocorrência dos MU de acordo com a gradação da cor da pele encontrado neste estudo é consistente com a associação entre características da melanina e a ocorrência dos tumores. Esse resultado vai ao encontro de estudos laboratoriais recentes que destacam a deficiência de vitamina D como fator de risco para o desenvolvimento dos MU^(16, 17). Uma das causas da deficiência da vitamina D é o nível elevado de melanina na epiderme, o que faz com que os indivíduos com a cor da pele mais escura sejam os mais acometidos pela deficiência da vitamina⁽¹⁸⁾. Em direção paralela, estudos citogenéticos encontraram similaridades entre a organização estrutural de MU e quelóides. Os quelóides - cicatrizes desordenadas que resultam da produção elevada de proteínas da matriz extracelular durante o processo de cicatrização⁽³²⁾ – também estão associados à quantidade elevada de melanina e à deficiência de vitamina D⁽³³⁾.

Por outro lado, cor da pele mais escura pode também estar associado ao aumento da exposição à discriminação racial⁽³⁴⁾ e esta, por sua vez, à ocorrência de MU, como encontrado em estudo com população negra norte-americana⁽²¹⁾. Sob esta perspectiva, a PSE dessas mulheres poderia contribuir para a associação entre a discriminação racial e os MU, fazendo parte do caminho causal entre raça e os

tumores. Dessa forma, optou-se por utilizar os modelos teóricos do curso de vida para se analisar as desigualdades raciais dos tumores no presente artigo.

Sob a perspectiva destes modelos, apesar dos MU serem decorrentes da desregulação de hormônios ovarianos, seu desenvolvimento pode ser influenciado por exposições ocorridas ainda na infância. Estudos mostram, por exemplo, que a idade da menarca e o peso corporal ao longo da vida adulta - fatores associados ao MU - são influenciados ou tem associação com experiências ocorridas na vida intra-uterina e infância^(35, 36). O início da vida reprodutiva também pode ser considerado um período sensível para a ocorrência dos MU, devido ao estabelecimento de hábitos da vida sexual que podem ser mantidos ao longo da vida adulta. De fato, estudo recente demonstrou que o abuso físico e sexual na infância ou adolescência esteve associado com o aumento no risco de MU detectados clinicamente entre mulheres na pré-menopausa. Além disso, a gravidade e duração do abuso foram associadas ao tumor em um padrão dose-resposta. O apoio emocional por parte dos pais modificou o impacto do abuso sobre o risco de MU^(37, 38).

Apesar do exposto, mesmo que diferenças significativas de PSE tenham sido encontradas entre as categorias raciais no presente estudo, os ajustes dos modelos estatísticos que avaliaram as variáveis de PSE ao longo da vida não alteraram as medidas de efeito de MU entre os grupos raciais. A falta de modificação sugere que as variáveis de PSE estudadas não sejam intervenientes da associação entre cor/raça e MU.

No entanto, alguns aspectos, inclusive de característica metodológica, podem ter influenciado estes resultados e, portanto devem ser considerados. O primeiro, de consenso entre pesquisadores, é o de que um único indicador de PSE, captado em um único momento no tempo, provavelmente não é capaz de representar a complexidade da estratificação social e conseqüentemente as exposições e comportamentos relacionados à saúde ao longo da vida. Cada indicador enfatiza um aspecto particular da estratificação social e apesar de serem correlacionados, não são sinônimos⁽³⁹⁻⁴²⁾. Neste estudo, foram utilizadas informações referentes a mais de um momento da vida, no entanto todas foram baseadas apenas na escolaridade, o que poderia não representar de forma suficiente a posição das participantes na hierarquia social. O segundo aspecto diz respeito às diferenças de significados dos

marcadores de PSE entre os grupos raciais^(40, 42). Os marcadores geralmente utilizados podem não ser equivalentes. Por exemplo, de acordo com dados norte-americanos, há grande diferença na qualidade da educação de brancos e negros. Da mesma forma, a renda de indivíduos com grau de escolaridade semelhante é maior entre brancos, quando comparados a negros e hispânicos^(34, 40, 43).

Além da utilização de três categorias raciais, outro ponto forte deste estudo foi a utilização de três desfechos referentes à ocorrência dos MU. O gradiente encontrado nas associações entre cor/raça e os três desfechos pode sugerir maior risco de tumores graves entre mulheres de cor/raça preta. No entanto, também pode significar uma maior vigilância médica em mulheres negras com sintomas característicos dos MU, o que aumentaria a probabilidade de serem diagnosticadas, ou ainda indicar discriminação racial por parte de profissionais de saúde com mulheres não brancas.

Alguns estudos apontam nesta direção, um deles, realizado com parturientes no município do Rio de Janeiro demonstrou que mulheres de cor preta tiveram menor acesso ao uso de anestésico no parto vaginal, independente do grau de escolaridade e apesar do Ministério da Saúde pagar por esse procedimento, como uma das estratégias para reduzir o número de cesarianas⁽⁴⁴⁾. Outro, realizado no sul do país destacou que mulheres pardas e pretas foram menos submetidas a testes Papanicolaou que brancas, tanto no setor público quanto no privado, apesar de terem a mesma frequência de consultas ginecológicas que as brancas⁽⁴⁵⁾.

Neste sentido, a decisão pela cirurgia de retirada total do útero pode ter sido influenciada pela cor/raça da paciente. Caetano encontrou em estudo realizado com dados da pesquisa Nacional sobre Demografia e Saúde (PNDS) de 1996 o maior risco de cirurgia de esterilização entre mulheres pardas comparadas as brancas, independente de outras características sócio-demográficas⁽⁴⁶⁾. O autor sugere que a cirurgia poderia servir como contracepção devido ao menor acesso a métodos contraceptivos efetivos pela população parda. Por outro lado mulheres de cor pretas apresentaram risco menor que as brancas, o que poderia indicar obstáculos e dificuldades de acesso até mesmo para a esterilização⁽⁴⁶⁾.

De fato, estudo italiano demonstrou que a realização de histerectomia pode ser influenciada por questões sócio-demográficas. Além dos autores destacarem os MU

como a principal causa de histerectomias, especialmente entre mulheres com menos de 50 anos, apontaram maior risco entre as mulheres com pior PSE. A principal hipótese levantada pelos autores é a de que mulheres com melhor PSE realizam procedimentos menos invasivos e mais modernos para a remoção dos tumores⁽⁴⁷⁾. Da mesma forma, Aranha encontrou maior risco de realização da cirurgia de retirada de útero entre mulheres com renda e escolaridade baixas e de cor preta em população participante da primeira fase de coleta de dados do EPS. A autora destacou a importância do acesso a serviços de saúde nestas associações⁽⁴⁸⁾.

Algumas limitações podem ter ocorrido no presente estudo, a principal, em conjunto com outros que tratam da epidemiologia dos MU, é a utilização da informação auto-referida do diagnóstico dos tumores. Como muitos tumores são assintomáticos, pode ocorrer erro de classificação e as associações ficarem subestimadas. No entanto, algumas estratégias foram utilizadas para diminuir a possibilidade do viés. A primeira, ainda que indireta, foi a avaliação da confiabilidade da questão sobre diagnóstico de MU, o que indicou padrão excelente. A segunda foi a exploração dos três desfechos, e a terceira a condução de análises adicionais após a exclusão seletiva de casos que não possuíam confirmação do diagnóstico de MU por exames de ultra-som ou histopatológicos, que realizaram teste Papanicolau há menos de três anos, e aquelas com idade superior a 30 anos. As estimativas permaneceram inalteradas em todas essas situações.

Em resumo, este estudo realizado com a população brasileira apresentou resultados semelhantes aos encontrados em população norte-americana, sendo destacado o aumento de risco de MU com o escurecimento da cor da pele. Os resultados também sugerem que a PSE ao longo da vida não medeia as associações entre cor/raça e MU – considerando as limitações da utilização da escolaridade dos pais e das participantes como marcadoras de PSE.

Ainda há muito a ser entendido sobre o modo como mecanismos biológicos se inter-relacionam com exposições sociais afetando o desenvolvimento de desfechos como os MU. Algumas hipóteses que poderiam explicar a relação entre cor da pele e ocorrência dos tumores encontrada neste estudo seriam a diminuição da concentração de vitamina D e o aumento de experiências de discriminação racial entre mulheres de cor parda e preta. Desta forma, sugere-se que futuros estudos

epidemiológicos utilizem em suas análises marcadores adicionais de PSE, além de explorarem medidas diretas de discriminação racial e de vitamina D.

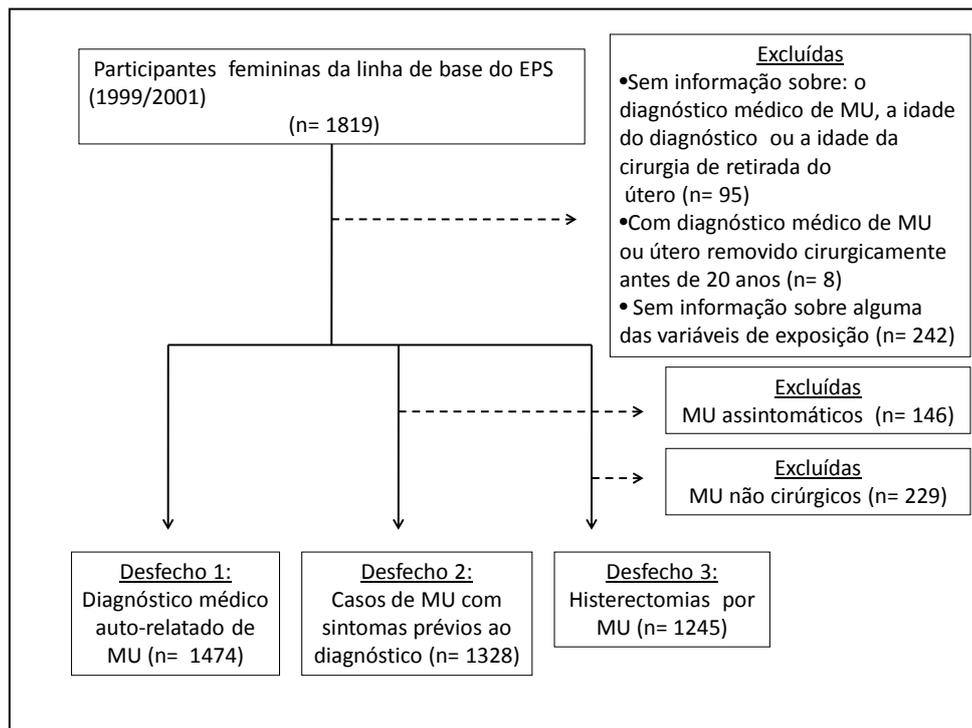


Figura 1. Fluxograma da população de estudo.

Tabela 1. Distribuição das variáveis de estudo segundo a cor/raça das participantes. Estudo Pró-Saúde (1999-2001).

	Branca n (%)	Parda n (%)	Preta n (%)	p-valor *
Idade (anos)				
Menos de 30	102 (12,7)	26 (7,8)	23 (6,9)	<0,001
30 – 39	353 (43,8)	144 (43,0)	114 (34,2)	
40 – 49	278 (34,5)	128 (38,2)	145 (43,5)	
50 anos ou mais	73 (9,1)	37 (11,0)	51 (15,3)	
PSE ** infância - escolaridade do pai				
2º grau completo ou mais	323 (40,1)	94 (28,1)	53 (15,9)	<0,001
1º grau completo	205 (25,4)	82 (24,5)	87 (26,1)	
Até 1º grau incompleto	278 (34,5)	159 (47,5)	193 (58,0)	
PSE ** infância - escolaridade da mãe				
2º grau completo ou mais	262 (32,5)	52 (15,5)	24 (7,2)	<0,001
1º grau completo	215 (26,7)	87 (26,0)	82 (24,6)	
Até 1º grau incompleto	329 (40,8)	196 (58,5)	227 (68,2)	
PSE ** infância - escolaridade dos pais				
Pai alta / Mãe alta	422 (52,4)	109 (32,5)	80 (24,0)	<0,001
Pai alta / Mãe baixa	106 (13,2)	67 (20,0)	60 (18,0)	
Pai baixa / Mãe alta	55 (6,8)	30 (9,0)	26 (7,8)	
Pai baixa / Mãe baixa	223 (27,7)	129 (38,5)	167 (50,2)	
PSE ** início da vida adulta - escolaridade da participante				
Universitário completo	502 (62,3)	121 (36,1)	101 (30,3)	<0,001
2º grau completo	236 (29,3)	140 (41,8)	143 (42,9)	
Até 1º grau completo	68 (8,4)	74 (22,1)	89 (26,7)	
PSE ** cumulativa - escolaridade do pai e da participante				
Alta	439 (54,5)	112 (33,4)	74 (22,2)	<0,001
Média	204 (25,3)	91 (27,2)	99 (29,7)	
Baixa	163 (20,2)	132 (39,4)	160 (48,0)	
PSE ** cumulativa - escolaridade da mãe e da participante				
Alta	388 (48,1)	93 (27,8)	54 (16,2)	<0,001
Média	240 (29,8)	86 (25,7)	103 (30,9)	
Baixa	178 (22,1)	156 (46,6)	176 (52,9)	
Mobilidade social - escolaridade do pai e da participante				
Alta - alta	505 (62,7)	152 (45,4)	120 (36,0)	<0,001
Baixa - alta	233 (28,9)	109 (32,5)	124 (37,2)	
Alta - baixa	23 (2,9)	24 (7,2)	20 (6,0)	
Baixa - baixa	45 (5,6)	50 (14,9)	69 (20,7)	

Continuação da tabela 1. Distribuição das variáveis de estudo segundo cor/raça. Estudo Pró-Saúde (1999-2001).

	Branca n (%)	Parda n (%)	Preta n (%)	p-valor *
Mobilidade social -escolaridade da mãe e da participante				
Alta - alta	462 (57,3)	125 (37,3)	98 (29,4)	<0,001
Baixa - alta	276 (34,2)	136 (40,6)	146 (43,8)	
Alta - baixa	15 (1,9)	14 (4,2)	8 (2,4)	
Baixa - baixa	53 (6,6)	60 (17,9)	81 (24,3)	
Plano de saúde				
Sim	599 (74,3)	201 (60,0)	150 (45,0)	<0,001
Não	207 (25,7)	134 (40,0)	183 (55,0)	
Teste Papanicolaou				
Há menos de 3 anos	727 (90,2)	295 (88,1)	288 (86,5)	0,167
Nunca fez/há mais de 3 anos	79 (9,8)	40 (11,9)	45 (13,5)	
Exame da mama (ginecologista)				
Há menos de 3 anos	727 (90,2)	294 (87,8)	288 (86,5)	0,154
Nunca fez/há mais de 3 anos	79 (9,8)	41 (12,2)	45 (13,5)	

*p-valor referente ao teste do χ^2 de Pearson.

**Posição sócio-econômica

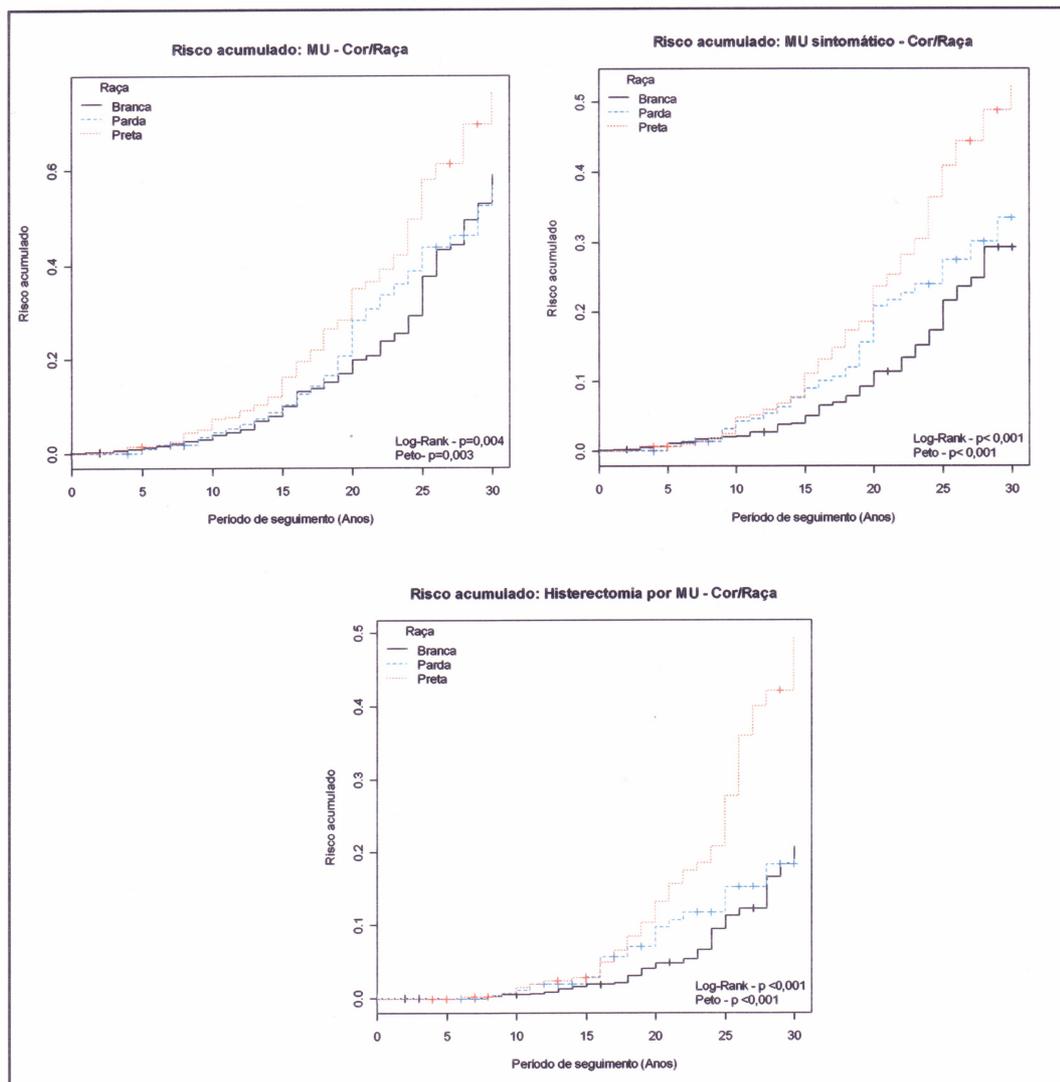


Figura 2. Curvas de Risco acumulado (*Kaplan-Meier*) e p-valor dos testes *Log-Rank* e *Peto* para o diagnóstico médico de mioma uterino auto-relatado, mioma uterino com sintomas prévios ao diagnóstico e histerectomia por mioma uterino segundo a variável cor/raça. Estudo Pró-Saúde.

Tabela 2. Análises multivariadas de diagnóstico médico de mioma uterino auto-relatado (desfecho 1), mioma uterino com sintomas prévios ao diagnóstico (desfecho 2) e histerectomia por MU (desfecho 3) ajustadas pela variável cor/raça, variáveis de acesso e utilização de serviços de saúde e variáveis de PSE ao longo da vida. Estudo Pró-Saúde (1999–2001).

	Cor/Raça	Desfecho 1* RH (IC95%) (N=1474)	Desfecho 2** RH (IC95%) (N=1328)	Desfecho 3*** RH (IC95%) (N=1245)
Modelo 1 –Idade				
	Branca	1,0	1,0	1,0
	Parda	1,1 (0,9 – 1,5)	1,4 (1,0 – 2,1)	1,4 (0,8 – 2,5)
	Preta	1,6 (1,2 – 2,1)	2,0 (1,4 – 2,8)	2,6 (1,7 – 4,0)
Modelo 2 –Idade e acesso/utilização****				
	Branca	1,0	1,0	1,0
	Parda	1,2 (0,9 – 1,6)	1,5 (1,0 – 2,1)	1,6 (0,9 – 2,7)
	Preta	1,7 (1,3 – 2,2)	2,0 (1,4 – 2,8)	2,8 (1,7 – 4,4)
Modelo 2 + escolaridade do pai				
	Branca	1,0	1,0	1,0
	Parda	1,2 (0,9 – 1,6)	1,4 (1,0 – 2,1)	1,6 (0,9 – 2,7)
	Preta	1,7 (1,3 – 2,2)	2,0 (1,4 – 2,8)	2,7 (1,7 – 4,3)
Modelo 2 + escolaridade da mãe				
	Branca	1,0	1,0	1,0
	Parda	1,2 (0,9 – 1,6)	1,4 (1,0 – 2,1)	1,5 (0,8 – 2,5)
	Preta	1,7 (1,3 – 2,3)	2,0 (1,4 – 2,8)	2,5 (1,5 – 3,9)
Modelo 2 + escolaridade da participante				
	Branca	1,0	1,0	1,0
	Parda	1,2 (0,9 – 1,6)	1,4 (1,0 – 2,1)	1,6 (0,9 – 2,8)
	Preta	1,7 (1,3 – 2,3)	2,0 (1,4 – 2,8)	2,8 (1,8 – 4,5)
Modelo 2 + PSE acumulada ***** (escolaridades do pai e participante)				
	Branca	1,0	1,0	1,0
	Parda	1,2 (0,9 – 1,6)	1,4 (1,0 – 2,1)	1,6 (0,9 – 2,7)
	Preta	1,7 (1,3 – 2,2)	1,9 (1,3 – 2,7)	2,7 (1,7 – 4,3)
Modelo 2 + PSE acumulada ***** (escolaridades da mãe e participante)				
	Branca	1,0	1,0	1,0
	Parda	1,2 (0,9 – 1,6)	1,4 (1,0 – 2,0)	1,5 (0,9 – 2,6)
	Preta	1,7 (1,3 – 2,2)	1,9 (1,3 – 2,7)	2,6 (1,6 – 4,1)
Modelo 2 + mobilidade escolar (pai e participante)				
	Branca	1,0	1,0	1,0
	Parda	1,2 (0,9 – 1,6)	1,4 (1,0 – 2,0)	1,5 (0,9 – 2,7)
	Preta	1,7 (1,3 – 2,2)	1,9 (1,3 – 2,7)	2,7 (1,7 – 4,3)
Modelo 2 + mobilidade escolar (mãe e participante)				
	Branca	1,0	1,0	1,0
	Parda	1,2 (0,9 – 1,6)	1,4 (0,9 – 2,0)	1,5 (0,9 – 2,6)
	Preta	1,7 (1,3 – 2,2)	1,9 (1,3 – 2,7)	2,5 (1,6 – 4,0)

* Diagnóstico médico de mioma uterino auto-relatado

** Mioma uterino com sintomas prévios ao diagnóstico

*** Histerectomia por mioma uterino auto-relatado

****Variáveis de acesso/utilização: teste Papanicolaou, exame de mama e plano de saúde.

*****PSE (posição sócio-econômica) avaliada pela escolaridade.

Referências bibliográficas

1. Schwartz SM, Marshall LM, Baird DD. Epidemiologic contributions to understanding the etiology of uterine leiomyomata. *Environmental Health Perspectives*. 2000 Oct;108:821-7.
2. Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertility and Sterility*. 2007;87(4):725 - 36.
3. Farquhar CM, Steiner CA. Hysterectomy rates in the United States 1990-1997. *Obstet Gynecol*. 2002 Feb;99(2):229-34.
4. Vollenhoven B. Introduction: The epidemiology of uterine leiomyomas. *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 1998;12(2):169-76.
5. Marino JL, Eskenazi B, Warner M, Samuels S, Vercellini P, Gavoni N, et al. Uterine leiomyoma and menstrual cycle characteristics in a population-based cohort study. *Hum Reprod*. 2004 Oct;19(10):2350-5.
6. de Araujo TV, Aquino EM. [Risk factors for hysterectomy among Brazilian women]. *Cad Saude Publica*. 2003;19 Suppl 2:S407-17.
7. Faerstein E, Szklo M, Rosenshein N. Risk factors for uterine leiomyoma: a practice-based case-control study. I. African-American heritage, reproductive history, body size, and smoking. *Am J Epidemiol*. 2001 Jan 1;153(1):1-10.
8. Marshall LMp, Spiegelman Dp, Barbieri RLp, Goldman MBp, Manson JEp, Colditz GAP, et al. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age \par and race.\par. *Obstet Gynecol\par*. 1997 Dec\par;90\par(6\par):967-73\par.
9. Kjerulff KH, Erickson BA, Langenberg PW. Chronic gynecological conditions reported by US women: Findings from the National Health Interview Survey, 1984 to 1992. *American Journal of Public Health*. 1996;86(2):195-9.
10. Day Baird D, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Jan;188(1):100-7.
11. Wise LA, Palmer JR, Stewart EA, Rosenberg L. Age-specific incidence rates for self-reported uterine leiomyomata in the Black Women's Health Study. *Obstet Gynecol*. 2005 Mar;105(3):563-8.
12. Huyck Klp, Panhuysen Clp, Cuenco KTp, Zhang Jp, Goldhammer Hp, Jones ESp, et al. The impact of race as a risk factor for symptom severity and age at diagnosis of \par uterine leiomyomata among affected sisters.\par. *Am J Obstet Gynecol\par*. 2008 Feb\par;198\par(2\par):168 e1-9\par.
13. Weiss G, Noorhasan D, Schott LL, Powell L, Randolph JF, Johnston JM. RACIAL DIFFERENCES IN WOMEN WHO HAVE A HYSTERECTOMY FOR BENIGN CONDITIONS. *Womens Health Issues*. 2009 May-Jun;19(3):202-10.
14. Al-Hendy A, Salama SA. Ethnic distribution of estrogen receptor-alpha polymorphism is associated with a higher prevalence of uterine leiomyomas in black Americans. *Fertility and Sterility*. 2006 Sep;86(3):686-93.
15. Wei JJ, Chiriboga L, Arslan AA, Melamed J, Yee H, Mittal K. Ethnic differences in expression of the dysregulated proteins in uterine leiomyomata. *Human Reproduction*. 2006 Jan;21(1):57-67.
16. Sharan C, Al-Hendy A. Vitamin D Deficiency May Have a Role in Increased Incidence of Uterine Fibroids in African Americans. *Reproductive Sciences*. 2009 Mar;16(3):203.
17. Sharan C, Halder SK, Thota C, Jaleel T, Nair S, Al-Hendy A. Vitamin D inhibits proliferation of human uterine leiomyoma cells via catechol-O-methyltransferase. *Fertil Steril*. 2010 Aug 23.
18. Nesby-O'Dell S, Scanlon KS, Cogswell ME, Gillespie C, Hollis BW, Looker AC, et al. Hypovitaminosis D prevalence and determinants among African American and white women of reproductive age: third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Am J Clin Nutr*. 2002 Jul;76(1):187-92.
19. Payson M, Malik M, Siti-Nur Morris S, Segars JH, Chason R, Catherino WH. Activating transcription factor 3 gene expression suggests that tissue stress plays a role in leiomyoma development. *Fertil Steril*. 2009 Aug;92(2):748-55.

20. Rogers R, Norian J, Malik M, Christman G, Abu-Asab M, Chen F, et al. Mechanical homeostasis is altered in uterine leiomyoma. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Apr;198(4):474 e1-11.
21. Wise LA, Palmer JR, Cozier YC, Hunt MO, Stewart EA, Rosenberg L. Perceived Racial Discrimination and Risk of Uterine Leiomyomata. *Epidemiology*. 2007 Nov;18(6):747-57.
22. Ben-Shlomo Y, Kuh D. A life course approach to chronic disease epidemiology: conceptual models, empirical challenges and interdisciplinary perspectives. *Int J Epidemiol*. 2002 Apr;31(2):285-93.
23. Lynch J, Smith GD. A life course approach to chronic disease epidemiology. *Annu Rev Public Health*. 2005;26:1-35.
24. Loucks EB, Lynch JW, Pilote L, Fuhrer R, Almeida ND, Richard H, et al. Life-course socioeconomic position and incidence of coronary heart disease: the Framingham Offspring Study. *Am J Epidemiol*. 2009 Apr 1;169(7):829-36.
25. Travassos C, Williams DR. The concept and measurement of race and their relationship to public health: a review focused on Brazil and the United States. *Cad Saude Publica*. 2004 May-Jun;20(3):660-78.
26. Guimarães ASA. How to work with "race" in sociology. *Educação e Pesquisa*. 2003;29(1):93-107.
27. Faerstein E, Chor D, Lopes CS, Werneck GL. The Pro-Saude Study: general characteristics and methodological aspects. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2005;8(4):454-66.
28. Maio MC, Monteiro S, Chor D, Faerstein E, Lopes CS. [Ethnicity/race in the Pro-Saude Study: comparative results of two methods of self-classification in Rio de Janeiro, Brazil]. *Cad Saude Publica*. 2005 Jan-Feb;21(1):171-80.
29. Baltrus PT, Lynch JW, Everson-Rose S, Raghunathan TE, Kaplan GA. Race/ethnicity, life-course socioeconomic position, and body weight trajectories over 34 years: the Alameda County Study. *Am J Public Health*. 2005 Sep;95(9):1595-601.
30. Chichlowska KL, Rose KM, Diez-Roux AV, Golden SH, McNeill AM, Heiss G. Life course socioeconomic conditions and metabolic syndrome in adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Epidemiol*. 2009 Dec;19(12):875-83.
31. Schwartz SM. Epidemiology of uterine leiomyomata. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2001 Jun;44(2):316-26.
32. Catherino WH, Leppert PC, Stenmark MH, Payson M, Potlog-Nahari C, Nieman LK, et al. Reduced dermatopontin expression is a molecular link between uterine leiomyomas and keloids. *Genes Chromosomes & Cancer*. 2004 Jul;40(3):204-17.
33. Cooke GL, Chien A, Brodsky A, Lee RC. Incidence of hypertrophic scars among African Americans linked to vitamin D-3 metabolism? *J Natl Med Assoc*. 2005 Jul;97(7):1004-9.
34. Williams VS, Collins C. US socioeconomic and racial differences in health: Patterns and Explanations. *Annu Rev Sociol*. 1995;21:349-86.
35. Power C, Jefferis BJ. Fetal environment and subsequent obesity: a study of maternal smoking. *Int J Epidemiol*. 2002 Apr;31(2):413-9.
36. dos Santos Silva I, De Stavola BL, Mann V, Kuh D, Hardy R, Wadsworth ME. Prenatal factors, childhood growth trajectories and age at menarche. *Int J Epidemiol*. 2002 Apr;31(2):405-12.
37. Boynton-Jarrett R, Rich-Edwards JW, Hee-Jin J, Hilbert EN, Wright RJ. Abuse in childhood and risk of uterine leiomyoma: the role of emotional support in biologic resilience. *Epidemiology*. 2011;22(1).
38. Baird D, Wise LA. Childhood Abuse and Fibroids. *Epidemiology*. 2011;22(1):15-7.
39. Galobardes B, Shaw M, Lawlor DA, Davey Smith G, Lynch JW. Indicators of socioeconomic position. In: Oake MJ, Kaufman JS, editors. *Methods in social epidemiology*: John Wiley & Sons; 2006.
40. Krieger N, Williams DR, Moss NE. Measuring social class in US public health research: concepts, methodologies, and guidelines. *Annu Rev Public Health*. 1997;18:341-78.
41. Galobardes B, Lynch J, Smith GD. Measuring socioeconomic position in health research. *Br Med Bull*. 2007;81-82:21-37.

42. Braveman PA, Cubbin C, Egerter S, Chideya S, Marchi KS, Metzler M, et al. Socioeconomic status in health research: one size does not fit all. *JAMA*. 2005 Dec 14;294(22):2879-88.
43. Smith GD. Learning to live with complexity: ethnicity, socioeconomic position, and health in Britain and the United States. *Am J Public Health*. 2000 Nov;90(11):1694-8.
44. Leal CM, Gama SGN, Cunha CB. Desigualdades raciais, sociodemográficas e na assistência ao pré-natal e ao parto, 1999-2001. *Rev Saúde Pública*. 2005;39(1):100-7.
45. Quadros CAT, Victora CG, Costa SD. Coverage and focus of a cervical cancer prevention program in southern Brazil. *Rev Panam Salud Publica*. 2004;16(4):223–32.
46. Caetano AJ. A relação entre cor da pele/raça e esterilização no Brasil: análise dos dados da Pesquisa Nacional sobre Demografia e Saúde - 1996. In: Monteiro S, Sansone L, editors. *Etnicidade na América Latina: um debate sobre raça, saúde e direitos reprodutivos*. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz; 2004. p. 344.
47. Matera E, Rossi L, Spadea T, Cacciani L, Baglio G, Cesaroni G, et al. Hysterectomy and socioeconomic position in Rome, Italy. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2002 Jun;56(6):461-5.
48. Aranha RN. *Medicalização da saúde da mulher: Mulheres esterelizadas em maior risco de histerectomia*. Rio de Janeiro: Universidade do Estado do Rio de Janeiro; 2006.

7.3. ARTIGO 3 - Utilização da variável idade em estudos transversais: uma exploração empírica de modelagem de dados sobre a ocorrência de miomas uterinos no Estudo Pró-Saúde.

Resumo

Introdução: a idade dos indivíduos é uma variável sempre presente em estudos epidemiológicos, seja como exposição principal ou como potencial confundidora e/ou modificadora das associações de interesse central. Em estudos de delineamento transversal, a informação sobre a idade dos participantes é em geral coletada posteriormente à ocorrência do desfecho. Entretanto, alguns desses estudos também consideram em suas análises dados sobre a idade ao diagnóstico ou ao surgimento da doença. **Objetivo:** comparar medidas de associação, entre variáveis aferidas transversalmente, em modelos estatísticos que incluem o valor da co-variável idade no momento da coleta de dados e modelos que consideram a idade ao diagnóstico do desfecho. **Métodos:** foram analisados dados transversais de 1733 mulheres participantes linha de base (1999/2001) do estudo longitudinal Pró-Saúde sobre a história auto-relatada de diagnóstico médico de miomas uterinos (MU) como: idade no momento da coleta de dados, idade ao diagnóstico médico de MU, variáveis sócio-demográficas e relacionadas à vida reprodutiva. Foram estimadas razão de chances (RC) ajustadas por meio de modelos de regressão logística não condicional nas análises que utilizaram a informação da idade no momento da coleta de dados. Quando utilizada a idade ao diagnóstico dos MU, foram ajustadas RC via modelos de regressão logística condicional, e razões de hazards (RH) via modelos de riscos proporcionais de Cox. **Resultados:** foram observados resultados semelhantes entre as medidas de associação estimadas por meio dos diferentes modelos estatísticos. No entanto, houve tendência a estimação de medidas de maior magnitude nas análises realizadas com a idade no momento da coleta de dados, quando comparadas às que utilizaram a idade ao diagnóstico médico de MU, principalmente em relação às associações com as variáveis cor/raça e utilização de contraceptivo oral. **Conclusão:** Nossos resultados reforçam a importância da explicitação do significado atribuído à idade dos indivíduos estudados em análises epidemiológicas, pois a decisão pela utilização da idade no momento da coleta de

dados ou da idade quando à ocorrência do desfecho poderá influenciar as estimativas de associações de interesse.

Introdução

A idade é uma das variáveis mais analisadas em estudos epidemiológicos que visam inferência causal, seja como exposição principal ou como potencial confundidora e modificadora de efeito das associações estudadas^(1, 2). Apesar do seu uso freqüente, a adequada inclusão da variável nos modelos estatísticos, o seu significado e o impacto nos achados merecem atenção. O efeito da escolaridade na saúde, por exemplo, pode depender da faixa etária do grupo estudado. Por um lado a baixa escolaridade pode ser considerada um forte indicador de privação entre adultos jovens, enquanto o mesmo não ocorre entre populações mais velhas, que apresentam baixo nível de escolaridade muito freqüentemente^(2, 3).

De modo geral, pode-se dizer que a idade representa mudanças biológicas relacionadas ao envelhecimento⁽⁴⁾. Entretanto, também pode ser um indicador da duração ou quantidade de tempo em que indivíduos ficaram expostos aos fatores estudados, das experiências vividas por determinada geração ou, de acontecimentos ocorridos em período de tempo específico (data cronológica) que influenciaram o modo de vida de todos os indivíduos na época⁽¹⁾.

Freqüentemente, dados prospectivos não são disponíveis e as inferências causais precisam ser baseadas em estudos transversais⁽⁵⁾. Nestes estudos, as medidas de efeito estimam de modo indireto as razões de taxas, tendo em vista que grande parte dos estudos epidemiológicos possui desfechos freqüentes e dados referentes a uma população dinâmica⁽⁶⁾. Nestes estudos, a informação da idade se refere, e geral, ao momento da coleta de dados⁽⁵⁾. Sendo assim, além desta idade ser uma marcadora de mudanças biológicas, ela também delimitará o tempo de participação de cada indivíduo no estudo de seguimento subjacente.

No entanto, como na coleta de dados dos estudos transversais os desfechos já ocorreram, a idade acaba misturando informações sobre o período em que os indivíduos estiveram expostos ao risco de desenvolver o desfecho e ainda o tempo entre a ocorrência deste e a data do estudo. Assim, ao se adicionar a idade nas análises, a distribuição dos tempos de participação no estudo poderá ficar distorcida e não representar as distribuições que a população teria se estivesse sendo acompanhada, pois nesse caso cada indivíduo deixaria de contribuir com o estudo se apresentasse o desfecho. Desta forma, para que a informação transversal possa

ser utilizada, assume-se que a distribuição das idades na coleta de dados seja um *proxy* da distribuição das idades nos momentos de ocorrência do desfecho entre os grupos de exposição, da mesma forma que para as demais variáveis estudadas.

Por outro lado, além da idade coletada transversalmente, alguns estudos consideram a informação da idade na ocorrência do desfecho estudado, mais precisamente do diagnóstico médico, seja com a obtenção de exames prévios ou por informação auto-referida^(5, 7). Assim, desde que os pressupostos necessários para que um estudo transversal seja capaz de testar hipóteses etiológicas sejam alcançados⁽⁶⁾, a história do “seguimento” pode ser resgatada. Desta forma, análises que consideram a idade no momento da ocorrência do desfecho podem ser utilizadas como alternativas às análises transversais que incluem em seus modelos a idade no momento do estudo.

Assim, neste artigo são apresentadas análises empíricas exploratórias que têm por objetivo comparar medidas de associação, entre variáveis aferidas transversalmente, em modelos estatísticos que incluem o valor da co-variável idade no momento da coleta de dados e modelos que consideram a idade ao diagnóstico do desfecho.

Métodos

Participantes

Para as análises, foram utilizados dados transversais sobre diagnóstico médico auto-relatado de miomas uterinos (MU). Os MU, também conhecidos como leiomiomas ou tumores fibróides, são as neoplasias benignas mais comuns do sistema reprodutor feminino. Apesar de praticamente não estarem associados à mortalidade, podem ocasionar número significativo de problemas ginecológicos, afetando a qualidade de vida de mulheres em idade reprodutiva^(8, 9). Os dados foram provenientes da linha de base do Estudo Pró-Saúde (EPS) realizada em 1999 e 2001. O EPS é um estudo longitudinal realizado com trabalhadores técnico-administrativos de universidade localizada na cidade do Rio de Janeiro, que tem como foco temático principal os determinantes sociais da saúde e de comportamentos em saúde⁽¹⁰⁾.

A população total elegível para o EPS foi constituída por 4.483 servidores, dos quais 2466 (55%) eram mulheres. Destas, 1819 participaram das duas etapas da linha de base. Para este artigo, 1717 trabalhadoras foram incluídas nas análises iniciais, após a exclusão daquelas: sem informação sobre o diagnóstico médico de MU (n=86), com diagnóstico antes de 20 anos (n=7), com útero removido cirurgicamente antes de 20 anos (n=1), sem informação sobre a idade do diagnóstico de MU (n=6) e sem informação sobre a idade da cirurgia de retirada do útero (n=2).

Variáveis

Desfecho

Os dados foram coletados por questionários auto-preenchíveis e aplicados, nos locais de trabalho, por pesquisadores de campo treinados. Entre as questões, foram incluídas em 1999 informações sobre a história auto-referida de diagnóstico médico de MU, por meio da questão: "*Alguma vez um médico lhe informou que você tinha mioma uterino, um tumor benigno no útero*"? A confiabilidade teste-reteste da questão foi avaliada em amostra estratificada (idade e escolaridade) de 98 indivíduos não elegíveis para o EPS (trabalhadoras da mesma universidade sob contrato administrativo) no intervalo de duas semanas e foi considerada excelente ($kappa = 0,94$ - IC95%: 0,86;1,00). Para as participantes que referiram o desfecho, a idade no momento do diagnóstico foi perguntada.

Co-variáveis

Questões sobre outras características incluíram:

-Idade em 1999: variável discreta.

-Cor/raça: também em 1999 foram coletadas informações sobre a cor/raça das participantes através de questão aberta ("*Em sua opinião, qual é a sua cor ou raça*"?). Os termos referidos pelas participantes foram categorizados em cor/raça: branca, parda (parda, morena, mulata, mestiça, cabocla), preta (negra, preta, africana, escura) e amarela⁽¹¹⁾. Para estas análises a categoria amarela foi excluída devido ao seu pequeno número de participantes (0,5%).

- Escolaridade: variável original com sete categorias. As respondentes com 1º grau incompleto, completo, ou 2º grau incompleto foram agrupadas na categoria até 1º grau completo. Aquelas com 2º grau completo ou 3º grau incompleto foram

agrupadas na categoria 2º grau completo e as que possuíam 3º grau completo, ou pós-graduação foram agrupadas na categoria universitário completo.

- Idade da menarca: variável discreta categorizada em menos de 12 anos, 12 a 14 anos e mais de 14 anos.
- Número de filhos: variável discreta categorizada em nenhum, um e dois ou mais.
- Utilização de contraceptivo oral: variável categórica (utiliza atualmente, já utilizou e nunca utilizou).
- Realização de exame Papanicolaou: variável original com três categorias, dicotomizada em nunca realizou/há mais de três anos e há menos de três anos.

Desenhos de estudo e análise de dados

Foram utilizados três desenhos epidemiológicos resgatados a partir dos dados sobre os MU coletados da linha de base do EPS: (1) transversal – com o ajuste pela idade no momento da coleta de dados; (2) longitudinal - utilizando a idade do diagnóstico dos MU como o tempo final do seguimento até o evento e (3) caso-controle com amostragem por grupo de risco – com casos e controles pareados pela idade ao diagnóstico de MU.

Foram realizadas análises descritivas e estimadas medidas de associação brutas e ajustadas considerando os três desenhos epidemiológicos. As modificações nas associações entre as variáveis estudadas e a ocorrência de MU quando da utilização da idade (no momento do estudo e no momento do diagnóstico) foram avaliadas sob as perspectivas de cada desenho.

Desenho transversal

No desenho transversal foram estimadas Razão de Chances (RC) com intervalo de 95% de confiança (IC 95%) brutas e ajustadas pelas co-variáveis por meio de modelos de regressão logística não condicional. Nestes modelos não houve resgate de um estudo longitudinal. As variáveis foram ajustadas pela idade referida no momento da coleta de dados em 1999 e a informação sobre a idade do diagnóstico de MU não foi utilizada.

Desenho caso-controle

O desenho caso-controle foi aninhado a uma coorte hipotética de trabalhadoras da universidade (população alvo do EPS), que pôde ser resgatada a partir das informações referidas em 1999 sobre a idade do diagnóstico dos MU. Neste desenho, os casos foram comparados a uma sub-amostra dos membros da coorte que estavam sob risco no momento em que cada desfecho ocorreu.

O grupo de casos foi constituído por participantes que referiram a idade ao diagnóstico de MU. Os controles foram selecionados entre as funcionárias que possuíam o útero intacto até o momento do diagnóstico do seu respectivo caso, ou seja, participantes sob risco no momento de ocorrência de cada desfecho. Desta forma, casos também puderam ser controles de casos ocorridos previamente e controles puderam ser selecionados para mais de um caso. Casos e controles foram pareados pela idade ao diagnóstico de MU e ano de nascimento (+/- 2 anos) em uma razão de quatro controles para cada caso. Assim, a partir da população de 1717 funcionárias foram selecionados 381 casos e 1524 controles. Foram ajustados Modelos de Regressão Logística Condicional para estimar Razão de Chances (RC) com intervalo de 95% de confiança (IC 95%) brutas e ajustadas pelas co-variáveis.

Desenho longitudinal

Assim como no caso-controle, foram utilizadas informações transversais coletadas na linha de base do EPS para resgatar os seguimentos das histórias de MU na população de estudo. Nesta abordagem, as mulheres seriam acompanhadas a partir dos 20 anos de idade (tempo inicial) até o momento do diagnóstico de MU, da coleta de dados em 1999 ou da retirada do útero (tempo final). Foram estimadas curvas de risco acumulado pelo método Kaplan-Meier e comparadas pelo teste log-rank. Para estimar Razão de Hazards (RH) com intervalo de 95% de confiança (IC 95%) brutas e ajustadas pelas co-variáveis foram utilizados modelos de riscos proporcionais de Cox.

Para facilitar as comparações entre as medidas de associação estimadas pelos diferentes modelos, optou-se por definir um tempo de seguimento “hipotético” entre 20 e 50 anos de idade. Este período foi estipulado em função das características da história natural dos MU, visto que os tumores são mais prevalentes durante os anos

reprodutivos e tendem a regredir após a menopausa (12). Desta forma, os MU diagnosticados após esse período (n=9) foram considerados não casos nos três desenhos.

Foram incluídas nos modelos (brutos e ajustados) somente informações das participantes com dados completos em todas as variáveis: 1543 de 1717 (89,9%) no transversal e longitudinal e 1702 de 1905 (89,3%) no caso-controle. Todas as análises foram realizadas na plataforma R, versão 2.6.2.

Resultados

Participaram das análises transversais e longitudinais 1543 trabalhadoras. A idade das participantes em 1999 variou entre 22 e 67 anos (média de 40,0 anos). Para as análises caso-controle, foram selecionados 339 casos e 1363 controles, com idade entre 25 e 66 anos (média de 43,7 anos para casos e 43,9 para controles). A prevalência de diagnóstico médico de MU auto-relatado foi estimada em 22% na população de estudo.

A Tabela 1 apresenta a distribuição das variáveis estudadas entre as participantes. Metade da população classificou sua cor/raça como branca (52,9%), 23,3% como parda e 23,8% como preta. Foram encontradas ainda, maiores proporções de funcionárias com grau universitário completo, idade da menarca entre 12 e 14 anos, que já utilizaram contraceptivo oral, com dois ou mais filhos e que realizaram teste Papanicolaou há menos de três anos.

Ainda na tabela 1 são apresentadas as médias de idade dos casos de MU em 1999 e da idade ao diagnóstico dos tumores. Pode se observar que as mulheres com maior idade em 1999 também tiveram os tumores posteriormente, no entanto a diferença das médias das idades em 1999 entre os grupos de exposição foram maiores do que a diferença entre as médias de idade ao diagnóstico para as variáveis cor/raça, número de filhos e teste Papanicolaou. Assim, no caso da variável cor/raça, por exemplo, embora as mulheres de cor preta com MU sejam em média 2,5 anos mais velhas que as brancas, a diferença de idade no momento do diagnóstico é de apenas 0,2 anos entre elas.

Ainda na tabela 1 são apresentadas as prevalências de diagnóstico médico de MU estratificadas pelas variáveis de estudo e as medidas de associação brutas e ajustadas por idade em 1999. Nas análises brutas, foram encontradas maiores prevalências entre mulheres de cor/raça preta, com até 1º grau completo, que já utilizaram, ou não, contraceptivo oral, comparadas àquelas que utilizam atualmente e com um ou mais filhos. Com o ajuste por idade em 1999 houve diminuição dos efeitos em todas as variáveis sendo que as diferenças entre escolaridade e número de filhos deixaram de ser significativas.

TABELA 1

Na tabela 2 observam-se os resultados das análises brutas do caso-controle. Foram encontradas diferenças de proporções nas variáveis cor/raça e número de filhos comparando-se os casos aos controles (Tabela 1). Nas análises brutas, as mulheres de cor/raça preta e que nunca utilizaram contraceptivo oral apresentaram maior chance de terem o diagnóstico médico de MU.

TABELA 2

A Figura 1 apresenta as curvas de risco acumulado estratificadas pelas variáveis estudadas considerando-se a perspectiva do estudo longitudinal. Observam-se riscos significativamente maiores entre mulheres de cor/raça preta ($p=0,017$), idade da menarca menor de 12 anos ($p=0,013$), sem filhos ($p=0,002$) e que realizaram teste Papanicolaou há menos de três anos ($p=0,011$) (Figura 1).

FIGURA 1

Na tabela 3 são apresentadas as razões de *hazards* brutas e ajustadas por idade em 1999. Mulheres de cor/raça preta apresentaram maiores incidências comparadas às brancas, enquanto as com idade da menarca maior de 14 anos, com dois ou mais filhos e que nunca realizaram teste Papanicolaou ou realizaram há mais de três anos apresentaram risco significativamente menor. Com o ajuste por idade em 1999, houve pouca modificação nas medidas pontuais, no entanto, com exceção da variável cor/raça, as demais deixaram de ser significativas.

TABELA 3

A Tabela 4 apresenta as medidas de associação ajustadas por idade em 1999 e demais variáveis estudadas nos três desenhos. As medidas pontuais e intervalos de confiança ficaram próximos nos três modelos. Entretanto, houve tendência de aumento nas medidas estimadas transversalmente, quando comparadas aos demais modelos, principalmente para as categorias “preta” da variável cor/raça e “nunca utilizou” da variável uso de contraceptivo oral. Na primeira, houve diminuição das estimativas pontuais em 15,9% e 20,6% nos desenhos longitudinal e caso-controle, comparados ao transversal. Na segunda, a diminuição foi de 13,4% e 22,4% para os mesmos modelos (Tabela 4).

TABELA 4

Discussão

Observou-se tendência semelhante entre as medidas de associação estimadas nos diferentes delineamento de estudo. No entanto, foram encontradas maiores magnitudes nas análises realizadas com a idade no momento do estudo (transversal) quando comparadas às que utilizaram a idade ao diagnóstico médico de MU (longitudinal e caso controle) principalmente nas variáveis cor/raça e utilização de contraceptivo oral.

A utilização dos modelos de regressão logística condicional e não condicional e modelos de riscos proporcionais de Cox possibilitaram estas comparações. Enquanto as modificações nas medidas de associação puderam ser observadas comparando-se os modelos brutos e ajustados por idade em 1999 nos modelos de regressão logística não condicional, o efeito da idade ao diagnóstico foi considerado já nos modelos “brutos” nas análises de regressão logística condicional e de Cox, pois estes modelos estatísticos já consideram a estrutura temporal em suas análises iniciais.

Este estudo se propôs a apresentar análises exploratórias empíricas que pudessem servir como exemplo para o debate sobre o significado da variável idade nas pesquisas epidemiológicas, mais especificamente nos estudos transversais, e de sua influência nas associações entre exposições e desfechos. No entanto, é importante destacar que esses resultados provêm de população específica e com

desfecho que também possui especificidades. No caso dos MU - desfecho analisado - o aumento no risco com o aumento da idade é bastante relatado na literatura⁽¹³⁻¹⁵⁾. Embora a etiologia dos MU seja ainda pouco conhecida, uma das hipóteses mais aceitas é a de que sua origem seja decorrente de mutações somáticas e seu desenvolvimento seja influenciado pela desregulação de hormônios ovarianos (estrogênio e progesterona)^(8, 16). Sob esta perspectiva, podem ser destacadas ao menos duas interpretações para o efeito da variável idade na história natural dos MU: (1) biológico e (2) tempo sob risco.

O efeito biológico da idade ocorre como consequência da dependência hormonal dos MU, pois se sabe que os tumores são raramente observados antes da puberdade, são mais prevalentes durante os anos reprodutivos e tendem a regredir após a menopausa⁽¹²⁾. Desta forma, estudos sobre a epidemiologia dos MU devem estar atentos à distribuição das idades de suas participantes. Por exemplo, estudos sobre ocorrência ou gravidade dos MU realizado com mulheres mais velhas (pós-menopausa) podem ser enviesados, desde que um não caso “atual” pode ter sido um caso no passado com o tumor regredido, diminuindo sua gravidade ou mesmo deixando de ser captado por exames⁽⁵⁾.

A idade significando tempo sob risco também é de importância para estudos epidemiológicos sobre MU, pois quanto maior o período (anos) de exposição aos hormônios ovarianos, maior a incidência do tumor⁽¹⁴⁾. Assim, como as idades da menarca e menopausa demarcam o início e fim do período em que as mulheres estão expostas ao “desequilíbrio” hormonal, quanto maior a idade da menopausa e quanto menor a da menarca, maior o tempo sob risco e maior o risco de desenvolver MU^(17, 18).

Em estudos longitudinais sobre MU, as informações do efeito biológico e de tempo sob risco são coletadas unicamente pela variável idade. Já nos transversais, a idade não fornece a perspectiva de tempo sob risco, uma vez que os desfechos ocorrem previamente ao estudo. Neste caso, pode-se incluir nas análises a idade ao diagnóstico^(5, 7).

As análises exploratórias apresentadas neste artigo vão ao encontro da idéia de que a idade coletada no momento do estudo seja menos indicada do que a idade ao diagnóstico em análises transversais. No entanto, estas diferenças não

apresentaram grandes magnitudes. Neste sentido, algumas questões podem ter influenciado estes achados. A primeira é a de que as diferenças dos efeitos entre os grupos de exposição foram pequenas. A segunda é a de que tanto a idade em 1999 quanto a idade ao diagnóstico dos tumores influenciaram pouco as medidas de efeito entre as variáveis estudadas, fazendo com que não ocorressem grandes variações entre as medidas brutas e ajustadas, independente dos modelos utilizados.

Uma das possíveis limitações deste artigo é a falta de conhecimento da distribuição real do desfecho entre as participantes, pois essas mulheres não foram acompanhadas prospectivamente. Ou seja, as estratégias de análise utilizadas neste artigo impossibilitam o conhecimento “real” da base populacional que originou os casos e também do período de seguimento. Assim, não houve um “padrão ouro” de comparação. Tanto as informações transversais quanto o período de seguimento “hipotético” foram definidos a partir de informações referentes somente às funcionárias que chegaram ao “final do estudo” em 1999/2001. Este fato poderia ocultar uma exclusão seletiva de indivíduos, gerando dados ausentes. Entretanto, a validade do estudo, neste caso, é assegurada uma vez que o risco da perda durante o período de “acompanhamento” não esteja associado ao desfecho⁽¹⁹⁾. Neste estudo, devido às características da população (funcionárias públicas) e do desfecho (falta de associação com mortalidade), não se acredita que indivíduos tenham deixado o “estudo” devido aos MU e nem pelas variáveis de exposição estudadas, o que diminuiria a possibilidade de viés nas estimativas.

No entanto, é importante destacar que independentemente de se utilizar a idade em 1999 ou a do diagnóstico nas análises, para que os estudos transversais com componentes analíticos sejam livres de vieses que possam prejudicar sua validade deve-se respeitar alguns pressupostos necessários: (1º) o tamanho da população precisa ser constante entre os grupos de exposição ao longo do período estudado (população em *steady state*); (2º) a probabilidade de saída do estudo não pode ser diferente entre os grupos de exposição; (3º) a duração média do desfecho precisa ser a mesma entre os grupos de exposição; (4º) não pode ocorrer causalidade reversa e (5º) a direção temporal da exposição para o desfecho precisa ser sustentada teoricamente ou por meios de coleta de dados que assumam essa hipótese⁽⁶⁾.

Em resumo, mesmo que os resultados do presente artigo sejam específicos para a população estudada, pretende-se que eles estimulem o debate e novas linhas de pesquisa sobre a importância da variável idade para os estudos epidemiológicos. Os resultados reforçam a importância da explicitação do significado atribuído à idade dos indivíduos estudados em análises epidemiológicas, pois a decisão pela utilização da idade no momento da coleta de dados ou da idade quando à ocorrência do desfecho poderá influenciar as estimativas de associações de interesse.

Tabela 1. Prevalências (%) de diagnóstico médico de MU, médias de idade em 1999 e ao diagnóstico de MU e razão de chances (RC) com respectivos intervalos de 95% de confiança (IC95%) brutas e ajustadas por idade em 1999. Estudo Pró-Saúde, 1999–2001.

	N(%)	Prevalência. de MU*	Média de idade em 1999	Média da idade ao diagnóstico de MU*	RC (IC 95%) brutas	RC (IC 95%) ajustadas por idade em 1999
Cor/Raça						
Branca	817 (52,9)	18,4	39,9	36,9	1,0	1,0
Parda	359 (23,3)	21,2	42,1	37,1	1,19 (0,88 - 1,63)	1,06 (0,77 - 1,46)
Preta	367 (23,8)	30,8	42,4	37,1	2,00 (1,49 - 2,63)	1,67 (1,24 - 2,24)
Escolaridade						
Universitário completo	727 (47,1)	20,9	39,7	36,1	1,0	1,0
2º grau completo	535 (34,7)	18,5	40,5	36,5	0,86 (0,65 - 1,14)	0,79 (0,59 - 1,06)
Até 1º grau completo	281 (18,2)	31,3	44,8	39,1	1,73 (1,27 - 2,35)	0,90 (0,64 - 1,28)
Idade da menarca (anos)						
< 12	476 (30,8)	23,9	40,8	35,9	1,0	1,0
12 a 14	926 (60,0)	21,3	40,4	37,4	0,86 (0,66 - 1,12)	0,77 (0,58 - 1,01)
>14	141 (9,1)	19,9	43,5	38,5	0,79 (0,50 - 1,25)	0,54 (0,33 - 0,88)
Uso de Contraceptivo oral						
Utiliza atualmente	199 (12,9)	8,0	40,4	35,0	1,0	1,0
Já utilizou	1037 (67,2)	23,8	40,9	36,9	3,58 (2,10 - 6,08)	2,38 (1,38 - 4,09)
Nunca utilizou	307 (19,9)	24,8	42,3	37,6	3,76 (2,12 - 6,67)	2,38 (1,32 - 4,29)
Nº de filhos						
Nenhum	438 (28,4)	17,4	39,0	36,1	1,0	1,0
Um	411 (26,6)	24,3	41,0	36,8	1,53 (1,10 - 2,14)	1,20 (0,84 - 1,70)
Dois ou mais	694 (45,0)	23,5	43,0	37,6	1,46 (1,08 - 1,98)	0,82 (0,59 - 1,15)
Exame Papanicolaou						
Há menos de 3 anos	1367 (88,6)	22,7	39,9	37,0	1,0	1,0
Nunca fez/há mais de 3 anos	176 (11,4)	16,5	42,9	36,6	0,67 (0,44 - 1,02)	0,56 (0,36 - 0,87)

*Mioma uterino

**Somente entre os casos com diagnóstico médico de mioma uterino

Tabela 2. Características dos casos e controles de miomas uterinos e razões de chances (RC) com respectivos intervalos de 95% de confiança (IC95%). Estudo Pró-Saúde, 1999–2001.

	Casos		Controles		p-valor*	RC (IC 95%) brutas
	N	%	N	%		
Cor/Raça						
Branca	150	44,2	684	50,2	0,034	1,0
Parda	76	22,4	319	23,4		1,04 (0,77 – 1,42)
Preta	113	33,3	360	26,4		1,40 (1,06 – 1,86)
Escolaridade						
Universitário completo	152	44,8	603	44,2	0,638	1,0
2º grau completo	99	29,2	431	31,6		0,90 (0,68 – 1,20)
Até 1º grau completo	88	26,0	329	24,1		0,99 (0,71 – 1,36)
Idade da menarca (anos)						
< 12	114	33,6	391	28,7	0,110	1,0
12 a 14	197	58,1	822	60,3		0,81 (0,62- 1,05)
>14	28	8,3	150	11,0		0,61 (0,38 - 0,98)
Uso de Contraceptivo oral						
Utiliza atualmente	16	4,7	112	8,2	0,053	1,0
Já utilizou	247	72,9	990	72,6		1,77 (1,02 – 3,08)
Nunca utilizou	76	22,4	261	19,1		2,15 (1,18- 3,90)
Nº de filhos						
Nenhum	76	22,4	244	17,9	0,039	1,0
Um	100	29,5	363	26,6		0,90 (0,63 – 1,27)
Dois ou mais	163	48,1	756	55,5		0,69 (0,50 – 0,96)
Exame Papanicolaou						
Há menos de 3 anos	310	91,4	1196	87,7	0,070	1,0
Nunca fez/Há mais de 3 anos	29	8,6	167	12,3		0,65 (0,43 – 0,98)

*p-valor referente ao χ^2 de Pearson.

** Não foram ajustadas RC por idade em 1999, pois casos e controles já foram pareados por idade ao diagnóstico e ano de nascimento.

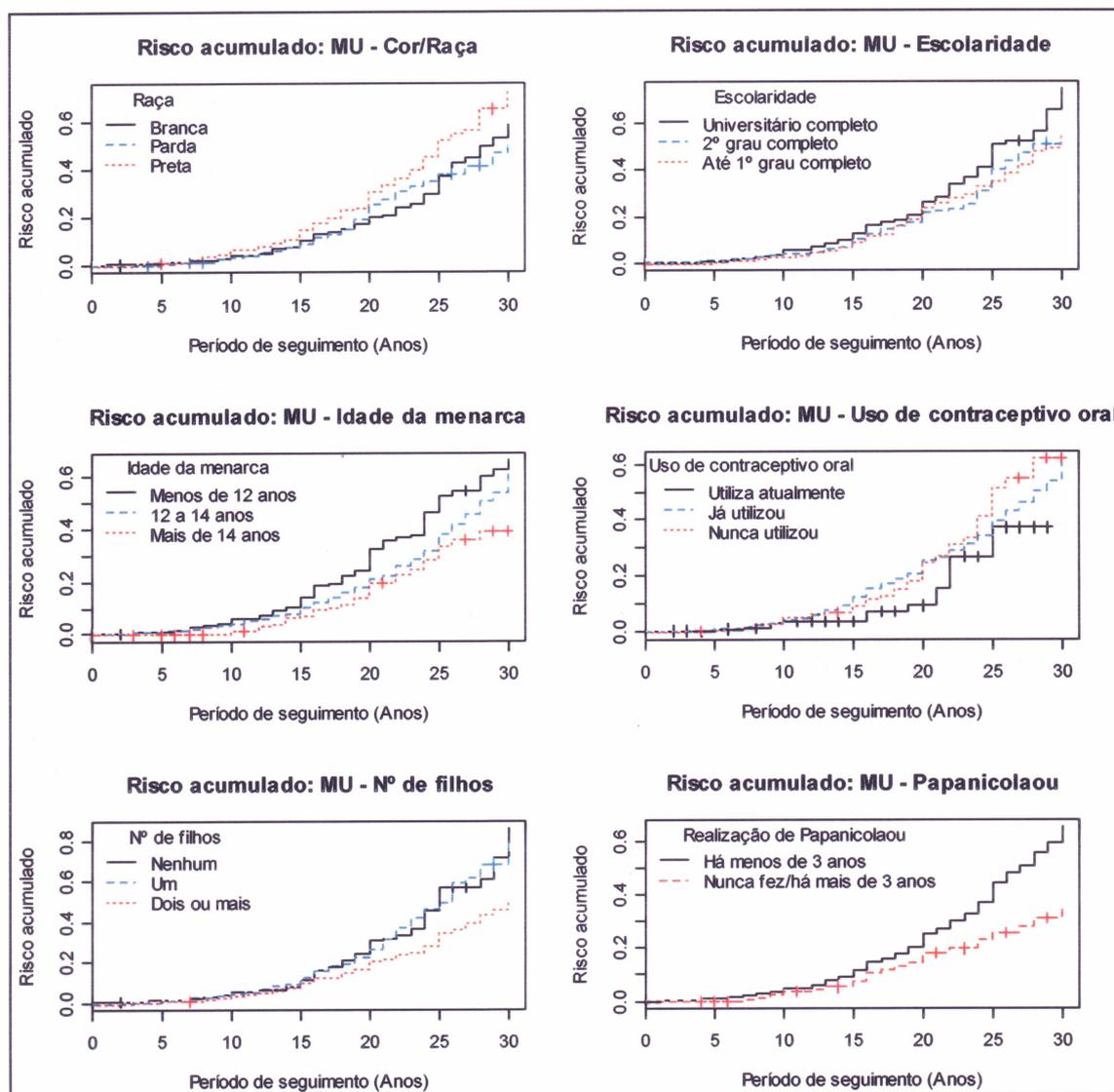


Figura1. Curvas de Risco acumulado (Kaplan-Meier) de diagnóstico médico de mioma uterino (MU) auto-relatado estratificadas pelas co-variáveis.

Tabela 3. Risco acumulado (Kaplan-Meier) no percentil 75 de diagnóstico médico de MU auto-relatado estratificado pelas co-variáveis e razões de *hazards* (RH) com respectivos intervalos de 95% de confiança (IC95%) brutas e ajustadas por idade em 1999. Estudo Pró-Saúde, 1999–2001.

	Kaplan-meier (anos)		RH (IC 95%) brutas	RH (IC 95%) ajustadas por idade em 1999
	Percentil 75	<i>p</i> -valor*		
Cor/Raça				
Branca	24	0,017	1,0	1,0
Parda	22		1,01 (0,76 - 1,33)	1,03 (0,78 - 1,36)
Preta	20		1,39 (1,08 - 1,78)	1,49 (1,17 - 1,91)
Escolaridade				
Universitário completo	22	0,122	1,0	1,0
2º grau completo	24		0,80 (0,65 - 1,08)	0,84 (0,65 - 1,08)
Até 1º grau completo	23		0,80 (0,74 - 1,30)	0,98 (0,74 - 1,30)
Idade da menarca (anos)				
< 12	20	0,013	1,0	1,0
12 a 14	23		0,77 (0,61 - 0,97)	0,80 (0,63 - 1,01)
>14	24		0,58 (0,38 - 0,88)	0,65 (0,43 - 0,98)
Uso de Contraceptivo oral				
Utiliza atualmente	25	0,141	1,0	1,0
Já utilizou	22		1,64 (0,99 - 2,72)	1,96 (1,18 - 3,28)
Nunca utilizou	22		1,69 (0,98 - 2,90)	2,10 (1,22 - 3,63)
Nº de filhos				
Nenhum	20	0,002	1,0	1,0
Um	21		1,01 (0,75 - 1,36)	1,05 (0,78 - 1,42)
Dois ou mais	25		0,68 (0,56 - 0,90)	0,77 (0,58 - 1,02)
Exame Papanicolaou				
Há menos de 3 anos	22	0,011	1,0	1,0
Nunca fez/Há mais de 3 anos	28		0,61 (0,42 - 0,90)	0,65 (0,44 - 0,95)

**p*-valor referente ao teste *Log-Rank*

Tabela 4. Medidas de associação e respectivos intervalos de 95% de confiança (IC95%), ajustadas por idade em 1999 e demais variáveis, para história auto-referida de diagnóstico médico de MU. Estudo Pró-Saúde, 1999–2001.

	<u>Transversal</u>	<u>Longitudinal</u>	<u>Caso-Controle*</u>
	RC** (IC 95%)	HR*** (IC 95%)	RC** (IC 95%)
Cor/Raça			
Branca	1,0	1,0	1,0
Parda	1,19 (0,85 - 1,66)	1,09 (0,82 - 1,45)	1,11 (0,81 - 1,53)
Preta	1,89 (1,38 - 2,59)	1,59 (1,23 - 2,06)	1,50 (1,11 - 2,03)
Escolaridade			
Universitário completo	1,0	1,0	1,0
2º grau completo	0,77 (0,57 - 1,05)	0,83 (0,64 - 1,09)	0,96 (0,70 - 1,30)
Até 1º grau completo	0,90 (0,61 - 1,31)	1,00 (0,74 - 1,36)	1,03 (0,73 - 1,47)
Idade da menarca (anos)			
< 12	1,0	1,0	1,0
12 a 14	0,76 (0,57 - 1,01)	0,78 (0,62 - 0,99)	0,80 (0,61 - 1,05)
>14	0,49 (0,29 - 0,80)	0,59 (0,39 - 0,90)	0,57 (0,35 - 0,93)
Uso de Contraceptivo oral			
Utiliza atualmente	1,0	1,0	1,0
Já utilizou	2,52 (1,45 - 4,37)	2,07 (1,23 - 3,46)	1,75 (1,00 - 3,06)
Nunca utilizou	2,68 (1,47 - 4,88)	2,32 (1,34 - 4,03)	2,08 (1,13 - 3,82)
Nº de filhos			
Nenhum	1,0	1,0	1,0
Um	1,29 (0,89 - 1,85)	1,12 (0,81 - 1,51)	0,92 (0,64 - 1,34)
Dois ou mais	0,80 (0,56 - 1,14)	0,75 (0,56 - 1,01)	0,71 (0,50 - 1,01)
Exame Papanicolaou			
Há menos de 3 anos	1,0	1,0	1,0
Nunca fez/Há mais de 3 anos	0,52 (0,33 - 0,81)	0,61 (0,41 - 0,89)	0,58 (0,38 - 0,89)

* Não foram ajustadas RC por idade em 1999, pois casos e controles foram pareados por idade ao diagnóstico e ano de nascimento.

**Razão de Chances

***Razão de *Hazards*

8. Referências bibliográficas

1. Szklo M, Nieto FJ. *Epidemiology: Beyond the Basics*. 2nd ed ed.: Jones and Bartlett Publishers; 2007.
2. Reijneveld SA, Crone MR, Verhulst FC, Verloove-Vanhorick SP. The effect of a severe disaster on the mental health of adolescents: a controlled study. *Lancet*. 2003 Aug 30;362(9385):691-6.
3. Reijneveld SA, Gunning-Schepers LJ. Age, socioeconomic status, and mortality at the aggregate level. *J Epidemiol Community Health*. 1994 Apr;48(2):146-50.
4. Fried LP. Epidemiology of aging. *Epidemiol Rev*. 2000;22(1):95-106.
5. Dunson DB, Baird DD. A flexible parametric model for combining current status and age at first diagnosis data. *Biometrics* 2001 Jun; 57 (2):396-403.
6. Reichenheim ME, Coutinho ESF. Measures and models for causal inference in cross-sectional studies: arguments for the appropriateness of the prevalence odds ratio and related logistic regression. *BMC Medical Research Methodology*. 2010;10(66).
7. Dunson B, Baird DD. Bayesian modeling of incidence and progression of disease from cross-sectional data. *Biometrics*. 2002 Dec;58 (4):813-22\par.
8. Schwartz SM, Marshall LM, Baird DD. Epidemiologic contributions to understanding the etiology of uterine leiomyomata. *Environmental Health Perspectives*. 2000 Oct;108:821-7.
9. Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertility and Sterility*. 2007;87(4):725 - 36.
10. Faerstein E, Chor D, Lopes CS, Werneck GL. The Pro-Saude Study: general characteristics and methodological aspects. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2005;8(4):454-66.
11. Maio MC, Monteiro S, Chor D, Faerstein E, Lopes CS. [Ethnicity/race in the Pro-Saude Study: comparative results of two methods of self-classification in Rio de Janeiro, Brazil]. *Cad Saude Publica*. 2005 Jan-Feb;21(1):171-80.
12. Schwartz SM. Epidemiology of uterine leiomyomata. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2001 Jun;44(2):316-26.
13. Wise LA, Palmer JR, Stewart EA, Rosenberg L. Age-specific incidence rates for self-reported uterine leiomyomata in the Black Women's Health Study. *Obstet Gynecol*. 2005 Mar;105(3):563-8.
14. Day Baird D, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Jan;188(1):100-7.
15. Payson M, Leppert P, Segars J. Epidemiology of myomas. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2006 Mar;33(1):1-+.
16. Newbold RR, DiAugustine RP, Risinger JI, Everitt JI, Walmer DK, Parrott EC, et al. Advances in uterine leiomyoma research: Conference overview, summary, and future research recommendations. *Environmental Health Perspectives*. 2000 Oct;108:769-73.
17. Faerstein E, Szklo M, Rosenshein N. Risk factors for uterine leiomyoma: a practice-based case-control study. I. African-American heritage, reproductive history, body size, and smoking. *Am J Epidemiol*. 2001 Jan 1;153(1):1-10.
18. Marshall LM, Spiegelman D, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, Barbieri RL, et al. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertility and Sterility*. 1998 Sep;70(3):432-9.
19. Reichenheim ME, Moraes CL. Alguns Pilares para a Apreciação da Validade de Estudos Epidemiológicos. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 1998;1(2):131-48.

8 CONCLUSÕES

Apesar dos miomas uterinos causarem impacto negativo na saúde ginecológica e obstétrica de mulheres em idade reprodutiva, sua etiologia e fatores de risco são pouco conhecidos. No Brasil, dados epidemiológicos sobre os tumores são praticamente inexistentes. Mesmo quando se considera a literatura internacional, o papel de algumas variáveis na determinação dos miomas ainda apresenta grandes lacunas. Os estudos internacionais são concentrados em populações norte-americanas, que detectaram ocorrência elevada desses tumores, principalmente entre 40 e 50 anos, e entre mulheres negras, comparadas a brancas.

Neste contexto, esta tese contribuiu para o conhecimento de três aspectos da epidemiologia dos miomas uterinos:

- (1) a apresentação da prevalência dos tumores em população brasileira e em sub-grupos com características sócio-econômicas e demográficas distintas (Artigo 1);
- (2) a investigação das possíveis causas da desigualdade racial na ocorrência dos miomas, com foco no papel da PSE ao longo da vida como mediadora da relação entre cor/raça e os tumores (Artigo 2) e, por último;
- (3) a abordagem de questões metodológicas envolvendo a influência da variável idade - central nas análises sobre os miomas - nas demais associações entre exposições e a ocorrência dos tumores em estudos transversais (Artigo 3).

Podem ser destacados dois aspectos importantes originais desta pesquisa:

- 1) a utilização de três categorias de cor/raça, diferentemente dos estudos norte-americanos que analisam a variável de forma dicotômica (branca/não branca ou branca/negra). A inclusão da categoria parda

possibilitou a verificação de gradiente na ocorrência dos miomas com o escurecimento da cor da pele.

- 2) Outro aspecto foi a exploração de três definições de caso como desfechos analisados em separado, o que possibilitou a avaliação de prevalências e fatores associados em mulheres com tumores de diferentes severidades, e ainda testou diferentes graus de validade da informação fornecida pelas participantes sobre os diagnósticos de miomas uterinos.

Por outro lado, o presente estudo tem algumas limitações a serem consideradas: a principal foi a utilização da informação auto-referida do diagnóstico dos tumores. Como muitos desses tumores são assintomáticos, pode ocorrer erro de classificação, subestimando as associações de interesse. No entanto, algumas estratégias foram utilizadas para diminuir essa possibilidade do viés. A primeira, ainda que indireta, foi a avaliação da confiabilidade da questão sobre diagnóstico de miomas uterinos, o que indicou padrão excelente. A segunda foi a exploração dos três desfechos, e a terceira, a condução de análises adicionais após a exclusão seletiva de casos que não possuíam confirmação do diagnóstico de miomas por exames de ultra-som ou histopatológicos, que realizaram teste Papanicolau há menos de três anos, e aquelas com idade superior a 30 anos.

Quanto ao aspecto metodológico investigado no Artigo 3, a maior limitação do estudo foi a falta de uma população acompanhada longitudinalmente para servir como grupo de comparação ou “padrão ouro” nas análises.

Em resumo, os resultados dos três artigos conduzidos no âmbito desta tese sugerem as seguintes considerações:

Artigo 1

- As prevalências encontradas na população do estudo foram próximas às dos estudos norte-americanos.
- As prevalências foram maiores entre mulheres de maior faixa etária e classificadas como pardas e pretas.

- O padrão da distribuição das prevalências variou nos subgrupos etários estudados, sendo encontradas diferenças significativas, mais freqüentemente, entre as mais jovens (menos de 45 anos).
- Entre estas, as que nunca utilizaram contraceptivo oral ou já utilizaram no passado (comparadas as que utilizam atualmente) e com desvantagens nas variáveis sócio-econômicas apresentaram as maiores prevalências.
- Entre as mais velhas, as maiores prevalências foram encontradas entre as que possuem acesso aos serviços de saúde.

Artigo 2

- As mulheres de cor/raça preta apresentaram risco significativamente maior de relatarem o diagnóstico de MU comparadas às brancas. Este risco foi ampliado quando se avaliou a histerectomia por MU.
- As de cor parda localizaram-se em posição intermediária, no entanto, as diferenças entre brancas e pardas não foram estatisticamente significantes.
- Os ajustes dos modelos estatísticos que avaliaram as variáveis de PSE ao longo da vida não alteraram as medidas de efeito de MU entre os grupos raciais.
- Os resultados sugerem que a PSE ao longo da vida não media as associações entre cor/raça e MU – considerando as limitações da utilização da escolaridade dos pais e das participantes como marcadoras de PSE.

Artigo 3

- Observou-se tendência semelhante entre as medidas de associação estimadas nos diferentes modelos estatísticos.
- No entanto, foram encontradas maiores magnitudes nas análises realizadas com a idade no momento do estudo (transversal) quando comparadas às que utilizaram a idade ao diagnóstico médico de MU (longitudinal e caso controle) principalmente nas variáveis cor/raça e utilização de contraceptivo oral.
- As análises exploratórias apresentadas neste artigo reforçam a idéia de que a idade coletada no momento do estudo seja menos indicada do que a idade ao diagnóstico em análises transversais.

Apesar de este estudo restringir-se a trabalhadoras técnico-administrativas de universidade e, portanto não ser representativo da população geral, a discussão de seus resultados pode estimular a ampliação de hipóteses causais sobre os miomas uterinos. No caso da desigualdade racial dos tumores, algumas hipóteses alternativas, não avaliadas no âmbito desta tese e que poderiam auxiliar no entendimento da relação encontrada entre cor da pele e ocorrência dos miomas merecem ser melhor avaliadas, como (1) a diminuição da concentração de vitamina D e (2) o aumento de experiências de discriminação racial entre mulheres de cor parda e preta. Desta forma, sugere-se que futuros estudos epidemiológicos utilizem em suas análises outros marcadores de PSE além de medidas diretas de discriminação racial e de concentração de vitamina D em suas análises.

Espera-se que os resultados encontrados no presente estudo possam contribuir para o melhor entendimento do problema dos miomas uterinos e também para estratégias de ações efetivas e igualitárias no âmbito da saúde da mulher.

REFERÊNCIAS

1. Faerstein E, Chor D, Lopes CS, Werneck GL. The Pro-Saude Study: general characteristics and methodological aspects. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2005;8(4):454-66.
2. Reynolds A. Diagnosis and management of uterine fibroids. *Radiol Technol*. 2007 Nov-Dec;79(2):157-78; quiz 79-82.
3. Taylor E, Gomel V. The uterus and fertility. *Fertility and Sterility*. 2008 Jan;89(1):1-16.
4. Shagam JY. Ultrasound assessment of uterine disorders. *Radiol Technol*. 2000 Sep-Oct;72(1):11-22; quiz 3-5.
5. Jolley S. An overview of uterine fibroids. *Nursing standard (Royal College of Nursing (Great Britain) : 1987)*. 2009;24(6):44-8.
6. Parker WH. Etiology, symptomatology, and diagnosis of uterine myomas. *Fertility and Sterility*. 2007;87(4):725 - 36.
7. Day Baird D, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Jan;188(1):100-7.
8. Schwartz SM, Marshall LM, Baird DD. Epidemiologic contributions to understanding the etiology of uterine leiomyomata. *Environmental Health Perspectives*. 2000 Oct;108:821-7.
9. Divakar H. Asymptomatic uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008 Aug;22(4):643-54.
10. Brahma PK, Martel KM, Christman GM. Future directions in myoma research. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2006 Mar;33(1):199-224.
11. Walker CL, Stewart EA. Uterine fibroids: the elephant in the room. *Science*. 2005 Jun 10;308(5728):1589-92.
12. Flake GP, Andersen J, Dixon D. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review. *Environ Health Perspect*. 2003 Jun;111 (8):1037-54.
13. Wegienka G, Baird DD, Hertz-Picciotto I, Harlow SD, Hartmann KE. Uterine leiomyomata (fibroids): are bleeding symptoms more likely to be reported after diagnosis?. *J Clin Epidemiol*. 2004 Mar;57 (3):318-20.
14. Stovall DW. Clinical symptomatology of uterine leiomyomas. *Clin Obstet Gynecol*. 2001 Jun;44(2):364-71.

15. Wegienka G, Baird DD, Hertz-Picciotto I, Harlow SD, Steege JF, Hill MC, et al. Self-reported heavy bleeding associated with uterine leiomyomata. *Obstet Gynecol*. 2003 Mar;101 (3):431-7.
16. Bukulmez O, Doody KJ. Clinical features of myomas. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2006 Mar;33(1):69-84.
17. Lippman SA, Warner M, Samuels S, Olive D, Vercellini P, Eskenazi B. Uterine fibroids and gynecologic pain symptoms in a population-based study. *Fertil Steril*. 2003 Dec;80 (6):1488-94.
18. Waetjen LE, Dwyer PL. Estrogen therapy and urinary incontinence: what is the evidence and what do we tell our patients? *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*. 2006 Sep;17(5):541-5.
19. Waetjen LE, Liao S, Johnson WO, Sampsel CM, Sternfield B, Harlow SD, et al. Factors associated with prevalent and incident urinary incontinence in a cohort of midlife women: a longitudinal analysis of data: study of women's health across the nation. *Am J Epidemiol*. 2007 Feb 1;165(3):309-18.
20. Horne AW, Critchley HO. The effect of uterine fibroids on embryo implantation. *Semin Reprod Med*. 2007 Nov;25(6):483-9.
21. Coronado GD, Marshall LM, Schwartz SM. Complications in pregnancy, labor, and delivery with uterine leiomyomas: a population-based study. *Obstet Gynecol*. 2000 May;95(5):764-9.
22. Biderman-Madar T, Sheiner E, Levy A, Potashnik G, Mazor M. Uterine leiomyoma among women who conceived following fertility treatment. *Arch Gynecol Obstet*. 2005 Sep;272(3):218-22.
23. Ouyang DW, Economy KE, Norwitz ER. Obstetric complications of fibroids. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*. 2006 Mar;33(1):153-+.
24. Klatsky PC, Tran ND, Caughey AB, Fujimoto VY. Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008 Apr;198(4):357-66.
25. Khaund A, Lumsden MA. Impact of fibroids on reproductive function. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008 Aug;22(4):749-60.
26. George L, Granath F, Johansson ALV, Olander B, Cnattingius S. Risks of repeated miscarriage. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2006;20(2):119-26.
27. Williams VS, Jones G, Mauskopf J, Spalding J, DuChane J. Uterine fibroids: a review of health-related quality of life assessment. *J Womens Health (Larchmt)*. 2006 Sep;15(7):818-29.
28. Vitiello D, McCarthy S. Diagnostic imaging of myomas. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2006 Mar;33(1):85-95.

29. Evans P, Brunzell S. Uterine fibroid tumors: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2007 May 15;75(10):1503-8.
30. Cicinelli E, Romano F, Anastasio PS, Blasi N, Parisi C, Galantino P. Transabdominal sonohysterography, transvaginal sonography, and hysteroscopy in the evaluation of submucous myomas. *Obstet Gynecol*. 1995 Jan;85(1):42-7.
31. Silva ALBdea. Miomas e infertilidade: bases fisiopatológicas e implicações terapêuticas. *Rev Bras Saude Mater Infant*. 2005;vol.5(no.1):13-8.
32. Olive DL, Lindheim SR, Pritts EA. Conservative surgical management of uterine myomas. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2006 Mar;33(1):115-24.
33. Marshburn PB, Matthews ML, Hurst BS. Uterine artery embolization as a treatment option for uterine myomas. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2006 Mar;33(1):125-44.
34. Flynn M, Jamison M, Datta S, Myers E. Health care resource use for uterine fibroid tumors in the United States. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Oct;195(4):955-64.
35. Mauskopf J, Flynn M, Thieda P, Spalding J, Duchane J. The economic impact of uterine fibroids in the United States: A summary of published estimates. *Journal of Womens Health*. 2005 Oct;14(8):692-703.
36. Gross KL, Morton CC. Genetics and the development of fibroids. *Clin Obstet Gynecol*. 2001 Jun;44(2):335-49.
37. de Araujo TV, Aquino EM. [Risk factors for hysterectomy among Brazilian women]. *Cad Saude Publica*. 2003;19 Suppl 2:S407-17.
38. Weber AM, Mitchinson AR, Gidwani GP, Mascha E, Walters MD. Uterine myomas and factors associated with hysterectomy in premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 1997 Jun;176(6):1213-7; discussion 7-9.
39. Helmy YA, Hassanin IM, Elraheem TA, Bedaiwy AA, Peterson RS, Bedaiwy MA. Psychiatric morbidity following hysterectomy in Egypt. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008 Jul;102(1):60-4.
40. Vomvolaki E, Kalmantis K, Kioses E, Antsaklis A. The effect of hysterectomy on sexuality and psychological changes. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2006 Mar;11(1):23-7.
41. Howard BV, Kuller L, Langer R, Manson JE, Allen C, Assaf A, et al. Risk of cardiovascular disease by hysterectomy status, with and without oophorectomy: the Women's Health Initiative Observational Study. *Circulation*. 2005 Mar 29;111(12):1462-70.

42. Kharazmi E, Fallah M, Luoto R. Cardiovascular diseases attributable to hysterectomy: a population-based study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(12):1476-83.
43. Okolo S. Incidence, aetiology and epidemiology of uterine fibroids. *Best Practice & Research in Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2008 Aug;22(4):571-88.
44. Newbold RR, DiAugustine RP, Risinger JI, Everitt JI, Walmer DK, Parrott EC, et al. Advances in uterine leiomyoma research: Conference overview, summary, and future research recommendations. *Environmental Health Perspectives*. 2000 Oct;108:769-73.
45. Sozen I, Arici A. Interactions of cytokines, growth factors, and the extracellular matrix in the cellular biology of uterine leiomyomata. *Fertil Steril*. 2002 Jul;78(1):1-12.
46. Sozen I, Arici A. Cellular biology of myomas: interaction of sex steroids with cytokines and growth factors. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2006 Mar;33(1):41-58.
47. Wise LA, Palmer JR, Stewart EA, Rosenberg L. Polycystic ovary syndrome and risk of uterine leiomyomata. *Fertil Steril*. 2007 May;87 (5):1108-15.
48. Rein MS, Barbieri RL, Friedman AJ. Progesterone: a critical role in the pathogenesis of uterine myomas. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Jan;172(1 Pt 1):14-8.
49. Ligon AH, Morton CC. Leiomyomata: heritability and cytogenetic studies. *Human Reproduction Update*. 2001 Jan-Feb;7(1):8-14.
50. Gross KL, Morton CC. The genetics of fibroids cytogenetics and inheritance. *Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America*. 2002;13(2):283-302.
51. Wei JJ, Chiriboga L, Arslan AA, Melamed J, Yee H, Mittal K. Ethnic differences in expression of the dysregulated proteins in uterine leiomyomata. *Human Reproduction*. 2006 Jan;21(1):57-67.
52. Arslan AA, Gold LI, Mittal K, Suen TC, Belitskaya-Levy I, Tang MS, et al. Gene expression studies provide clues to the pathogenesis of uterine leiomyoma: new evidence and a systematic review. *Hum Reprod*. 2005 Apr;20(4):852-63.
53. Luoto R, Kaprio J, Rutanen EM, Taipale P, Perola M, Koskenvuo M. Heritability and risk factors of uterine fibroids--the Finnish Twin Cohort study. *Maturitas*. 2000 Nov 30;37(1):15-26.
54. Vikhlyaeva EM. Familial predisposition to uterine leiomyomas. *International Journal of Gynecology and Obstetrics*. 1995;51(2):127-31.
55. Sato F, Mori M, Nishi M, Kudo R, Miyake H. Familial aggregation of uterine myomas in Japanese women. *Journal of Epidemiology*. 2002;12(3):249-53.

56. Okolo SO, Gentry CC, Perrett CW, Maclean AB. Familial prevalence of uterine fibroids is associated with distinct clinical and molecular features. *Human Reproduction*. 2005;20(8):2321-4.
57. Uimari O, Suomalainen-Konig S, Sakkinen N, Santala M, Nieminen P, Ryyanen M. Natural history of familial myomas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006 Apr 1;125 (2):255-8.
58. Faerstein E, Szklo M. Re: "Risk factors for uterine leiomyoma: A practice-based case-control study. II. Atherogenic risk factors and potential sources of uterine irritation" - Reply. *American Journal of Epidemiology*. 2002 Jan;155(2):187-8.
59. Catherino WH, Leppert PC, Stenmark MH, Payson M, Potlog-Nahari C, Nieman LK, et al. Reduced dermatopontin expression is a molecular link between uterine leiomyomas and keloids. *Genes Chromosomes & Cancer*. 2004 Jul;40(3):204-17.
60. Leppert PC, Baginski T, Prupas C, Catherino WH, Pletcher S, Segars JH. Comparative ultrastructure of collagen fibrils in uterine leiomyomas and normal myometrium. *Fertil Steril*. 2004 Oct;82 Suppl 3:1182-7.
61. Leppert PC, Catherino WH, Segars JH. A new hypothesis about the origin of uterine fibroids based on gene expression profiling with microarrays. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Aug;195(2):415-20.
62. Schwartz SM. Epidemiology of uterine leiomyomata. *Clinical Obstetrics and Gynecology*. 2001 Jun;44(2):316-26.
63. Faerstein E. Risk factor for uterine leiomyoma: a practice-based case-control study. Baltimore: The Johns Hopkins University; 1995.
64. Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, et al. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol*. 1997 Dec;90 (6):967-73.
65. Wise LA, Palmer JR, Adams-Campbell LL, Rosenberg L. Age-specific incidence rates for uterine leiomyomata in the Black Women's Health Study. *American Journal of Epidemiology*. 2004 Jun;159(11):S92-S.
66. Faerstein E, Szklo M, Rosenshein N. Risk factors for uterine leiomyoma: a practice-based case-control study. I. African-American heritage, reproductive history, body size, and smoking. *Am J Epidemiol*. 2001 Jan 1;153(1):1-10.
67. Samadi AR, Lee NC, Flanders WD, Boring JR, Parris EB. Risk factors for self-reported uterine fibroids: A case-control study. *American Journal of Public Health*. 1996 Jun;86(6):858-62.
68. Chen CR, Buck GM, Courey NG, Perez KM, Wactawski-Wende J. Risk factors for uterine fibroids among women undergoing tubal sterilization. *American Journal of Epidemiology*. 2001;153(1):20-6.

69. Huyck KL, Panhuysen CI, Cuenco KT, Zhang J, Goldhammer H, Jones ES, et al. The impact of race as a risk factor for symptom severity and age at diagnosis of uterine leiomyomata among affected sisters. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Feb;198(2):168 1-9.
70. Jackson LW, Zullo MD, Goldberg JM. The association between heavy metals, endometriosis and uterine myomas among premenopausal women: National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2002. *Hum Reprod*. 2008 Mar;23(3):679-87.
71. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Chatenoud L, Di Cintio E, Marsico S. Diet and uterine myomas. *Obstetrics and Gynecology*. 1999 Sep;94(3):395-8.
72. Sato F, Nishi M, Kudo R, Miyake H. Body fat distribution and uterine leiomyomas. *Journal of epidemiology / Japan Epidemiological Association*. 1998;8(3):176-80.
73. Settnes A, Andreassen AH, Jorgensen T. Hypertension is associated with an increased risk for hysterectomy - A Danish cohort study. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. 2005 Oct;122(2):218-24.
74. Spinos N, Terzis G, Crysanthopoulou A, Adonakis G, Markou KB, Vervita V, et al. Increased frequency of thyroid nodules and breast fibroadenomas in women with uterine fibroids. *Thyroid*. 2007 Dec;17(12):1257-9.
75. Cooper R, Hardy R, Kuh D. Timing of menarche, childbearing and hysterectomy risk. *Maturitas*. 2008;61(4):317-22.
76. Sadlonova J, Kostal M, Smahelova A, Hendl J, Starkova J, Nachtigal P. Selected metabolic parameters and the risk for uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008 Jul;102 (1):50-4.
77. Reed SD, Cushing-Haugen KL, Daling JR, Scholes D, Schwartz SM. Postmenopausal estrogen and progestogen therapy and the risk of uterine leiomyomas. *Menopause*. 2004 Mar-Apr;11(2):214-22.
78. Marshall LM, Spiegelman D, Goldman MB, Manson JE, Colditz GA, Barbieri RL, et al. A prospective study of reproductive factors and oral contraceptive use in relation to the risk of uterine leiomyomata. *Fertility and Sterility*. 1998 Sep;70(3):432-9.
79. Wise LA, Palmer JR, Harlow BL, Spiegelman D, Stewart EA, Adams-Campbell LL, et al. Reproductive factors affected the risk of uterine leiomyomata in African-American women. *Evidence-based Obstetrics and Gynecology*. 2004;6(3):125-6.
80. Marshall LM, Spiegelman D, Manson JE, Goldman MB, Barbieri RL, Stampfer MJ, et al. Risk of uterine leiomyomata among premenopausal women in relation to body size and cigarette smoking. *Epidemiology*. 1998 Sep;9(5):511-7.

81. Wise LA, Palmer JR, Spiegelman D, Harlow BL, Stewart EA, Adams-Campbell LL, et al. Influence of body size and body fat distribution on risk of uterine leiomyomata in U.S. black women. *Epidemiology*. 2005 May;16(3):346-54.
82. Terry KL, Missmer SA, Hankinson SE, Willett WC, De Vivo I. Lycopene and other carotenoid intake in relation to risk of uterine leiomyomata. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2008 Jan;198(1).
83. Parazzini F. Risk factors for clinically diagnosed uterine fibroids in women around menopause. *Maturitas*. 2006 Sep 20;55(2):174-9.
84. Terry KL, De Vivo I, Hankinson SE, Spiegelman D, Wise LA, Missmer SA. Anthropometric characteristics and risk of uterine leiomyoma. *Epidemiology*. 2007;18(6):758-63.
85. Baird DD, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. Association of physical activity with development of uterine leiomyoma. *American Journal of Epidemiology*. 2007;165(2):157-63.
86. Wise LA, Palmer JR, Harlow BL, Spiegelman D, Stewart EA, Adams-Campbell LL, et al. Reproductive factors, hormonal contraception, and risk of uterine leiomyomata in African-American women: a prospective study. *Am J Epidemiol*. 2004 Jan 15;159(2):113-23.
87. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Marsico S, Surace M, Ricci E. Use of oral contraceptives and uterine fibroids: results from a case-control study. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999 Aug;106(8):857-60.
88. Chiaffarino F, Parazzini F, La Vecchia C, Ricci E, Crosignani PG. Oral contraceptive use and benign gynecologic conditions - A review. *Contraception*. 1998 Jan;57(1):11-8.
89. Baird DD. Invited Commentary: Uterine Leiomyomata - We Know so Little but Could Learn so Much. *American Journal of Epidemiology*. 2004;159(2):124-6.
90. Faerstein E, Szklo M, Rosenshein NB. Risk factors for uterine leiomyoma: A practice-based case-controls study. II. Atherogenic risk factors and potential sources of uterine irritation. *American Journal of Epidemiology*. 2001;153(1):11-9.
91. Boynton-Jarrett R, Rich-Edwards J, Malspeis S, Missmer SA, Wright R. A prospective study of hypertension and risk of uterine leiomyomata. *American Journal of Epidemiology*. 2005 Apr;161(7):628-38.
92. Nagata C, Nakamura K, Oba S, Hayashi M, Takeda N, Yasuda K. Association of intakes of fat, dietary fibre, soya isoflavones and alcohol with uterine fibroids in Japanese women. *British Journal of Nutrition*. 2009 May;101(10):1427-31.
93. Wise LA, Palmer JR, Harlow BL, Spiegelman D, Stewart EA, Adams-Campbell LL, et al. Risk of uterine leiomyomata in relation to tobacco, alcohol and caffeine

consumption in the Black Women's Health Study. *Hum Reprod.* 2004 Aug;19(8):1746-54.

94. Dixon D, Parrott EC, Segars JH, Olden K, Pinn VW. The second National Institutes of Health International Congress on advances in uterine leiomyoma research: conference summary and future recommendations. *Fertility and Sterility.* 2006 Oct;86(4):800-6.

95. Yamada M, Wong FL, Fujiwara S, Akahoshi M, Suzuki G. Noncancer disease incidence in atomic bomb survivors, 1958-1998. *Radiation Research.* 2004 Jun;161(6):622-32.

96. Eskenazi B, Warner M, Samuels S, Young J, Gerthoux PM, Needham L, et al. Serum dioxin concentrations and risk of uterine leiomyoma in the Seveso Women's Health Study. *Am J Epidemiol.* 2007 Jul 1;166(1):79-87.

97. Baird DD, Travlos G, Wilson R, Dunson DB, Hill MC, D'Aloisio AA, et al. Uterine Leiomyomata in Relation to Insulin-like Growth Factor-I, Insulin, and Diabetes. *Epidemiology.* 2009 Jul;20(4):604-10.

98. Wise LA, Palmer JR, Cozier YC, Hunt MO, Stewart EA, Rosenberg L. Perceived Racial Discrimination and Risk of Uterine Leiomyomata. *Epidemiology.* 2007 Nov;18(6):747-57.

99. Sato F, Miyake H, Nishi M, Mori M, Kudo R. Early normal menstrual cycle pattern and the development of uterine leiomyomas. *Journal of Women's Health and Gender-Based Medicine.* 2000;9(3):299-302.

100. Parazzini F, Chiaffarino F, Polverino G, Chiantera V, Surace M, La Vecchia C. Uterine fibroids risk and history of selected medical conditions linked with female hormones. *Eur J Epidemiol.* 2004;19(3):249-53.

101. Wise LA, Palmer JR, Rowlings K, Kaufman RH, Herbst AL, Noller KL, et al. Risk of benign gynecologic tumors in relation to prenatal diethylstilbestrol exposure. *Obstet Gynecol.* 2005 Jan;105 (1):167-73.

102. Weiss G, Noorhasan D, Schott LL, Powell L, Randolph JF, Johnston JM. RACIAL DIFFERENCES IN WOMEN WHO HAVE A HYSTERECTOMY FOR BENIGN CONDITIONS. *Womens Health Issues.* 2009 May-Jun;19(3):202-10.

103. Al-Hendy A, Salama SA. Ethnic distribution of estrogen receptor-alpha polymorphism is associated with a higher prevalence of uterine leiomyomas in black Americans. *Fertility and Sterility.* 2006 Sep;86(3):686-93.

104. Wang T, Zhang X, Obijuru L, Laser J, Aris V, Lee P, et al. A micro-RNA signature associated with race, tumor size, and target gene activity in human uterine leiomyomas. *Genes Chromosomes Cancer.* 2007 Apr;46(4):336-47.

105. Pan Q, Luo X, Chegini N. Genomic and proteomic profiling I: leiomyomas in African Americans and Caucasians. *Reprod Biol Endocrinol.* 2007;5:34.

106. Lynch JW, Kaplan GA, Salonen JT. Why do poor people behave poorly? Variation in adult health behaviours and psychosocial characteristics by stages of the socioeconomic lifecourse. *Soc Sci Med*. 1997 Mar;44(6):809-19.
107. Lin SS, Kelsey JL. Use of race and ethnicity in epidemiologic research: concepts, methodological issues, and suggestions for research. *Epidemiol Rev*. 2000;22(2):187-202.
108. Pena SD. [Reasons for banishing the concept of race from Brazilian medicine]. *Hist Cienc Saude Manguinhos*. 2005 May-Aug;12(2):321-46.
109. Fullilove MT. Comment: abandoning "race" as a variable in public health research--an idea whose time has come. *Am J Public Health*. 1998 Sep;88(9):1297-8.
110. Guimarães ASA. How to work with "race" in sociology. *Educação e Pesquisa*. 2003;29(1):93-107.
111. Manly JJ. Deconstructing race and ethnicity: implications for measurement of health outcomes. *Med Care*. 2006 Nov;44(11 Suppl 3):S10-6.
112. Krieger N. Refiguring "race": epidemiology, racialized biology, and biological expressions of race relations. *Int J Health Serv*. 2000;30(1):211-6.
113. Williams DR, Jackson JS. Race/ethnicity and the 2000 census: recommendations for African American and other black populations in the United States. *Am J Public Health*. 2000 Nov;90(11):1728-30.
114. Travassos C, Williams DR. The concept and measurement of race and their relationship to public health: a review focused on Brazil and the United States. *Cad Saude Publica*. 2004 May-Jun;20(3):660-78.
115. Kaplan JB, Bennett T. Use of race and ethnicity in biomedical publication. *JAMA*. 2003 May 28;289(20):2709-16.
116. Drevdahl DJ, Philips DA, Taylor JY. Uncontested categories: the use of race and ethnicity variables in nursing research. *Nurs Inq*. 2006 Mar;13(1):52-63.
117. Templeton AR. Human Races: A Genetic and Evolutionary Perspective. *American Anthropologist*. 1999;100(2):632-50.
118. Williams DR. Racial/ethnic variations in women's health: the social embeddedness of health. *Am J Public Health*. 2002 Apr;92(4):588-97.
119. Monteiro S. Desigualdades em saúde, raça e etnicidade: questões e desafios. In: Monteiro S, Sansone L, editors. *Etnicidade na América Latina: um debate sobre raça, saúde e direitos reprodutivos*. Rio de Janeiro: FIOCRUZ; 2004.

120. Fry P. As aparências que enganam: reflexões sobre 'raça' e saúde no Brasil. In: Monteiro S, Santala M, editors. *Etnicidade na América Latina: um debate sobre raça, saúde e direitos reprodutivos*. Rio de Janeiro; 2004. p. 344.
121. Maggie Y. "Aqueles a quem foi negada a cor do dia?": as categorias cor e raça na cultura brasileira. In: Maio MC, Santos VR, editors. *Raça, ciência e sociedade*. Rio de Janeiro: Fiocruz; 1996. p. 252.
122. Maio MC, Monteiro S, Chor D, Faerstein E, Lopes CS. [Ethnicity/race in the Pro-Saude Study: comparative results of two methods of self-classification in Rio de Janeiro, Brazil]. *Cad Saude Publica*. 2005 Jan-Feb;21(1):171-80.
123. LaVeist TA. Beyond dummy variables and sample selection: what health services researchers ought to know about race as a variable. *Health Serv Res*. 1994 Apr;29(1):1-16.
124. Bastos JL, Peres MA, Peres KG, Dumith SC, Gigante DP. [Socioeconomic differences between self- and interviewer-classification of color/race]. *Rev Saude Publica*. 2008 Apr;42(2):324-34.
125. Telles E. As Fundações Norte-Americanas e o Debate Racial no Brasil. *Estudos Afro-Asiáticos*. 2002;24(1):141-65.
126. Languardia J. O uso da variável "raça" na pesquisa em saúde. *PHYSIS: Rev Saúde Coletiva*. 2004;14(2):197-234.
127. Hasenbalg C. Entre o mito e os fatos: racismo e relações raciais no Brasil. In: Maio MC, Santos VR, editors. *Raça, ciência e sociedade*. Rio de Janeiro: Fiocruz; 1996. p. 252.
128. Santos RV, Maio MC. Qual "retrato do Brasil"? Raça, biologia, identidades e política na era da genômica. *MANA*. 2004;10(1):61-95.
129. Masiero AL. A psicologia racial no Brasil (1918-1929). *Estudos de Psicologia*. 2005;10(2):199-206.
130. Hasenbalg CA, Silva NV. Notes on racial and political inequality in Brazil. In: Hanchard M, editor. *Racial politics in contemporary Brazil* Duke University Press; 1999.
131. Heringer R. Racial inequalities in Brazil: a synthesis of social indicators and challenges for public policies. *Cadernos de saúde pública*. 2002;18:57-65.
132. Guimarães ASA. Depois da democracia racial. *Tempo social*. 2006;18(2):269-87.
133. Maggie Y, Fry P. A reserva de vagas para negros nas universidades brasileiras. *Estudos Avançados*. 2004;18(50):67-80.

134. Schwarcz LM, FRY, Peter. A persistência da raça: ensaios antropológicos sobre o Brasil e a África austral. Rio de Janeiro: Civilização Brasileira, 2005. 350p. Horizontes antropológicos. 2006;12(25):287-92.
135. Chor D, Lima CRdA. Aspectos epidemiológicos das desigualdades raciais em saúde no Brasil. Cadernos de saúde pública. 2005;21(5):1586-94.
136. Dressler WW, Oths KS, Gravlee CC. Race and Ethnicity in Public Health Research: Models to Explain Health Disparities. Ann Rev Antropol. 2005;34:231-52.
137. Williams VS, Collins C. US socioeconomic and racial differences in health: Patterns and Explanations. Annu Rev Sociol. 1995;21:349-86.
138. Smith GD. Learning to live with complexity: ethnicity, socioeconomic position, and health in Britain and the United States. Am J Public Health. 2000 Nov;90(11):1694-8.
139. Krieger N, Williams DR, Moss NE. Measuring social class in US public health research: concepts, methodologies, and guidelines. Annu Rev Public Health. 1997;18:341-78.
140. Braveman PA, Cubbin C, Egerter S, Chideya S, Marchi KS, Metzler M, et al. Socioeconomic status in health research: one size does not fit all. JAMA. 2005 Dec 14;294(22):2879-88.
141. Galobardes B, Shaw M, Lawlor DA, Davey Smith G, Lynch JW. Indicators of socioeconomic position. In: Oake MJ, Kaufman JS, editors. Methods in social epidemiology: John Wiley & Sons; 2006.
142. Galobardes B, Lynch J, Smith GD. Measuring socioeconomic position in health research. Br Med Bull. 2007;81-82:21-37.
143. Ben-Shlomo Y, Kuh D. A life course approach to chronic disease epidemiology: conceptual models, empirical challenges and interdisciplinary perspectives. Int J Epidemiol. 2002 Apr;31(2):285-93.
144. Lynch J, Smith GD. A life course approach to chronic disease epidemiology. Annu Rev Public Health. 2005;26:1-35.
145. Smith GD, Whitley E, Gissler M, Hemminki E. Birth dimensions of offspring, premature birth, and the mortality of mothers. Lancet. 2000 Dec 16;356(9247):2066-7.
146. Li CY, Chen HF, Sung FC, Chen CC, Lu TH, Yang CH, et al. Offspring birth weight and parental cardiovascular mortality. Int J Epidemiol. 2010 Aug;39(4):1082-90.
147. Davey Smith G, Hart C, Ferrell C, Upton M, Hole D, Hawthorne V, et al. Birth weight of offspring and mortality in the Renfrew and Paisley study: prospective observational study. BMJ. 1997 Nov 8;315(7117):1189-93.

148. Smith GD, Harding S, Rosato M. Relation between infants' birth weight and mothers' mortality: prospective observational study. *BMJ*. 2000 Mar 25;320(7238):839-40.
149. Forsdahl A. Observations throwing light on the high mortality in the county of Finnmark. Is the high mortality today a late effect of very poor living conditions in childhood and adolescence? 1973. *Int J Epidemiol*. 2002 Apr;31(2):302-8.
150. Barker DJ, Forsen T, Uutela A, Osmond C, Eriksson JG. Size at birth and resilience to effects of poor living conditions in adult life: longitudinal study. *BMJ*. 2001 Dec 1;323(7324):1273-6.
151. Barker DJ. Components in the interpretation of the high mortality in the county of Finnmark. *Int J Epidemiol*. 2002 Apr;31(2):309-10.
152. Barker DJ, Eriksson JG, Forsen T, Osmond C. Fetal origins of adult disease: strength of effects and biological basis. *Int J Epidemiol*. 2002 Dec;31(6):1235-9.
153. Power C, Jefferis BJ. Fetal environment and subsequent obesity: a study of maternal smoking. *Int J Epidemiol*. 2002 Apr;31(2):413-9.
154. dos Santos Silva I, De Stavola BL, Mann V, Kuh D, Hardy R, Wadsworth ME. Prenatal factors, childhood growth trajectories and age at menarche. *Int J Epidemiol*. 2002 Apr;31(2):405-12.
155. McCormack VA, dos Santos Silva I, De Stavola BL, Mohsen R, Leon DA, Lithell HO. Fetal growth and subsequent risk of breast cancer: results from long term follow up of Swedish cohort. *BMJ*. 2003 Feb 1;326(7383):248.
156. Davey Smith G. Introduction: lifecourse approaches to health inequalities. In: Davey Smith G, editor. *Health Inequalities: Lifecourse approaches: The police press*; 2003.
157. Kuh D, Ben-Shlomo Y, Lynch J, Hallqvist J, Power C. Life course epidemiology. *J Epidemiol Community Health*. 2003 Oct;57(10):778-83.
158. Lawlor DA, Sterne JA, Tynelius P, Davey Smith G, Rasmussen F. Association of childhood socioeconomic position with cause-specific mortality in a prospective record linkage study of 1,839,384 individuals. *Am J Epidemiol*. 2006 Nov 1;164(9):907-15.
159. Shaw M, Galobardes B, Lawlor DA, Lynch J, Wheeler B, Davey Smith G. *The handbook of inequality and socioeconomic position: concepts and measures.*: Policy Press; 2007.
160. Lynch J, Kaplan GA. Socioeconomic Position. In: Berkman LF, Kawachi I, editors. *Social epidemiology*: Oxford; 2000.
161. Kunitz SJ. *The Health of Populations: General Theories and Particular Realities.*: Oxford; 2007.

162. Kawachi I, Subramanian SV, Almeida-Filho N. A glossary for health inequalities. *J Epidemiol Community Health*. 2002 Sep;56(9):647-52.
163. Wilkinson R, Pickett K. *The Spirit level*. Bloomsbury Press; 2009.
164. Galobardes B, Lynch JW, Davey Smith G. Childhood socioeconomic circumstances and cause-specific mortality in adulthood: systematic review and interpretation. *Epidemiol Rev*. 2004;26:7-21.
165. Galobardes B, Smith GD, Lynch JW. Systematic review of the influence of childhood socioeconomic circumstances on risk for cardiovascular disease in adulthood. *Ann Epidemiol*. 2006 Feb;16(2):91-104.
166. Lawlor DA, Ebrahim S, Davey Smith G. Adverse socioeconomic position across the lifecourse increases coronary heart disease risk cumulatively: findings from the British women's heart and health study. *J Epidemiol Community Health*. 2005 Sep;59(9):785-93.
167. Frankel S, Smith GD, Gunnell D. Childhood socioeconomic position and adult cardiovascular mortality: the Boyd Orr Cohort. *Am J Epidemiol*. 1999 Nov 15;150(10):1081-4.
168. Hallqvist J, Lynch J, Bartley M, Lang T, Blane D. Can we disentangle life course processes of accumulation, critical period and social mobility? An analysis of disadvantaged socio-economic positions and myocardial infarction in the Stockholm Heart Epidemiology Program. *Soc Sci Med*. 2004 Apr;58(8):1555-62.
169. de Kok IM, van Lenthe FJ, Avendano M, Louwman M, Coebergh JW, Mackenbach JP. Childhood social class and cancer incidence: results of the globe study. *Soc Sci Med*. 2008 Mar;66(5):1131-9.
170. Carson AP, Rose KM, Catellier DJ, Kaufman JS, Wyatt SB, Diez-Roux AV, et al. Cumulative socioeconomic status across the life course and subclinical atherosclerosis. *Ann Epidemiol*. 2007 Apr;17(4):296-303.
171. Lawlor DA, Batty GD, Morton SM, Clark H, Macintyre S, Leon DA. Childhood socioeconomic position, educational attainment, and adult cardiovascular risk factors: the Aberdeen children of the 1950s cohort study. *Am J Public Health*. 2005 Jul;95(7):1245-51.
172. Harper S, Lynch J, Hsu WL, Everson SA, Hillemeier MM, Raghunathan TE, et al. Life course socioeconomic conditions and adult psychosocial functioning. *Int J Epidemiol*. 2002 Apr;31(2):395-403.
173. Muntaner C, Eaton WW, Miech R, O'Campo P. Socioeconomic position and major mental disorders. *Epidemiol Rev*. 2004;26:53-62.
174. Gilman SE, Kawachi I, Fitzmaurice GM, Buka SL. Socioeconomic status in childhood and the lifetime risk of major depression. *Int J Epidemiol*. 2002 Apr;31(2):359-67.

175. Baltrus PT, Lynch JW, Everson-Rose S, Raghunathan TE, Kaplan GA. Race/ethnicity, life-course socioeconomic position, and body weight trajectories over 34 years: the Alameda County Study. *Am J Public Health*. 2005 Sep;95(9):1595-601.
176. Chor D, Faerstein E, Kaplan GA, Lynch JW, Lopes CS. Association of weight change with ethnicity and life course socioeconomic position among Brazilian civil servants. *Int J Epidemiol*. 2004 Feb;33(1):100-6.
177. James SA, Fowler-Brown A, Raghunathan TE, Van Hoewyk J. Life-course socioeconomic position and obesity in African American Women: the Pitt County Study. *Am J Public Health*. 2006 Mar;96(3):554-60.
178. Senese LC, Almeida ND, Fath AK, Smith BT, Loucks EB. Associations between childhood socioeconomic position and adulthood obesity. *Epidemiol Rev*. 2009;31:21-51.
179. Maty SC, James SA, Kaplan GA. Life-course socioeconomic position and incidence of diabetes mellitus among blacks and whites: the Alameda County Study, 1965-1999. *Am J Public Health*. 2010 Jan;100(1):137-45.
180. James SA, Van Hoewyk J, Belli RF, Strogatz DS, Williams DR, Raghunathan TE. Life-course socioeconomic position and hypertension in African American men: the Pitt County Study. *Am J Public Health*. 2006 May;96(5):812-7.
181. Kaplan GA, Turrell G, Lynch JW, Everson SA, Helkala EL, Salonen JT. Childhood socioeconomic position and cognitive function in adulthood. *Int J Epidemiol*. 2001 Apr;30(2):256-63.
182. Pollitt RA, Rose KM, Kaufman JS. Evaluating the evidence for models of life course socioeconomic factors and cardiovascular outcomes: a systematic review. *BMC Public Health*. 2005 Jan 20;5:7.
183. Loucks EB, Pilote L, Lynch JW, Richard H, Almeida ND, Benjamin EJ, et al. Life course socioeconomic position is associated with inflammatory markers: the Framingham Offspring Study. *Soc Sci Med*. 2010 Jul;71(1):187-95.
184. Blane D. Commentary: the place in life course research of validated measures of socioeconomic position. *Int J Epidemiol*. 2006 Feb;35(1):139-40.
185. Guthrie LC, Butler SC, Ward MM. Time perspective and socioeconomic status: a link to socioeconomic disparities in health? *Soc Sci Med*. 2009 Jun;68(12):2145-51.
186. Krieger N, Okamoto A, Selby JV. Adult female twins' recall of childhood social class and father's education: a validation study for public health research. *Am J Epidemiol*. 1998 Apr 1;147(7):704-8.
187. Roberts CB, Couper DJ, Chang PP, James SA, Rosamond WD, Heiss G. Influence of life-course socioeconomic position on incident heart failure in blacks and whites: the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol*. 2010 Sep 15;172(6):717-27.

188. Strand BH, Kunst A. Childhood socioeconomic position and cause-specific mortality in early adulthood. *Am J Epidemiol.* 2007 Jan 1;165(1):85-93.
189. Tabassum F, Kumari M, Rumley A, Lowe G, Power C, Strachan DP. Effects of socioeconomic position on inflammatory and hemostatic markers: a life-course analysis in the 1958 British birth cohort. *Am J Epidemiol.* 2008 Jun 1;167(11):1332-41.
190. Loucks EB, Lynch JW, Pilote L, Fuhrer R, Almeida ND, Richard H, et al. Life-course socioeconomic position and incidence of coronary heart disease: the Framingham Offspring Study. *Am J Epidemiol.* 2009 Apr 1;169(7):829-36.
191. Regidor E, Banegas JR, Gutierrez-Fisac JL, Dominguez V, Rodriguez-Artalejo F. Socioeconomic position in childhood and cardiovascular risk factors in older Spanish people. *Int J Epidemiol.* 2004 Aug;33(4):723-30.
192. Farquhar CM, Steiner CA. Hysterectomy rates in the United States 1990-1997. *Obstet Gynecol.* 2002 Feb;99(2):229-34.
193. Vollenhoven B. Introduction: The epidemiology of uterine leiomyomas. *Bailliere's Clinical Obstetrics and Gynaecology.* 1998;12(2):169-76.
194. Marino JL, Eskenazi B, Warner M, Samuels S, Vercellini P, Gavoni N, et al. Uterine leiomyoma and menstrual cycle characteristics in a population-based cohort study. *Hum Reprod.* 2004 Oct;19(10):2350-5.
195. Kjerulff KH, Erickson BA, Langenberg PW. Chronic gynecological conditions reported by US women: Findings from the National Health Interview Survey, 1984 to 1992. *American Journal of Public Health.* 1996;86(2):195-9.
196. Wise LA, Palmer JR, Stewart EA, Rosenberg L. Age-specific incidence rates for self-reported uterine leiomyomata in the Black Women's Health Study. *Obstet Gynecol.* 2005 Mar;105(3):563-8.
197. Boynton-Jarrett R, Rich-Edwards JW, Hee-Jin J, Hilbert EN, Wright RJ. Abuse in childhood and risk of uterine leiomyoma: the role of emotional support in biologic resilience. *Epidemiology.* 2011;22(1).
198. Baird D, Wise LA. Childhood Abuse and Fibroids. *Epidemiology.* 2011;22(1):15-7.
199. Chichlowska KL, Rose KM, Diez-Roux AV, Golden SH, McNeill AM, Heiss G. Life course socioeconomic conditions and metabolic syndrome in adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Epidemiol.* 2009 Dec;19(12):875-83.

APÊNDICE A – Análises de sensibilidade do artigo 2.

Exclusão de participantes com menos de 30 anos

Análises multivariadas de diagnóstico médico de mioma uterino auto-relatado (desfecho 1), mioma uterino com sintomas prévios ao diagnóstico (desfecho 2) e histerectomia por MU (desfecho 3) ajustadas pela variável cor/raça, variáveis de acesso e utilização de serviços de saúde e variáveis de PSE ao longo da vida. Estudo Pró-Saúde (1999–2001).

	Cor/Raça	Desfecho 1 RH* (IC95%) (N=1323)	Desfecho 2 RH* (IC95%) (N=1328)	Desfecho 3 RH* (IC95%) (N=1245)
Modelo 1 – Idade				
	Branca	1,0	1,0	1,0
	Parda	1,1 (0,9 – 1,5)	1,5 (1,0 – 2,1)	1,4 (0,8 – 2,4)
	Preta	1,6 (1,2 – 2,0)	2,0 (1,4 – 2,8)	2,6 (1,7 – 4,0)
Modelo 2 – Idade e acesso**				
	Branca	1,0	1,0	1,0
	Parda	1,2 (0,9 – 1,6)	1,5 (1,0 – 2,2)	1,6 (0,9 – 2,7)
	Preta	1,7 (1,3 – 2,2)	2,0 (1,4 – 2,8)	2,8 (1,7 – 4,4)
Modelo 2 + escolaridade do pai				
	Branca	1,0	1,0	1,0
	Parda	1,2 (0,9 – 1,6)	1,5 (1,0 – 2,1)	1,6 (0,9 – 2,7)
	Preta	1,7 (1,3 – 2,2)	2,0 (1,4 – 2,8)	2,7 (1,7 – 4,3)
Modelo 2 + escolaridade da mãe				
	Branca	1,0	1,0	1,0
	Parda	1,2 (0,9 – 1,6)	1,5 (1,0 – 2,2)	1,5 (0,8 – 2,5)
	Preta	1,7 (1,3 – 2,3)	2,0 (1,4 – 2,8)	2,5 (1,5 – 3,9)
Modelo 2 + escolaridade da participante				
	Branca	1,0	1,0	1,0
	Parda	1,2 (0,9 – 1,6)	1,5 (1,0 – 2,1)	1,6 (0,9 – 2,8)
	Preta	1,7 (1,3 – 2,2)	2,0 (1,4 – 2,8)	2,8 (1,8 – 4,4)
Modelo 2 + PSE acumulada*** (escolaridades do pai e participante)				
	Branca	1,0	1,0	1,0
	Parda	1,2 (0,9 – 1,6)	1,4 (1,0 – 2,1)	1,6 (0,9 – 2,7)
	Preta	1,7 (1,3 – 2,2)	1,9 (1,3 – 2,7)	2,7 (1,7 – 4,3)
Modelo 2 + PSE acumulada*** (escolaridades da mãe e participante)				
	Branca	1,0	1,0	1,0
	Parda	1,2 (0,9 – 1,6)	1,4 (1,0 – 2,1)	1,5 (0,9 – 2,6)
	Preta	1,7 (1,3 – 2,2)	1,9 (1,3 – 2,7)	2,6 (1,6 – 4,1)
Modelo 2 + mobilidade escolar (pai e participante)				
	Branca	1,0	1,0	1,0
	Parda	1,2 (0,9 – 1,6)	1,4 (1,0 – 2,1)	1,5 (0,9 – 2,6)
	Preta	1,6 (1,3 – 2,1)	1,9 (1,3 – 2,7)	2,7 (1,7 – 4,2)
Modelo 2 + mobilidade escolar (mãe e participante)				
	Branca	1,0	1,0	1,0
	Parda	1,2 (0,9 – 1,6)	1,4 (0,9 – 2,1)	1,5 (0,9 – 2,5)
	Preta	1,7 (1,3 – 2,2)	1,9 (1,3 – 2,7)	2,5 (1,6 – 4,0)

*RH: Razão de Hazard

**Variáveis de acesso: teste Papanicolaou, exame de mama e plano de saúde.

***PSE (posição sócio-econômica) avaliada pela escolaridade.

Exclusão de participantes com realizaram teste Papanicolaou há mais de três anos

Análises multivariadas de diagnóstico médico de mioma uterino auto-relatado (desfecho 1), mioma uterino com sintomas prévios ao diagnóstico (desfecho 2) e histerectomia por MU (desfecho 3) ajustadas pela variável cor/raça, variáveis de acesso e utilização de serviços de saúde e variáveis de PSE ao longo da vida. Estudo Pró-Saúde (1999–2001).

	Cor/Raça	Desfecho 1 RH* (IC95%) (N=1323)	Desfecho 2 RH* (IC95%) (N=1328)	Desfecho 3 RH* (IC95%) (N=1245)
Modelo 1 –Idade				
	Branca	1,0	1,0	1,0
	Parda	1,2 (0,9 – 1,6)	1,6 (1,1 – 2,4)	1,6 (0,9 – 2,8)
	Preta	1,6 (1,2 – 2,0)	2,0 (1,4 – 2,8)	2,5 (1,5 – 4,0)
Modelo 2 –Idade e acesso**				
	Branca	1,0	1,0	1,0
	Parda	1,3 (1,0 – 1,7)	1,7 (1,1 – 2,4)	1,7 (0,9 – 2,9)
	Preta	1,6 (1,3 – 2,2)	2,0 (1,4 – 2,9)	2,5 (1,5 – 4,0)
Modelo 2 + escolaridade do pai				
	Branca	1,0	1,0	1,0
	Parda	1,3 (0,9 – 1,7)	1,6 (1,1 – 2,4)	1,6 (0,9 – 2,9)
	Preta	1,6 (1,2 – 2,1)	1,9 (1,3 – 2,8)	2,4 (1,5 – 4,0)
Modelo 2 + escolaridade da mãe				
	Branca	1,0	1,0	1,0
	Parda	1,3 (1,0 – 1,7)	1,6 (1,1 – 2,4)	1,5 (0,9 – 2,7)
	Preta	1,7 (1,3 – 2,2)	1,9 (1,3 – 2,8)	2,2 (1,3 – 3,6)
Modelo 2 + escolaridade da participante				
	Branca	1,0	1,0	1,0
	Parda	1,3 (1,0 – 1,7)	1,7 (1,1 – 2,4)	1,7 (0,9 – 2,9)
	Preta	1,7 (1,3 – 2,2)	1,9 (1,3 – 2,8)	2,5 (1,5 – 4,1)
Modelo 2 + PSE acumulada *** (escolaridades do pai e participante)				
	Branca	1,0	1,0	1,0
	Parda	1,3 (0,9 – 1,7)	1,6 (1,1 – 2,3)	1,6 (0,9 – 2,9)
	Preta	1,6 (1,2 – 2,1)	1,9 (1,3 – 2,7)	2,4 (1,5 – 4,0)
Modelo 2 + PSE acumulada **** (escolaridades da mãe e participante)				
	Branca	1,0	1,0	1,0
	Parda	1,3 (0,9 – 1,7)	1,6 (1,1 – 2,3)	1,6 (0,9 – 2,8)
	Preta	1,6 (1,2 – 2,2)	1,8 (1,3 – 2,7)	2,3 (1,4 – 3,8)
Modelo 2 + mobilidade escolar (pai e participante)				
	Branca	1,0	1,0	1,0
	Parda	1,2 (0,9 – 1,7)	1,6 (1,1 – 2,3)	1,6 (0,9 – 2,8)
	Preta	1,6 (1,2 – 2,1)	1,8 (1,3 – 2,7)	2,4 (1,4 – 3,9)
Modelo 2 + mobilidade escolar (mãe e participante)				
	Branca	1,0	1,0	1,0
	Parda	1,2 (0,9 – 1,7)	1,6 (1,0 – 2,3)	1,6 (0,9 – 2,7)
	Preta	1,6 (1,2 – 2,1)	1,8 (1,3 – 2,7)	2,3 (1,4 – 3,7)

*RH: Razão de Hazard

****Variáveis de acesso: teste Papanicolaou, exame de mama e plano de saúde.

****PSE (posição sócio-econômica) avaliada pela escolaridade.

Exclusão de participantes com diagnóstico de MU não confirmados por exame de ultra-som ou histo-patológicos

Análises multivariadas de diagnóstico médico de mioma uterino auto-relatado (desfecho 1), mioma uterino com sintomas prévios ao diagnóstico (desfecho 2) e hysterectomia por MU (desfecho 3) ajustadas pela variável cor/raça, variáveis de acesso e utilização de serviços de saúde e variáveis de PSE ao longo da vida. Estudo Pró-Saúde (1999–2001).

	Cor/Raça	Desfecho 1 RH* (IC95%) (N=1323)	Desfecho 2 RH* (IC95%) (N=1328)	Desfecho 3 RH* (IC95%) (N=1245)
Modelo 1 –Idade				
	Branca	1,0	1,0	1,0
	Parda	1,1 (0,8 – 1,5)	1,4 (1,0 – 2,1)	1,4 (0,8 – 2,4)
	Preta	1,6 (1,2 – 2,1)	2,0 (1,4 – 2,8)	2,6 (1,7 – 4,1)
Modelo 2 –Idade e acesso**				
	Branca	1,0	1,0	1,0
	Parda	1,2 (0,9 – 1,6)	1,5 (1,0 – 2,1)	1,5 (0,9 – 2,6)
	Preta	1,7 (1,3 – 2,3)	2,1 (1,4 – 2,9)	2,7 (1,7 – 4,4)
Modelo 2 + escolaridade do pai				
	Branca	1,0	1,0	1,0
	Parda	1,2 (0,9 – 1,6)	1,4 (1,0 – 2,1)	1,5 (0,9 – 2,6)
	Preta	1,7 (1,3 – 2,3)	2,0 (1,4 – 2,9)	2,7 (1,7 – 4,3)
Modelo 2 + escolaridade da mãe				
	Branca	1,0	1,0	1,0
	Parda	1,2 (0,9 – 1,6)	1,4 (1,0 – 2,1)	1,4 (0,8 – 2,4)
	Preta	1,8 (1,3 – 2,3)	2,0 (1,4 – 2,9)	2,5 (1,5 – 3,9)
Modelo 2 + escolaridade da participante				
	Branca	1,0	1,0	1,0
	Parda	1,2 (0,9 – 1,6)	1,4 (1,0 – 2,1)	1,5 (0,9 – 2,6)
	Preta	1,8 (1,3 – 2,3)	2,0 (1,4 – 2,9)	2,8 (1,7 – 4,4)
Modelo 2 + PSE acumulada*** (escolaridades do pai e participante)				
	Branca	1,0	1,0	1,0
	Parda	1,2 (0,9 – 1,6)	1,4 (1,0 – 2,1)	1,5 (0,9 – 2,6)
	Preta	1,7 (1,3 – 2,3)	2,0 (1,4 – 2,8)	2,7 (1,7 – 4,3)
Modelo 2 + PSE acumulada*** (escolaridades da mãe e participante)				
	Branca	1,0	1,0	1,0
	Parda	1,2 (0,9 – 1,6)	1,4 (0,9 – 2,1)	1,4 (0,8 – 2,5)
	Preta	1,8 (1,3 – 2,3)	1,9 (1,3 – 2,8)	2,6 (1,6 – 4,1)
Modelo 2 + mobilidade escolar (pai e participante)				
	Branca	1,0	1,0	1,0
	Parda	1,2 (0,9 – 1,6)	1,4 (0,9 – 2,0)	1,5 (0,8 – 2,5)
	Preta	1,7 (1,3 – 2,2)	2,0 (1,4 – 2,8)	2,7 (1,7 – 4,2)
Modelo 2 + mobilidade escolar (mãe e participante)				
	Branca	1,0	1,0	1,0
	Parda	1,2 (0,9 – 1,6)	1,4 (0,9 – 2,0)	1,4 (0,8 – 2,4)
	Preta	1,7 (1,3 – 2,3)	2,0 (1,4 – 2,8)	2,5 (1,6 – 4,0)

* RH: Razão de Hazards

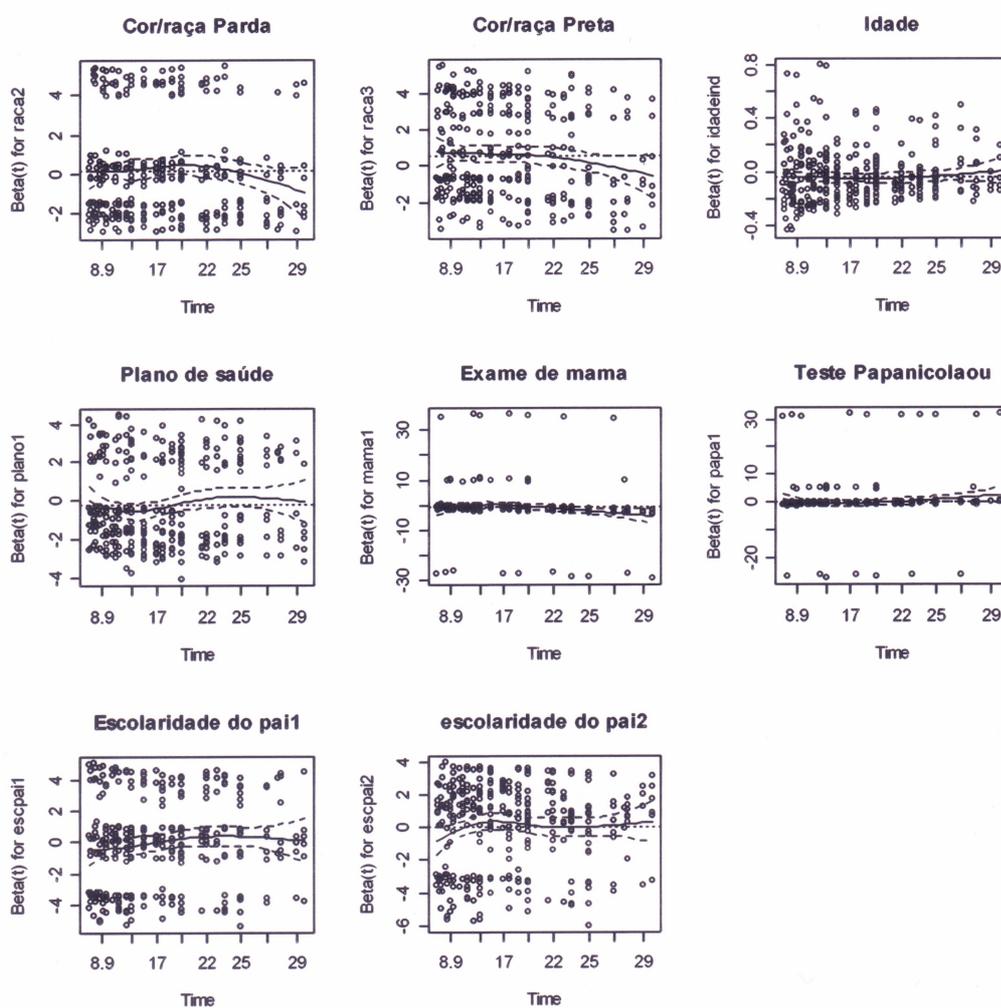
****Variáveis de acesso: teste Papanicolaou, exame de mama e plano de saúde.

****PSE (posição sócio-econômica) avaliada pela escolaridade.

APÊNDICE B- Análise de adequação dos ajustes dos modelos de sobrevivência do artigo 2.

Diagnóstico médico de MU auto-relatado

Modelo1 - ajustado por idade, variáveis de acesso e escolaridade do pai.



Modelo 2 - ajustado por idade, variáveis de acesso e escolaridade da mãe

