

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz



*“Associação entre posição socioeconômica precoce e tardia e idade da menopausa em funcionárias públicas do Rio de Janeiro”*

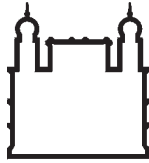
*por*

***Ubirani Barros Otero***

*Tese apresentada com vistas à obtenção do título de Doutor em Ciências na área de Saúde Pública.*

*Orientadora principal: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Dora Chor  
Segunda orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Marília Sá Carvalho*

*Rio de Janeiro, julho de 2011.*



Ministério da Saúde

FIOCRUZ  
Fundação Oswaldo Cruz



*Esta tese, intitulada*

*“Associação entre posição socioeconômica precoce e tardia e idade da menopausa em funcionárias públicas do Rio de Janeiro”*

*apresentada por*

***Ubirani Barros Otero***

*foi avaliada pela Banca Examinadora composta pelos seguintes membros:*

Prof. Dr. Marco Aurelio Pinho de Oliveira

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Katia Silveira da Silva

Prof. Dr. Guilherme Loureiro Werneck

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Suely Rozenfeld

Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Dora Chor – Orientadora principal

Catálogo na fonte  
Instituto de Comunicação e Informação Científica e Tecnológica  
Biblioteca de Saúde Pública

O87 Otero, Ubirani Barros  
Associação entre posição sócio-econômica precoce e tardia e  
idade da menopausa em funcionárias públicas do Rio de Janeiro. /  
Ubirani Barros Otero. -- 2011.  
xiii, 121 f. : il. ; tab. ; graf.

Orientador: Chor, Dora  
Carvalho, Marília Sá

Tese (Doutorado) – Escola Nacional de Saúde Pública Sergio  
Arouca, Rio de Janeiro, 2011.

1. Menarca. 2. Menopausa. 3. Fatores Socioeconômicos.  
4. Trabalhadores. 5. Saúde da Mulher. I. Título.

CDD – 22.ed. – 616.693098153

*“Bendigo ao Senhor que me aconselha, pois até durante  
a noite o meu coração me ensina.  
O Senhor é a porção da minha herança e o meu cálice;  
o arrimo da minha sorte” (Sl. 16.7, 5).*

## **Agradecimentos**

Ao concluir mais uma etapa na minha vida acadêmica, na verdade, na minha história de vida, agradeço ao Deus da minha força, refúgio nas horas de aflição; à minha família – Aminadab e Aglaé (pai e mãe), Uiara, Ubiratan, Ubirajara e Ubiranei (irmãos), pelo apoio incondicional em todos os momentos. Sempre dispostos a me apoiarem, em todas as decisões. Muito obrigada.

Agradeço à minha orientadora, Dra. Dóra Chor, pelo estímulo ao raciocínio, à análise crítica e epidemiológica de cada resultado obtido, a crescer como profissional. Da mesma forma agradeço a minha co-orientadora, Dra. Marília Sá Carvalho, pelo apoio em todos os momentos e auxílio na técnica de análise de sobrevivência para análise dos dados.

Agradeço também a toda equipe do Estudo Pró-Saúde, em especial aos coordenadores, doutores Eduardo Faerstein, Guilherme Werneck e Cláudia de Souza Lopes por terem me confiado o banco de dados da coorte de trabalhadores (Estudo Pró-Saúde), para desenvolvimento da minha tese e pela cooperação nos artigos publicados. Minha gratidão também aos professores Marco Aurélio Pinho de Oliveira, Kátia Silveira da Silva e Suely Rozenfeld por terem contribuído no aprimoramento da tese.

Agradeço à equipe da Área de Vigilância do Câncer Relacionado ao Trabalho e ao Ambiente, da Coordenação de Prevenção e Vigilância, do Instituto Nacional de Câncer, em especial à Fátima Regina e Maria Godiva pelo apoio e compreensão nas horas em que estive “fora de órbita”.

Agradeço aos amigos, por terem sido tão amáveis comigo, mesmo nos momentos mais estressantes. Em especial, agradeço à amiga Mirian Carvalho

de Souza, pelo apoio incondicional, nas muitas vezes que precisei de sua ajuda para ajuste e conferência dos comandos necessários para análise dos dados. Destaco também com carinho, minhas amigas Marília Grabois, Elaine Vilelas e Silvana Turci, bem como os amigos Janiere Brás, Sheila Mello, Jeremias de Souza, Maria Aparecida, Luiza Tenório Silva, por terem sido tão compreensíveis no decorrer desse processo.

Agradeço a todos os demais professores e amigos que me auxiliaram a vencer mais uma etapa da minha vida.

## Resumo

**Introdução:** A idade da menarca sinaliza o início da vida reprodutiva feminina e a menopausa marca o seu final. Ambos os eventos estão relacionados a acontecimentos positivos mas também a desfechos adversos em saúde. A abordagem do curso de vida investiga efeitos de diferentes fatores de risco, a longo prazo, na saúde. Entre esses fatores, os indicadores de posição sócio-econômica (PSE) – fatores sociais e econômicos que influenciam a posição de indivíduos ou grupos em uma sociedade- têm ocupado papel de destaque. A proposta desse trabalho é investigar a influência da menarca e de indicadores de PSE precoce e tardia na idade da menopausa natural.

**Métodos:** O estudo baseou-se numa investigação prospectiva de funcionários de uma universidade no Estado do Rio de Janeiro, Brasil - Estudo Pró-Saúde. Para a avaliação da associação entre idade da menarca e idade da menopausa e entre indicadores de PSE precoce e tardia e idade da menopausa, foram utilizados dados coletados na linha de base (1999), exceto as medidas antropométricas, aferidas em 2006/2007. A população final do estudo foi constituída por 1462 mulheres que responderam a um questionário multidimensional autopreenchível. Os indicadores de PSE precoce (escolaridade da mãe e do pai; estatura; comprimento da perna e do tronco); e tardia (escolaridade atual; ter casa e/ou carro próprios) foram considerados como exposição principal no estudo da associação com a idade da menopausa. Considerando-se a análise de sobrevida, 1257 mulheres foram censuradas e o evento (menopausa natural) ocorreu em 205 mulheres. Foram estimadas medianas da idade da menopausa e curvas de sobrevida pelo método de Kaplan-Meier e as associações entre as exposições de interesse (PSE e idade da menarca) e idade da menopausa foram estimados por modelos semi-paramétricos de Cox.

**Resultados:** Nesse estudo, não encontramos associação entre idade da menarca e idade da menopausa (HR = 1,02; IC95%: 0,94-1,10). Embora a mediana da idade da menopausa tenha sido maior em mulheres que apresentaram a menarca mais cedo ( $\leq 11$  anos de idade vs.  $\geq 12$  anos de idade), essa diferença não foi estatisticamente significativa ( $p = 0,870$ ). Encontramos associação entre PSE precoce adversa (representada pelo

menor comprimento do tronco) (HR: 0,93; 95%CI: 0,88-0,98) e menopausa precoce. A associação entre PSE tardia e idade da menopausa (representada pela escolaridade da participante) apresentou a mesma direção – quanto menor o nível de escolaridade mais precoce a menopausa – embora sem significância estatística (HR: 1,35; 95%CI: 0,94 – 1,96).

**Conclusão:** A hipótese de associação entre a idade da menarca e a idade da menopausa natural não foi confirmada. A associação entre PSE adversa na infância e a antecipação da menopausa foi confirmada. Participantes com menores níveis de escolaridade também apresentaram maior risco de ocorrência precoce, embora com significância limítrofe. Os mecanismos que explicam essas associações devem ser mais bem compreendidos para que medidas de prevenção possam ser adotadas em grupos mais vulneráveis, uma vez que situações adversas ao longo da vida podem impactar a idade da menopausa e desfechos de saúde relacionados a esse evento.

Palavras-chaves: idade da menarca, idade da menopausa, posição sócio-econômica.



## Abstract

**Introduction:** Age at menarche signals the start of a woman's reproductive life, and menopause marks its end. Both events are associated with welcome occurrences (new stages in sexuality and reproductive life), but also with adverse health outcomes. The lifecourse approach applied in this thesis, investigates the long-term health effects of reproductive and socioeconomic risk factors. Among such factors, indicators of socio-economic position (SEP) – social and economic factors that influence the circumstances of individuals or groups in a society – have occupied a prominent place. This study proposes to investigate the influence of menarche and the influence of early and late indicators of SEP on age at natural menopause.

**Methods:** The study was based on the *Estudo Pró-Saúde*, a prospective study of employees at a university in Rio de Janeiro State, Brazil. In order to evaluate the association between age at menarche and age at menopause, and between early and late indicators of SEP and age at menopause, 1999 baseline data were used, except for anthropometric measurements taken in 2006-2007. The final study population comprised 1462 women who responded to a multidimensional self-applied questionnaire. In survival analysis, 1257 women were censored, and the event (natural menopause) occurred in 205 women. Indicators of early SEP (mother's and father's schooling, woman's stature, leg and trunk length) and adult SEP (participant's level of schooling; home and/or car owner) were considered the main exposures in the study of association with age at menopause. Median age at menopause was calculated and survival curves were estimated by the Kaplan-Meier method, and the associations between exposures of interest (age at menarche and SEP) and age at menopause were estimated by Cox's semi-parametric models.

**Results:** No association was found between age at menarche and age at menopause (HR = 1.02; IC95%: 0.94-1.10). Although the median age at menopause was higher in women with earlier menarche (age  $\leq$  11 years vs.  $\geq$  12 years), this difference was not statistically significant (p = 0.870). On the other hand, association was found between adverse early SEP (represented by shorter trunk length) and early menopause (HR: 0.93; 95%CI: 0.88-0.98). The association between late SEP and age at menopause (represented by

participant's schooling) was oriented in the same direction – the less schooling, the earlier the menopause – although of borderline significance (HR: 1.35; 95%CI: 0.94-1.96).

**Conclusion:** The hypothesis of an association between age at menarche and age at natural menopause was not confirmed. The association between adverse childhood SEP and earlier menopause was confirmed. Participants with less schooling also displayed greater risk of early onset, although of borderline significance. The mechanisms that explain these associations should be understood better so that prevention measures can be taken in vulnerable groups, given that adverse circumstances over the lifecourse can impact age at menopause and related health outcomes.

Key-words: age at menarche, age at menopause, socioeconomic position.

## **Lista de siglas e abreviaturas**

PSE – Posição Sócio-Econômica

KM – Kaplan Meier

AP – altura em pé

AS – altura sentada

CT – comprimento do tronco

CP = Comprimento das pernas

AB – Altura do banco

WHO – World Health Organization

cm – centímetros

kg/m<sup>2</sup> – quilograma por metro ao quadrado

IMS/ UERJ – Instituto de Medicina Social/Universidade do Estado do Rio de Janeiro

ENSP/Fiocruz - Escola Nacional de Saúde Pública/ Fundação Oswaldo Cruz

## Lista de figuras e tabelas

Figuras	pg.
Figura 1 – Abordagem teórica esquemática de fatores sociais e biológicos agindo no curso da vida possíveis de influenciar o momento da menarca e da menopausa.	5
Figura 2 – Seleção de participantes para o estudo	18
Figura 3 - Exemplo didático do gráfico da função de sobrevivência da idade da menopausa, estimada pelo método Kaplan-Meier	26
Figura 4 – Modelo teórico proposto da ocorrência da menopausa natural	30
Figura 5 – Relação entre diferentes períodos de tempo em torno da menopausa	32
Figura 6 – Curvas de sobrevivência em anos (a partir dos 35anos de idade), segundo variáveis selecionadas. Estudo Pró-Saúde, 1999.	36
Figura 7 – Curva de Kaplan-Meier global da idade da menopausa e intervalo de 95% de confiança.	40
Figura 8 – Curva de sobrevivência para idade da menopausa de acordo com marcadores de posição sócio-econômica precoce e tardia. Estudo Pró-Saúde, 1999.	47

Tabelas	pg.
Tabela 1 – Idade mediana (em anos) da menopausa natural de acordo com características selecionadas Estudo Pró-Saúde, 1999.	35
Tabela 2 – Regressão univariada de riscos proporcionais de Cox da idade da menopausa natural de acordo com variáveis selecionadas. Estudo Pró-Saúde, 1999.*	41
Tabela 3 – Regressão multivariada de riscos proporcionais de Cox da idade da menopausa natural– Estudo Pró-Saúde, 1999*.	42
Tabela 4 – Regressão univariada de riscos proporcionais Cox da idade da menopausa natural e mediana da idade da menopausa segundo marcadores de posição sócio-econômica precoce. Estudo Pró-Saúde, Rio de Janeiro, Brasil, 1999/ 2006.	45
Tabela 5- Regressão univariada de riscos proporcionais Cox da idade da menopausa natural segundo marcadores de posição sócio-econômica tardia e comportamentos relacionados à saúde. Estudo Pró-Saúde, Rio de Janeiro, Brasil, 1999.	46
Tabela 6 – Regressão multivariada de riscos proporcionais de Cox para idade da menopausa natural segundo marcadores de posição sócio-econômica precoce e tardia. Estudo Pró-Saúde, Rio de Janeiro, Brasil, 1999/2006.	48

## Lista de anexos

Anexos	pg.
Anexo 1 – Estratégia da modelagem	68
Anexo 2 - Análise de resíduos	73
Anexo 3 - Figuras não inseridas no texto	79
Anexo 4 - Análises extras	84
Anexo 5 - Questionário	87
Anexo 6 – Scripts no R	95
Anexo 7 – Artigo 1	115

## Sumário

<b>Tópicos</b>	<b>pg.</b>
Lista de siglas e abreviaturas	viii
Lista de tabelas e figuras	ix
Lista de anexos	xii
<b>1 Introdução</b>	<b>1</b>
Características da vida reprodutiva e a idade da menopausa	4
Posição sócio-econômica precoce e idade da menopausa	6
Posição sócio-econômica tardia e idade da menopausa	7
Idade da menarca	8
Paridade, ciclo menstrual e uso de contraceptivos orais	9
Comportamentos e hábitos de vida relacionados à saúde	10
Tabagismo	10
Índice de massa corporal (IMC)	10
Dieta	11
Fatores genéticos	11
Outros determinantes	11
<b>2 Justificativa</b>	<b>14</b>
<b>3 Objetivos</b>	<b>16</b>
<b>4 Métodos</b>	<b>17</b>
4.1. População de estudo	17
4.2. Medidas	19
Pré-testes	21
Aferições	21
Peso e altura	22

Comprimento do tronco	22
Comprimento das pernas	23
4.3. Análise estatística	24
Sobre o método de análise	24
Estimador de Kaplan-Meier	25
Teste log-rank	27
Modelo de Cox	27
Estratégia de modelagem	29
4.4. Modelo teórico-operacional	30
4.5. Definição de termos	31
<b>5 Resultados</b>	<b>33</b>
5.1. Avaliação da associação entre idade da menarca e idade da menopausa	33
5.2. Avaliação da associação entre posição sócio-econômica (PSE) e idade da menopausa	43
<b>6 Discussão dos resultados</b>	<b>49</b>
<b>7 Conclusões</b>	<b>57</b>
<b>8 Referências bibliográficas</b>	<b>59</b>



## 1. Introdução

A idade da menarca marca o início da fase reprodutiva feminina e a menopausa sinaliza o seu fim [1, 2]. Ambos os eventos estão relacionados a desfechos adversos em saúde. A antecipação da menopausa está associada a um período reprodutivo mais curto [3, 4], à mortalidade por todas as causas [3, 4, 5], e ao risco aumentado de doenças cardiovasculares [6] e de osteoporose [7]. A antecipação da menarca está associada a maior risco de câncer de mama [8], de endométrio [9] e obesidade [10]. Em relação aos serviços de saúde, a antecipação da menopausa pode resultar em aumento da demanda por queixas ginecológicas diversas e conseqüentemente início mais precoce do uso da terapia hormonal [11]. Por outro lado, mulheres que experimentam menopausa tardia apresentam maior risco de câncer de mama [12], de ovário [13] e de endométrio [14].

A média de idade da menopausa é de aproximadamente 50 anos de idade e parece variar entre diferentes países [1, 15, 16]. Segundo a Organização Mundial de Saúde. Reynolds & Obermeyer (2003) [17], em revisão de literatura, encontraram variação entre 49,3 e 51,4 e entre 43,5 e 49,4 anos para a idade média da menopausa em países desenvolvidos e em desenvolvimento, respectivamente. Fatores biológicos, nutricionais e sócio-ambientais (ex. condições de trabalho e morbidade) podem ser responsáveis por essas diferenças, uma vez que influenciam a função ovariana, cujo término causa a menopausa natural [16]. Além disso, alguns autores atribuem parte dessa diferença a problemas metodológicos dos estudos como a não inclusão de mulheres na perimenopausa, com menopausa cirúrgica ou em uso de terapias de reposição hormonal [18, 19]. No Brasil, dados do primeiro estudo

de base populacional sobre determinantes da menopausa realizado em Campinas, São Paulo, revelaram que a média da ocorrência da menopausa natural foi de 51,2 anos de idade, sem diferença daquela encontrada em países desenvolvidos [20]. No entanto, em outro estudo sobre tabagismo e antecipação da idade da menopausa, realizado em clínicas de São Paulo, a média de idade da menopausa foi de 48,5 anos [21].

De acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde menopausa natural é definida como cessação permanente da menstruação, reconhecida retrospectivamente após 12 meses de amenorréia, não atribuída ao uso de hormônios ou cirurgias para retirada de útero ou ovários [16]. No entanto, a classificação e pontos de corte para definir antecipação/postergação da idade da menopausa são definidos, na maioria das vezes, segundo critérios dos pesquisadores. A menopausa prematura é uma exceção já que a definição da Organização Mundial de Saúde [16] é aceita, considerando-se aquela que ocorre entre 30 e 39 anos de idade. Quando a menopausa ocorre antes ou depois da idade média esperada (aproximadamente 50 anos), é chamada de precoce ou tardia, respectivamente. Alguns autores consideram menopausa precoce aquela que ocorre antes dos 49 anos de idade [22], e a menopausa tardia entre 55-59 anos de idade [23]. Quanto à tendência secular da menopausa, Nichols et al (2006) [24] sugerem que houve pequeno aumento da idade média durante o século XX.

A idade da menopausa natural é determinada pela exaustão dos folículos ovarianos. A partir do nascimento, inicia-se a depleção natural desses folículos até a perimenopausa, quando se torna acelerada. Quando a diminuição de folículos alcança um número crítico, a menopausa ocorre [25].

Assim, a idade da menarca, paridade, duração e extensão do ciclo menstrual e o uso de contraceptivos orais têm sido citados como possíveis determinantes da idade da menopausa natural, uma vez que podem exaurir (ou poupar) os folículos ovarianos, antecipando a menopausa natural pelo aumento da frequência da ovulação – menarca precoce e ciclos menstruais regulares – ou retardando a menopausa pela interrupção da ovulação - gravidezes e uso de contraceptivo oral [26, 27, 28, 29].

Ainda não há consenso na literatura sobre os determinantes da idade da menopausa. Diversos fatores vêm sendo associados à sua antecipação ou atraso. O tabagismo parece estar relacionado à sua antecipação [21, 30, 31, 32, 33]. Dentre os fatores que contribuem para a menopausa tardia estão o uso de contraceptivos orais [17], menor idade da mulher ao 1º filho [28], e ciclos menstruais irregulares [28, 34]. Outras características não apresentam resultados consistentes como, por exemplo, escolaridade [19, 35], índice de massa corporal [36, 37]; ciclos menstruais curtos [19, 38]; nuliparidade [34]; raça/cor [18].

A literatura acerca da associação entre indicadores de posição sócio-econômica ao longo da vida e idade da menopausa é escassa [33]. Determinantes distais tais como desnutrição, fatores do crescimento e enfermidades na infância [2, 39, 40], bem como nível de instrução ou a posse de bens [41, 42] parecem estar associados à antecipação da idade da menopausa [41] e precisam ser melhor compreendidos.

## Características da vida reprodutiva e a idade da menopausa

Em artigo de revisão, Mishra et al. 2010 [43] destaca a importância da abordagem do curso de vida para a o aprofundamento da compreensão sobre a saúde reprodutiva e seus desfechos adversos. Considerando a idade da menopausa como exemplo, vale comentar alguns dos aspectos desse artigo recente pois dizem respeito a teorias e métodos nessa área.

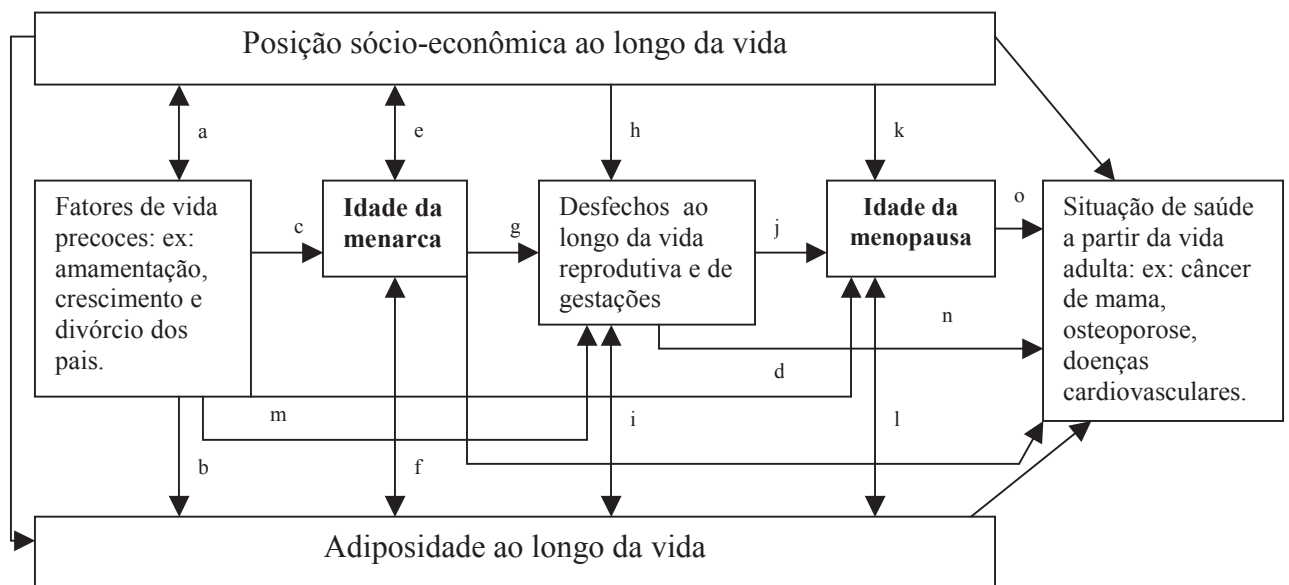
Em geral, os componentes da saúde reprodutiva feminina poderiam se beneficiar de uma abordagem integrada, uma vez que muitos deles, estão fortemente interligados. Eventos da vida precoce como o crescimento, ocorrem em determinado contexto socioeconômico e psicossocial (ex. divórcio dos pais) e, segundo os autores, têm relação com a idade da menarca e da menopausa. Os autores reconhecem, no entanto, que a escassez de dados prospectivos é uma limitação importante na investigação da extensão com que a nutrição na infância por exemplo, está na origem das relações entre o crescimento e a idade da menarca ou menopausa [43].

É possível compreender melhor a relevância atribuída por esses autores à abordagem do curso de vida na Figura 1 na qual representam graficamente o ordenamento temporal das diversas exposições e de sua influência, direta ou indireta, no desfecho (idade da menopausa). Nessa figura é possível observar a via que une fatores biológicos e sociais relacionados à saúde reprodutiva, as vias *a*, *b* e *d* que representam o efeito dos fatores que atuam precocemente e ainda as vias *k* e *l* com os fatores que influenciam no período da menopausa.

De acordo com os autores, ao se testar a associação de fatores da vida precoce como amamentação, divórcio dos pais e crescimento com a idade da menopausa (via *d*), é preciso considerar a continuidade da saúde reprodutiva

ao longo da vida e não somente as diferentes vias pelas quais esses fatores atuam (vias *c*, *g*, *m* e *j*). Outros fatores podem agir também como confundidores ou mediadores dessas associações ao longo da vida (vias *a* e *b*). Sugerem ainda que diferentes caminhos interligam exposições ao longo da vida e desfechos em saúde (vias *c*, *g*, *j*, *n*, *o*).

Figura 1 – Abordagem teórica esquemática de fatores sociais e biológicos agindo no curso da vida possíveis de influenciar o momento da menarca e da menopausa



*Adaptado a Mishra et al. 2010*

Partindo dessa apresentação esquemática, será descrito nos próximos itens o que foi encontrado na literatura sobre a relação desses fatores e a idade da menopausa.

## Posição sócio-econômica precoce

Resultados de diversos estudos sugerem que condições sócio-econômicas adversas ao longo da vida, principalmente durante a infância, contribuem para a antecipação da idade da menopausa [28, 41, 44, 45, 46, 47, 48], mas nem todos encontraram esse resultado [20, 33]. A plausibilidade dessa associação está baseada na hipótese de que situações adversas precoces, tais como não ter sido amamentada, desnutrição infantil [2, 39], maior exposição a toxinas ambientais [45, 46, 47], eventos estressantes como divórcio ou morte dos pais [41, 49, 50], podem contribuir para a redução da quantidade de células germinativas iniciais, para o aumento da taxa de redução dos ovócitos [41, 44] ou para prejudicar a qualidade dos ovócitos remanescentes [44].

Outros estudos consideram a hipótese de que a redução de ovócitos pode começar a ocorrer mais precocemente, ainda na vida intrauterina, uma vez que o pico de formação de folículos ovarianos ocorre durante o desenvolvimento fetal. É possível, portanto, que o retardo do crescimento intrauterino, associado a condições adversas na gestação, cause redução do número de folículos ovarianos e conseqüentemente antecipação da idade da menopausa [2, 41, 51].

A desnutrição infantil pode ser avaliada por meio de medidas como o comprimento da perna (*leg length*) e do tronco (*trunk length*), consideradas importantes marcadores de posição sócio-econômica (PSE) na infância [49]. Isso porque condições como desmame precoce, alimentação precária na infância e infecções nesse período afetam o crescimento infantil, tornando esses segmentos do corpo mais curtos [2, 40, 41, 53, 54].

Os resultados de uma coorte de nascimento britânica (1946) (*National Survey of Health & Development – Medical Research Council – MRC*) revelaram que ter pernas mais longas estava associado à amamentação exclusiva e ao maior consumo de energia aos 4 anos idade. Por outro lado, medidas menores do comprimento do tronco se mostraram associadas a enfermidades graves e separação dos pais, uma vez que o crescimento infantil é sensível a circunstâncias estressantes [40].

Os resultados de outro estudo de coorte de nascimento inglês [55] revelaram que, no adulto, maiores comprimento das pernas, do tronco e a maior estatura estavam associados à melhor situação sócio-econômica na vida precoce. Além de confirmar a importância das duas medidas, Webb et al. (2008) [52], sugeriram que a altura é a medida sumária mais proveitosa para revelar os efeitos das circunstâncias que envolvem o crescimento infantil.

Os estudos a respeito da associação entre esses marcadores e desfechos da vida reprodutiva são escassos. Há evidências de que ter pernas e troncos curtos na vida adulta, indicadores de condições adversas precoces, estão associados à antecipação da idade da menopausa [41].

#### Posição sócio-econômica tardia

Circunstâncias sócio-econômicas adversas na vida adulta também podem estar associadas à antecipação da idade da menopausa [33, 41, 56]. Diferentes marcadores de PSE sugerem essa associação. Em mulheres finlandesas, a menopausa ocorreu mais cedo entre as que exerciam tarefas manuais (*blue-collar*) comparadas àquelas que não exerciam (*white-collar*), e também naquelas que apresentavam menor escolaridade [57]. A associação entre baixa

escolaridade e antecipação da menopausa foi confirmada em outras populações [22, 34, 38]. No entanto, Canavez et al (2009) [42] não encontraram resultados consistentes em revisão sistemática: houve evidências de que menor nível educacional está associado à antecipação da menopausa em 22 dos 29 estudos revisados, mas em mais da metade, os resultados não foram estatisticamente significativos.

#### Idade da menarca

Há evidências de que a ocorrência precoce ou tardia da idade da menarca está associada a um maior risco de doenças crônicas. A menarca precoce está associada a maior risco de câncer de mama [8], de endométrio [9] e obesidade [10].

Thomas et al (2001) [1], em revisão de 67 estudos relacionados à idade da menarca, realizados em 26 países, encontrou uma média de 13,5 anos de idade (DP  $\pm$  0,98) para a sua ocorrência. Em estudo multicêntrico, realizado em 11 países, Morabia & Costanza (1998) [15] encontraram resultados semelhantes – 14 anos de idade (variando entre 13-16 anos). No Brasil, de acordo com resultados de estudo do Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição (1990) [58], a menarca ocorre em média aos 13,2 anos de idade. No entanto, em outros estudos realizados com amostras de meninas brasileiras, a idade da menarca variou entre 12,2 anos e 13,9 anos de idade, em diferentes cidades do país [59, 60]. Quanto à tendência histórica, há evidência de declínio da idade média da menarca em países desenvolvidos, numa velocidade de 3 meses a cada década [61]. No Brasil, Lago et al (2003) [60] observaram



redução de 2,4 meses na idade da menarca, por década de nascimento, em mulheres nascidas entre 1932 e 1977.

Não há consenso na literatura a respeito do efeito da idade da menarca sobre a idade da menopausa. Alguns estudos sugerem que quanto mais precoce (ou tardia) a menarca, mais precoce (ou tardia) é a menopausa [19, 62, 63, 64, 65]. Outros sugerem associação inversa [24, 66, 67] ou mesmo ausência de associação [22, 23, 38, 68, 69, 70, 71].

Thomas et al (2001) [1] relatam que a idade da menarca é principalmente determinada por fatores extrínsecos como condições de vida, enquanto a idade da menopausa parece ser mais influenciada por fatores intrínsecos como a história reprodutiva. No entanto, em recente revisão crítica da literatura publicada no período entre 1980-2008, Mishra e colaboradores (2009) [2] apresentaram evidências consistentes de que tanto a menarca como a menopausa são influenciadas pela exposição a condições da vida precoce.

Paridade, ciclo menstrual e uso de contraceptivos orais

A alta paridade pode estar associada à menopausa tardia, uma vez que causa longos períodos anovulatórios e conseqüentemente atraso na ocorrência da menopausa [71]. Os resultados de alguns estudos sugerem que as nulíparas iniciam a menopausa mais precocemente, embora não haja consenso sobre essa associação na literatura [19, 27, 32, 34].

Em relação ao uso de contraceptivos orais, estudos como o de Dvornyk et al (2006) [72] revelaram ausência de associação, enquanto Kaczmareck (2007) [19] e Gold et al (2001) [32] relataram associação entre uso de

contraceptivo oral e o atraso da idade da menopausa. Essa relação pode ser explicada pela inibição dos ciclos ovulatórios em função da desregulação hormonal.

Quanto à duração e regularidade dos ciclos menstruais, os resultados de alguns estudos sugerem que ciclos menstruais irregulares [73] ou curtos [27] estão associados à antecipação da menopausa.

### Comportamentos e hábitos de vida relacionados à saúde

#### Tabagismo

O tabagismo vem sendo investigado como um dos determinantes da idade da menopausa e tem sido consistentemente relacionado à sua antecipação [21, 30, 31, 32, 33]. Sua importância parece depender da quantidade de cigarros fumados por dia [21, 32, 35, 74] e de forma geral, em mulheres que fumam, a menopausa ocorre cerca de 1-2 anos antes do que mulheres que não fumam [33].

#### Índice de massa corporal (IMC)

Não há consenso na literatura a respeito da influência do IMC. Os resultados de alguns estudos sugerem associação entre baixo índice de massa corporal e antecipação da menopausa [34, 36, 38]. E em outros, há evidência de ausência de associação [19, 33], bem como entre o tipo de trajetória do índice de massa corporal durante a vida reprodutiva e a idade da menopausa [75].

## Dieta

Resultados de estudos mostraram que o elevado consumo de verduras [76], frutas, proteínas, calorias [77] e gorduras totais por dia e carnes [78] estiveram associados ao atraso da idade da menopausa. Alguns estudos têm investigado ainda fatores da dieta infantil com a idade da menopausa. Mulheres que foram amamentadas tiveram atraso na idade da menopausa em relação àquelas que não foram [39, 79], embora nem todos os estudos encontraram essa associação [19]. Outros ainda têm investigado mulheres expostas à restrição calórica severa, em idades entre 2 – 6 anos, cujos resultados revelaram antecipação da idade da menopausa em relação àquelas não expostas [80].

## Fatores genéticos

Ha evidências crescentes de que a saúde reprodutiva de cada mulher está relacionada a características reprodutivas de gerações anteriores [81]. O resultado do estudo de Snieder et al (2009) [82] com irmãs gêmeas mostrou que 63% da variação da idade da menopausa pode ser explicada por fatores genéticos. Mishra et al (2007) [43] sugerem, no entanto, ação simultânea de fatores genéticos e ambientais na determinação da idade da menopausa.

## Outros determinantes

Em relação ao efeito da situação conjugal sobre a idade da menopausa, as investigações sugerem que em mulheres solteiras a menopausa ocorre mais precocemente quando comparadas àquelas em outros tipos de situação conjugal. No entanto, a possibilidade de efeito de confundimento entre situação

conjugal e paridade é citada nos estudos sobre o tema, uma vez que mulheres casadas ou com companheiro têm maior probabilidade de terem filhos e maiores períodos anovulatórios, que poderiam contribuir para o atraso da menopausa [33].

Mikkelsen et al (2006) [83] estudaram o papel da participação social, medida pela frequência (baixa, média ou alta) a clubes ou organizações, e antecipação da menopausa. De acordo com seus resultados, quanto maior a participação social menor a probabilidade de antecipação da menopausa. Os mesmos autores estudaram o efeito do álcool e do consumo de café na antecipação da menopausa e não encontraram associação. Kaczmarek (2007) [19] investigou outras características como praticar atividades físicas, idade da mulher ao primeiro filho e percepção negativa do próprio estado de saúde. Os resultados mostraram associação apenas entre percepção negativa da saúde e antecipação da menopausa e não com as demais variáveis.

Outros fatores pouco estudados foram pesquisados por Blümel e colaboradores (2006) [84] em estudo sobre a idade da menopausa em populações urbanas da América Latina. Seus resultados sugerem que as mulheres que residiam em cidades situadas a 2.000 metros ou mais acima do nível do mar e em países com menor produto interno bruto apresentaram maior probabilidade de que a menopausa ocorresse mais cedo.

Conforme foi descrito neste capítulo, vários fatores têm sido investigados como condicionantes da idade da menopausa. Para nenhum deles ainda há consenso. O tabagismo parece ser o determinante mais estudado e com resultados mais consistentes como comportamento que antecipa a idade da menopausa [39]. No entanto, os determinantes distais como os marcadores de

PSE são considerados como “a causa das causas” [85] e, portanto, precisam ter sua relevância reconhecida e a contribuição destes, na idade da menopausa, melhor investigada.

## **2. Justificativa**

No Brasil, a saúde da mulher foi incorporada às políticas nacionais, mais enfaticamente, a partir da década de 70, uma vez que as mulheres representam a maioria da população brasileira e principais usuárias do Sistema Único de Saúde [86]. De acordo com o último censo populacional [87], a população feminina brasileira totalizava mais de 97 milhões de mulheres. Nesse universo, cerca de 30 milhões de mulheres estavam na faixa etária entre 35 e 65 anos, representando 32% das mulheres no país. Tendo como base esse cenário, a partir de 2003, ações de saúde mais específicas voltadas para a mulher no climatério/menopausa foram estabelecidas dentro da Política Nacional de Ação Integral da Saúde da Mulher [86], com finalidade de ampliar o acesso e qualificar a atenção das mulheres nessa fase de vida (em torno dos 50 anos de idade), uma vez que vivem, em média, quase um terço das suas vidas na pós-menopausa [88].

Mesmo assim, estudos sobre as questões reprodutivas desta etapa de vida são escassos, especialmente aqueles relacionados aos condicionantes sócio-econômicos da idade da menopausa [89].

Na maioria das vezes, a idade da menopausa é investigada como fator de risco para doenças cardiovasculares, osteoporose, câncer de mama e outras doenças crônicas e não como desfecho principal.

Uma vez que os resultados da literatura não são consistentes em relação à associação da PSE e a ocorrência da menopausa, bem como sobre sua associação com a idade da menarca, o objetivo desta tese é investigar a idade da menarca e marcadores de posição sócio-econômica como determinantes da idade da menopausa. Busca-se aprofundar o conhecimento

científico a respeito dos condicionantes deste desfecho e se possível, contribuir para a maior atenção dos serviços de saúde a grupos mais vulneráveis à menopausa precoce.

Esse estudo acrescenta ao conhecimento já existente sobre os determinantes da idade da menopausa, destacando a contribuição da posição sócio-econômica ao longo da vida e a antecipação da menopausa. Visa contribuir com a atenção aos determinantes distais da saúde capazes de influenciar a situação de saúde da mulher na pós-menopausa. A contribuição dessa tese agrega informações ao conhecimento existente e pode subsidiar ações futuras, de cuidado e atenção à mulher no climatério/menopausa.

## **Objetivos**

### **1.1. Geral**

Avaliar as associações entre idade da menarca e marcadores de posição sócio-econômica com a idade da menopausa.

### **1.2. Específicos**

- Investigar a associação entre idade da menarca e idade da menopausa.
- Investigar a associação entre marcadores de posição sócio-econômica precoce e tardia e idade da menopausa.



## 4. Métodos

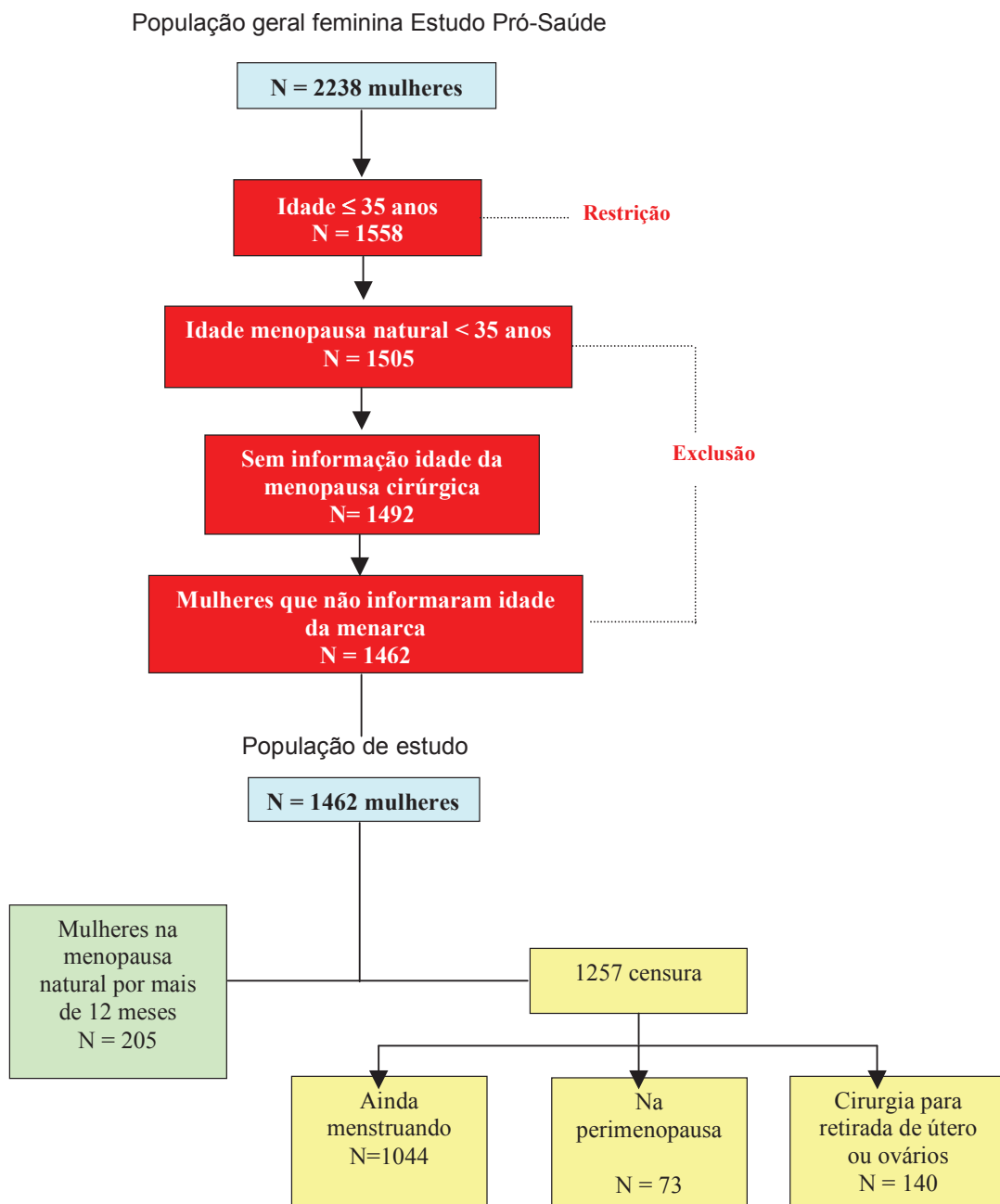
### 4.1. População do estudo

O Estudo Pró-Saúde se caracteriza por ser um estudo longitudinal a partir de uma população de funcionários técnico- administrativos de uma universidade do Estado do Rio de Janeiro [90]. A primeira coleta do Pró-Saúde ocorreu em 1999 (4.030 entrevistas - 91% elegíveis), a segunda em 2001 (3.574 entrevistas) e a terceira em 2006/2007 (3.604 entrevistas). Tem como objetivos a investigação do papel de marcadores de posição social e de outras dimensões da vida social em diversos domínios de qualidade de vida, da morbidade e de conhecimentos relacionados à saúde – atividade física, padrões de dieta e tabagismo, à utilização de procedimentos, serviços e medicamentos [91].

Nas coletas que sucederam a primeira (1999) não houve repetição das perguntas relativas à saúde da mulher. Dessa forma, nesta tese utilizamos os dados de 2.238 mulheres coletados em 1999, com exceção das medidas antropométricas, aferidas na terceira coleta de dados (2006/2007).

Não foram elegíveis para esse estudo, as mulheres cuja idade de ocorrência da menopausa natural, cirúrgica ou de início da terapia de reposição hormonal não foi relatada (13 mulheres), assim como aquelas que não souberam informar a idade de ocorrência da menarca (30 mulheres). Não foram incluídas (restrição) aquelas com idade  $\leq 35$  anos (680 mulheres) e excluídas as que entraram na menopausa nessa faixa etária (53 mulheres) devido à alta probabilidade de que a menopausa tenha ocorrido em função de doenças [92]. Desta forma, a população de estudo consistiu de 1462 mulheres (Figura 2).

Figura 2 – Seleção de participantes para o estudo



## 4.2. Medidas

Para cada fase, os participantes responderam a um questionário multidimensional autopreenchível, aplicado no local de trabalho com ajuda de equipe previamente treinada.

Foi realizado estudo de confiabilidade, teste reteste de todo o questionário em uma amostra de funcionários da mesma universidade, não pertencentes ao quadro efetivo (N=192). Nessa avaliação, foram estimados coeficientes de correlação intraclasse para idade da menopausa e da menarca de 0,97 (IC95%: 0,90-0,95) e 0,98 (IC95%: 0,95-0,99), respectivamente.

A informação sobre a idade da menarca foi obtida com a pergunta “Com que idade você ficou menstruada pela primeira vez?”, respondida em anos completos. De forma semelhante foi obtida a informação sobre a idade da menopausa: “Com que idade você parou de menstruar?”.

Para estudar a associação entre idade da menarca e idade da menopausa, foram selecionadas, além das variáveis de interesse (idade da menarca e idade da menopausa), as seguintes variáveis independentes: paridade (sem filhos, 1-3 filhos, 4 filhos ou mais); escolaridade – fundamental (1º grau incompleto ou completo, ou 2º grau incompleto), médio (2º grau completo ou universitário incompleto), e superior (3º grau completo); cor/raça autoclassificada (branca, preta/parda, indígena/amarela); uso de contraceptivos orais (já usou, nunca usou); tabagismo (nunca fumou, fumante atual, ex-fumante); e índice de massa corporal (IMC) (<24,9kg/m<sup>2</sup>; ≥ 25kg/m<sup>2</sup>).

Para estudar a associação entre indicadores de PSE precoce e tardia foram selecionadas 11 variáveis independentes indicadoras de PSE precoce: escolaridade do pai (superior - universitário completo; outra - nível fundamental, médio e superior incompleto); escolaridade da mãe (superior - universitário completo; outra - fundamental, médio e superior incompleto); altura em centímetros; comprimento da perna ( $\leq 72$  cm, entre 73 e 76 cm e  $\geq 77$  cm de acordo com quartis - 1º, 2º e 3º- 4º); comprimento do tronco ( $\leq 82$  cm, entre 83 e 86 cm e  $\geq 87$  cm de acordo com quartis - 1º, 2º e 3º- 4º); ganho de peso anual a partir dos 20 anos de idade (peso aferido na 1ª coleta menos o peso relatado aos 20 anos de idade / idade na 1ª coleta menos 20); situação econômica aos 12 anos, obtida pela pergunta: "como você classifica a situação econômica de sua família quando você tinha 12 anos de idade, isto é o padrão de vida de sua família naquela época?" (rica/média, pobre/muito pobre); idade em que começou a trabalhar; deixou de comer aos 12 anos, obtida pela pergunta: "quando você tinha 12 anos, em sua casa, houve ocasiões em que deixou de comer por falta de dinheiro?" (sim ou não); local de residência aos 12 anos (urbana ou rural); cor/raça (preta/parda, branca, amarela/indígena).

A medida do comprimento do tronco correspondeu à altura sentada (do assento ao vértex da cabeça), calculada com os indivíduos sentados em um banco plano sob base fixa, com a cabeça na posição de *Frankfort*, pés no chão e os braços soltos. A medida do comprimento das pernas foi obtida pela diferença entre a altura em pé e a altura sentada, menos a medida do banco [91]. Foram também selecionadas 5 variáveis indicadoras de PSE tardia: escolaridade da mulher

(médio/superior; fundamental); ter casa e/ou carro próprios; renda *per capita* (renda familiar/nº de pessoas que residem na mesma casa - classificada em baixa/média ou alta de acordo com tercis); número de horas de trabalho semanais; padrão de vida atual, obtida com a pergunta: "comparado ao padrão de vida que você tem agora, como era o padrão de vida de sua família quando você tinha 12 anos de idade?" (pior do que o anterior, igual, melhor do que o anterior). Outras covariáveis incluídas foram: tabagismo (fumante; nunca fumou/ex-fumante); paridade (sem filhos, 1 ou mais filhos); índice de massa corporal aos 20 anos (peso relatado aos 20 anos de idade/altura aferida na 1ª coleta<sup>2</sup>) e índice de massa corporal atual (peso/altura<sup>2</sup>) e situação conjugal (casada, separada/divorciada/viúva, solteira).

### Pré-testes

Foram utilizados pré-testes com os instrumentos utilizados nas duas fases 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 de dados com a adequação de tela de entrada de dados, procedimentos de dupla entrada independente e correção de erro de digitação [93].

Participaram dos pré-testes, sempre que possível, voluntários com características semelhantes às da população-alvo do estudo [93].

## Aferições

### *Peso e altura*

O peso e altura foram medidas com os participantes utilizando roupas leves e sem sapatos. Nutricionistas treinados utilizaram balanças digitais com precisão de 0,1 Kg e capacidade de 150 Kg, para medição do peso. Para a altura, utilizou-se uma fita métrica aderida a uma parede lisa, sem reentrâncias, com precisão de 0,1 cm, de acordo com métodos padronizados.

$$\text{Altura} = \text{AP1} + \text{AP2}/2$$

AP1 = 1ª medida da altura em pé – em centímetros

AP2 = 2ª medida da altura em pé – em centímetros

### *Comprimento do tronco*

A medida do comprimento do tronco corresponde à altura sentada (do assento ao vértex da cabeça), obtida com os indivíduos sentados em posição vertical, em uma cadeira plana, sob base fixa, a cabeça na posição de *Frankfort*, pés no chão e os braços soltos. A medida da altura do banco (49 cm) foi descontada da medida final.

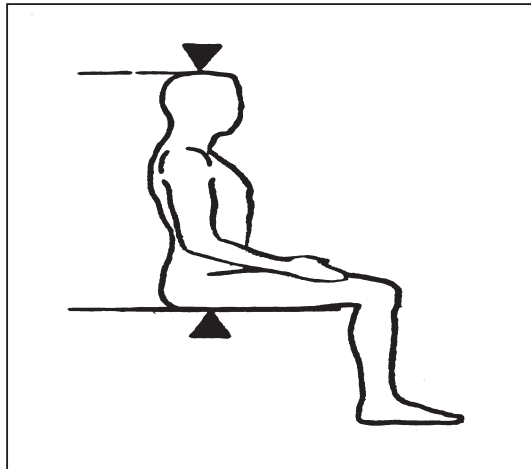
$$\text{CT} = ((\text{AS1} + \text{AS2})/2) - \text{AB}$$

CT = Comprimento do tronco

AS1 = 1ª medida da altura sentada – em centímetros

AS2 = 2ª medida da altura sentada – em centímetros

AB = Altura do banco – em centímetros



NHANES (Body Measurements –Anthropometry) October 1988

### *Comprimento das pernas*

A medida do comprimento das pernas foi obtida pela diferença entre altura do indivíduo em pé e a altura sentada, menos a medida do banco (comprimento do tronco).

$$CP = ((AP1 + AP2)/2) - ((AS1 + AS2)/2) - AB$$

CP = Comprimento das pernas

AP1 = 1ª medida da altura em pé – em centímetros

AP2 = 2ª medida da altura em pé – em centímetros

AB = Altura do banco – em centímetros

### 4.3. Análise estatística

#### Sobre o método de análise

A análise de sobrevivência foi a técnica escolhida para avaliar as associações entre idade da menarca e idade da menopausa e indicadores de PSE precoce e tardia e idade da menopausa. Esse tipo de análise é indicado quando o tempo é o objeto de interesse. No caso desse estudo, em específico, importa conhecer a contribuição de fatores distais, que ocorreram ainda na infância ou no início da fase adulta e a ocorrência da idade da menopausa. Desta forma, a aplicação dessa metodologia de análise se aplica totalmente.

Nas análises de sobrevivência a variável resposta é o tempo de observação até a ocorrência do evento ou censura e pode-se considerar as covariáveis explicativas, configurando-se em modelo de regressão [94]. Nesse trabalho o tempo foi a idade da menopausa. Quando a menopausa não havia ocorrido (mulheres ainda menstruando e na perimenopausa) no momento da coleta da informação considerou-se como censura, basicamente administrativa, definida como aquela que ocorre pelo término do período de acompanhamento do estudo [95]. Mulheres que relataram menopausa cirúrgica (retirada de útero ou ovários) também foram censuradas. Seu tempo de contribuição para o estudo foi a partir dos 35 anos de idade, exclusive, até a idade da cirurgia.

Para essa tese, estimativas não paramétricas de Kaplan Meier e regressão de riscos proporcionais de Cox - foram as principais estatísticas utilizadas. O tempo do evento foi a idade da menopausa relatada. Análises descritivas foram realizadas para todas as variáveis e as medidas foram estimadas pela análise de



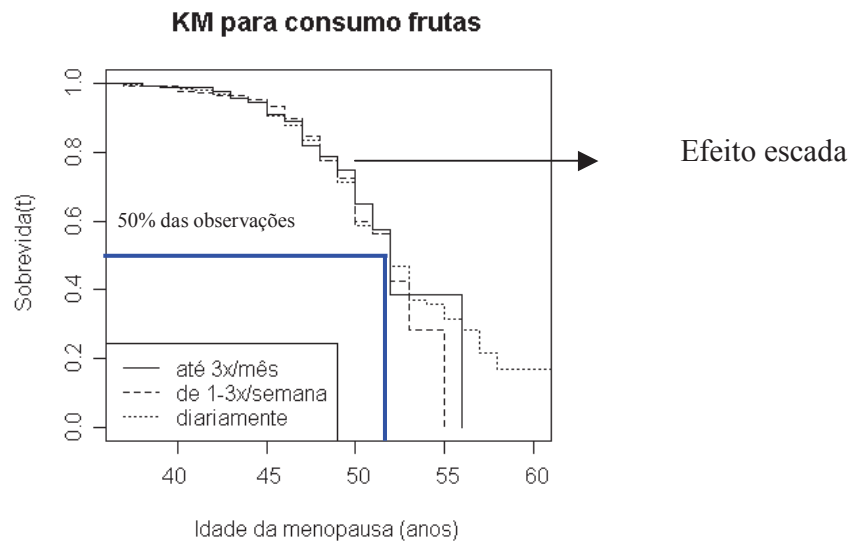
sobrevida, cujas curvas foram estimadas pelo método de Kaplan-Meier, utilizando o teste log-rank [94] para avaliar as diferenças observadas nos estratos das variáveis selecionadas.

#### Estimador de Kaplan-Meier

É um estimador não-paramétrico da função de sobrevida, estimada a partir dos dados observados, como a proporção dos indivíduos que sobreviveram sem o evento além do tempo  $t$ . Utiliza conceitos de independência de eventos e de probabilidade condicional para desdobrar a condição de sobreviver até o tempo  $t$  em uma seqüência de elementos independentes que caracterizam a sobrevivência em cada intervalo de tempo anterior a  $t$  e cuja probabilidade é condicional aos que estão em risco em cada período. O método Kaplan-Meier gera uma função escada que salta em cada tempo onde ocorreu um evento. O tamanho desse salto depende do número de eventos observados nesse tempo e também do número de observações censuradas antes dele. Essa função é em escada porque o risco se mantém constante até a ocorrência do próximo evento [94].

A leitura gráfica é realizada sobre o tempo mediano - tempo no qual 50% dos participantes não sofreram o evento observado. Segue exemplo com uma das variáveis do Estudo Pró-Saúde não selecionada para esse estudo, para fins de ilustração do efeito escada e do tempo mediano.

Figura 3 - Exemplo didático do gráfico da função de sobrevida da idade da menopausa, estimada pelo método Kaplan-Meier.



Observa-se na Figura 3 o efeito escada nas categorias da variável “consumo de frutas”. Nesse caso, elas praticamente se superpõem à medida que o tempo de vida (idade da menopausa) transcorre e a probabilidade de sobrevida vai diminuindo. No tempo mediano (50% das observações) tarjado no gráfico em negro, percebe-se notoriamente que não há diferença entre as categorias na idade da menopausa, ou seja, a idade mediana da menopausa em quem consome mais ou menos frutas é a mesma (aproximadamente 52 anos).

As curvas de sobrevida estimadas pelo método Kaplan-Meier geralmente são utilizadas como ferramenta exploratória, por permitir a visualização do pressuposto de proporcionalidade do risco das covariáveis a serem incluídas no modelo.

## Teste log-rank

Teste de hipótese que compara a distribuição da ocorrência dos eventos observados em cada estrato com a distribuição que seria esperada se a incidência fosse igual em todos os estratos. No exemplo acima, o resultado do teste foi:  $p = 0,985$ , confirmando a leitura visual gráfica.

## Modelo de Cox

Foram utilizados os modelos de regressão semiparamétricos de riscos proporcionais de Cox, através dos quais é possível estimar os efeitos das covariáveis, ou seja, os efeitos de fatores de risco no tempo de sobrevivência, ao longo do tempo de observação.

Nesse modelo as covariáveis agem multiplicativamente sobre um risco basal, da seguinte forma:

$$\lambda(t/x) = \lambda_0(t) \exp(x\beta)$$

O valor do parâmetro de associação entre a covariável e o tempo de sobrevivência é estimado a partir de uma verossimilhança parcial, onde a função de risco basal ( $\lambda_0$ ) não é estimada. Exponenciando o vetor de parâmetros obtém-se a razão de riscos, ou hazard ratio.

Utilizando o exemplo acima, segue o resultado do modelo de Cox para idade da menopausa, que inclui como covariáveis “consumo de frutas” e “consumo de verduras”. A coluna *coef* apresenta os valores estimados pela verossimilhança parcial: valores negativos indicam que as variáveis contribuem para redução do

risco. A coluna `se(coef)` indica o erro padrão dessas estimativas, a coluna `z` a estatística Wald e a coluna `p` o p-valor do teste de significância para o parâmetro, assumindo que a estatística de Wald segue uma distribuição normal. A *coluna* `exp(coef)` - valor interpretado como a razão de risco (*Hazard Ratio*). No exemplo, a interpretação é a seguinte: Mulheres que consomem frutas e verduras diariamente têm 2,6% e 4,6% menos risco de antecipação da menopausa, respectivamente, do que mulheres que consomem frutas e verduras até 3 vezes por semana. Todavia, essa estimativa de risco atribuída a essas variáveis não é significativa – observada pelo Intervalo de Confiança ou pelo teste *Likelihood ratio*.

#### Exemplo: Resultado do modelo de Cox para idade da menopausa segundo consumo de frutas e consumo de verduras

```
Call:coxph(formula = Surv(idademenor, status) ~ frutas + verduras,
  data = saudesob, x = T)
```

```
n=1442
```

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p
frutasdiariamente	-0.0258	0.974	0.162	-0.160	0.87
verdurasdiariamente	-0.0476	0.954	0.167	-0.285	0.78

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
frutasdiariamente	0.974	1.03	0.710	1.34
verdurasdiariamente	0.954	1.05	0.687	1.32

```
Rsquare= 0 (max possible= 0.783 )
Likelihood ratio test= 0.15 on 2 df, p=0.93
Wald test = 0.15 on 2 df, p=0.93
Score (logrank) test = 0.15 on 2 df, p=0.93
```

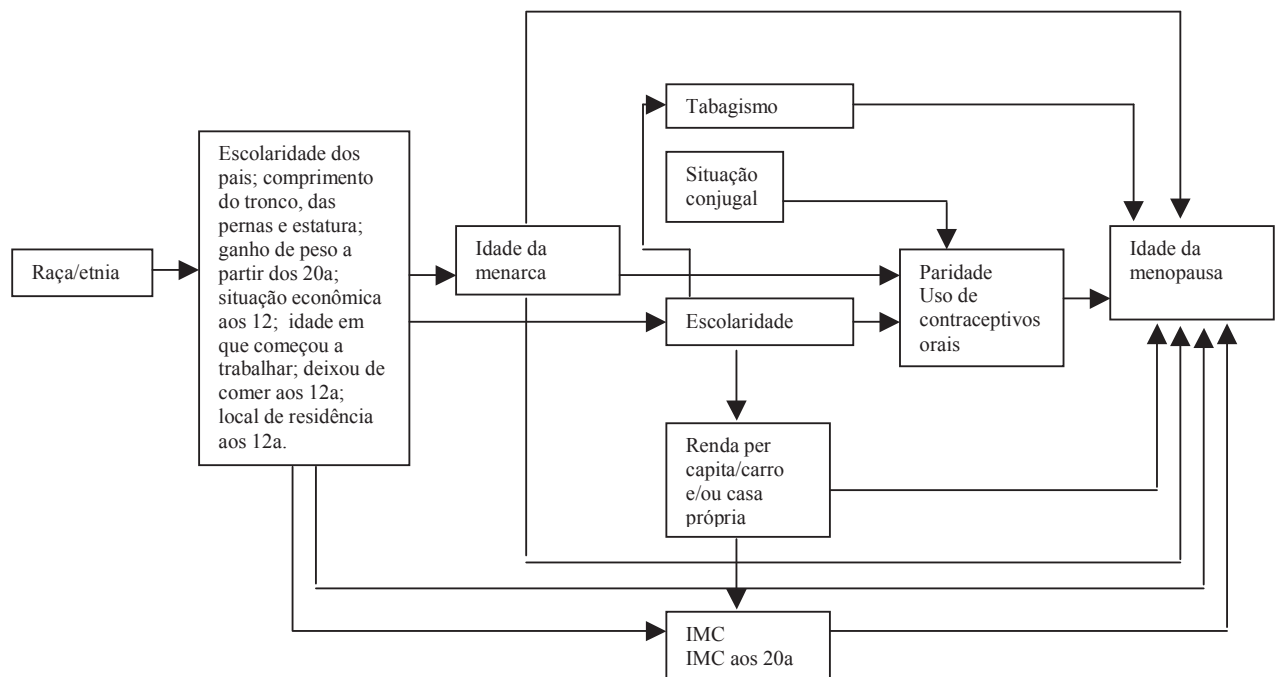
## Estratégia de modelagem

O critério para inclusão das variáveis nas análises multivariadas foi o de apresentar associação com a idade da menopausa com valor de  $p < 0,20$ , tanto no caso da exposição principal ser a idade da menarca quanto comprimento do tronco (indicador de PSE precoce) ou escolaridade (indicador de PSE tardia). Na avaliação da associação entre idade da menarca e idade da menopausa, todas as variáveis estatisticamente significativas, foram mantidas no modelo final. Na avaliação da PSE precoce e tardia, todas as variáveis estatisticamente significativas foram testadas, uma de cada vez, e mantidas em cada um dos modelos (1- comprimento do tronco como exposição; 2- escolaridade como exposição) quando seu nível de significância foi  $\leq 10\%$  (Anexo 1). A proporcionalidade dos riscos foi avaliada através dos resíduos de Schoenfeld e do teste de correlação linear das variáveis com o tempo (Anexo 2). Os resíduos de Martingale também foram avaliados para as variáveis contínuas. Os procedimentos de análise foram executados no software R versão 2.7.2.

#### 4.4. Modelo teórico – operacional

O modelo teórico proposto por este estudo considera fatores biológicos como a idade da menarca e alguns indicadores de posição sócio-econômica da vida precoce e tardia como determinantes da idade de ocorrência da menopausa. Acredita-se que essa associação pode ser mediada por fatores biológicos, comportamentais e sócio-econômicos das participantes. A Figura 4 demonstra o modelo teórico proposto para esse estudo, considerando-se as variáveis selecionadas.

Figura 4 – Modelo teórico proposto da ocorrência da menopausa natural

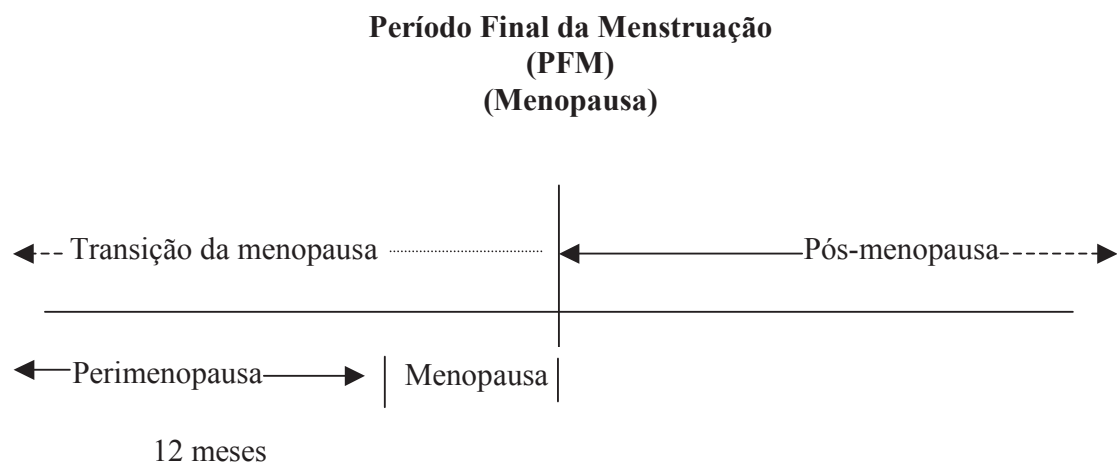


#### 4.5. Definição de termos:

##### Menopausa natural - perimenopausa

Menopausa natural foi definida de acordo com os critérios da Organização Mundial de Saúde como cessação permanente da menstruação, reconhecida retrospectivamente após 12 meses de amenorréia, não atribuída ao uso de hormônios ou cirurgias para retirada de útero ou ovários [16]. Dessa forma, para a classificação do *status* de menopausa natural foram consideradas as participantes que relataram cessação espontânea da menstruação há mais de 12 meses, excetuando-se aquelas cujos motivos de interrupção da menstruação foram cirurgia, uso de terapia hormonal ou qualquer outra causa (gravidez, radiação, etc). Segundo a Organização Mundial de Saúde, a perimenopausa é definida como o período imediatamente anterior e o primeiro ano pós-menopausa [16]. Nesse estudo foram classificadas como estando na perimenopausa as mulheres que relataram, no preenchimento do questionário, ter parado de menstruar há menos de 12 meses – Figura 5. As perguntas relativas a essas questões estão descritas no Anexo 5 (m1, m2, m3, m4 e m5 e m18). As informações foram sempre auto-referidas.

Figura 5 – Relação entre diferentes períodos de tempo em torno da menopausa



*Adaptado - WHO, 1996*



## 5. Resultados

### 5.1. Avaliação da associação entre idade da menarca e idade da menopausa

O evento de interesse, menopausa natural, ocorreu em 205 mulheres. A mediana da menopausa natural foi de 51,7 anos de idade e variaram de acordo com algumas características (Tabela 1). Entre mulheres que relataram idade da menarca  $\leq 11$  anos de idade, a mediana da idade à menopausa foi um ano maior do que no grupo com menarca  $\geq 12$  anos de idade, embora sem significância estatística ( $p = 0,87$ ). Observou-se incremento da idade mediana da menopausa de acordo com o aumento do número de filhos ( $p < 0,05$ ). Além disso, entre as mulheres com menor nível de escolaridade (fundamental), a mediana foi 2 anos menor do que entre aquelas com maior escolaridade (médio ou superior) ( $p < 0,05$ ). Entre as participantes tabagistas, a mediana foi 1 ano menor (51 anos de idade) do que entre aquelas que nunca fumaram (52 anos de idade) e ex-fumantes (53 anos de idade) ( $p < 0,05$ ). Não foram observadas associações estatisticamente significativas entre uso de contraceptivos orais, raça/cor ou IMC e idade da menopausa.

Na análise univariada, a associação entre idade da menarca e idade da menopausa foi fraca e estatisticamente não significativa (HR = 1,02; IC95%: 0,94-1,10) – Tabela 2. Observou-se associação estatisticamente significativa entre paridade e menopausa natural de tal forma que as mulheres que não tiveram filhos apresentaram risco 89% maior de iniciar a menopausa mais cedo do que mulheres que tiveram 4 filhos ou mais. Na mesma direção, mulheres com nível

fundamental de escolaridade tiveram risco 55% maior de iniciar a menopausa mais cedo do que participantes com nível superior. Comparando-se fumantes e mulheres que nunca fumaram, o risco de que a menopausa natural ocorra mais cedo foi 52% maior entre as primeiras.

De acordo com as curvas de Kaplan Meier (Figura 6), resultados semelhantes foram observados. Não houve diferença significativa entre as idades medianas da menopausa segundo idade da menarca, raça/cor e uso de contraceptivos. Ao contrário, as idades medianas da menopausa variaram segundo categorias de paridade, escolaridade e hábito de fumar. A função de sobrevivência de todas as participantes do estudo pode ser observada na Figura 7.

Na análise multivariada, não se observou associação entre a idade da menarca e a idade da menopausa nos diferentes modelos da análise de sobrevivência (Tabela 3). De acordo com a análise de resíduos e teste de correlação linear (modelo 3), os efeitos da idade da menarca, do tabagismo e da escolaridade na idade da menopausa apresentaram-se proporcionais ao longo do tempo e sem padrão sistemático, indicando bom ajuste do modelo.

Tabela 1 – Idade mediana (em anos) da menopausa natural de acordo com características selecionadas Estudo Pró-Saúde, 1999.

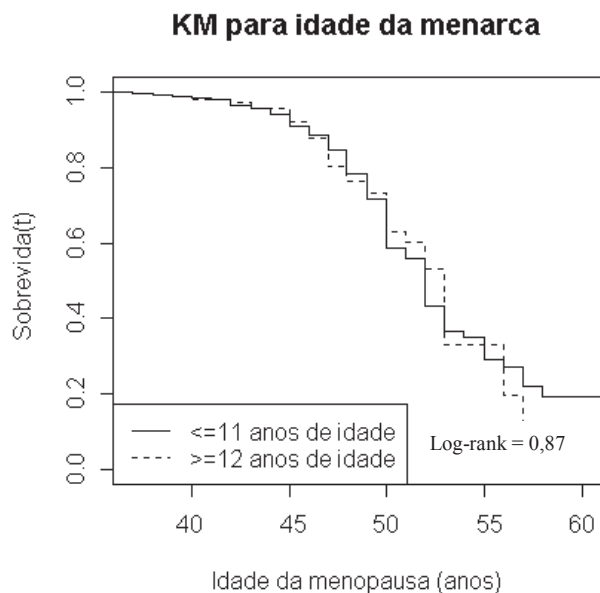
Características	Total	Menopausa natural		Idade mediana menopausa natural (em anos)	p-valor*
	N	N	%		
<b>Idade da menarca</b>					
≤11 anos	453	50	11,0	53	0,870
≥12 anos	1009	155	15,4	52	
<b>Paridade</b>					
Sem filhos	270	37	13,7	50	0,003
De 1 a 3 filhos	1018	127	12,5	52	
4 filhos ou mais	78	30	38,5	53	
<b>Escolaridade</b>					
Fundamental	375	106	28,3	50	0,021
Médio	455	50	11,0	52	
Superior	612	43	7,0	52	
<b>Uso de contraceptivos orais</b>					
Já usou	1130	145	12,8	52	0,791
Nunca usou	329	60	18,2	52	
<b>Raça/cor</b>					
Branca	713	97	13,6	52	0,675
Preta/parda	703	99	14,1	52	
Amarela e indígena	31	7	22,6	53	
<b>Tabagismo</b>					
Nunca fumou	718	108	15,0	52	0,027
Fumante atual	355	49	13,8	51	
Ex-fumante	297	33	11,1	53	
<b>IMC (Índice de massa corporal)</b>					
≤ 24,9 kg/m <sup>2</sup>	638	64	10,0	52	0,641
≥ 25,0 kg/m <sup>2</sup>	800	138	17,2	52	
<b>Total</b>	1462	205	14,0	52	ND†

\* Teste *log-rank*

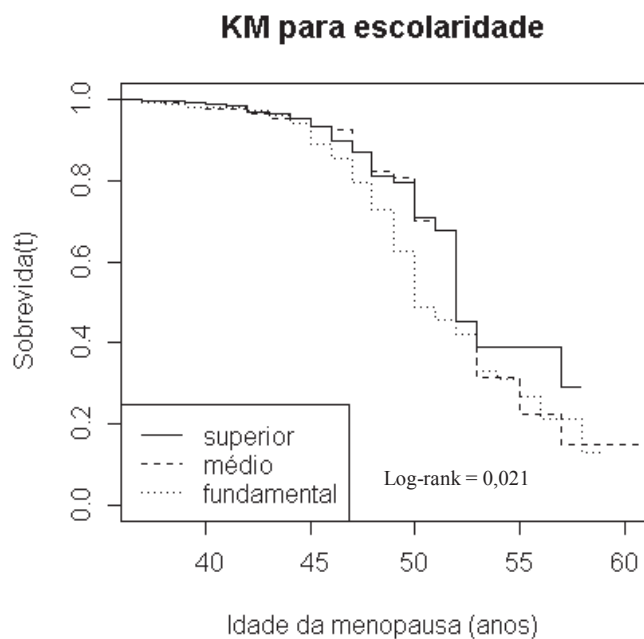
† Valor não disponível

Figura 6 – Curvas de sobrevida em anos (a partir dos 35anos de idade), segundo variáveis selecionadas. Estudo Pró-Saúde, 1999.

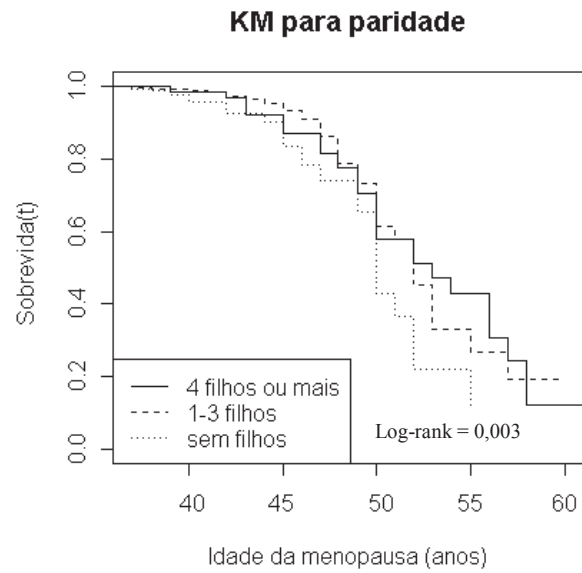
A) Idade da menarca e idade da menopausa



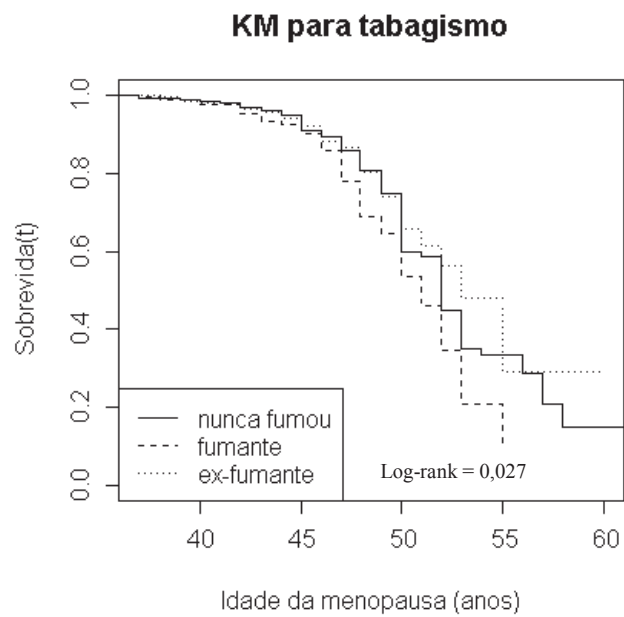
B) Nível de escolaridade e idade da menopausa



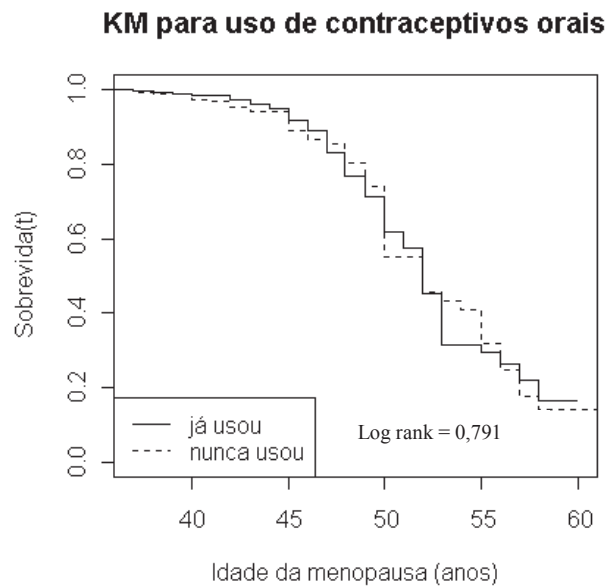
C) Paridade e idade da menopausa



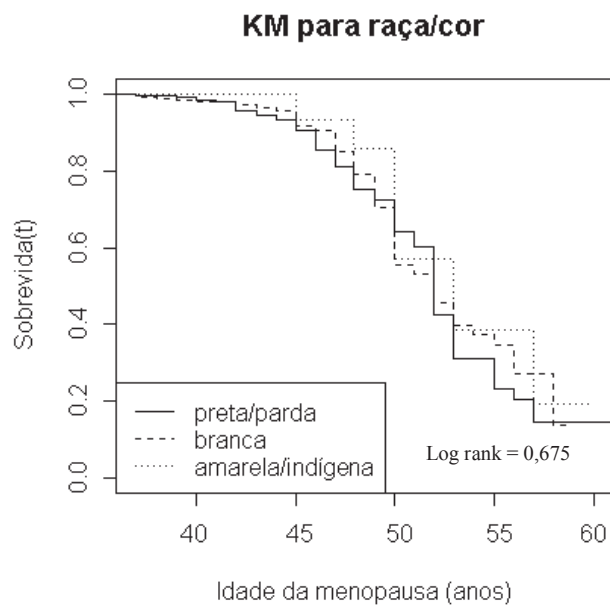
D) Tabagismo e idade da menopausa



E) Uso de contraceptivos orais e idade da menopausa



F) Raça/cor e idade da menopausa



G) Índice de massa corporal e idade da menopausa

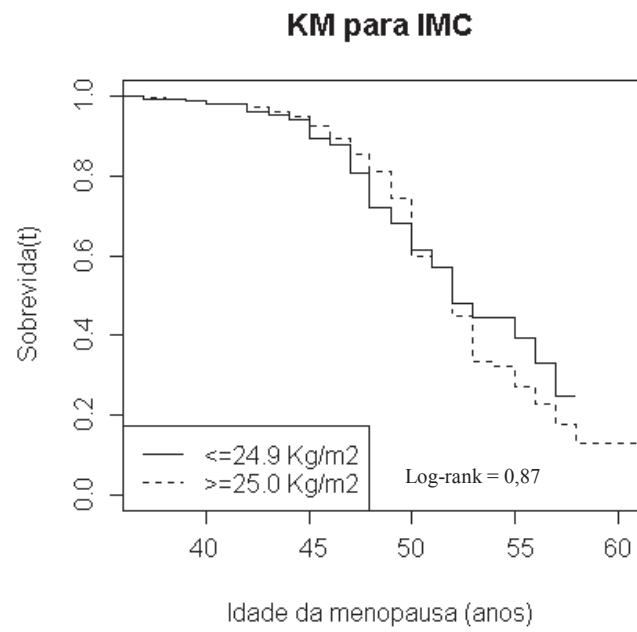


Figura 7 – Curva de Kaplan-Meier global da idade da menopausa e intervalo de 95% de confiança.

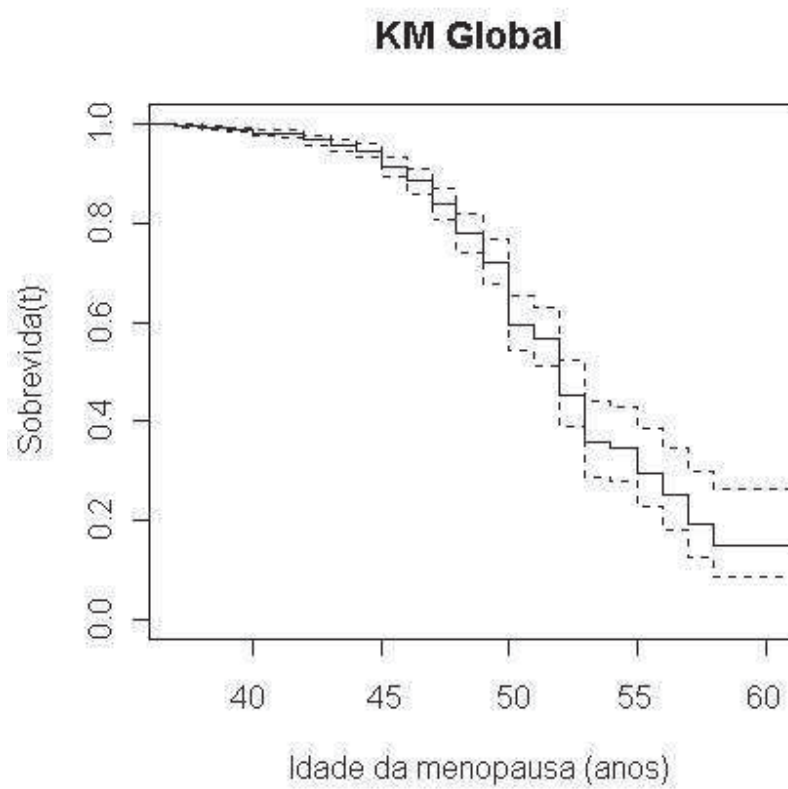




Tabela 2 – Regressão univariada de riscos proporcionais de Cox da idade da menopausa natural de acordo com variáveis selecionadas. Estudo Pró-Saúde, 1999.\*

<b>Características selecionadas</b>	<b>Razão de riscos (harzard risk)</b>	<b>p-valor**</b>
<b>Idade da menarca (em anos)</b>	1,02 (0,94-1,10)	0,649
<b>Paridade</b>		
4 filhos ou mais	1,00	0,006
De 1 a 3 filhos	1,01 (0,67-1,51)	
Sem filhos	1,89(1,15-3,11)	
<b>Escolaridade</b>		
superior	1,00	0,026
médio	1,12 (0,74 – 1,69)	
fundamental	1,55 (1,08 – 2,22)	
<b>Uso de contraceptivos orais</b>		
Já usou	1,00	0,801
Nunca usou	1,04 (0,77-1,41)	
<b>Raça/cor</b>		
Branca	1,00	0,690
Preta/parda	0,92 (0,70-1,22)	
Amarela e indígena	0,75 (0,35-1,62)	
<b>Tabagismo</b>		
Nunca fumou	1,00	0,033
Fumante atual	1,53 (1,08-2,15)	
Ex-fumante	0,91 (0,61-1,34)	
<b>IMC (kg/m2)</b>	0,99 (0,97-1,01)	0,398

\*Risco de que a menopausa natural ocorra mais cedo

\*\* Teste *Likelihood ratio*

Tabela 3 – Regressão multivariada de riscos proporcionais de Cox da idade da menopausa natural– Estudo Pró-Saúde, 1999\*.

<b>Modelos</b>	<b>Razão de riscos HR (IC 95%)</b>	<b>p-valor</b>	<b>R<sup>2</sup> ajustado</b>
<b>1 - Idade da menarca (ajustada por paridade)</b>	1,023 (0,945 - 1,108)	0,570	0,008
<b>2 - Idade da menarca (ajustada por paridade e escolaridade)</b>	1,009 (0,925 - 1,101)	0,840	0,012
<b>3 - Idade da menarca (ajustada por paridade, escolaridade e tabagismo)</b>	1,013 (0,926 - 1,108)	0,780	0,018

\*Risco de que a menopausa natural ocorra mais cedo

## 5.2. Avaliação da associação entre posição sócio-econômica (PSE) e idade da menopausa

Conforme relatado no item 5.1, a menopausa natural ocorreu em 205 mulheres. A média do comprimento do tronco foi 85,4cm com variação entre 64 e 105 cm. Nas curvas de Kaplan-Meier as diferenças entre as categorias das variáveis principais - escolaridade (Figura 8a) e comprimento do tronco (Figura 8b) podem ser observados: menor nível de escolaridade ( $p = 0.075$ ) e menor comprimento de tronco ( $p = 0.006$ ) estiveram associadas à antecipação da ocorrência da menopausa.

Na análise univariada (Tabela 4) dos indicadores de PSE precoce, as mulheres com tronco  $\geq 85$  cm apresentaram risco 35% menor de antecipação da menopausa (HR = 0,65; IC95% 0,43 – 0,98) comparadas àquelas com menor comprimento do tronco. Não houve associação significativa entre o comprimento da perna e a idade da menopausa. Além disso, menores níveis de escolaridade do pai da participante apresentaram forte associação com a antecipação da idade da menopausa, embora sem significância estatística.

Em relação aos indicadores de PSE ao longo da fase adulta de vida das participantes (Tabela 5), houve antecipação de dois anos da idade mediana da menopausa para as mulheres com menor nível de escolaridade, sendo o risco dessa antecipação 46% maior comparado àquelas com nível universitário (HR= 1,46; IC 95%: 1,10 – 1,94). A posse de bens também apresentou associação com a idade da menopausa. As participantes que não tinham carro nem casa própria apresentaram risco 33% maior de antecipação da idade da menopausa (HR =

1,33; IC 95%: 0,97-1,82) comparadas àquelas que possuíam ambos os bens. Observou-se ainda que as nulíparas e as fumantes apresentaram antecipação da idade da menopausa em relação às mulheres com filhos e com aquelas que nunca fumaram ou que deixaram de fumar, respectivamente.

As variáveis indicadoras de PSE incluídas na análise multivariada foram a escolaridade do pai e o comprimento do tronco (marcadores de PSE precoce – Tabela 4) e o nível de escolaridade da mulher e a posse de casa/carro próprio (PSE tardia – Tabela 5) em função de apresentarem, na análise univariada, associação estatisticamente significativa com o desfecho. Após a análise multivariada, apenas o comprimento do tronco e a escolaridade da mulher permaneceram significativamente associados à idade da menopausa (Tabela 6). A cada 1 cm de aumento do comprimento do tronco, o risco de antecipação da idade da menopausa diminuiu em 7% (HR = 0,93; IC95% 0,88 – 0,98). Quanto à escolaridade, observou-se risco 46% maior de antecipação da menopausa em mulheres com nível fundamental comparadas àquelas de nível superior. Após ajuste pelo comprimento do tronco, paridade e tabagismo houve redução na magnitude dessa associação para 35% com significância estatística limítrofe (HR = 1,35; IC95% 0,94 – 1,96).

De acordo com a análise de resíduos e teste de correlação linear, os indicadores de posição sócio-econômica na infância e do adulto ajustados (modelo 3 para comprimento do tronco e para escolaridade, Tabela 6), apresentaram-se proporcionais ao longo do tempo e não foi observado padrão sistemático, o que indica bom ajuste dos modelos finais.

Tabela 4 – Regressão univariada de riscos proporcionais Cox da idade da menopausa natural e mediana da idade da menopausa segundo marcadores de posição sócio-econômica precoce. Estudo Pró-Saúde, Rio de Janeiro, Brasil, 1999/ 2006.

<b>Características selecionadas</b>	<b>N</b>	<b>Menopausa natural</b>	<b>Mediana</b>	<b>p-valor*</b>	<b>Razão de riscos (Hazard Ratio)<sup>1</sup> HR (IC95%)</b>
<b>Escolaridade do pai</b>					
Superior	145	8	ND†	0,134	1
Outra (médio/fundamental/sem instrução)	1191	175	52		1,69 (0,83 - 3,44)
<b>Escolaridade da mãe</b>					
Superior	58	2	50	0,487	1
Outra (médio/fundamental/sem instrução)	1346	183	52		1,59 (0,39 - 6,44)
<b>Estatura (cm)</b>	1184	147	-	-	0,96 (0,94 - 0,99)
<b>Comprimento da perna</b>					
≤ 70 cm	294	46	52	0,639	1
Entre 71 e 72 cm	324	38	52		0,84 (0,57 – 1,23)
≥ 73 cm	566	63	52		0,87 (0,56 – 1,33)
<b>Comprimento do tronco</b>					
≤ 82 cm	234	61	52	0,075	1
Entre 83 e 84 cm	358	63	52		0,74 (0,51 – 1,09)
≥ 85 cm	592	23	52		0,65 (0,43 – 0,98)
<b>Ganho de peso/ano a partir dos 20 anos</b>	1374	185	-	-	0,77 (0,54 - 1,09)
<b>Situação econômica aos doze anos</b>					
Rica/média	657	87	52	0,785	1
Pobre/muito pobre	797	116	52		0,96 (0,73 - 1,27)
<b>Idade em que começou a trabalhar</b>	1449	202	-	-	1,12 (0,84 - 1,47)
<b>Deixou de comer aos 12 anos</b>					
Sim	255	39	52	0,816	1
Não	1201	165	52		1,04 (0,74 - 1,48)
<b>Local de residência aos 12 anos</b>					
Urbana	1140	129	52	0,298	1
Rural	297	71	52		1,16 (0,86 - 1,55)
<b>Raça/cor</b>					
Não Branca	734	106	52	0,498	1
Branca	713	97	52		1,10 (0,83 – 1,45)

\* Log-rank test

† Not available

<sup>1</sup>Risco da menopausa natural ocorrer mais cedo

Tabela 5- Regressão univariada de riscos proporcionais Cox da idade da menopausa natural segundo marcadores de posição sócio-econômica tardia e comportamentos relacionados à saúde. Estudo Pró-Saúde, Rio de Janeiro, Brasil, 1999.

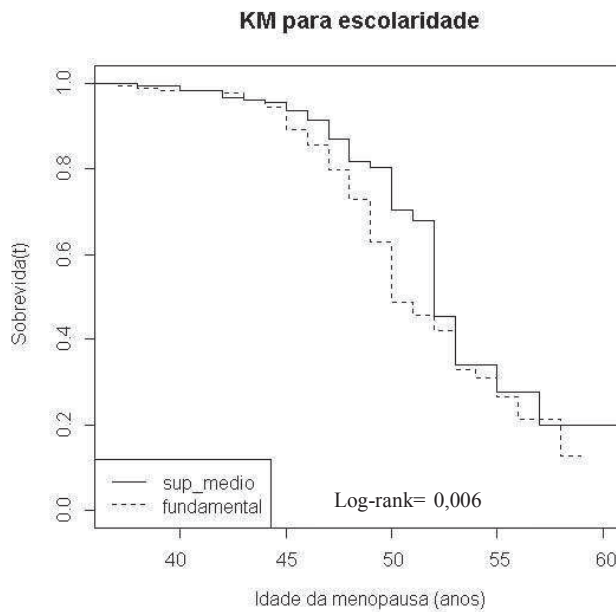
<b>Características selecionadas</b>	<b>N</b>	<b>Menopausa natural</b>	<b>Mediana</b>	<b>p-valor*</b>	<b>Razão de riscos (Hazard Ratio)<sup>1</sup> HR (IC95%)</b>
<b>Escolaridade atual</b>					
Médio/superior	1067	93	52	0,006	1
Fundamental	375	106	50		1,46 (1,10 - 1,94)
<b>Casa e/ou carro próprios</b>					
Com carro e/ou casa	590	55	52	0,066	1
Sem carro/casa	881	135	52		1,33 (0,97 - 1,82)
<b>Renda per capita</b>					
Alta	828	94	52	0,401	1
Média/baixa	531	92	52		1,14 (0,85 - 1,52)
<b>Horas de trabalho semanais</b>	1403	196	-	-	1,01 (1,0 - 1,02)
<b>Padrão sócio-econômico atual</b>					
Pior do que o anterior	197	41	52	0,492	1
Igual	330	46	52		0,79 (0,52 - 1,20)
Melhor do que o anterior	927	116	52		0,84 (0,59 - 1,21)
<b>Tabagismo</b>					
Nunca fumou/ex-fumante	1013	140	52	0,008	1
Fumante atual	355	49	51		1,56 (1,12 - 2,17)
<b>Paridade</b>					
Com filhos	1096	157	52	0,001	1
Sem filhos	270	37	50		1,88 (1,30 - 2,70)
<b>IMC aos 20 anos (kg/m<sup>2</sup>)</b>	1128	135	-	-	0,99 (0,97 - 1,01)
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>) atual</b>	1438	200	-	-	0,99 (0,97 - 1,02)
<b>Situação Conjugal</b>					
Casada	238	31	55	0,647	1
Separada	737	79	52		0,88 (0,58 - 1,33)
Solteira	416	81	52		1,00 (0,66 - 1,52)

\* Log-rank test

<sup>1</sup>Risco da menopausa natural ocorrer mais cedo

Figura 8 – Curva de sobrevivência para idade da menopausa de acordo com marcadores de posição sócio-econômica precoce e tardia. Estudo Pró-Saúde, 1999.

A) Nível de escolaridade e idade da menopausa



B) Comprimento do tronco e idade da menopausa

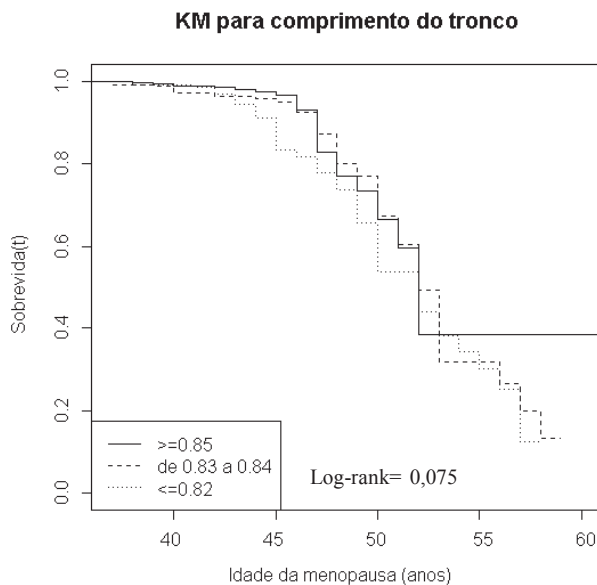


Tabela 6 – Regressão multivariada de riscos proporcionais de Cox para idade da menopausa natural segundo marcadores de posição sócio-econômica precoce e tardia. Estudo Pró-Saúde, Rio de Janeiro, Brasil, 1999/2006.

<b>Modelos</b>	<b>Razão de riscos (Hazard Ratio (IC 95%))*</b>	<b>R<sup>2</sup></b>
<b>Marcador de PSE precoce</b>		
Modelo bruto: comprimento do tronco <sup>1</sup>	0,94 (0,89 – 0,98)	0,007
Modelo 1: comprimento do tronco + escolaridade	0,95 (0,91 – 0,99)	0,008
Modelo 2: Modelo 1 + paridade	0,93 (0,89 – 0,98)	0,016
Modelo 3: Modelo 2 + tabagismo	0,93 (0,88 – 0,98)	0,025
<b>Marcador de PSE tardia</b>		
Modelo bruto: escolaridade	1,46 (1,10 – 1,94)	0,005
Modelo 1: escolaridade + comprimento do tronco	1,35 (0,96 – 1,90)	0,008
Modelo 2: Modelo 1 + paridade	1,38 (0,97 – 1,96)	0,016
Modelo 3: Modelo 2 + tabagismo	1,35 (0,94 – 1,96)	0,025

\*Risco da menopausa natural ocorrer mais cedo

<sup>1</sup> Resultado da regressão univariada utilizando comprimento do tronco como variável contínua.



## 6. Discussão dos resultados

Em nossa população, constituída por funcionárias públicas do Rio de Janeiro, não encontramos associação entre as idades da menarca e da menopausa e encontramos associação entre indicadores de desvantagem sócio-econômica precoce (representada pelo comprimento do tronco) e tardia (representada pela escolaridade da mulher) e antecipação da idade da menopausa. Mulheres com troncos mais curtos apresentaram risco 7% maior de antecipação em relação àquelas com troncos mais compridos e as mulheres com o menor nível de escolaridade tiveram risco 35% maior desse evento.

A falta de associação encontrada entre as idades da menarca e da menopausa também foi relatada por outros autores, em diferentes populações: norte-americana [27, 96], libanesa [70], holandesa [19] e mexicana [38]. Investigamos também outros tipos de relação entre as idades da menarca e menopausa - efeito linear e associação não linear em modelo separado para o grupo etário em torno da mediana de ocorrência da menopausa natural (45-55 anos) confirmando-se a ausência de associação (Anexo 3). Nesse último caso, a hipótese de existência de relação diferente entre a idade da menarca e idade da menopausa no grupo etário que apresenta maior probabilidade de ocorrência do evento foi testada.

A idade mediana de ocorrência da menopausa natural nessa população - 52 anos de idade - foi próxima dos valores observados em países desenvolvidos: Inglaterra: 52,1 anos [49]; França: 52 anos [35]; Estados Unidos: 51 anos [97] ; Finlândia: 51 anos [57] e Itália: média de 51,2 anos [34]. Embora, em nosso estudo, a idade mediana da menopausa tenha sido menor

em mulheres que apresentaram menarca mais precoce ( $\leq 11$  anos de idade vs.  $\geq 12$  anos de idade), essa diferença também não foi estatisticamente significativa.

As implicações biológicas (mecanismos) e médicas (conseqüências) das três possibilidades de associação entre idade da menopausa e idade da menarca - ausência de associação, associação direta ou inversa - são distintas. Alguns estudos encontraram associação direta entre idade da menarca e idade da menopausa, tendo a antecipação da idade menarca conduzido à antecipação da idade da menopausa [19, 62, 63, 64, 65] o que acarreta deslocamento para a esquerda de todo o período reprodutivo, sem, no entanto, encurtá-lo. Desvios em relação à idade média da menopausa, com ou sem encurtamento do período fértil, parecem aumentar o risco de doenças como a osteoporose [98].

A associação inversa encontrada em outros estudos – antecipação da menarca e atraso da menopausa – conduz à extensão da vida reprodutiva, maior exposição a hormônios endógenos circulantes e subsequente aumento do risco de doenças, como câncer de endométrio e mama [24, 99, 100].

A comparação entre nossos resultados e aqueles de outros estudos não é simples já que na maioria das investigações a idade da menarca tem sido avaliada como um possível preditor da idade da menopausa, no contexto de modelos preditivos [22, 48, 53, 101]. De forma diferente, em nosso estudo, a idade da menarca foi a exposição principal. Mesmo assim, a associação entre as idades da menarca e da menopausa apresentou resultados inconsistentes nessas investigações.

A literatura a respeito dos determinantes sociais da idade da menopausa é escassa. Nossos resultados confirmam a maior parte dos estudos que, por meio de diferentes indicadores de PSE, vêm sugerindo associação entre PSE precoce e tardia com a antecipação da idade da menopausa, que apresenta maior risco para doenças frequentes e graves. Vélez et al (2010) [50] relataram que mulheres de sete cidades da América Latina e Caribe com o menor nível de escolaridade apresentaram risco 16% maior de antecipação do que mulheres que apresentavam pelo menos nível secundário. No estudo de Hardy e Kuh (2005) [49], inglesas que foram classificadas como pertencendo à classe social com maiores desvantagens na infância apresentaram risco 13% maior de antecipação da menopausa do que aquelas de classe social mais alta. Lawlor et al. (2003) [41] relataram efeito cumulativo da desvantagem sócio-econômica ao longo da vida de forma que quanto maior o escore composto por dez indicadores de PSE (indicando pior posição), mais precoce foi a idade da menopausa.

Apenas duas investigações relataram ausência de associação entre PSE e idade da menopausa. No caso do estudo brasileiro de Pedro et al. (2003) [20], não foi encontrada associação com nenhum dos fatores de risco para antecipação da menopausa, incluindo-se o tabagismo e a paridade, que são hoje praticamente consensuais na literatura. Assim, é preciso pensar em possíveis limitações desse estudo como, por exemplo, o tipo de análise estatística utilizada que não levou o “tempo” até o evento (idade da menopausa) em consideração. A análise de sobrevivência, nem sempre aplicada nas investigações sobre o tema, parece ser a abordagem mais adequada ao

estudo desse tema. No caso do artigo de Hardy et al. (2000) [33], os resultados de estudos realizados com mulheres inglesas são inconsistentes a depender dos indicadores de PSE utilizados. Se, por um lado, não relataram associação no artigo publicado em 2000 [33], entre escolaridade ou classe social e idade da menopausa, naqueles de 2002 [79] e 2005 [49], com a mesma população de estudo (*National Survey of Health and Development - NSHD*), essas autoras encontraram associação entre amamentação exclusiva na infância, peso aos 2 anos de idade, circunstâncias sócio-econômicas, caracterizadas pela ocupação do pai aos 4 anos de idade e divórcio dos pais antes dos 5 anos de idade e antecipação da menopausa.

Resultados de outro estudo de seguimento, com 1583 mulheres britânicas (NSHD) [36], ressaltou a importância de fatores como divórcio dos pais, peso aos 2 anos de idade e idade da menopausa da mãe associados à idade da menopausa, sugerindo interação entre fatores ambientais e genéticos. Os de revisão sistemática de Mishra (2007, 2010) [39, 43] destacam a relevância de uma abordagem da saúde reprodutiva ao longo da vida e a contribuição dos fatores da vida precoce na idade da menopausa, com destaque para condições sócio-econômicas precárias, crescimento infantil deficiente, não ter sido amamentada e divórcio dos pais. O estudo realizado por Lawlor et al (2003) [41] que encontraram associação para indicadores de PSE precoce (e.g. mulheres de pior classe social na infância) e tardia (e.g. sem carro próprio) e idade da menopausa.

Em nosso estudo encontramos associação entre o comprimento do tronco – marcador de condições adversas na vida precoce – e idade da

menopausa, mas não entre comprimento da perna e menopausa. Apenas uma outra investigação que incluiu o comprimento do tronco como um dos marcadores de PSE e a idade da menopausa está disponível. Com base na coorte *British Women's Heart and Health Study*, Lawlor et al. (2003) [41] relataram associação entre pernas e troncos mais curtos e antecipação de menopausa. No entanto, a relação entre menor comprimento desses segmentos do corpo e outros desfechos foram confirmadas. Por exemplo, o menor comprimento da perna mostrou-se associado ao risco maior de doenças crônicas como resistência à insulina, doença coronariana [64, 102] e câncer [41, 103].

Segundo Li et al (2007) [55] e Webb et al. (2008) [52], o comprimento das pernas é um marcador mais sensível de desnutrição e de situações adversas na primeira infância (< 5 anos idade) fase em que o crescimento desse segmento é mais acelerado do que o do tronco [40]. Já o comprimento do tronco é mais afetado no período pré-puberal [40, 103] por eventos como enfermidades graves e eventos como o divórcio dos pais [40, 53]. É possível que em nosso estudo parcelas da população brasileira com história de pobreza extrema - carência alimentar e crescimento muito deficiente durante a primeira infância - não estejam representados. Essa ausência pode explicar, pelo menos em parte, a fraca associação entre o comprimento da perna e a idade da menopausa.

Outros indicadores de PSE precoce também foram avaliados em distintas investigações. Em relação à ocupação dos pais, Hardy e Kuh (2005) [49] relataram que inglesas cujos pais eram da classe "manual" apresentaram

menopausa mais precoce do que aquelas cujos pais eram de classes sociais mais abastadas. Em nossa população, não identificamos associação estatisticamente significativa entre nenhum outro indicador de PSE precoce e idade da menopausa, exceto comprimento do tronco. Cabe notar que a magnitude do risco de ocorrência precoce da menopausa foi importante e maior entre as participantes cujos pais apresentavam menor nível de escolaridade, comparadas àquelas cujos pais tinham nível universitário (HR = 1,69; IC95%: 0,83 - 3,44). A falta de significância estatística dessa razão pode ter ocorrido em função do pequeno número de eventos (menopausa natural) em mulheres cujos pais tinham nível universitário (N= 8). Resultados de estudos sugerem a existência de efeito de geração (ou de coorte) na idade da menopausa, isso é, em mulheres mais idosas a menopausa tende a ocorrer mais precocemente [24, 38]. Em nossa investigação não avaliamos o efeito de geração. Mesmo assim, por ser uma coorte de trabalhadoras, cujo intervalo de variação da idade não é muito amplo não acreditamos que este efeito altere nossas conclusões.

Quanto aos indicadores de PSE tardia, a mediana de idade da menopausa foi antecipada em dois anos em mulheres com o menor nível de escolaridade (50 anos) em relação àquelas com nível universitário (52 anos). Após ajustes nos modelos multivariados, o risco de antecipação da idade da menopausa para as participantes com menor escolaridade foi atenuado de 46% para 35%, com significância limítrofe (HR = 1,35; IC 95%: 0,94 – 1,96). Esse resultado é consistente com o de outros estudos [34, 35, 41, 50], mas não com todos [20, 33, 56].

Parte da inconsistência dos resultados da avaliação entre idade da menarca e idade da menopausa pode ser explicada pelo método de análise dos dados. Nos estudos em que a análise de sobrevivência não foi utilizada [21, 38, 69, 104], e que portanto não incluíram a contribuição do tempo das mulheres ainda sob risco de entrarem na menopausa natural (censura), os resultados indicaram idades médias e medianas menores do que aqueles de investigações que utilizaram a análise de sobrevivência. Isso porque nesse tipo de análise, o tempo de contribuição das mulheres que ainda menstruam, que se encontram na perimenopausa ou cuja menopausa foi causada por cirurgia é levado em consideração até a censura. No entanto, a inconsistência não é completamente explicada pelas diferentes estratégias analíticas já que mesmo os estudos que utilizaram análise de sobrevivência não apresentam resultados uniformes: são relatadas tanto antecipação da menarca associado à menopausa precoce [29, 19] como ausência de associação [35].

Uma das limitações de nosso estudo refere-se à ausência de informação sobre duração e regularidade dos ciclos menstruais. Ciclos menstruais curtos, principalmente nos primeiros anos de vida, podem aumentar a frequência de ovulação e exaurir os folículos ovarianos precocemente, conduzindo à antecipação da idade da menopausa [29]. Weinstein et al (2003) [105] sugeriram associação entre a variabilidade na duração dos ciclos entre 35 e 39 anos de idade e a ocorrência antecipada da menopausa. Em outra investigação, a antecipação da menarca ( $\leq 11$  anos), relatos de ciclos menstruais curtos e nunca ter engravidado apresentaram-se associados à menopausa precoce [106]. No entanto, assim como em nossa investigação, outros estudos também não encontraram associação entre as idades da

menarca e da menopausa embora tenham incluído informações sobre a duração dos ciclos menstruais [38, 70].

O pequeno número de mulheres que relataram menopausa natural por mais de 12 meses (N=205) constitui outra limitação dessa investigação. Esse resultado era esperado, uma vez que a saúde reprodutiva não constitui o foco do Estudo Pró-Saúde, cuja população é constituída por trabalhadoras, conseqüentemente, jovens. Assim, a ausência de significância estatística de algumas associações (ex. escolaridade do pai e idade da menopausa), ainda que com magnitude relevante, pode ser alterada em futuras análises dessa coorte à medida que as participantes envelheçam. Além disso, apesar da excelente confiabilidade das informações sobre a idade da menopausa, imprecisões podem ter ocorrido em função da coleta retrospectiva desses dados, dependente da memória das participantes. No entanto, não há por que considerar que essas imprecisões tenham sido sistemáticas, caracterizadas pela informação de idades consistentemente menores ou maiores do que as verdadeiras nos diferentes grupos de exposição. Deve-se considerar também o fato de que todas as participantes do estudo são trabalhadoras de uma universidade pública. Assim as disparidades sócio-econômicas extremas podem não ser muito evidentes, diferindo da população geral. Essa característica pode ter interferido na habilidade de identificar associações estatisticamente significativas entre muitos dos marcadores de PSE e a idade da menopausa.



## 7. Conclusões

A influência da idade da menarca sobre a idade da menopausa é tema ainda não elucidado e, em nosso estudo, a hipótese de sua associação com a idade da menopausa natural não foi confirmada. Estudos adicionais são necessários.

Nossos resultados sugerem que existe associação entre PSE adversa na infância (representada pelo comprimento do tronco) e na vida adulta (representada pela escolaridade) e antecipação da idade da menopausa que, por sua vez está associada a um período reprodutivo mais curto, à mortalidade por todas as causas, a doenças cardiovasculares e de osteoporose.

A escolha da análise de sobrevivência como método de análise multivariada possibilitou levar em consideração a contribuição do período em que determinados grupos de mulheres ainda se encontravam sob risco de entrarem na menopausa natural, consideradas como censura (mulheres que ainda menstruavam, que se encontravam na perimenopausa ou cuja menopausa foi causada por cirurgia). Essa abordagem parece ser a mais indicada não por razões teóricas (o tempo até o desfecho é a pergunta central). Além disso, os resultados de estudos que excluíram as mulheres que se encontravam nessas condições – e que portanto não utilizaram a análise de sobrevivência – apresentaram idades médias e medianas da idade da menopausa menores do que aqueles de investigações que utilizaram este método.

Dada a carência de estudos voltados para a investigação dos determinantes distais (ou a “causa das causas”) da idade da menopausa, outras investigações são necessárias no Brasil e em outros países.

Particularmente as medidas de crescimento linear (comprimentos da perna, do tronco e estatura), já reconhecidos como marcadores válidos de nutrição e condições de saúde na infância, devem ser melhor explorados para que todas as conseqüências adversas da pobreza nos ciclos da vida feminina sejam identificados e modificados.

No Brasil grandes avanços já foram observados no campo da saúde da mulher. Hoje existe uma Política Nacional de Ação Integral à Saúde da Mulher e, dentro dessa política, um capítulo especial da mulher no climatério/menopausa. Espera-se que os resultados obtidos aqui, somam-se aos já existentes e contribuam para melhor atenção à saúde da mulher, não apenas no período da menopausa mas integralmente, desde os primórdios da vida.

## 8. Referências da tese

1. Thomas F, Renaud F, Benefice E, Meéus T, Guegan JF. International Variability of Ages at Menarche and Menopause Patterns and Main Determinants. *Human Biology*, 2001; 73(2):271-290.
2. Mishra GD, Cooper R, Tom SE, Kuh D. Early life circumstance and their impact on menarche and menopause. *Women's Health* 2009; 5(2): 175-190.
3. Jacobsen BK, Heuch I, Kvale G. Age at natural menopause and all-cause mortality: a 37-year follow-up of 19,731 Norwegian women. *Am J Epidemiol* 2003; 157(10):923-928.
4. Snowdon DA, Kane RL, Beeson L, Burke GL, Sprafka M, Potter J, Isso H, Jacobs DR, Phillips RL. Is early natural menopause a biologic marker of health and aging? *AJPH* 1989; 79(6): 709-713.
5. Jansen SC, Temme EHM, Schouten EG. Lifetime estrogen exposure versus age at menopause as mortality predictor. *Maturitas* 2002; 43:105-112.
6. Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, van der Schouw YT. Postmenopausal status and menopause early as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006; 13(2):265-79.
7. Gallagher JC. Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause*, 2007; 14(3 Pt 2):567-571.
8. Kelsey JL, Gammon MD, John EM. Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol. Rev.* 1993; 15(1):36-47.
9. Xu WH, Xiang YB, Ruan ZX, Zheng W, Cheng JR, Dai Q, Gao YT, Shu XO. Menstrual and Reproductive Factors and Endometrial Cancer Risk: Results from a Population-Based Case-Control Study in Urban Shanghai. *Int. J. Cancer* 2004; 108:613-619.
10. Laitinen J, Power C, Jürvelin MR. Family social class, maternal body mass index, childhood body mass index, and age at menarche as predictors of adult obesity. *Am J Clin Nutr* 2001; 74:287-94.
11. Mirzaiinj Mabadi K, Anderson D, Barnes M. The relationship between exercise, body mass index and menopausal symptoms in midlife Australian women. *International Journal of Nursing Practice* 2006; 12: 28-34.
12. Monninkhof EM, van der Schouw YT, Peeters PH. Early age at menopause and breast cancer: are leaner women more protected? *A*

- prospective analysis of the Dutch DOM cohort. *Breast Cancer Res Treat*, 1999; 55(3):285-291.
13. Ossewaarde ME, Bots ML, Verbeek AL, Peeters PH, van der Graaf Y, Grobbee DE, van der Schouw YT. Age at menopause, cause-specific mortality and total life expectancy. *Epidemiology*. 2005 Jul;16(4):556-62.
  14. de Graaff J, Stolte LA. Age at menarche and menopause of uterine cancer patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1978; 8(4):187-93.
  15. Morabia A, Costanza MC, World Health Organization Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. International Variability in Ages at Menarche, First Livebirth, and Menopause. *Am J Epidemiol* 1998; 148(12):1195-1205.
  16. World Health Organization – WHO. Research on the menopause in the 1990s: report of a WHO Scientific Group). WHO Technical Report Series, N° 866, Geneva, WHO, 1996.
  17. Reynolds RF, Obermeyer CM. Correlates of the age at natural menopause in Morocco. *Ann Hum Biol*, 2003; 30(1):97-108.
  18. Henderson KDL, Bernstein L, Henderson B, Kolonel L, Pike MC. Predictors of the Timing of Natural Menopause in the Multiethnic Cohort Study. *American Journal of Epidemiology*, 2008; 167(11):1287-1294.
  19. Kaczmarek, M. The timing of natural menopause in Poland and associated factors. *Maturitas* 57 (2007) 139–153.
  20. Pedro AO, Pinto Neto AM, Paiva LHSC, Osis MJ, Hardy E. Idade de ocorrência da menopausa natural em mulheres brasileiras: resultados de um inquérito populacional domiciliar. *Cad Saúde Pública* 2003, 19(1):17-25.
  21. Aldrighi JM, Alecrin IN, Oliveira PR, Shinomata HG. Tabagismo e antecipação da idade da menopausa. *Rev Assoc Med Bras* 2005; 51(1):51-53.
  22. van Noord PAH, Dubas JS, Dorland M, Boersma H, Velde E. Age at natural menopause in a population-based screening cohort: the role of menarche, fecundity, and lifestyle factors. *Menopause*, 1997; 68(1):95-102.
  23. Hydayet NM, Sharaf SA, Aref SR, Tawfik TA, Moubarak II. Correlates of age at natural menopause: a community-based study in Alexandria. *Eastern Mediterranean Health Journal* 1999; 5(2):307-319.
  24. Nichols HB, Trentham-Dietz A, Hampton JM, Titus-Ernstoff L, Egan KM, Willett WC, Newcomb PA. From Menarche to Menopause: Trends

- among US Women Born from 1912 to 1969. *Am J Epidemiol* 2006; 164:1003-1011.
25. Ginsburg J. What determines the age at the menopause? *BMJ* 1991; 302(1):1288-1289.
  26. Chang SH, Kim CS, Lee KS, Kim H, Yim SV, Lim YJ, Park SK. Premenopausal factors influencing premature ovarian failure and early menopause. *Maturitas* 2007; 58:19-30.
  27. Whelan EA, Sandler DP, McConnaughey DR, Weinberg CR. Menstrual and reproductive characteristics and age at natural menopause. *Am J Epidemiol*. 1990; 131(4):625-632.
  28. Stanford JL, Hartge P, Brinton LA, Hoover RT, Brookmeyer R. Factors Influencing the Age at natural menopause. *J.Chron Dis*, 1987; 40(11):995-1002.
  29. Cramer DW, Xu H, Harlow BL. Family history as a predictor of early menopause. *Fertil.Steril*; 1995; 64, 740-745.
  30. Parente RC, Faerstein E, Celeste RK, Werneck GL. The relationship between smoking and age at menopause: A systematic review. *Maturitas*, 2008; 61(4):287-98.
  31. van Asselt KM, Kok HS, van der Schouw Y, Grobbee DE, te Velde ER, Pearson PL, Peeters PHM. Current smoking at menopause rather than duration determines the onset of natural menopause. *Epidemiology* 2004; 15(5):634-639.
  32. Gold EB, Bromberger J, Crawford S, Samuels S, Greendale G, Harlow SD, Skurnick J. Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. *Am J Epidemiol* 2001, 153(9):865-874.
  33. Hardy R, Kuh D, Wadsworth M. Smoking, body mass index, socioeconomic status and the menopausal transition in a British national cohort. *Int J Epidemiol* 2000; (29):845-851.
  34. Parazzini F. Determinants of age at menopause in women attending menopause clinics in Italy. *Maturitas* 2007; 56: 280-287.
  35. Cassou B, Mandereau L, Aegerter P, Touranchet A, Derriennic F. Work-related Factors Associated with Age at Natural Menopause in a Generation of French Gainfully Employed Women. *Am J Epidemiol* 2007, (166):429-438.
  36. Willett W, Stampfer MJ, Bain C, Lipnick R, Speizer FE, Rosner B, et al. Cigarette smoking, relative weight, and menopause. *Am J Epidemiol*. 1983; 117(6):651-658.

37. Sherman B.; Wallace R.; Bean J, Schaçabaugh L. Relation of body weight to menarcheal and menopausal age: Implications for breast cancer risk. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1981; 52:488-493.
38. Ortega-Caballos PA, Morán C, Blanco-Muñoz J, Diaz EY, Castañeda-Iñiguez MS, Salmerón J. Reproductive and lifestyle factors associated with early menopause in Mexican women. *Salud Pública do México* 2006; 48(4):300-307.
39. Mishra G, Hardy R, Kuh D. Are the effects of risk factors for timing of menopause modified by age? Results from a British birth cohort study. *Menopause* 2007; 14(4): 717-724.
40. Wadsworth MEJ, Hardy RJ, Paul AA, Marshall SF, Cole TJ. Leg and trunk length at 43 years in relation to childhood health, diet and family circumstances; evidence from the 1946 national birth cohort. *International Journal of Epidemiology* 2002; 31:383-390.
41. Lawlor DA, Ebrahim S, Smith Gd. The association of socio-economic position across the life course and age at menopause: the British Women's Heart and Health Study. *Br J Obstet Gynecol* 2003; (110):1078-1087.
42. Canavez FS, Werneck GL, Parente RCM, Celeste RK. The association between educational level and age at the menopause: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 2009; 283(1):83-90.
43. Mishra GD, Cooper R, Kuh D. A life course approach to reproductive health; theory and methods. *Maturitas* 2010; 65:92-97.
44. Wise LA, Krieger N, Zierler S, Harlow BL. Lifetime socioeconomic position in relation to onset of perimenopause. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56:851-860.
45. Torgerson DJ, Avenell A, Russell IT, Reid DM. Factors associated with onset of menopause in women aged 45-49. *Maturitas* 1994; 19:83-92.
46. Junaid M. Chowdhuri DK, Narayan R, Shanker R, Saxena DK. Lead-induced changes in ovarian follicular development and maturation in mice. *J Toxicol Environ Health* 1997; 50:31-40.
47. Mahaffey KR, Annet JL, Roberts J, Murphy RS. National estimates of blood lead levels: United States, 1972-1980. *New England Journal of Medicine* 1982; 307: 573-579.
48. Nilsson P, Müller L, Kôster A, Hollnagel H. Social and biological predictors of early menopause: a model for premature aging. *Journal of Internal Medicine* 1997: 242:299-305.

49. Hardy R, Kuh D. Social and environmental conditions across the life course and age at menopause in a British birth cohort study. *BJOG* 2005; 112: 346-354.
50. Vélez MP, Alvarado BE, Lord Catherine, Zunzunegui MV. Life course socioeconomic adversity and age at natural menopause in women from Latin America and the Caribbean. *Menopause* 2010; 17(3):552-559.
51. Creswell JL, Egger P, Fall CHD, Osmond C, Fraser RB, Barker DJP. Is the age of menopause determined in-utero? *Early Human Development* 1997; 49:143-148.
52. Webb E, Kuh D, Peasey A, Pajak A, Malyutina S, Kubinova R, Topor-Madry R, Denisova D, Capkova N, Marmot M, Bobak M. Childhood socioeconomic circumstances and adult height and leg length in central and eastern Europe. *J Epidemiol Community Health* 2008; 62:351-357.
53. Gunnell D. Commentary: Can adult anthropometry be used as a 'biomarker' for prenatal and childhood exposures? *Int J Epidemiol* 2002; 31: 390-394.
54. McEniry M, Palloni A, Davila AL, Gurucharri AG. Early life exposure to poor nutrition and infectious diseases and its effects on the health of older Puerto Rican adults. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 63(6), S337–S348 (2008).
55. Li L, Dangour AD, Power C. Early life influences on adult leg and trunk length in the 1958 British Birth Cohort. *A J Human Biol* 2007; 19(6):836-43.
56. Brambilla DJ, Mckinlay SM. A prospective study of factors affecting age at menopause. *J Clin Epidemiol* 1989; 42:2013-9.
57. Luoto R, Kaprio J, Uutela A. Age at natural menopause and sociodemographic status in Finland. *Am J Epidemiol.* 1994; 139(1):64-76.
58. INAN (Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição). Perfil de Crescimento da População Brasileira de 0 a 25 anos. Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição. Brasília:MS, 1990.
59. Duarte MF. Physical Maturation: A Review with Special Reference to Brazilian Children. *Cad Saúde Publ.*, 1993; 9(supl.1):71-84.
60. Lago MJ, Feerstein E, Lopes CS, Werneck GL. Family socio-economic background modified secular trends in age at menarche: evidence from the Pró-Saúde Study (Rio de Janeiro, Brazil). *Annals of Human Biology* 2003; 30(3):347-352.

61. Ong KK, Ahmed ML, Dunger DB. Lessons from large population studies on timing and tempo of puberty (secular trends and relation to body size): The European trend. *Molecular and Cellular Endocrinology* 2006; 254-255; 8-12.
62. Varea C, Bernis C, Montero P, Arias S, Barroso A, Gonzalez B. Secular trend and intrapopulation variation in age at menopause in Spanish women. *J. Biosoc. Sci* 2000; 32(3):383-93.
63. Meschia M, Pansini F, Modena AB, Aloysio D, Gabmbacciani M, Parazzini F, Campagnoli C, Maiocchi G, Peruzzi E, on behalf of the ICARUS Study Group. Determinants of age at menopause in Italy: results from a large cross-sectional study. *Maturitas*, 2000; 34: 119-125.
64. Chatterjee S, Piplai C, Mukherjee DP. Variation and interrelationships of menarche, menopause and fertility in a rural population of Southern West Bengal. *J Indian Anthropol Sociol* 1989;24:183–95.
65. Gonzales GF, Villena A, De La Cruz D. Age of natural menopause among women in Lima City, Peru. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 1997; 57:69-72.
66. Do KA, Treloar SA, Pandeys N, Purdie D, Green AC, Heath AC, et al. Predictive factors of age at menopause in a large Australian twin study. *Hum Biol.*1998; 70(6):1073-1091.
67. Frisch RE. Body fat, menarche, fitness and fertility. *Hum Reprod* 1987; 2:521-33.
68. Cooper GS, Baird DD, Darden FR. Measures of Menopausal Status in Relation to Demographic, Reproductive, and Behavioral Characteristics in a Population-based Study of Women Aged 35-49 Years. *Am J Epidemiol* 2001; 153(12):1159-1165.
69. Beall CM. Ages at menopause and menarche in a high-altitude Himalayan population. *Annals of Human Biology*, 1983; 1(4):365-370.
70. Reynolds RF & Obermeyer CM. Age at natural menopause in Beirut, Lebanon: the role of reproductive and lifestyle factors. *Annals of Human Biology*, 2001; 28(1):21-29.
71. Parazzini F, Negri E, la Vecchia C. Reproductive and general lifestyle determinants of age at menopause. *Maturitas* 1992;15:141-149.
72. Dvornyk V, Long JR, Liu PY, Zhao LJ, Shen H, Recker RR, Deng HW. Predictive factors for age at menopause in Caucasian females. *Maturitas* 2006; 54:19-26.



73. Bromberger JT, Matthews KA, Kuller LH, Wing RR, Meilahn EN, Plantinga P. Prospective study of the determinants of age at menopause. *Am J Epidemiol* 1997; 145(2):124-133.
74. Mendes PH. Fumar antecipa a menopausa?: evidências do estudo Pró-Saúde. Dissertação (mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Instituto de Medicina Social 2009. CDU 618.173:613.84.
75. Hardy R, Mishra GD, Kuh Diana. Body mass index trajectories and age at menopause in a British Birth Cohort. *Maturitas* 2008; 59:304-314.
76. Nagata C, Takatsuka N, Smimizu H. Association of diet with the onset of menopause in Japanese women. *Am J Epidemiol* 2000; 152:863-867.
77. Dorjgochoo T, Kallianpur A, Gao YT, Cai H, Yang G, Li H, Zheng W, Shu XO. Dietary and lifestyle predictors of age natural menopause and reproductive span in the Shanghai Women's Health Study. *Menopause* 2008; 15(5):924-933.
78. Nagel G, Altenburg HP, Nieters A, Boffetta P, Linseisen J. Reproductive and dietary determinants of the age at menopause in EPIC-Heidelberg. *Maturitas* 2005; 52:337-347.
79. Hardy R and Kuh D. Does early growth influence timing of the menopause? Evidence from British birth cohort. *Human Reproduction* 2002; 17(9):2474-2479.
80. Elias SG, Peeters PHM, Grobbee DE. The 1944-1945 Dutch famine and subsequent overall cancer incidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1981-1985.
81. Morton S, Rich-Edwards JW. How family based studies have added to understanding the life course epidemiology of reproductive health. In *Family matters: designing, analyzing and understanding family based studies in life course epidemiology*. Oxford University Press. 2008.
82. Snieder H, MacGregor AJ, Spector TD. Genes control the cessation of a woman's reproductive life: a twin study of hysterectomy and age at menopause. *J.Clin.Endocrinol.Metab.*, 1998; 83:1875-1880.
83. Mikkelsen TF, Graff-Iversen S, Sundby J, Bjertness E. Early menopause, association with tobacco smoking, coffee consumption and other lifestyle factors: a cross-sectional study. *BMC Public Health* 2007; 7:149.
84. Blümel JE, Chedraui P, Calle A, BR, Depiano E, Figueroa\_Casas P, Gonzalez C et al. Age at menopause in Latin America. *Menopause* 2006; 13(4):706-712.

85. Buss P, Matida A. Declaração de Istambul sobre saúde global. *Cad. Saúde Pública* 2009; 25(9):2083-2085.
86. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Manual de Atenção à Mulher no Climatério / Menopausa. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Série Direitos Sexuais e Direitos Reprodutivos – Caderno, n.9; Brasília : Editora do Ministério da Saúde, 2008.
87. Departamento de Informática do SUS – DATASUS. Informações de Saúde Demográficas e Socioeconômicas. Disponível em: <http://www2.datasus.gov.br /DATASUS/index.php?area=02>. Data de acesso: 01/07/2011.
88. Aranha RN, Faerstein E, Azevedo GM, Werneck G, Lopes CS. Análise de correspondência para avaliação do perfil de mulheres na pós-menopausa e o uso da terapia de reposição hormonal. *Cad Saúde Pública* 2004, 20(1):100-108.
89. Beral V, Silva IS. Socioeconomic differences in reproductive behavior. In: *Social Inequalities and Cancer*, IARC, Lyon, 1997; p.285-293.
90. Coutinho ESF. Comentários sobre o Estudo Pró-Saúde: características gerais e aspectos metodológicos. *Rev Bras Epidemiol* 2005; 8(4):467-9.
91. Faerstein E, Chor D, Lopes CS, Werneck GL. The Pro-Saude Study: general characteristics and methodological aspects. *Rev Bras Epidemiol* 2005; 8(4):454-466.
92. Shuster LT, Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas* 2010; 65(2):161-6.
93. Faerstein E, Lopes CS, Valente K, Plá MAS, Ferreira MAS, Ferreira MB. Pré-teste de um questionário multidimensional autopreenchível: a experiência do Estudo Pró-Saúde. *PHYSIS - Revista de Saúde Coletiva* 1999; 9:117-30.
94. Carvalho MS, Andreozzi VL, Codeço CT, Barbosa MTS, Shimakura SE. Análise de Sobrevida: Teoria e Aplicações em Saúde. Ed. Fiocruz, Rio de Janeiro, 2005, p. 175-232.
95. Szklo M, Nieto FJ. *Epidemiology: Beyond the Basics*, Jones and Bartlett, Sudbury, Mass, USA, 2nd edition, 2007.
96. Palmer JR, Rosenberg L, Wise LA, Horton NJ, Adams\_Capbell LL. Onset of natural menopause in African American women. *Am J Public Health*, 2003; 93(2):299-306.

97. Kato I, Toniolo P, Akhemedkhanov A, Koenig KL, Shore R, Zeleniuch-Jacquotte A. Prospective Study of Factors Influencing the Onset of Natural Menopause. *J Clin Epidemiol* 1998; 51(12):1271-1276.
98. Sioka C, Fotopoulos A, Georgiou A, Xourgia X, Panadopoulou A, Kalef-Ezra JA. Age at menarche, age at menopause and duration of fertility as risk factors for osteoporosis. *Climacteric* 2009; 1:1-9.
99. Bernstein L. Epidemiology of endocrine-related risk factors for breast cancer. *J Mammary Gland Biology and Neoplasia* 2002; 7(1)3 – 15.
100. Sowers RM, La Pietra MT. Menopause: Its Epidemiology and Potential Association with Chronic Diseases. *Epidemiologic Reviews* 1995; 17(2):287-302.
101. Ozdemir O, Çöl. The age at menopause and associated factors at the health center area in Ankara, Turkey. *Maturitas* 2004; 49:211-219.
102. Lawlor DA, Taylor M, Davey-Smith G, Gunnell D, Ebrahim S. Associations of components of adult height with coronary heart disease in postmenopausal women: the British women's heart and health study. *Heart* 2004; 90:745-749.
103. Gunnell D, Okasha M, Davey Smith G, Oliver SE, Sandhu J, Hoolly JMP. Height, Leg length, and cancer risk: A systematic Review. *Epidemiol Reviews* 2001; 23(2):313-341.
104. Fallahzadeh H. Age at natural menopause in Yazd, Islamic Republic of Iran. *Menopause* 2007; 14(5):900-905.
105. Weinstein M, Gorridio T, Riley A, Mormino J, Niedfeldt J, Singer B, Rodriguez G, Simon J, Pincus S. Timing of Menopause and patterns of menstrual bleeding. *American Journal of Epidemiology* 2003; 158:782-791.
106. Cramer DW and Xu H. Predicting age at menopause. *Maturitas* 1996; 23:319-326.

## Anexo 1

### Estratégia da modelagem

#### PSE precoce

##### Comprimento do tronco + Escolaridade atual

```
coxph(formula = Surv(idademenor, status) ~ tronco + escolar, data =  
saudesob,  
x = T)
```

```
n=1168 (294 observations deleted due to missingness)  
      coef exp(coef) se(coef)      z      p  
tronco  -0.0506      0.95  0.0242 -2.09 0.037  
escolarEfd 0.3000      1.35  0.1743  1.72 0.085  
  
      exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95  
tronco      0.95      1.052   0.907   0.997  
escolarEfd  1.35      0.741   0.959   1.900
```

```
Rsquare= 0.008 (max possible= 0.716 )  
Likelihood ratio test= 9.08 on 2 df, p=0.0107  
Wald test = 9.07 on 2 df, p=0.0107  
Score (logrank) test = 9.11 on 2 df, p=0.0105
```

=====

##### Comprimento do tronco + ter casa/carro próprio

```
coxph(formula = Surv(idademenor, status) ~ tronco + casacar, data =  
saudesob, x = T)
```

```
n=1139 (323 observations deleted due to missingness)  
      coef exp(coef) se(coef)      z      p  
tronco  -0.0667      0.935  0.0234 -2.856 0.0043  
casacarCCn 0.1446      1.156  0.1851  0.781 0.4300  
  
      exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95  
tronco      0.935      1.069   0.894   0.98  
casacarCCn  1.156      0.865   0.804   1.66
```

```
Rsquare= 0.008 (max possible= 0.709 )  
Likelihood ratio test= 8.78 on 2 df, p=0.0124  
Wald test = 9.2 on 2 df, p=0.0101  
Score (logrank) test = 9.03 on 2 df, p=0.0110
```

**Comprimento do tronco + escolaridade do pai**

coxph(formula = Surv(idademenor, status) ~ tronco + esc\_pai, data = saudesob, x = T)

n=1082 (380 observations deleted due to missingness)

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p
tronco	-0.0644	0.938	0.0249	-2.59	0.0096
esc_paiEp_out	0.5365	1.710	0.5115	1.05	0.2900

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
tronco	0.938	1.067	0.893	0.984
esc_paiEp_out	1.710	0.585	0.627	4.660

Rsquare= 0.008 (max possible= 0.709 )  
Likelihood ratio test= 8.62 on 2 df, p=0.0135  
Wald test = 8.48 on 2 df, p=0.0144  
Score (logrank) test = 8.37 on 2 df, p=0.0152

=====

**Comprimento do tronco + Escolaridade atual + Paridade**

coxph(formula = Surv(idademenor, status) ~ tronco + escolar + paridade, data = saudesob, x = T)

n=1091 (371 observations deleted due to missingness)

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p
tronco	-0.067	0.935	0.0248	-2.70	0.0069
escolarEfd	0.321	1.379	0.1802	1.78	0.0750
paridadesem filhos	0.682	1.978	0.2408	2.83	0.0046

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
tronco	0.935	1.069	0.891	0.982
escolarEfd	1.379	0.725	0.969	1.963
paridadesem filhos	1.978	0.506	1.234	3.171

Rsquare= 0.016 (max possible= 0.713 )  
Likelihood ratio test= 17.3 on 3 df, p=0.000624  
Wald test = 18.0 on 3 df, p=0.000447  
Score (logrank) test = 18.2 on 3 df, p=0.000402

### Comprimento do tronco + Escolaridade atual + Paridade + Tabagismo

```
coxph(formula = Surv(idademenor, status) ~ tronco + escolar +  
      paridade + fumantes, data = saudesob, x = T)
```

n=1026 (436 observations deleted due to missingness)

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p
tronco	-0.0747	0.928	0.026	-2.88	0.0040
escolarEfd	0.3041	1.355	0.187	1.62	0.1000
paridadesem filhos	0.7047	2.023	0.248	2.85	0.0044
fumantesFumS	0.6698	1.954	0.215	3.11	0.0019

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
tronco	0.928	1.078	0.882	0.977
escolarEfd	1.355	0.738	0.939	1.957
paridadesem filhos	2.023	0.494	1.245	3.287
fumantesFumS	1.954	0.512	1.281	2.981

Rsquare= 0.025 (max possible= 0.698 )

Likelihood ratio test= 25.5 on 4 df, p=4.01e-05

Wald test = 26.7 on 4 df, p=2.26e-05

Score (logrank) test = 27.3 on 4 df, p=1.75e-05

### Modelo final PSE precoce

## PSE tardia

### Escolaridade atual + comprimento do tronco

```
coxph(formula = Surv(idademenor, status) ~ escolar + tronco, data =  
      saudesob, x = T)
```

n=1168 (294 observations deleted due to missingness)

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p
escolarEfd	0.3000	1.35	0.1743	1.72	0.085
tronco	-0.0506	0.95	0.0242	-2.09	0.037

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
escolarEfd	1.35	0.741	0.959	1.900
tronco	0.95	1.052	0.907	0.997

Rsquare= 0.008 (max possible= 0.716 )

Likelihood ratio test= 9.08 on 2 df, p=0.0107

Wald test = 9.07 on 2 df, p=0.0107

Score (logrank) test = 9.11 on 2 df, p=0.0105

### Escolaridade + ter casa/carro próprios

```
coxph(formula = Surv(idademenos, status) ~ escolar + casacar,  
      data = saudesob, x = T)
```

```
n=1390 (72 observations deleted due to missingness)  
      coef exp(coef) se(coef)      z      p  
escolarEfd 0.366      1.44    0.152 2.40 0.016  
casacarCCn 0.216      1.24    0.166 1.31 0.190
```

```
      exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95  
escolarEfd      1.44      0.693    1.070    1.94  
casacarCCn      1.24      0.805    0.898    1.72
```

```
Rsquare= 0.007 (max possible= 0.761 )  
Likelihood ratio test= 9.31 on 2 df, p=0.0095  
Wald test = 9.19 on 2 df, p=0.0101  
Score (logrank) test = 9.31 on 2 df, p=0.00952
```

=====

### Escolaridade + escolaridade do pai

```
coxph(formula = Surv(idademenos, status) ~ escolar + esc_pai,  
      data = saudesob, x = T)
```

```
n=1319 (143 observations deleted due to missingness)  
      coef exp(coef) se(coef)      z      p  
escolarEfd 0.324      1.38    0.154 2.10 0.036  
esc_paiEp_out 0.373      1.45    0.370 1.01 0.310
```

```
      exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95  
escolarEfd      1.38      0.723    1.022    1.87  
esc_paiEp_out      1.45      0.689    0.703    3.00
```

```
Rsquare= 0.005 (max possible= 0.766 )  
Likelihood ratio test= 6.81 on 2 df, p=0.0332  
Wald test = 6.55 on 2 df, p=0.0377  
Score (logrank) test = 6.67 on 2 df, p=0.0357
```

**Escolaridade atual + comprimento do tronco + paridade**

```
coxph(formula = Surv(idademenor, status) ~ escolar + tronco +  
      paridade, data = saudesob, x = T)
```

n=1091 (371 observations deleted due to missingness)

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p
escolarEfd	0.321	1.379	0.1802	1.78	0.0750
tronco	-0.067	0.935	0.0248	-2.70	0.0069
paridadesem filhos	0.682	1.978	0.2408	2.83	0.0046

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
escolarEfd	1.379	0.725	0.969	1.963
tronco	0.935	1.069	0.891	0.982
paridadesem filhos	1.978	0.506	1.234	3.171

Rsquare= 0.016 (max possible= 0.713 )  
Likelihood ratio test= 17.3 on 3 df, p=0.000624  
Wald test = 18.0 on 3 df, p=0.000447  
Score (logrank) test = 18.2 on 3 df, p=0.000402

=====

**Escolaridade atual + comprimento do tronco + paridade + tabagismo**

```
coxph(formula = Surv(idademenor, status) ~ escolar + tronco +  
      paridade + fumantes, data = saudesob, x = T)
```

n=1026 (436 observations deleted due to missingness)

	coef	exp(coef)	se(coef)	z	p
escolarEfd	0.3041	1.355	0.187	1.62	0.1000
tronco	-0.0747	0.928	0.026	-2.88	0.0040
paridadesem filhos	0.7047	2.023	0.248	2.85	0.0044
fumantesFumS	0.6698	1.954	0.215	3.11	0.0019

	exp(coef)	exp(-coef)	lower .95	upper .95
escolarEfd	1.355	0.738	0.939	1.957
tronco	0.928	1.078	0.882	0.977
paridadesem filhos	2.023	0.494	1.245	3.287
fumantesFumS	1.954	0.512	1.281	2.981

Rsquare= 0.025 (max possible= 0.698 )  
Likelihood ratio test= 25.5 on 4 df, p=4.01e-05  
Wald test = 26.7 on 4 df, p=2.26e-05  
Score (logrank) test = 27.3 on 4 df, p=1.75e-05

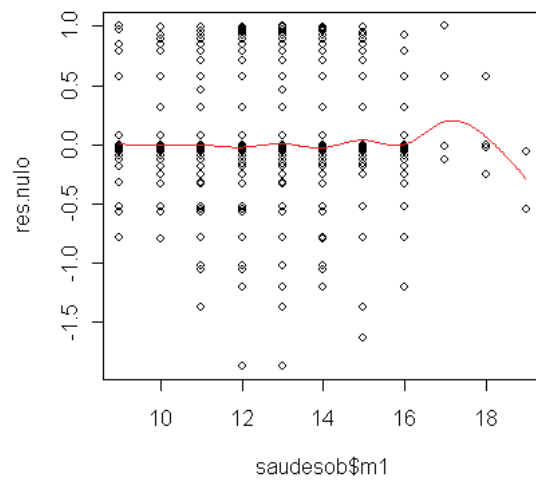
**Modelo final PSE tardia**



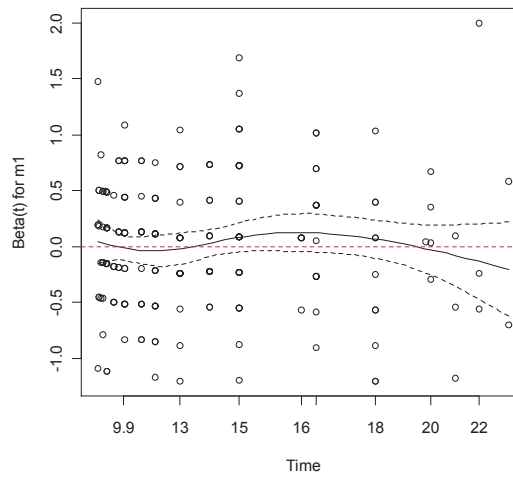
## Anexo 2

Análise de resíduos – Associação entre idade da menarca e idade da menopausa

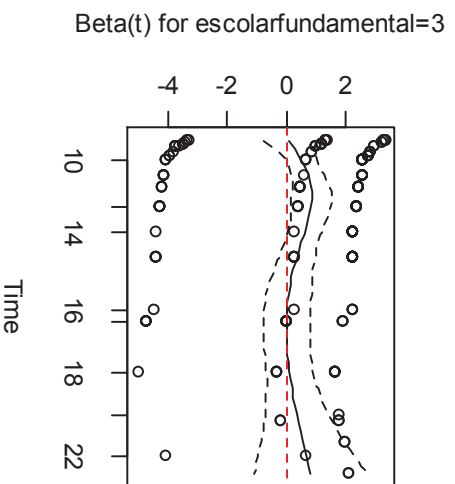
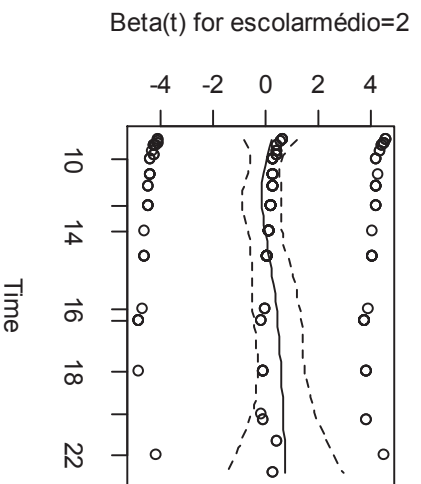
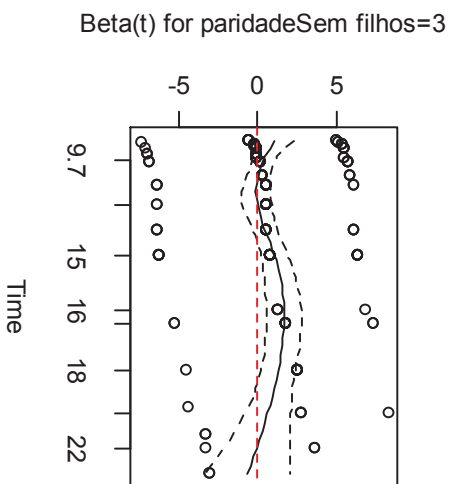
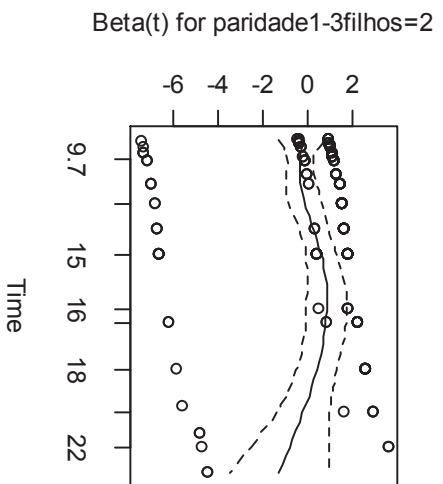
Resíduo de Martingale para a idade da menarca

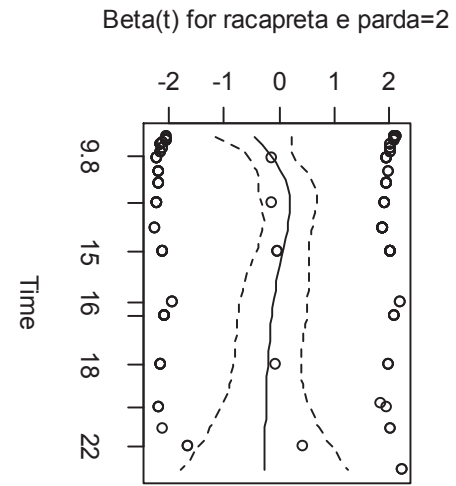
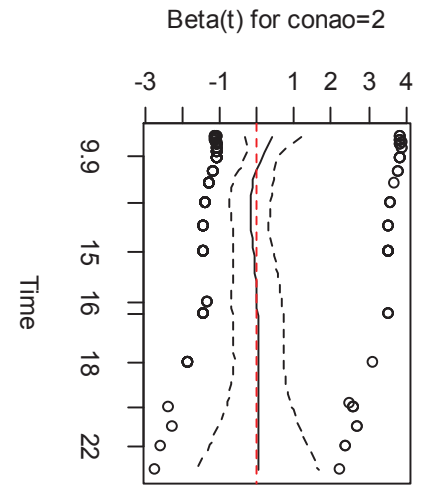
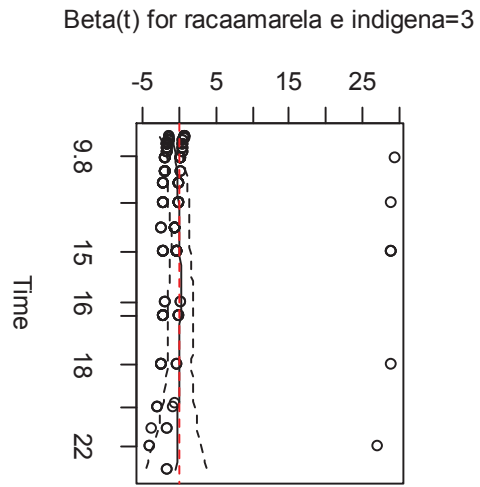


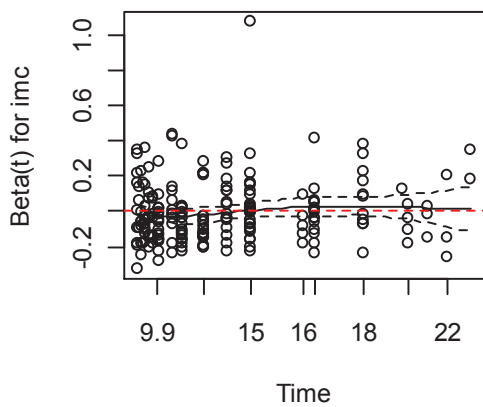
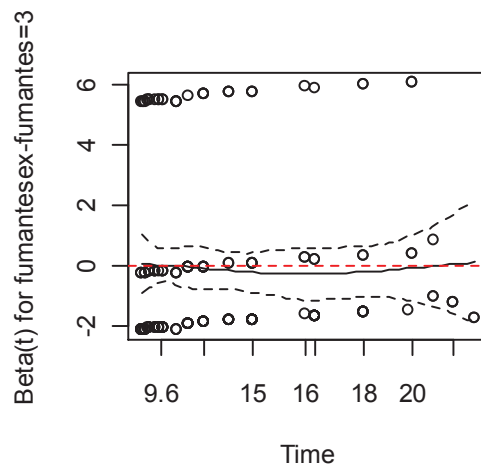
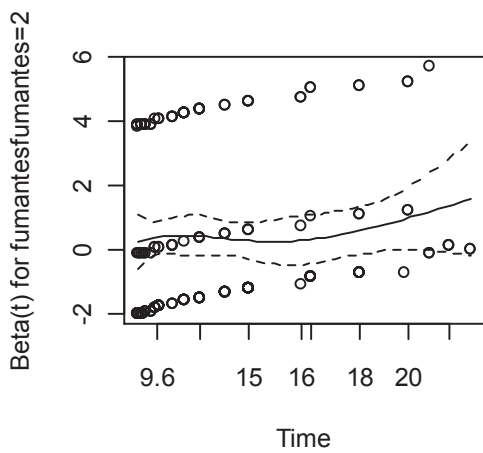
Resíduos de Schoenfeld para a idade da menarca



Resíduos de Schoenfeld para as demais variáveis selecionadas







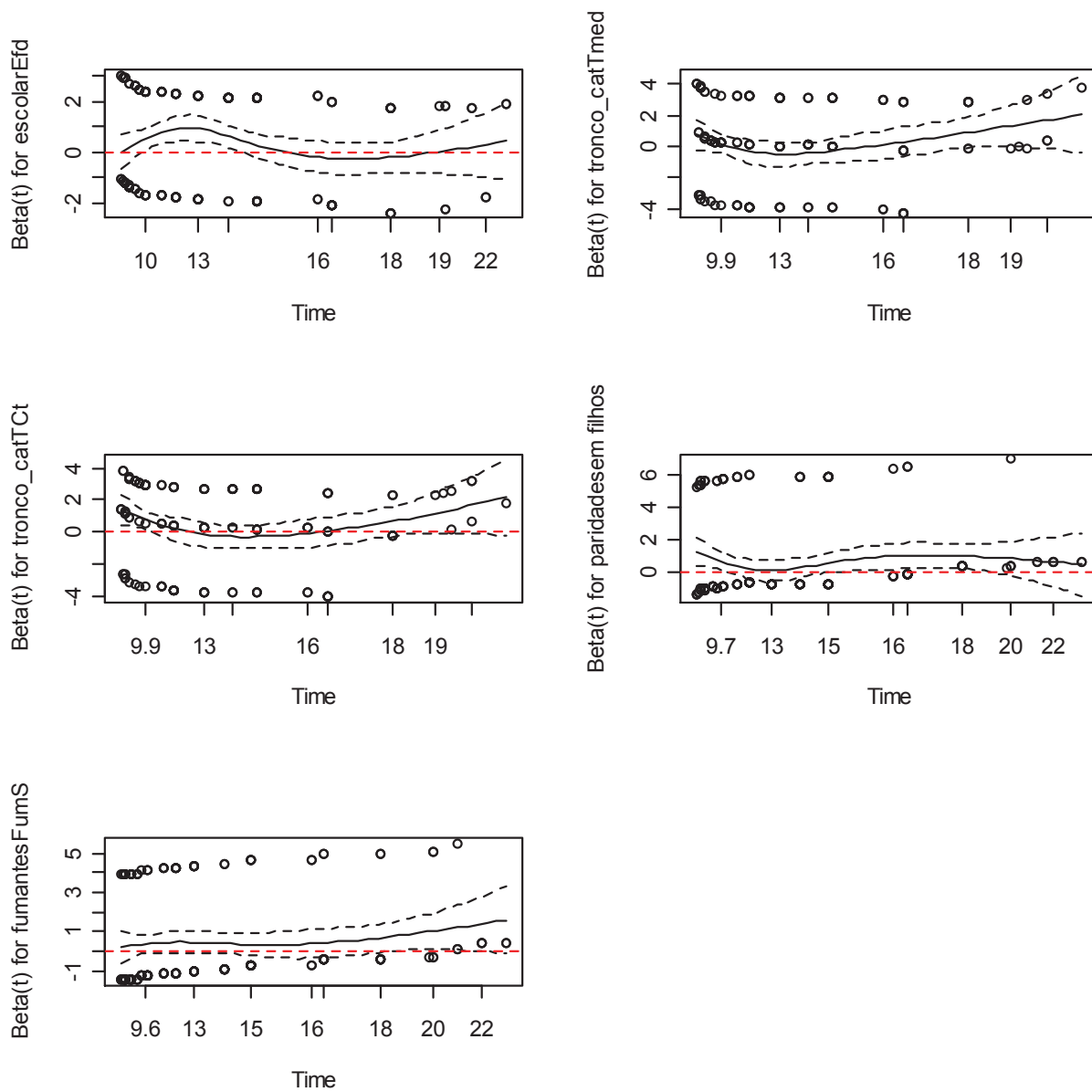
Teste de correlação linear - Resíduos de Schoenfeld

```
> res.cox10.sch
              rho chisq    p
m1             0.0478 0.431 0.511
paridade1-3filhos=2 0.0705 0.900 0.343
paridadeSem filhos=3 0.0522 0.474 0.491
escolarmédio=2     0.0745 0.984 0.321
escolarfundamental=3 -0.0366 0.235 0.628
fumantesfumantes=2 0.0313 0.176 0.675
fumantessex-fumantes=3 -0.0288 0.146 0.702
GLOBAL            NA 5.234 0.631
```

## Análise de resíduos

### Associação entre PSE precoce e tardia e idade da menopausa

Gráfico dos resíduos - Associação entre PSE precoce e tardia e idade da menopausa



Resíduos do modelo comprimento do tronco + escolaridade atual + paridade + tabagismo

Teste de correlação linear - Resíduos de Schoenfeld

```
> res.cox36.sch<-cox.zph(cox.36)
> res.cox36.sch
```

	rho	chisq	p
tronco	-0.0700	0.565	0.452
escolarEfd	-0.1355	2.182	0.140
paridadesem filhos	0.0409	0.202	0.653
fumantesFumS	0.0327	0.135	0.713
GLOBAL	NA	2.840	0.585

Resíduos do modelo escolaridade atual + comprimento do tronco + paridade + tabagismo

Teste de correlação linear - Resíduos de Schoenfeld

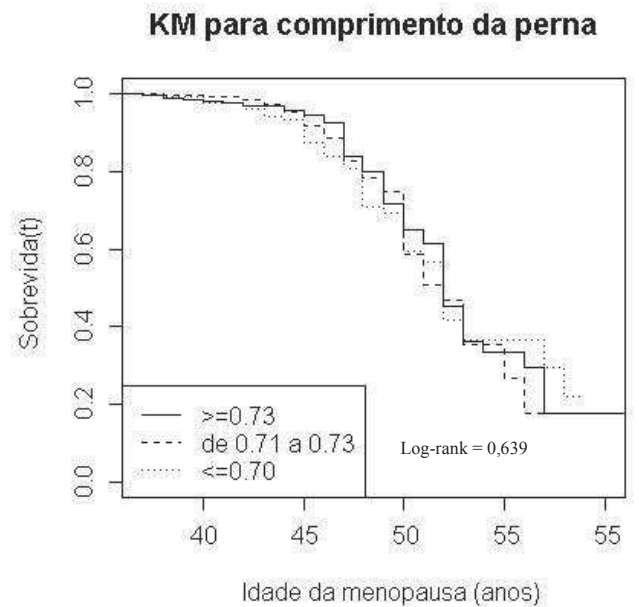
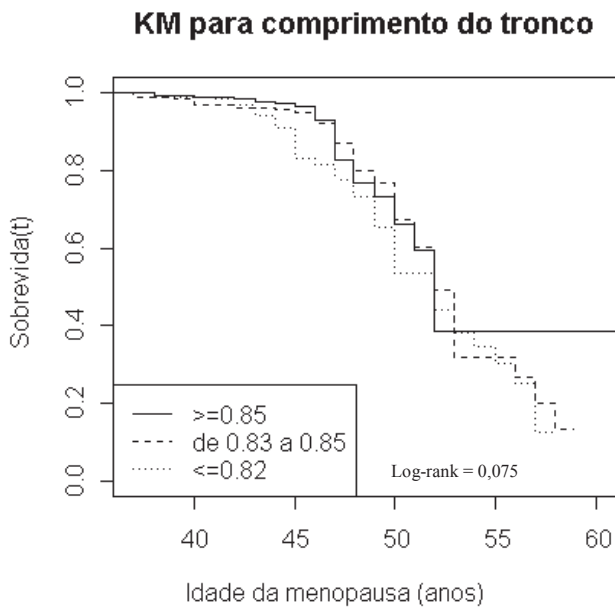
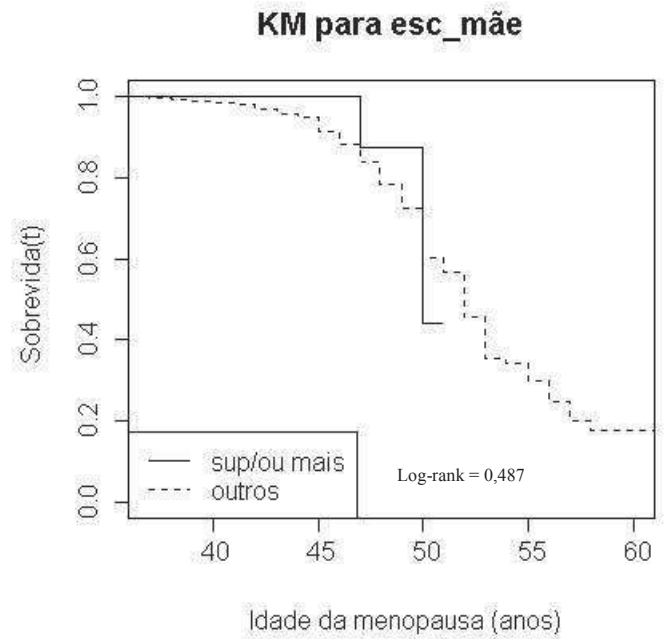
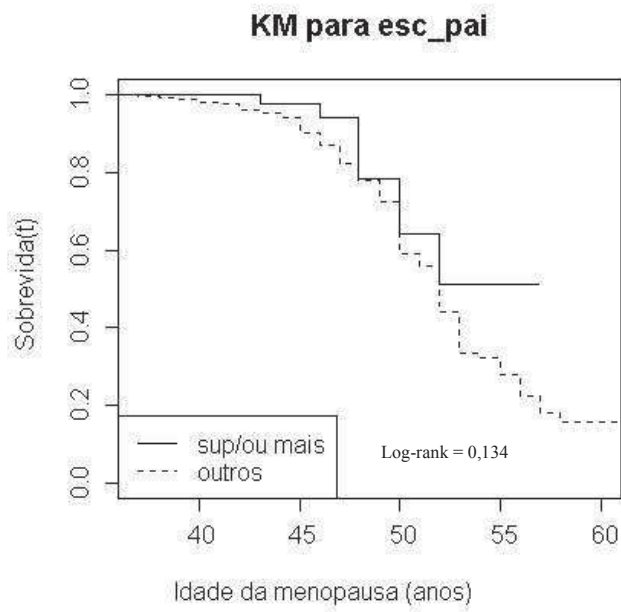
```
> res.cox41.sch<-cox.zph(cox.41)
> res.cox41.sch
```

	rho	chisq	p
escolarEfd	-0.1355	2.182	0.140
tronco	-0.0700	0.565	0.452
paridadesem filhos	0.0409	0.202	0.653
fumantesFumS	0.0327	0.135	0.713
GLOBAL	NA	2.840	0.585

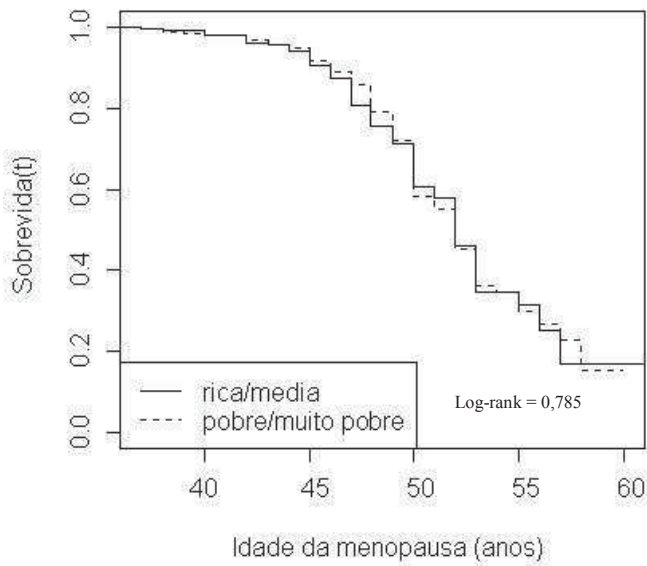
### Anexo 3

(Figuras não inseridas no corpo da tese)

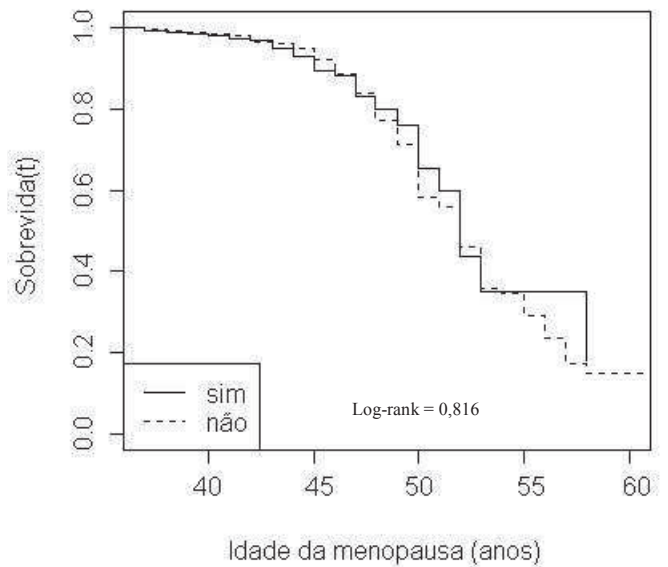
#### Associação entre PSE precoce e idade da menopausa



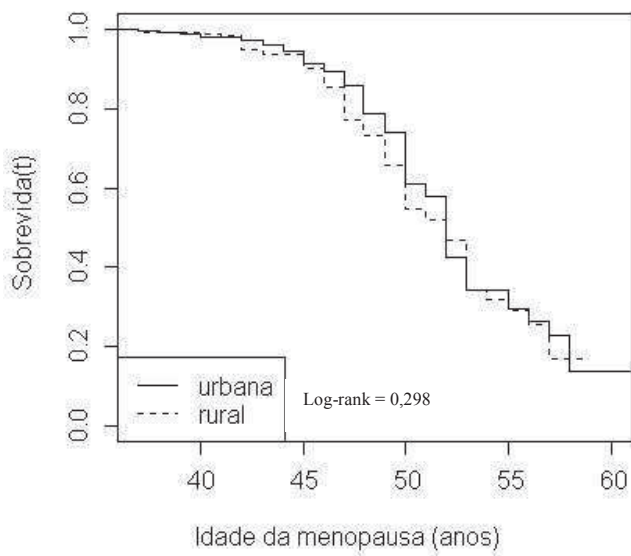
**KM para sit econ 12a**



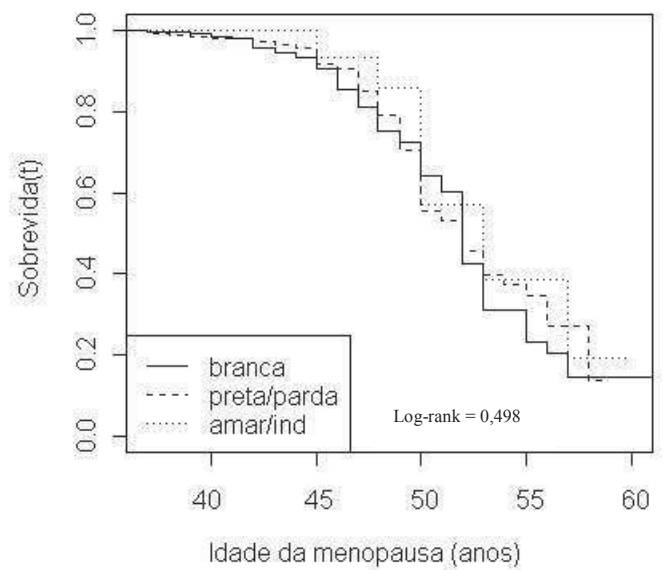
**KM para deixou de comer aos 12a**



**KM para local residência 12a**



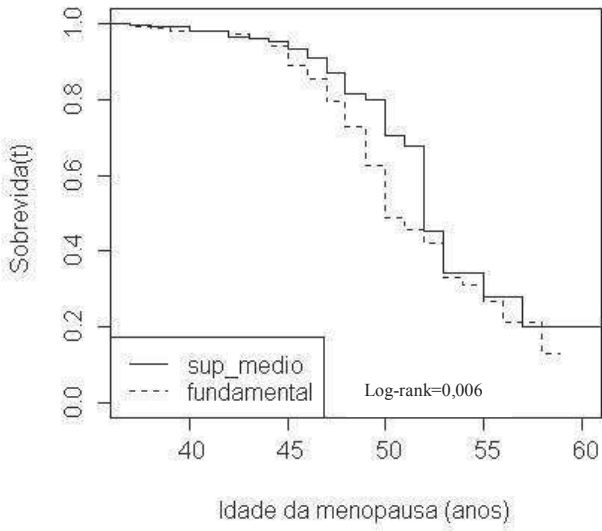
**KM para raça**



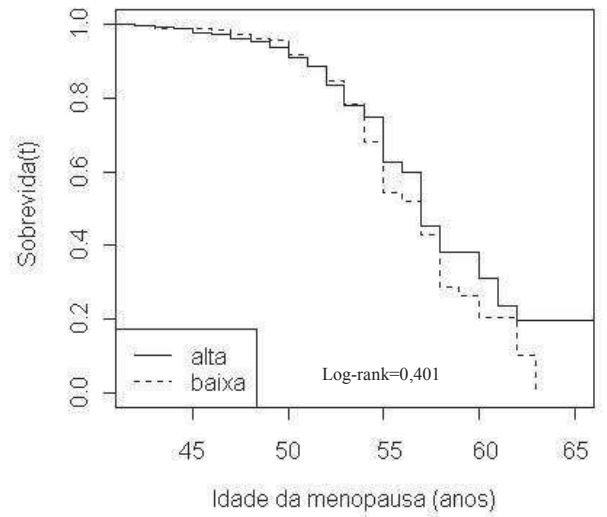


## PSE tardia

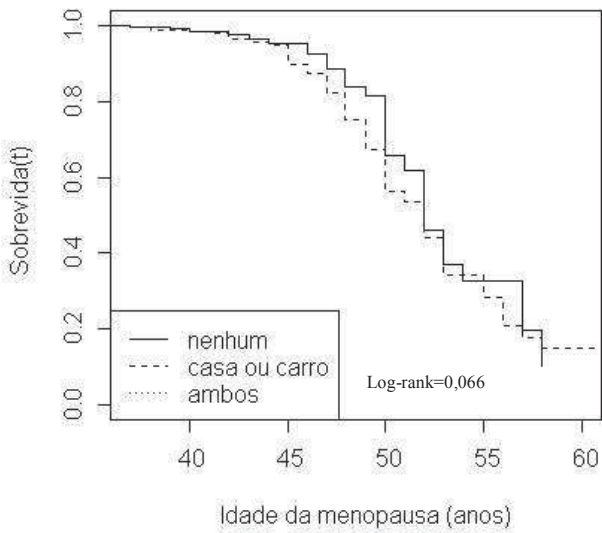
### KM para escolaridade



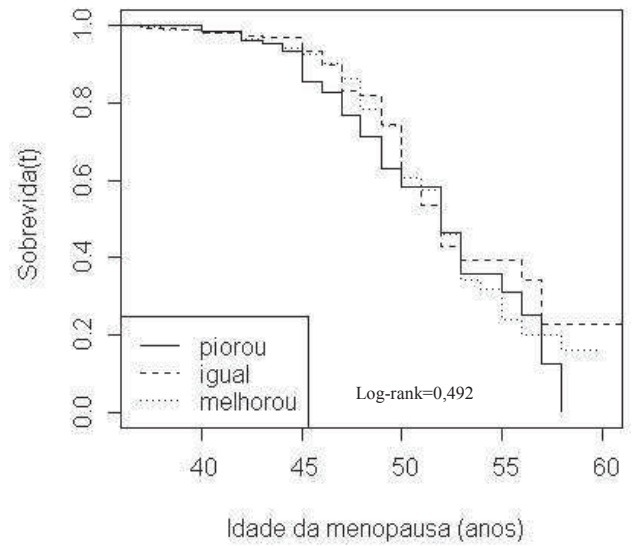
### KM para renda per capita



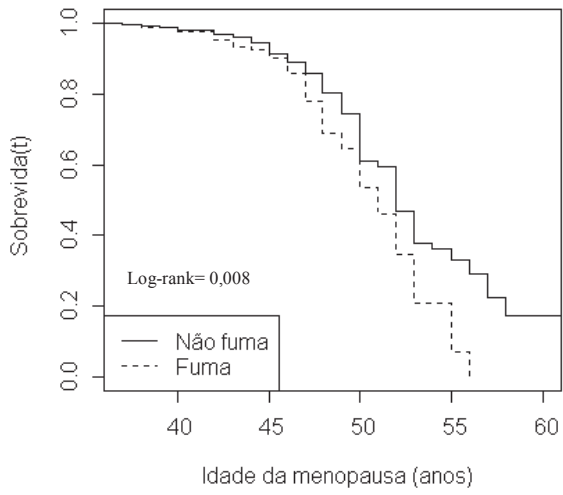
### KM para casa e/ou carro próprios



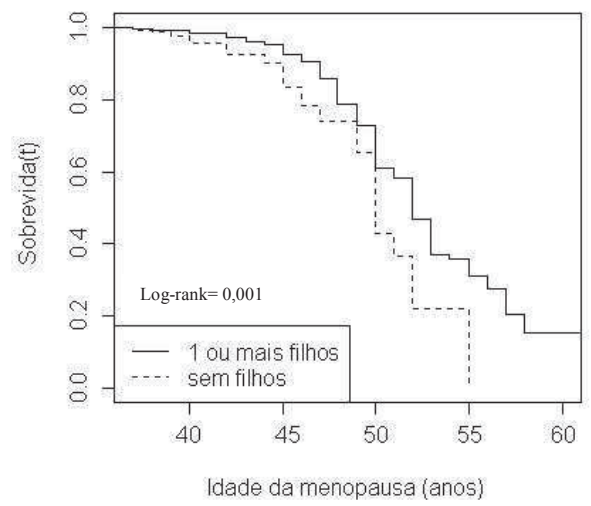
### KM para padrão atual



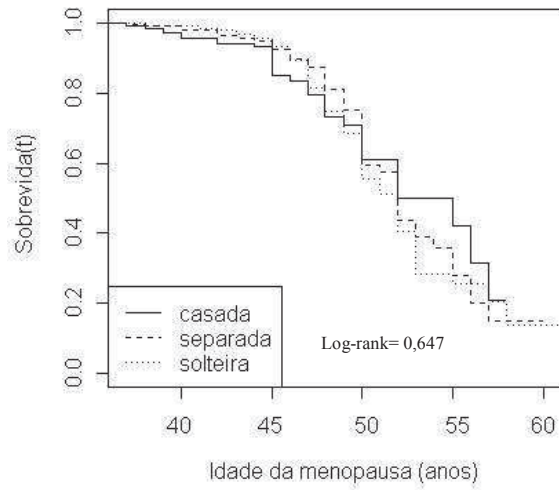
**KM para tabagismo**



**KM para paridade**

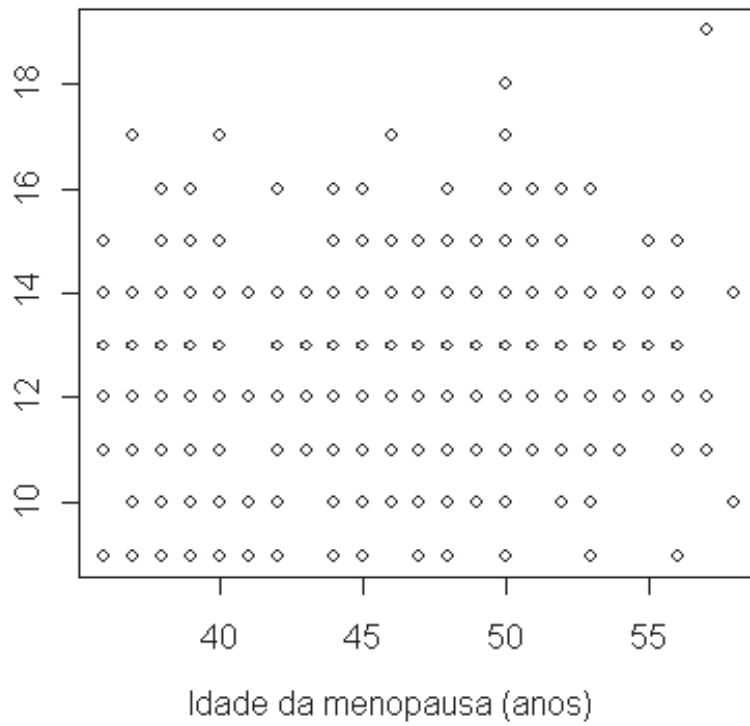


**KM para sit\_conj**



## Diagrama de dispersão

Diagrama de dispersão - Idade da menopausa e idade da menarca (em anos)



## Anexo 4

### Análises extras

1) Saídas escolaridade do pai e da mãe considerando nível  $\leq$  médio (até 2º grau incompleto) e  $\geq$  superior (2º grau completo ou mais). Considera também o grupo de nível  $\leq$  médio como referência.

Kaplan Meier

Escolaridade do Pai

$\leq$  médio - Mediana = 52 anos - log rank = 0,356

$\geq$  superior - Mediana = 52 anos

Escolaridade da Mãe

$\leq$  médio - Mediana = 52 anos - log rank = 0,256

$\geq$  superior - Mediana = 52 anos

Hazard risk

Escolaridade do pai = HR = 0,841 (IC95% 0,574 - 1,23)

Escolaridade da mãe = HR = 0,762 (IC95% 0,468 - 1,24)

---

2) Saídas escolaridade do pai e da mãe considerando nível  $\leq$  médio (até 2º grau incompleto) e  $\geq$  superior (2º grau completo ou mais). Considera também o grupo de nível  $\geq$  superior como referência.

Kaplan Meier

Escolaridade do Pai

$\leq$  médio - Mediana = 52 anos - log rank = 0,356

$\geq$  superior - Mediana = 52 anos

Escolaridade da Mãe

$\leq$  médio - Mediana = 52 anos - log rank = 0,256

$\geq$  superior - Mediana = 52 anos

Hazard risk

Escolaridade do pai = HR = 1,19 (IC95% 0,811 - 1,74)

Escolaridade da mãe = HR = 1,31 (IC95% 0,807 - 2,14)

=====  
3) Avaliação de outros tipos de relação entre as idades da menarca e da menopausa, considerando modelo separado para o grupo etário em torno da

mediana de ocorrência da menopausa natural (45-55 anos). Para essa análise foram também consideradas duas faixas de idade da menarca:  $\leq 11$  anos (menarca precoce) e  $\geq 14$  anos (menarca tardia).

Cálculo da mediana da idade da menopausa utilizando o método de sobrevida:

```
Call: survfit(formula = Surv(idademeno2, status) ~ menarca, data =
saudesob, subset = corte == 1)
      n events median 0.95LCL 0.95UCL
menarca<=11 371    116      7      6      7
menarca>=14 124     35      7      6      8
```

- Idade mediana da menopausa nos dois grupos =  $45+7 = 52$  anos.

Não houve diferença, conforme pode ser observado no valor do teste log-rank descrito abaixo (p-valor = 0,712)

### Teste log-rank

```
Call: survdiff(formula = Surv(idademeno2, status) ~ menarca, data =
saudesob, subset = corte == 1)
      N Observed Expected (O-E)^2/E (O-E)^2/V
menarca<=11 371    116    117.8    0.0261    0.136
menarca>=14 124     35     33.2    0.0924    0.136
```

Chisq= 0.1 on 1 degrees of freedom, p= 0.712

### Regressão Univariada de Cox

```
Call: coxph(formula = Surv(idademeno2, status) ~ menarca, data =
saudesob, x = T)
```

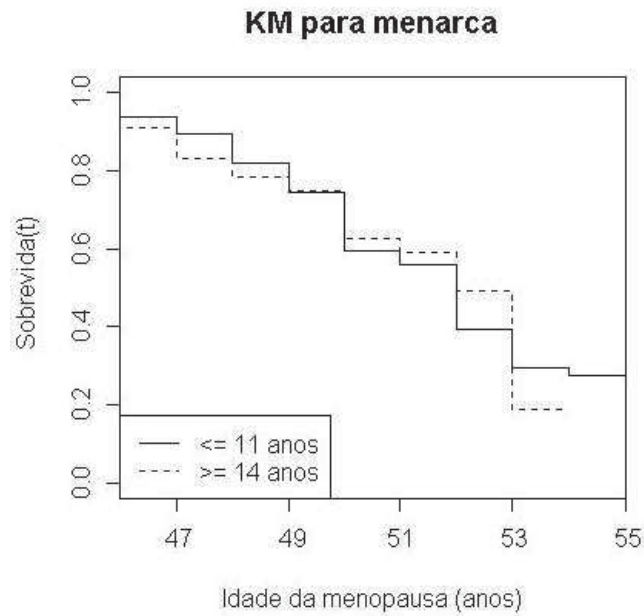
```
n= 1462
      coef exp(coef) se(coef)      z      p
menarca>=14 0.0278      1.03    0.163 0.171 0.86

      exp(coef) exp(-coef) lower .95 upper .95
menarca>=14      1.03      0.973    0.747    1.42
```

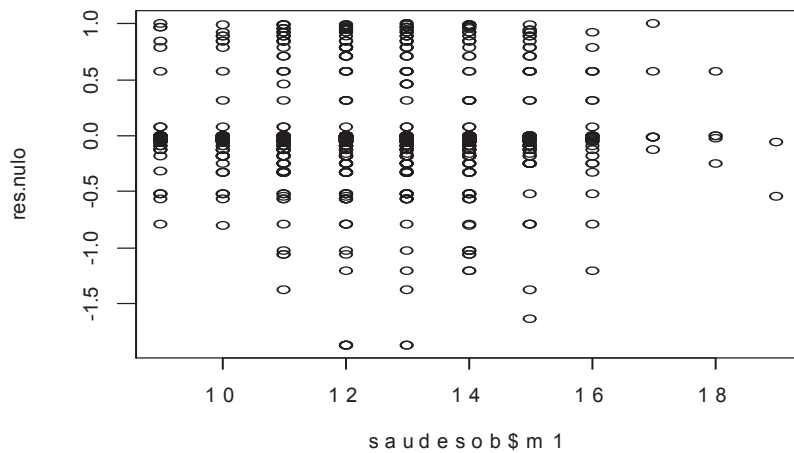
```
Rsquare= 0 (max possible= 0.785 )
Likelihood ratio test= 0.03 on 1 df, p=0.865
Wald test = 0.03 on 1 df, p=0.864
Score (logrank) test = 0.03 on 1 df, p=0.864
```

Confirmou-se a ausência de associação da idade da menarca e idade da menopausa, utilizando-se outro ponto de corte.

Kaplan Méier para a idade da menarca



### Resíduos de Martingale



```

Teste de correlação linear
res.cox45.sch
              rho chisq      p
menarca>=14 0.0695 0.995 0.319

```

Não foi observado correlação linear entre as variáveis.

## ANEXO 5

### Partes do questionário do EPS utilizada na tese BLOCO M (QUESTIONÁRIO DA MULHER) DE 1999

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

\_\_\_\_\_ anos

1  Nunca menstruei →

Se Nunca, pule para a pergunta M7, página 35

M2. Você ainda fica menstruada?

1.  Sim →

2.  Não

Se SIM, pule para a pergunta M7, página 35

M3. Há quanto tempo você parou de menstruar?

1.  Há menos de 6 meses

2.  Entre 6 meses e 1 ano atrás

3.  Há mais de 1 ano

M4. Com que idade você parou de menstruar?

\_\_\_\_\_ anos

M5. Por que você não menstrua mais?

1.  Menopausa natural

2.  Cirurgia para retirada de útero ou ovários

3.  Outros tratamentos (hormônios, quimioterapia ou radiação)

4.  Outra razão – especificar: \_\_\_\_\_

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

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

M18. Você fez cirurgia para retirada de útero, isto é, uma histerectomia?

1.  Sim
2.  Não

Se Não, pule para a pergunta M21, página 37
---

M19. Com que idade você fez a cirurgia para retirada do útero (histerectomia)?

\_\_\_\_\_ anos

#### *BLOCO E DO QUESTIONÁRIO DE 1999*

E4. Qual o grau de instrução de seu pai?

1.  Não freqüentou escola
2.  1º grau incompleto
3.  1º grau completo
4.  2º grau incompleto
5.  2º grau completo
6.  universitário incompleto
7.  universitário completo
8.  Pós-graduação



E5. Qual o grau de instrução de sua mãe?

1.  Não frequentou escola
2.  1º grau incompleto
3.  1º grau completo
4.  2º grau incompleto
5.  2º grau completo
6.  universitário incompleto
7.  universitário completo
8.  Pós-graduação

E7. Quando você tinha 12 anos de idade, em que tipo de lugar você morava?

1.  Capital do estado
2.  Cidade grande, mas não capital
3.  Cidade pequena ou vila
4.  Zona rural

E10. Como você classifica a situação econômica da sua família, quando você tinha 12 anos de idade, isto é, o padrão de vida de sua família naquela época?

1.  Rica
2.  Média
3.  Pobre
4.  Muito pobre

E12. Quando você tinha 12 anos de idade, em sua casa, houve ocasiões em que se deixou de comer por falta de dinheiro?

1.  Sim, com frequência
2.  Sim, às vezes

3.  Sim, raramente
4.  Não

E13. Comparado ao padrão de vida que você tem agora, como era o padrão de vida da sua família quando você tinha 12 anos?

1.  Era melhor do que o meu padrão de vida agora
2.  Era igual ao meu padrão de vida agora
3.  Era pior do que o meu padrão de vida agora

E14. Com que idade você começou a trabalhar?

\_\_\_\_\_ anos

E19. Atualmente você é...

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

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

E22. Quantos filhos vivos você teve?

\_\_\_\_\_ filhos

1.  Não tive filhos/Meus filhos são todos adotivos

E32. Em relação aos bens abaixo, marque SIM para os que existem na sua casa ou NÃO para os que não existem. Para cada item, caso SIM, mencione a quantidade: Quantos?

Televisão em cores	1.	<input type="checkbox"/> Sim	— Se SIM —>	
	2.	<input type="checkbox"/> Não		
Rádio (Não considerar rádio de automóvel)	1.	<input type="checkbox"/> Sim	— Se SIM —>	
	2.	<input type="checkbox"/> Não		
Automóvel	1.	<input type="checkbox"/> Sim	— Se SIM —>	
	2.	<input type="checkbox"/> Não		
Máquina de lavar roupa	1.	<input type="checkbox"/> Sim	— Se SIM —>	
	2.	<input type="checkbox"/> Não		
Videocassete	1.	<input type="checkbox"/> Sim	— Se SIM —>	
	2.	<input type="checkbox"/> Não		
Geladeira simples	1.	<input type="checkbox"/> Sim	— Se SIM —>	
	2.	<input type="checkbox"/> Não		
Geladeira duplex ou freezer	1.	<input type="checkbox"/> Sim	— Se SIM —>	
	2.	<input type="checkbox"/> Não		
Aspirador de pó	1.	<input type="checkbox"/> Sim	— Se SIM —>	
	2.	<input type="checkbox"/> Não		

E33. No mês passado, qual foi aproximadamente sua renda familiar líquida, isto é, a soma de rendimentos, já com os descontos, de todas as pessoas que contribuem regularmente para as despesas de sua casa?

1.  Até 500 reais
2.  Entre 501 e 1000 reais
3.  Entre 1001 e 1500 reais
4.  Entre 1501 e 2000 reais
5.  Entre 2001 e 2500 reais
6.  Entre 2501 e 3000 reais
7.  Entre 3001 e 4000 reais
8.  Entre 4001 e 5000 reais
9.  Mais de 5000 reais

E34. Quantas pessoas (adultos e crianças), incluindo você, dependem dessa renda para viver? Se for o caso, inclua dependentes que recebam pensão alimentícia. Não inclua empregados domésticos aos quais você paga salário.

\_\_\_\_\_ pessoas

E35. Qual é o seu grau de instrução?

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

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

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

E41. Qual é a sua data de nascimento?

\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_/\_\_\_\_\_  
dia      mês      ano

### *BLOCO C DO QUESTIONÁRIO DE 1999*

C3. Aproximadamente, quanto você pesava aos 20 anos de idade?

\_\_\_\_\_ kg

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

1.  Sim
2.  Não

C14. Você fuma cigarros atualmente?

1.  Sim

2.  Não

### **Aferições**

Peso (em quilogramas)

Altura (em metros)

Altura 1

Altura 2

Comprimento das pernas (em centímetros)

Comprimento das coxas (em centímetros)

Índice de massa corporal (IMC): variável construída a partir do peso dividido pela altura ao quadrado. Ambos aferidos na fase 1 da linha de base. Foram agrupados em:

- $\leq 24,9 \text{ kg/m}^2$
- $\geq 25,0 \text{ kg/m}^2$

## Anexo 6 - Script em R

### Associação entre idade da menarca e idade da menopausa

```
Abrindo o banco menop (1999)
library("foreign")
require(survival)
saudesob <- read.csv2('menop.csv', header=T, sep=";")
dim (saudesob)
=====
Desfecho

# m4 = idade menopausa
# m5 = motivo que entrou na menopausa (natural, cirúrgica, outros)
# m19 = idade que fez cirurgia para retira de útero (histerectomia)
# idadeind = idade em 1999
# status = menopausa natural: sim = 1; não = 0
# Criando uma variável m5.1=m5, sem NA
saudesob$m5.1 <- 9
saudesob$m5.1[saudesob$m5==1] <- 1
saudesob$m5.1[saudesob$m5==2] <- 2
saudesob$idademeno <- saudesob$idadeind-35
saudesob$idademeno[saudesob$status==1] <- saudesob$m4[saudesob$status==1]-35
##### criar quando menopausa artificial
saudesob$idademeno[saudesob$m5.1==2 & saudesob$status==0] <-
saudesob$m19[saudesob$m5.1==2 & saudesob$status==0]-35
table(saudesob$m5.1, saudesob$status)
table(saudesob$idademeno, saudesob$status)

=====

Exposições

Principal – Idade da menarca
# Categorias idade da menarca: <12 = 1; >=12 = 0
saudesob$menarca2 <- factor(ifelse(saudesob$m1<12, 1, 0),labels=c(">=12", "<=11"))
table(saudesob$menarca2)

Tabagismo
#Categorias de não-fumante=1; fumante ativa=2, ex-fumantes = 3
saudesob$fumantes <- ifelse (saudesob$c12==2,1, ifelse(saudesob$c12==1 &
saudesob$c14==1,2, ifelse (saudesob$c14==2,3,3)))

Paridade
#Categorias de paridade sem filhos=1, 1 a 3 filhos=2, 4 ou mais filhos=3
saudesob$paridade <- ifelse(saudesob$e22filho==0,1, ifelse(saudesob$e22filho>=1&
saudesob$e22filho<=3,2,ifelse(saudesob$e22filho>=4,3,NA)))
```

### Escolaridade

```
#Categorias de escolaridade – universitário=1; 2º grau=2; 1º grau=3
saudesob$escolar <- ifelse(saudesob$e35==6|saudesob$e35==7,1,
ifelse(saudesob$e35==4| saudesob$e35==5,2, ifelse
(saudesob$e35==1|saudesob$e35==2|saudesob$e35==3,3,NA)))
```

### Uso de contraceptivos orais

```
#Categorias de contraceptivos orais sim=1 não=2
saudesob$co <- ifelse(saudesob$m10==1| saudesob$m10==2,1,
ifelse(saudesob$m10==3,2,NA))
```

### Raça/etnia

```
#Categorias de raça branca=1; preta e parda = 2, indígena, amarela = 3
saudesob$raca <-
ifelse(saudesob$e39==3,1,ifelse(saudesob$e39==1|saudesob$e39==2,2, ifelse
(saudesob$e39==4|saudesob$e39==5,3,NA)))
```

### IMC

```
# Categorias de IMC: <18.5 = 1; >=18.5<24.9 = 2 e >=25 = 3
saudesob$imccat<- ifelse(saudesob$imc<18.5,1, ifelse(saudesob$imc>=18.5 &
saudesob$imc<24.9,2, ifelse(saudesob$imc>=25,3,NA)))
```

=====

```
# SOBREVIDA – Kaplan Meier
```

```
km <- survfit(Surv(idademeno,status), data=saudesob)
```

```
#Fazendo o Kaplan-Meier da idade da menarca
```

```
menarca2.km <- survfit(Surv(idademeno,status)~menarca2, data=saudesob)
```

```
plot(menarca2.km,col=1:2)
```

```
legend("topright",c("<=11 anos", ">=12 anos"), col=1:2, lty=c(1,1))
```

```
km <- survfit(Surv(idademeno,status), data=saudesob)
```

```
km.menarca2 <- survfit(Surv(idademeno,status)~menarca2, data=saudesob)
```

```
km.paridade <- survfit(Surv(idademeno,status)~paridade, data=saudesob)
```

```
km.escolar <- survfit(Surv(idademeno,status)~escolar, data=saudesob)
```

```
km.co <- survfit(Surv(idademeno,status)~co, data=saudesob)
```

```
km.raca <- survfit(Surv(idademeno,status)~raca, data=saudesob)
```

```
km.fumantes <- survfit(Surv(idademeno,status)~fumantes, data=saudesob)
```

```
km.imccat <- survfit(Surv(idademeno,status)~imccat, data=saudesob)
```

=====

```
# Fazendo as curvas de de Kaplan Meier por variável
```

```
Global
```

```
plot(km, lty=c(1,2), xlim=c(1,26), mark.time=F, ylab="Pré-menopausa(t)", xlab="Dos 35a
até evento/censo/cirurgia", col=c(1,2), main="KM Simples")
```



```

Idade da menarca
menarca2.km <- survfit(Surv(idademeno,status)~menarca2, data=saudesob)
plot(menarca2.km,lty=c(1,2), xlim=c(1,26), mark.time=F, ylab=" Pré-menopausa (t)",
xlab="Dos 35a até evento/censo/cirurgia", col=c(1:18), main="KM por idade da menarca")
legend("bottomleft",c("<=11 anos", ">=12 anos"), col=1:2, lty=c(1,1))

#Categorias de paridade 4 ou mais filhos = 1; 1 a 3 filhos = 2; sem filhos = 3
saudesob$paridade <- ifelse(saudesob$e22filho>=4,1, ifelse (saudesob$e22filho>=1&
saudesob$e22filho<=3,2, ifelse (saudesob$e22filho==0,3, NA)))

#Categorias de escolaridade superior = 1, médio =2, fundamental = 3.
saudesob$escolar <- ifelse(saudesob$e35==6|saudesob$e35==7,1,
ifelse(saudesob$e35==4| saudesob$e35==5,2, ifelse
(saudesob$e35==1|saudesob$e35==2|saudesob$e35==3,3,NA)))

#Categorias de contraceptivos orais sim=1 nao=2
saudesob$co <- ifelse(saudesob$m10==1| saudesob$m10==2,1,
ifelse(saudesob$m10==3,2,NA))

#Categorias de raca branca=1; preta e parda = 2, indigena, amarela = 3
saudesob$raca <-
ifelse(saudesob$e39==3,1,ifelse(saudesob$e39==1|saudesob$e39==2,2, ifelse
(saudesob$e39==4|saudesob$e39==5,3,NA)))

#Categorias de IMC
saudesob$imccat<- ifelse(saudesob$imc<18.5,1, ifelse(saudesob$imc>=18.5 &
saudesob$imc<24.9,2, ifelse(saudesob$imc>=25,3,NA)))

# Aplicando o teste de Log Rank
# Testa se há diferença entre duas ou mais curvas de sobrevida
survdiff(Surv(idademeno,status), data=saudesob)
survdiff(Surv(idademeno,status)~menarca2, data=saudesob)
survdiff(Surv(idademeno,status)~paridade, data=saudesob)
survdiff(Surv(idademeno,status)~escolar, data=saudesob)
survdiff(Surv(idademeno,status)~co, data=saudesob)
survdiff(Surv(idademeno,status)~raca, data=saudesob)
survdiff(Surv(idademeno,status)~fumantes, data=saudesob)
survdiff(Surv(idademeno,status)~imccat, data=saudesob)

```

---

## Análise bruta – Modelo de Cox univariado

```

cox.1 <- coxph(Surv(idademeno,status)~m1, data=saudesob,x=T)
cox.2 <- coxph(Surv(idademeno,status)~paridade, data=saudesob,x=T)
cox.3 <- coxph(Surv(idademeno,status)~escolar, data=saudesob,x=T)
cox.4 <- coxph(Surv(idademeno,status)~co, data=saudesob,x=T)
cox.5 <- coxph(Surv(idademeno,status)~raca, data=saudesob,x=T)
cox.6 <- coxph(Surv(idademeno,status)~fumantes, data=saudesob,x=T)
cox.7 <- coxph(Surv(idademeno,status)~imc, data=saudesob,x=T)

```

```
summary (cox.1)
summary (cox.2)
summary (cox.3)
summary (cox.4)
summary (cox.5)
summary (cox.6)
summary (cox.7)
```

---

### **Análise ajustada – Modelo de Cox**

```
cox.9 <- coxph(Surv(idademeno,status)~m1+paridade, data=saudesob, x=T)
summary (cox.9)
```

```
cox.10 <- coxph(Surv(idademeno,status)~m1+paridade+escolar, data=saudesob, x=T)
summary (cox.10)
```

```
cox.11 <- coxph(Surv(idademeno,status)~m1+paridade+escolar+fumantes,
data=saudesob, x=T)
summary (cox.11)
```

=====

### **Análise dos resíduos - Martingale**

```
mart <- resid(cox.1, type="m")
```

```
res.nulo <- resid(coxph(Surv(idademeno, status)~1, data=saudesob), type="m")
```

```
x11()
```

```
plot(res.nulo)
```

```
x11()
```

```
plot(saudesob$m1, res.nulo)
```

```
lines(spline(saudesob$m1, res.nulo, n= 205), col=2)
```

### **Análise dos resíduos - Shoenfeld**

```
par(mfrow=c(2,2))
```

```
residuo <- cox.zph(cox.1)
```

```
plot(residuo)
```

```
abline(h=0,col=2,lty=2)
```

```
par(mfrow=c(2,2))
residuo2 <- cox.zph(cox.2)
plot(residuo2)
abline(h=0,col=2,lty=2)
```

```
residuo3 <- cox.zph(cox.3)
plot(residuo3)
abline(h=0,col=2,lty=2)
```

```
par(mfrow=c(2,2))
residuo4 <- cox.zph(cox.4)
plot(residuo4)
abline(h=0,col=2,lty=2)
```

```
residuo5 <- cox.zph(cox.5)
plot(residuo5)
abline(h=0,col=2,lty=2)
```

```
par(mfrow=c(2,2))
residuo6 <- cox.zph(cox.6)
plot(residuo6)
abline(h=0,col=2,lty=2)
```

```
residuo7 <- cox.zph(cox.7)
plot(residuo7)
abline(h=0,col=2,lty=2)
```

#### Teste de correlação linear

```
# Testa a premissa de riscos proporcionais no modelo de Cox ajustado
res.cox11.sch<-cox.zph(cox.11)
res.cox11.sch
```

## Script no R – Associação entre posição sócio-econômica precoce e tardia e idade da menopausa

O script apresentado serve como exemplo das análises realizadas, referentes a avaliação da associação entre posição sócio-econômica precoce e tardia e idade da menopausa

```
# Lendo o bando de dados
saudesob <- read.csv2('altsent_corr1.csv', header=T, sep=";")
dim (saudesob)

# m4=idade menopausa
# idadeind=idade do indivíduo em 1999
# status=menopausa sim/nao
# Criando uma variavel m5.1=m5, sem NA, ou seja NA=9
saudesob$m5.1 <- 9
saudesob$m5.1[saudesob$m5==1] <- 1
saudesob$m5.1[saudesob$m5==2] <- 2

# Criando a variável idademeno=tempo de seguimento
saudesob$idademeno <- saudesob$idadeind-35
saudesob$idademeno[saudesob$status==1] <- saudesob$m4[saudesob$status==1]-35
# Caso especial==> quando a causa da menopausa foi artificial
# m19=idade na data da cirurgia
saudesob$idademeno[saudesob$m5.1==2 & saudesob$status==0] <-
saudesob$m19[saudesob$m5.1==2 & saudesob$status==0]-35
table(saudesob$m5.1, saudesob$status)

=====
# Categorizando as variáveis selecionadas para a análise de Sobrevida - Kaplan-Meier
```

### Indicadores de posição sócio-econômica precoce

#### Escolaridade do pai

```
# Categorias de escolaridade do pai = universitario (7) = 1; outras (6,5,4,3,2,1)=
2
saudesob$esc_pai <- ifelse(saudesob$e4==7,1, ifelse (saudesob$e4<=6,2,NA))
```

#### Escolaridade da mãe

```
# Categorias de escolaridade da mae = universitario (7) = 1; outras (6,5,4,3,2,1)= 2
saudesob$esc_mae <- ifelse(saudesob$e5==7,1, ifelse (saudesob$e5<=6,2,NA))
```

#### Estatura

```
# altura - variável contínua - em centímetros
saudesob$altura <- ((saudesob$p3altpe1+saudesob$p3altpe2)/2)
saudesob$alt_cat <- ifelse (saudesob$altura <=158.80,3, ifelse
(saudesob$altura>=158.01 & saudesob$altura <=163.00,2, ifelse (saudesob$altura >=
163.01,1,NA)))
```

```
table (saudesob$alt_cat)
```

#### Comprimento da perna - (em centímetros)

```
saudesob$tronco <- (((saudesob$p3altst1*100)+(saudesob$p3altst2*100))/2) - 49)
summary (saudesob$tronco)
saudesob$perna <- (saudesob$altura - saudesob$tronco)
summary (saudesob$perna)
saudesob$perna_cat <- ifelse (saudesob$coxa <= 70.49,3, ifelse
(saudesob$coxa >= 70.50 & saudesob$perna <= 73.00,2, ifelse(saudesob$coxa >=
73.01,1,NA)))
table (saudesob$perna_cat)
```

#### Comprimento do tronco

```
#altura do tronco (em centímetros)
saudesob$tronco_cat <- ifelse (saudesob$tronco<=82.99,3, ifelse
(saudesob$tronco>=83.00 & saudesob$tronco <=85.00,2,
ifelse(saudesob$tronco>=85.01,1,NA)))
table (saudesob$tronco_cat)
```

#### Ganho de peso anual a partir dos 20 anos

```
# ganho de peso anual
saudesob$ganhopeso <- (saudesob$pesoafcr -
saudesob$c3)/(saudesob$idadeind-20)
saudesob$gpeso_cat <- ifelse (saudesob$ganhopeso <0.5000,2, ifelse
(saudesob$ganhopeso >=0.5000,1,NA))
```

#### Situação econômica aos 12 anos

```
# Situação econômica aos 12 anos = rica/média (1,2) = 1; pobre (3)= muito pobre (4) = 2
saudesob$sit_econ_12a <- ifelse(saudesob$e10==1|saudesob$e10==2,1, ifelse
(saudesob$e10==3|saudesob$e10==4,2,NA))
```

#### Idade em que começou a trabalhar

```
# idade em que começou a trabalhar ( em anos)
saudesob$idcomec <- saudesob$e14
# em duas categorias
saudesob$c_trab <- ifelse (saudesob$idcomec<=17,1, ifelse (saudesob$idcomec
>=18,2,NA))
```

#### Deixou de comer aos 12 anos

```
# deixou de comer aos 12 anos
#opções: 1 = sim, com frequencia; 2= sim, às vezes; 3 = sim, raramente; 4 = não
saudesob$dcomer <- ifelse (saudesob$e12<=3,1, ifelse
(saudesob$e12==4,2,NA))
```

### Local de residência aos 12 anos

```
# onde morava aos 12 anos
# opções: 1=capital de estado; 2 = cidade grande, mas não capital; 3 = cidade
pequena ou vila; 4 = zona rural
saudesob$res_12a <- ifelse (saudesob$e7==1 | saudesob$e7==2, 1, ifelse
(saudesob$e7==3|saudesob$e7==4, 2, NA))
```

### Raça/cor

```
#Categorias de raca branca=1; preta e parda=2, indigena, amarela=3
saudesob$raca <- ifelse(saudesob$e39==3, 1, ifelse(saudesob$e39==1 |
saudesob$e39==2, 2, ifelse (saudesob$e39==4 | saudesob$e39==5, 3, NA)))
```

## **Indicadores de posição sócio-econômica na vida adulta**

### Escolaridade atual

```
# Categorias de escolaridade superior e medio = 1, fundamental = 2
saudesob$escolar <- ifelse(saudesob$e35==6 | saudesob$e35==7
|saudesob$e35==4 | saudesob$e35==5, 1, ifelse (saudesob$e35==1 | saudesob$e35==2
| saudesob$e35==3, 2, NA))
```

### Ter casa e/ou carro próprio

```
# casa ou carro próprio
# casa - e30 (2 ou 3) sim ou não; carro - e32 (automove)
# sem casa ou carro
saudesob$casa <- ifelse (saudesob$e30==2|saudesob$e30==3, 1, ifelse
(saudesob$e30==1|saudesob$e30==4|saudesob$e30==5, 2, NA))
# criei 2 categorias = sem ambos=1; carro e/ou casa =2
saudesob$casacar <- ifelse (saudesob$casa==2 & saudesob$automove==2, 2,
ifelse (saudesob$casa==2 & saudesob$automove==1 | saudesob$casa==1 &
saudesob$automove==2, 2, ifelse (saudesob$casa==1 & saudesob$automove==1, 1, NA)))
```

### Renda líquida per capita

```
# renda líquida
# variável rpcapita = renda familiar/número de pessoas que dependem da renda
(sempré valor máximo)
saudesob$rendapc <- (saudesob$renda/saudesob$e34)
summary (saudesob$rendapc)
# em duas categorias
saudesob$renda_cat <- ifelse (saudesob$rendapc<=500.00, 2, ifelse
(saudesob$rendapc>=501.00, 1, NA))
```

### Padrão de vida atual

```
# padrão de vida atual comparado ao padrão aos 12 anos
#opções: 1= era melhor que agora (atual piorou), 2 = era igual; 3 = era pior (atual
melhorou)
saudesob$padraoatual <- ifelse (saudesob$e13==1,1, ifelse
(saudesob$e13==2,2, ifelse (saudesob$e13==3,3,NA)))
```

### Horas de trabalho semanais

```
#Horas de trabalho semanais
summary (saudesob$e17)
saudesob$horast<- saudesob$e17
saudesob$horas_cat <- ifelse(saudesob$horast<=30,1,
ifelse(saudesob$horast>=31,2,NA))
```

### Tabagismo

```
# co-variáveis
#Categorias de nao-fumante (1)+ ex-fumante (3) = 1; fumante ativa (2)=2
saudesob$fumantes <-ifelse(saudesob$c12==2 | saudesob$c14==2 &
saudesob$c12==1 | saudesob$c14==2,1, ifelse(saudesob$c12==1 &
saudesob$c14==1,2,NA))
# Não fumante (c12 = 2, c14=2)
# Fumantes (c12 =1, c14=1)
# Ex-fumante (c12 = 1, c14=2)
```

### Paridade

```
#Categorias de paridade
# para trabalhar com paridade em 2 categorias - com ou sem filhos
saudesob$paridade2 <- ifelse(saudesob$e22filho>=1, 1, ifelse
(saudesob$e22filho<1,2,NA))
# para trabalhar com paridade continua
saudesob$filhos <- saudesob$e22filho
```

### Índice de massa corporal (IMC)

```
#Categorias de IMC
summary (saudesob$imc)
saudesob$imccat<- ifelse(saudesob$imc<=24.9,1,
ifelse(saudesob$imc>=25.0,2,NA))
```

### Índice de massa corporal aos 20 anos

```
# IMC aos 20 anos
saudesob$alt2 <- (((saudesob$p3altpe1+saudesob$p3altpe2)/2)/100)
saudesob$alt3 <- (saudesob$alt2)*(saudesob$alt2)
saudesob$imc_20a <- (saudesob$c3)/(saudesob$alt3)
summary (saudesob$imc_20a)
```

```
saudesob$imc_cat20a <- ifelse (saudesob$imc_20a<=18.49,1, ifelse
(saudesob$imc_20a>=18.50 & saudesob$imc_20a <= 24.99,2, ifelse (saudesob$imc_20a
>=25.00,3,NA)))
```

### Situação conjugal

```
#Situação conjugal = casada/em união (1) = 2, separada/divorciada/viuva (2,3)= 3;
solteira/nunca casou (4)=1
saudesob$sit_conj <- ifelse(saudesob$e19==4,1, ifelse(saudesob$e19==1,2,
ifelse (saudesob$e19==2|saudesob$e19==3,3,NA)))
=====
```

### Transformando as variáveis categóricas em fatores

#### **Indicadores PSE precoce**

```
saudesob$esc_pai <- factor (saudesob$esc_pai, labels=c("Ep3g", "Ep_out"))
saudesob$esc_mae <- factor (saudesob$esc_mae, labels=c("Em3g", "Em_out"))
saudesob$alt_cat <-factor (saudesob$alt_cat, labels=c("Alt", "Amd", "Abx"))
saudesob$coxa_cat <-factor (saudesob$perna_cat, labels=c("Cx Cp", "Cxmed", "Cx Ct"))
saudesob$tronco_cat <-factor (saudesob$tronco_cat, labels=c("TCp", "Tmed", "TCt"))
saudesob$gpeso_cat <- factor (saudesob$gpeso_cat, labels=c("elevado", "baixo"))
saudesob$sit_econ_12a <- factor (saudesob$sit_econ_12a, labels=c("SEr", "SEp"))
saudesob$c_trab <-factor (saudesob$c_trab, labels=c ("Tadol", "Tadult"))
saudesob$dcomer <-factor (saudesob$dcomer, labels=c("Dcom", "DcomN"))
saudesob$res_12a <-factor (saudesob$res_12a, labels=c("U", "R"))
saudesob$raca <- factor (saudesob$raca, labels=c("Rbr", "Rprp", "Ram"))
```

#### **Indicadores de PSE tardia**

```
saudesob$escolar <- factor (saudesob$escolar, labels=c("Esmed", "Efd"))
saudesob$casacar <- factor (saudesob$casacar, labels=c("CC", "CCn"))
saudesob$renda_cat <- factor (saudesob$renda_cat, labels=c("Ralt", "Rmb"))
saudesob$padraoatual <-factor (saudesob$padraoatual, labels=c ("PAp", "PAi", "PAm"))
saudesob$horas_cat <-factor (saudesob$horas_cat, labels=c("H<30h", "H>=31h"))
saudesob$fumantes <- factor (saudesob$fumantes, labels=c("FumN", "FumS"))
saudesob$paridade <- factor(saudesob$paridade, labels=c ("com filho", "sem filhos"))
saudesob$imc_cat20a <- factor (saudesob$imc_cat20a, labels=c("IMC20bx", "IMC20ad",
"IMC20s"))
saudesob$imccat <- factor (saudesob$imccat, labels=c("IMCbn", "IMCso"))
saudesob$sit_conj <- factor (saudesob$sit_conj, labels=c("Cs", "Sp", "St"))
```

---

### AJUSTANDO OS MODELOS

```
table(saudesob$status) # 1257 censuras e 205 eventos
# Criando o objeto sobrevida
```



```
# Fazendo o Kaplan-Meier global
km <- survfit(Surv(idademeno, status)~1, data=saudesob)
```

## Kaplan-Meier das variáveis categóricas

### Indicadores de PSE precoce

```
km.esc_pai <- survfit(Surv(idademeno,status)~esc_pai, data=saudesob)
km.esc_mae <- survfit(Surv(idademeno,status)~esc_mae, data=saudesob)
km.alt_cat <- survfit(Surv(idademeno,status)~alt_cat, data=saudesob)
km.coxa_cat <- survfit(Surv(idademeno,status)~perna_cat, data=saudesob)
km.tronco_cat <- survfit(Surv(idademeno,status)~tronco_cat, data=saudesob)
km.gpeso_cat <- survfit(Surv(idademeno,status)~gpeso_cat, data=saudesob)
km.sit_econ_12a <- survfit(Surv(idademeno,status)~sit_econ_12a, data=saudesob)
km.c_trab <- survfit(Surv(idademeno,status)~c_trab, data=saudesob)
km.dcomer <- survfit(Surv(idademeno,status)~dcomer, data=saudesob)
km.res_12a <- survfit(Surv(idademeno,status)~res_12a, data=saudesob)
km.raca <- survfit(Surv(idademeno,status)~raca, data=saudesob)
```

### Indicadores de PSE tardia

```
km.escolar <- survfit(Surv(idademeno, status)~escolar, data=saudesob)
km.casacar <- survfit(Surv(idademeno, status)~casacar, data=saudesob)
km.renda_cat <- survfit(Surv(idademeno, status)~renda_cat, data=saudesob)
km.padraoatual <- survfit(Surv(idademeno, status)~padraoatual, data=saudesob)
km.horas_cat <- survfit(Surv(idademeno, status)~horas_cat, data=saudesob)
km.fumantes <- survfit(Surv(idademeno, status)~fumantes, data=saudesob)
km.paridade <- survfit(Surv(idademeno, status)~paridade, data=saudesob)
km.imc_cat20a <- survfit(Surv(idademeno,status)~imc_cat20a, data=saudesob)
km.imccat <- survfit(Surv(idademeno, status)~imccat, data=saudesob)
km.sit_conj <- survfit(Surv(idademeno,status)~sit_conj, data=saudesob)
```

---

## Kaplan Meier

```
km.esc_pai
km.esc_mae
km.alt_cat
km.perna_cat
km.tronco_cat
km.gpeso_cat
km.sit_econ_12a
km.c_trab
km.dcomer
km.res_12a
```

km.raca

km.escolar  
km.casacar  
km.renda\_cat  
km.padraoatual  
km.horas\_cat  
km.fumantes  
km.paridade  
km.imc\_cat20a  
km.imccat  
km.sit\_conj

summary (km)  
summary (km.esc\_pai)  
summary (km.esc\_mae)  
summary (km.alt\_cat)  
summary (km.perna\_cat)  
summary (km.tronco\_cat)  
summary (gpeso\_cat)  
summary (km.sit\_econ\_12a)  
summary (km.c\_trab)  
summary (km.dcomer)  
summary (km.res\_12a)  
summary (km.raca)  
summary (km.escolar)  
summary (km.casacar)  
summary (km.renda\_cat)  
summary (km.padraoatual)  
summary (km.horas\_cat)  
summary (km.fumantes)  
summary (km.paridade)  
summary (km.imc\_cat20a)  
summary (km.imccat)  
summary (km.sit\_conj)

=====

## Gráficos dos Kaplan-Meier por variável

### Indicadores de PSE precoce

Escolaridade do pai

x11()

```
plot(km.esc_pai, lty=c(1,2), xlim=c(1,26), mark.time=F, ylab=" Sobrevida(t)", xlab="anos(a partir dos 35)", col=c(1,1), main="KM para esc_pai")  
legend("bottomleft",c("sup/ou mais", "outros"),col=1:1, lty=c(1,2))
```

Escolaridade da mãe

```
x11()
plot(km.esc_mae, lty=c(1,2), xlim=c(1,26), mark.time=F, ylab=" Sobrevida(t)",
xlab="anos(a partir dos 35)", col=c(1,1), main="KM para esc_mãe")
legend("bottomleft",c("sup/ou mais", "outros"),col=1:1,lty=c(1,2))
```

#### Estatura

```
x11()
plot(km.alt_cat, lty=c(1,2,3), xlim=c(1,26), mark.time=F, ylab=" Sobrevida(t)", xlab="anos(a
partir dos 35)", col=c(1,1,1), main="KM para altura")
legend("bottomleft",c(">=1.64", ">=1.56-1.63", "<1.55"),col=1:1,lty=c(1,2,3))
```

#### Comprimento da perna

```
x11()
plot(km.perna_cat, lty=c(1,2,3), xlim=c(1,26), mark.time=F, ylab=" Sobrevida(t)",
xlab="anos(a partir dos 35)", col=c(1,1,1), main="KM para comprimento da perna")
legend("bottomleft",c(">=0.73", "de 0.71 a 0.73", "<=0.70"),col=1:1,lty=c(1,2,3))
```

#### Comprimento do tronco

```
x11()
plot(km.tronco_cat, lty=c(1,2,3), xlim=c(1,26), mark.time=F, ylab=" Sobrevida(t)",
xlab="anos(a partir dos 35)", col=c(1,1,1), main="KM para comprimento do tronco")
legend("bottomleft",c(">=0.85", "de 0.83 a 0.85", "<=0.82"),col=1:1,lty=c(1,2,3))
```

#### Ganho de peso anual a partir dos 20 anos

```
x11()
plot(km.gpeso_cat, lty=c(1,2,3), xlim=c(1,26), mark.time=F, ylab=" Sobrevida(t)",
xlab="anos(a partir dos 35)", col=c(1,1,1), main="KM para ganho de peso")
legend("bottomleft",c("<0.30", ">=0.30-0.79", ">=0.80"),col=1:1,lty=c(1,2,3))
```

#### Situação econômica aos 12 anos

```
x11()
plot(km.sit_econ_12a, lty=c(1,2), xlim=c(1,26), mark.time=F, ylab=" Sobrevida(t)",
xlab="anos(a partir dos 35)", col=c(1,1), main="KM para sit econ 12a")
legend("bottomleft",c("rica/media", "pobre/muito pobre"),col=1:1,lty=c(1,2))
```

#### Idade em que começou a trabalhar

```
x11()
plot(km.c_trab, lty=c(1,2,3), xlim=c(1,26), mark.time=F, ylab=" Sobrevida(t)", xlab="anos(a
partir dos 35)", col=c(1,1,1), main="KM para idade começ_trab")
legend("bottomleft",c("<=12a", "13-17a", ">=18a"),col=1:1,lty=c(1,2,3))
```

#### Deixou de comer aos 12 anos

```
x11()
plot(km.dcomer, lty=c(1,2), xlim=c(1,26), mark.time=F, ylab=" Sobrevida(t)", xlab="anos(a
partir dos 35)", col=c(1,1), main="KM para deixou de comer aos 12a")
legend("bottomleft",c("sim", "não"),col=1:1,lty=c(1,2))
```

#### Local de residência aos 12 anos

```
x11()
plot(km.res_12a, lty=c(1,2), xlim=c(1,26), mark.time=F, ylab=" Sobrevida(t)", xlab="anos(a
partir dos 35)", col=c(1,1), main="KM para local resid 12a")
```

```
legend("bottomleft",c("urbana","rural"),col=1:1,lty=c(1,2))
```

Raça/cor

```
x11()
```

```
plot(km.raca, lty=c(1,2,3), xlim=c(1,26), mark.time=F, ylab=" Sobrevida(t)", xlab="anos(a partir dos 35)", col=c(1,1,1), main="KM para raça")
```

```
legend("bottomleft",c("branca","preta/parda","amar/ind"),col=1:1,lty=c(1,2,3))
```

## Indicadores de PSE tardia

Escolaridade atual

```
x11()
```

```
plot(km.escolar, lty=c(1, 2), xlim=c(1, 26), mark.time=F, ylab=" Sobrevida(t)", xlab="anos(a partir dos 35)", col=c(1,1), main="KM para escolaridade")
```

```
legend("bottomleft", c("sup_medio", "fundamental"), col=1:1, lty=c(1,2))
```

Ter casa e/ou carro próprios

```
x11()
```

```
plot(km.casacar, lty=c(1,2,3), xlim=c(1, 26), mark.time=F, ylab=" Sobrevida(t)", xlab="anos(a partir dos 35)", col=c(1,1,1), main="KM para casa e/ou carro próprios")
```

```
legend("bottomleft", c("nenhum", "casa ou carro", "ambos"), col=1:1, lty=c(1,2,3))
```

Renda líquida per capita

```
x11()
```

```
plot(km.renda_cat, lty=c(1,2), xlim=c(1, 26), mark.time=F, ylab=" Sobrevida(t)", xlab="anos(a partir dos 35)", col=c(1,1), main="KM para renda per capita")
```

```
legend("bottomleft", c("alta", "baixa"), col=1:1, lty=c(1,2))
```

Padrão de vida atual

```
x11()
```

```
plot(km.padraoatual, lty=c(1,2,3), xlim=c(1, 26), mark.time=F, ylab=" Sobrevida(t)", xlab="anos(a partir dos 35)", col=c(1,1,1), main="KM para padrão atual")
```

```
legend("bottomleft", c("piorou", "igual", "melhorou"), col=1:1, lty=c(1,2,3))
```

Horas de trabalho semanais

```
x11()
```

```
plot(km.horas_cat, lty=c(1,2,3), xlim=c(1, 26), mark.time=F, ylab=" Sobrevida(t)", xlab="anos(a partir dos 35)", col=c(1,1,1), main="KM para horas trabalho")
```

```
legend("bottomleft", c("<=30h", ">=31 e <=40h", ">41h"), col=1:1, lty=c(1,2,3))
```

Tabagismo

```
x11()
```

```
plot(km.fumantes, lty=c(1,2), xlim=c(1, 26), mark.time=F, ylab=" Sobrevida(t)", xlab="anos(a partir dos 35)", col=c(1,1), main="KM para tabagismo")
```

```
legend("bottomleft", c("Não fuma", "Fuma"), col=1:1, lty=c(1,2))
```

Paridade

```
x11()
```

```
plot(km.paridade, lty=c(1,2), xlim=c(1, 26), mark.time=F, ylab=" Sobrevida(t)", xlab="anos(a partir dos 35)", col=c(1,1), main="KM para paridade")
```

```
legend("bottomleft", c("1 ou mais filhos", "sem filhos"), col=1:1, lty=c(1,2))
```

IMC aos 20 anos

x11()

```
plot(km.imc_cat20a, lty=c(1,2,3), xlim=c(1,26), mark.time=F, ylab=" Sobrevida(t)",  
xlab="anos(a partir dos 35)", col=c(1,1,1), main="KM para imc aos 20a")  
legend("bottomleft",c("<18.5", ">=18.5<=24.9", ">=25.0"),col=1:1,lty=c(1,2,3))
```

IMC

x11()

```
plot(km.imccat, lty=c(1,2), xlim=c(1, 26), mark.time=F, ylab=" Sobrevida(t)", xlab="anos (a  
partir dos 35)", col=c(1,1), main="KM para IMC")  
legend("bottomleft", c("<=24.9", ">25.0"), col=1:1, lty=c(1,2))
```

Situação conjugal

x11()

```
plot(km.sit_conj, lty=c(1,2,3), xlim=c(1,26), mark.time=F, ylab=" Sobrevida(t)",  
xlab="anos(a partir dos 35)", col=c(1,1,1), main="KM para sit_conj")  
legend("bottomleft",c("casada", "separada", "solteira"),col=1:1,lty=c(1,2,3))
```

=====

## Aplicando o teste de Log Rank

Indicadores de PSE precoce

```
survdifff(Surv(idademeno, status)~1, data=saudesob)  
survdifff(Surv(idademeno, status)~escolar, data=saudesob)  
survdifff(Surv(idademeno, status)~esc_pai, data=saudesob)  
survdifff(Surv(idademeno, status)~esc_mae, data=saudesob)  
survdifff(Surv(idademeno, status)~alt_cat, data=saudesob)  
survdifff(Surv(idademeno, status)~coxa_cat, data=saudesob)  
survdifff(Surv(idademeno, status)~tronco_cat, data=saudesob)  
survdifff(Surv(idademeno, status)~gpeso_cat, data=saudesob)  
survdifff(Surv(idademeno, status)~sit_econ_12a, data=saudesob)  
survdifff(Surv(idademeno, status)~c_trab, data=saudesob)  
survdifff(Surv(idademeno, status)~dcomer, data=saudesob)  
survdifff(Surv(idademeno, status)~res_12a, data=saudesob)  
survdifff(Surv(idademeno, status)~raca, data=saudesob)
```

Indicadores de PSE tardia

```
survdifff(Surv(idademeno, status)~casacar, data=saudesob)  
survdifff(Surv(idademeno, status)~renda_cat, data=saudesob)  
survdifff(Surv(idademeno, status)~padraoatual, data=saudesob)  
survdifff(Surv(idademeno, status)~horas_cat, data=saudesob)  
survdifff(Surv(idademeno, status)~fumantes, data=saudesob)  
survdifff(Surv(idademeno, status)~paridade, data=saudesob)  
survdifff(Surv(idademeno, status)~imc_cat20a, data=saudesob)  
survdifff(Surv(idademeno, status)~imccat, data=saudesob)
```

```
survdiff(Surv(idademeno, status)~sit_conj, data=saudesob)
```

```
=====
```

## **Fazendo os modelos de Cox (brutos e ajustados)**

### **Cox - Indicadores de PSE precoce**

Escolaridade do pai

```
cox.1 <- coxph(Surv(idademeno,status)~esc_pai, data=saudesob,x=T)
```

Escolaridade da mãe

```
cox.2 <- coxph(Surv(idademeno,status)~esc_mae, data=saudesob,x=T)
```

Estatura

```
cox.3<- coxph(Surv(idademeno,status)~altura, data=saudesob,x=T)
```

Estatura em categorias

```
cox.4<- coxph(Surv(idademeno,status)~alt_cat, data=saudesob,x=T)
```

Comprimento da perna

```
cox.5<- coxph(Surv(idademeno,status)~perna, data=saudesob,x=T)
```

Comprimento da perna em categorias

```
cox.6<- coxph(Surv(idademeno,status)~coxa_cat, data=saudesob,x=T)
```

Comprimento do tronco

```
cox.7<- coxph(Surv(idademeno,status)~tronco, data=saudesob,x=T)
```

Comprimento do tronco em categorias

```
cox.8<- coxph(Surv(idademeno,status)~tronco_cat, data=saudesob,x=T)
```

Ganho de peso a partir dos 20 anos

```
cox.9<- coxph(Surv(idademeno,status)~ganhopeso, data=saudesob,x=T)
```

Ganho de peso a partir dos 20 anos em categorias

```
cox.10<- coxph(Surv(idademeno,status)~gpeso_cat, data=saudesob,x=T)
```

Situação econômica aos 12 anos

```
cox.11<- coxph(Surv(idademeno,status)~sit_econ_12a, data=saudesob,x=T)
```

Idade em que começou a trabalhar

```
cox.12<- coxph(Surv(idademeno,status)~idcomec, data=saudesob,x=T)
```

Idade em que começou a trabalhar em categorias

```
cox.13<- coxph(Surv(idademeno,status)~c_trab, data=saudesob,x=T)
```

Deixou de comer aos 12 anos

```
cox.14<- coxph(Surv(idademeno,status)~dcomer, data=saudesob,x=T)
```

Local de residência aos 12 anos

```
cox.15<- coxph(Surv(idademeno,status)~res_12a, data=saudesob,x=T)
```

Raça/cor

```
cox.16<- coxph(Surv(idademeno,status)~raca, data=saudesob,x=T)
```

### **Cox - Indicadores de PSE tardia**

Escolaridade

```
cox.17<- coxph(Surv(idademeno, status)~escolar, data=saudesob, x=T)
```

Ter casa e/ou carro próprios

```
cox.18<- coxph(Surv(idademeno, status)~casacar, data=saudesob, x=T)
```

Renda líquida per capita

```
cox.19<- coxph(Surv(idademeno, status)~rendapc, data=saudesob, x=T)
```

Renda líquida em categorias

```
cox.20 <- coxph(Surv(idademeno, status)~renda_cat, data=saudesob, x=T)
```

Horas de trabalho semanais

```
cox.21<- coxph(Surv(idademeno, status)~horast, data=saudesob, x=T)
```

Horas de trabalho semanais em categorias

```
cox.22<- coxph(Surv(idademeno, status)~horas_cat, data=saudesob, x=T)
```

Padrão de vida atual

```
cox.23 <- coxph(Surv(idademeno, status)~padraoatual, data=saudesob, x=T)
```

Tabagismo

```
cox.24<- coxph(Surv(idademeno,status)~fumantes, data=saudesob,x=T)
```

Paridade

```
cox.25<- coxph(Surv(idademeno,status)~paridade, data=saudesob,x=T)
```

Paridade (contínua)

```
cox.26<- coxph(Surv(idademeno,status)~filhos, data=saudesob,x=T)
```

IMC aos 20 anos

```
cox.27 <- coxph(Surv(idademeno, status)~imc_20a, data=saudesob, x=T)
```

IMC aos 20 anos em categorias

```
cox.28 <- coxph(Surv(idademeno, status)~imc_cat20a, data=saudesob, x=T)
```

IMC

```
cox.29<- coxph(Surv(idademeno,status)~imc, data=saudesob,x=T)
```

IMC em categorias

```
cox.30<- coxph(Surv(idademeno,status)~imccat, data=saudesob,x=T)
```

Situação conjugal

```
cox.31 <- coxph(Surv(idademeno, status)~sit_conj, data=saudesob, x=T)
```

```
summary (cox.1)  
summary (cox.2)  
summary (cox.3)  
summary (cox.4)  
summary (cox.5)  
summary (cox.6)  
summary (cox.7)  
summary (cox.8)  
summary (cox.9)  
summary (cox.10)  
summary (cox.11)  
summary(cox.12)  
summary(cox.13)  
summary(cox.14)  
summary(cox.15)  
summary(cox.16)  
summary(cox.17)  
summary(cox.18)  
summary(cox.19)  
summary(cox.20)  
summary(cox.21)  
summary(cox.22)  
summary(cox.23)  
summary(cox.24)  
summary(cox.25)  
summary(cox.26)  
summary(cox.27)  
summary(cox.28)  
summary(cox.29)  
summary(cox.30)  
summary(cox.31)
```

---

## **Regressão múltipla**

**Indicadores de posição sócio-econômica precoce** (testando as var com  $p < 0,20$ )

Variável de interesse: comprimento do tronco

Comprimento do tronco + escolaridade

```
cox.32 <- coxph(Surv(idademeno, status)~tronco+escolar, data=saudesob, x=T)  
summary (cox.32)
```

Comprimento do tronco + ter casa e/ou carro próprios



```
cox.33 <- coxph(Surv(idademeno, status)~tronco+casacar, data=saudesob, x=T)
summary (cox.33)
```

Comprimento do tronco + escolaridade do pai

```
cox.34 <- coxph(Surv(idademeno, status)~tronco+esc_pai, data=saudesob, x=T)
summary (cox.34)
```

Comprimento do tronco + escolaridade + paridade

```
cox.35 <- coxph(Surv(idademeno, status)~tronco+escolar+paridade, data=saudesob,
x=T)
summary (cox.35)
```

Comprimento do tronco + escolaridade + paridade + fumantes

```
cox.36 <- coxph(Surv(idademeno, status)~tronco+escolar+paridade+fumantes,
data=saudesob, x=T)
summary (cox.36)
```

## **Indicadores de posição sócio economica tardia**

### Variável de interesse: escolaridade

Escolaridade + comprimento do tronco

```
cox.37 <- coxph(Surv(idademeno, status)~escolar+tronco, data=saudesob, x=T)
summary (cox.37)
```

Escolaridade + ter casa e/ou carro próprios

```
cox.38 <- coxph(Surv(idademeno, status)~escolar+casacar, data=saudesob, x=T)
summary (cox.38)
```

Escolaridade + escolaridade do pai

```
cox.39 <- coxph(Surv(idademeno, status)~escolar+esc_pai, data=saudesob, x=T)
summary (cox.39)
```

Escolaridade + comprimento do tronco + paridade

```
cox.40 <- coxph(Surv(idademeno, status)~escolar+tronco+paridade, data=saudesob,
x=T)
summary (cox.40)
```

Escolaridade + comprimento do tronco + paridade + fumantes

```
cox.41 <- coxph(Surv(idademeno, status)~escolar+tronco+paridade+fumantes,
data=saudesob, x=T)
summary (cox.41)
```

=====

## **Análise de resíduos de Shoenfeld (modelos 36 e 41)**

```
residuo1 <- cox.zph(cox.5)
residuo2 <- cox.zph (cox.17)
residuo3 <- cox.zph (cox.24)
residuo4 <- cox.zph (cox.25)
```

```
x11()
par(mfrow=c(3, 2))
plot(residuo1)
abline(h=0, col=2, lty=2)
plot(residuo2)
abline(h=0, col=2, lty=2)
plot(residuo3)
abline(h=0, col=2, lty=2)
plot (residuo4)
abline(h=0, col=2, lty=2)
```

### **Teste de correlação linear**

```
res.cox36.sch<-cox.zph(cox.36)
res.cox36.sch
res.cox41.sch<-cox.zph(cox.41)
res.cox41.sch
```

## Anexo 7

### Artigo 1

Otero UB, Chor DC, Carvalho MS, Faerstein E, Lopes CS. Lack of association between age at menarche and age at menopause: Pró-Saúde Study, Rio de Janeiro, Brazil. *Maturitas* 2010; 67:245-250.



## Lack of association between age at menarche and age at menopause: Pró-Saúde Study, Rio de Janeiro, Brazil

Ubirani Barros Otero<sup>a</sup>, Dóra Chor<sup>b,\*</sup>, Marília Sá Carvalho<sup>b</sup>, Eduardo Faerstein<sup>c</sup>, Cláudia de Souza Lopes<sup>c</sup>, Guilherme Loureiro Werneck<sup>c</sup>

<sup>a</sup> National Cancer Institute, Brazil

<sup>b</sup> Department of Epidemiology, National School of Public Health, Oswaldo Cruz Foundation, Rio de Janeiro, Brazil

<sup>c</sup> Department of Epidemiology, Institute of Social Medicine, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 13 April 2010

Received in revised form 3 July 2010

Accepted 7 July 2010

#### Keywords:

Menarche  
Menopause  
Brazil

### ABSTRACT

**Objective:** To investigate the association between age at menarche and age at menopause among Brazilian women.

**Methods:** This study is based on cross-sectional data obtained in 1999 from technical and administrative employees who were recruited for participation at the Pró-Saúde cohort study in Rio de Janeiro, Brazil. The final study population consisted of 1462 women. Participants completed a self-administered multidimensional questionnaire. In addition to the study exposure (age at menarche) and outcome (age at menopause) variables, the following independent variables were selected: parity; schooling; self-classified race; use of oral contraceptives; smoking; and body mass index (BMI). Median ages at natural menopause and the survival curves were estimated by the Kaplan–Meier method. To estimate the association between age at menarche and age at natural menopause, a Cox semi-parametric model was fitted. Women who were still menstruating, who had undergone surgery for the removal of the uterus or ovaries, or who were in perimenopause were censored.

**Results:** Natural menopause occurred in 205 women. The median and mode for natural menopause were 51.7 and 50 years of age, respectively. In the multivariate analysis, no statistically significant association was observed between age at menarche and age at menopause (HR: 1.01; 95% CI: 0.93–1.11).

**Conclusion:** In the current study, the hypothesis of an association between age at menarche and age at natural menopause was not confirmed. Specific studies on the determinants of age at menopause should be conducted, due to the importance of menopause in the causality of diseases with high case mortality rate.

© 2010 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

Ages at menarche and menopause mark two important moments in women's lives, since the interval between the two demarcate their natural reproductive period [1]. Evidence indicates that the early or late occurrence of these events is associated with increased risk of chronic diseases. Early menopause in particular is associated with all-cause mortality [2–4], increased risk of cardiovascular diseases [5], and osteoporosis [6]. Meanwhile, women that experience late menopause show a higher risk of breast cancer [7,8] and endometrial cancer [9].

Mean age at menopause is approximately 50 years [1,10,11] varying among countries. Reynolds and Obermeyer [12], in a literature review, found ranges between 49.3 and 51.4 as compared to 43.5 and 49.4 years for mean age at menopause in developed

and developing countries, respectively. Biological, nutritional, and socio-environmental factors (e.g., working conditions and diseases) may account for these differences, since they influence ovarian function, the termination of which causes natural menopause [10]. Moreover, some authors attribute part of this difference to methodological aspects of the studies like the exclusion of women in perimenopause, following surgical menopause, or in use of hormone replacement therapy [13,14]. In Brazil, according to data from the first population-based study on the determinants of menopause, conducted in Campinas, São Paulo State, mean age at natural menopause was 51.2 years, similar to that found in developed countries [15]. However, a study on smoking and age at menopause carried on in clinics in São Paulo, mean age at menopause was 48.49 years [16].

Age at natural menopause is determined by the exhaustion of ovarian follicles. Natural depletion of follicles begins at birth and continues into perimenopause, when it accelerates. When the decrease in follicles reaches a critical number, menopause occurs [17]. Thus, age at menarche, parity, duration and length of the

\* Corresponding author. Tel.: +55 21 2586 2624.

E-mail address: [dorachor@fiocruz.br](mailto:dorachor@fiocruz.br) (D. Chor).

menstrual cycle, and use of oral contraceptives have been cited as possible determinants of age at natural menopause, since they can deplete (or spare) the ovarian follicles, anticipating natural menopause due to either the increase in frequency of ovulation (early menarche and regular menstrual cycles) or interruption in ovulation (pregnancies and use of oral contraceptives) [18–21].

Various factors have been associated with early or late menopause. Smoking for example has been consistently related to its anticipation [16,22–25]. Factors contributing to late menopause include use of oral contraceptives [12], woman's age at first childbirth [26], and irregular menstrual cycles [20,27]. Other characteristics show less consistent results such as schooling [14,28,29], body mass index [30,31], short menstrual cycles [14,32], nulliparity [27], and race/color [13].

Particularly, there is no consensus in the literature concerning the effect of age at menarche on age at menopause. Some studies suggest a direct relationship, meaning that the earlier (or later) the menarche, the earlier (or later) the menopause [14,26,33–35]. Others suggest an inverse association [36–38] or even lack of association [32,39–44].

In Brazil, as occurs in developed countries, mean age at menarche has been declining at a rate of 3 months per decade [45,46]. However, there is also an important variation of the age at menarche, which might be associated to a number of factors such as early nutritional deficiencies [1], socioeconomic conditions [47] general health and lifestyle [44] and genetic parameters [48], among others. That context as well as the scarcity of studies in developing countries makes research to elucidate the relationship between age at menarche and age at menopause mandatory. Accordingly, the aim of the current study was to investigate the association between age at menarche and age at menopause among workers who were included in the Pró-Saúde Study, in Rio de Janeiro, Brazil.

## 2. Methods

### 2.1. Study population

This study is based on cross-sectional data obtained from technical and administrative employees working at a university in Rio de Janeiro, who have been accompanied in a cohort study, the Pró-Saúde Study [49]. Baseline took place in two phases (1999 and 2001), and first follow-up occurred in 2006/2007. This article included data from phase 1 (1999), in which all workers were invited to participate. Those on a non-medical leave of absence or temporarily transferred to other institutions at the time of data collection were excluded. From the eligible population of 4428, response rate was 91% ( $N=4030$ ), of whom 2238 were women. In this study, additional eligibility criteria were applied, and women whose age at natural menopause, surgical menopause, or beginning of hormone replacement therapy was not reported (13 women), as well as those that could not provide their age at menarche (30 women) were excluded. The study population also excluded women  $\leq 35$  years of age (680 women) or those that had entered menopause in this age bracket (53 women), due to high probability of disease related menopause [50]. The final study population thus consisted of 1462 women. Human subjects approval was obtained from the University Ethics Committee (Universidade do Estado do Rio de Janeiro). Written informed consent was obtained from all participants.

### 2.2. Measurements

Participants answered a self-completed multidimensional questionnaire, applied in their workplace with the help of a previously trained team. Information on age at menarche was obtained with

the question, "How old were you when you had your first menstrual period?" (in complete years). The same applied for age at menopause: "How old were you when you stopped menstruating?"

A reliability evaluation was performed by way of a test–retest study in a sample of non-tenured employees from the same university ( $N=192$ ). The estimated intraclass correlation coefficients (ICC) for age at menopause and menarche were 0.93 (95% confidence interval [95% CI] 0.90–0.95) and 0.98 (95% CI 0.95–0.99), respectively.

In addition to the main variables of the study (age at menarche and age at menopause), the following independent variables were selected: parity (no children, 1–3 children, 4 or more children); schooling – primary (up to complete primary), secondary (complete secondary), and university (complete university); self-classified race (white, black/brown, indigenous/Asian); use of oral contraceptives (had used, never used); smoking (never smoked, current smoker, former smoker); and body mass index (BMI), based on measured weight and height ( $<25.0 \text{ kg/m}^2$ ;  $\geq 25.0 \text{ kg/m}^2$ ).

Natural menopause was defined, according to the World Health Organization standard, as "the permanent cessation of menstruation, recognized as having occurred after 12 months of amenorrhea, not attributed to hormone use or surgery for the removal of the uterus or ovaries" [10]. Thus, for classification of natural menopause status, the study considered participants that reported spontaneous cessation of menstruation for more than 12 months, except those whose reasons for interruption of menstruation were surgery, use of hormone therapy, or any other cause (pregnancy, radiation, etc). The World Health Organization defines perimenopause as the period immediately prior to and the first year after menopause [10]. For classification of perimenopause, this study considered women that reported having stopped menstruating for less than 6 months or from 6 months to 1 year prior to the data collection.

### 2.3. Statistical analysis

Since the information on age at natural menopause was only available in complete years, the median was estimated by survival analysis, by interpolation. Median ages at natural menopause and the survival curves were estimated by the Kaplan–Meier method, according to categories of selected variables and differences between strata were evaluated by the log-rank test [51].

To estimate the effect of age at menarche on age at natural menopause, a Cox semi-parametric model was used. Censoring occurred at the age of interview when (i) women were still menstruating ( $N=1044$ ); (ii) were in perimenopause ( $N=73$ ). The third situation, women who had undergone surgery for the removal of the uterus or ovaries ( $N=140$ ) were censored at the informed age of surgery. The target event, natural menopause, occurred in 205 women.

In addition to age at menarche, all variables showing a statistically significant association ( $p < 0.20$ ) with age at menopause in the univariate models were included in the final model. The Schoenfeld and Martingale residues from each variable contained in the final model were evaluated, as were the results for the linear correlation test of the variables with time. The analytical procedures were performed with the R software, version 2.7.2.

## 3. Results

The time-to-event – natural menopause – presented a median and mode 51.7 and 50 years of age, respectively (Table 1). The median age at menopause occurred a year before for women

**Table 1**

Median age (in years) at natural menopause according to selected characteristics, Pró-Saúde Study, Rio de Janeiro, Brazil, 1999.

Characteristics	Total N	Natural menopause		Median age at natural menopause (years)	p-Value <sup>a</sup>
		N	%		
Age at menarche					
≤11 years	453	50	11.0	52	0.870
≥12 years	1009	155	15.4	53	
Parity					
No children	270	37	13.7	50	0.003
1–3 children	1018	127	12.5	52	
4 or more children	78	30	38.5	53	
Schooling					
Primary	375	106	28.3	50	0.021
Secondary	455	50	11.0	52	
University	612	43	7.0	52	
Use of oral contraceptives					
Already used	1130	145	12.8	52	0.791
Never used	329	60	18.2	52	
Race/color					
White	713	97	13.6	52	0.675
Black/brown	703	99	14.1	52	
Asian or indigenous	31	7	22.6	53	
Smoking					
Never smoked	718	108	15.0	52	0.027
Current smoker	355	49	13.8	51	
Former smoker	297	33	11.1	53	
BMI (body mass index)					
<25.0 kg/m <sup>2</sup>	638	64	10.0	52	0.641
≥25.0 kg/m <sup>2</sup>	800	138	17.2	52	
Total	1462	205	14.0	52	ND <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Log-rank test.<sup>b</sup> Not available.

with age at menarche ≤11 years, when compared to those with history of menarche at ≥12 years of age (difference not statistically significant,  $p=0.87$ ). There was an increase in the median age at menopause according to the number of children ( $p<0.05$ ). In addition, in women with less schooling (primary), the median was 2 years less than among those with more schooling (secondary or university) ( $p<0.05$ ). Among current smokers, median age at menopause was 1 year less (51 years of age) than for those who had never smoked (52 years of age), and 2 years less (53 years of age) when compared to former smokers ( $p<0.05$ ). No statistically significant associations were observed between use of oral contraceptives, race/color, or BMI and age at menopause.

In the univariate analysis, the association between age at menarche and age at menopause was marginally (HR = 1.02; 95% CI: 0.94–1.10) (Table 2). A significant association was observed between parity and natural menopause, whereby women who had never given birth showed 89% greater risk of reaching menopause earlier than women with 4 or more children. In the same direction, women with primary schooling had a 55% greater risk of reaching menopause earlier than women with a university education. Comparing smokers and women that had never smoked, the risk of natural menopause occurring earlier was 52% greater among the former.

The Kaplan–Meier curves (Fig. 1) showed similar results. There was no significant difference between median age at menopause according to age at menarche, race/color, or use of oral contraceptives. Meanwhile, median age at menopause did vary according to categories of parity, schooling, and smoking.

In the multivariate analysis, no statistically significant association was observed between age at menarche and age at menopause in the different survival analysis models (Table 3). According to the residues analysis and linear correlation test (model 3), the effects of age at menarche, smoking, and schooling on age at menopause were proportional over time and without a systematic pattern, indicating a good fit for the model.

#### 4. Discussion

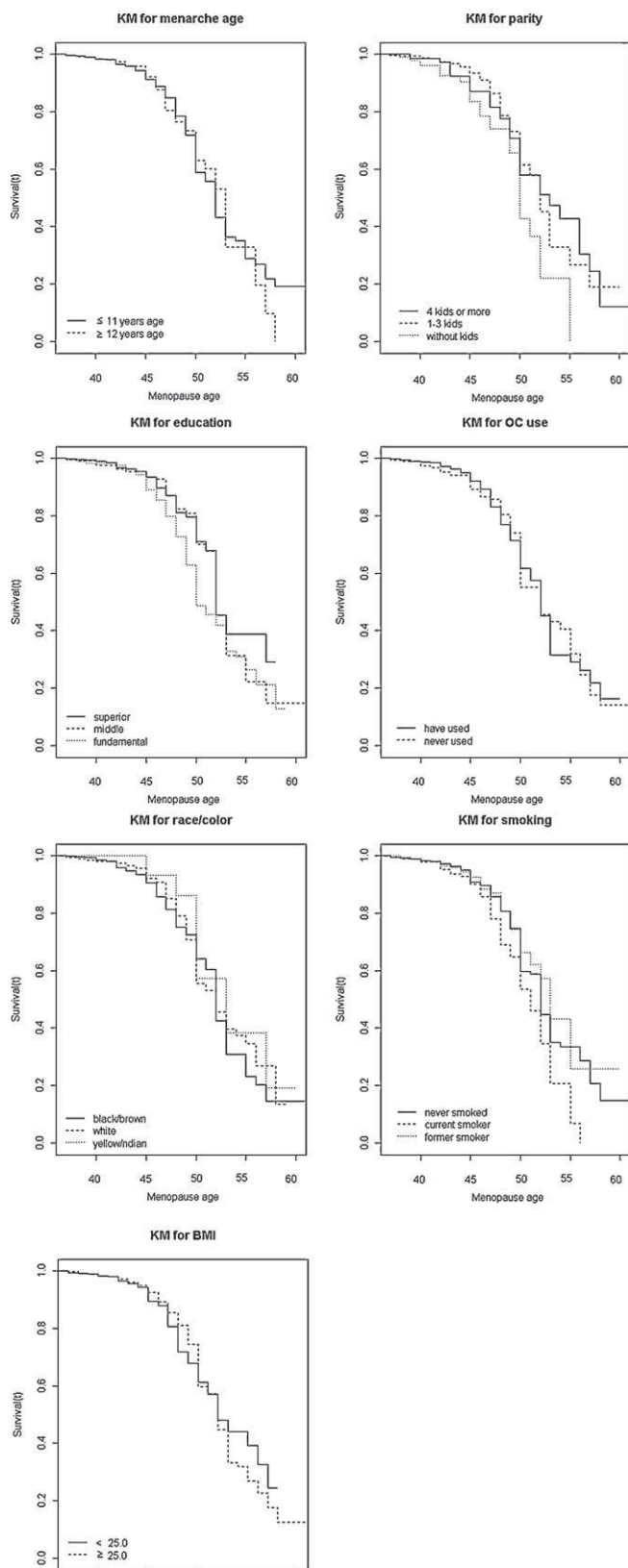
In our study population, consisting of technical and administrative public employees in Rio de Janeiro, the hypothesis of association between age at menarche and age at menopause was not corroborated. Similar results have also been reported in different populations, from the United States [19,52], Lebanon [43], Netherlands [32,39] and Mexico [32]. We also investigated other types of relationship between ages at menarche and menopause – linear effect and non-linear association in a separate model for the age group showing the highest probability of occurrence of

**Table 2**Cox univariate regression of proportional risks for age at natural menopause according to selected variables, Pró-Saúde Study, Rio de Janeiro, Brazil, 1999.<sup>a</sup>

Selected characteristics	Hazards ratio	p-Value <sup>b</sup>
Age at menarche (years)	1.02 (0.94–1.10)	0.649
Parity		
4 or more children	1.00	0.006
1–3 children	1.01 (0.67–1.51)	
No children	1.89 (1.15–3.11)	
Schooling		
University	1.00	0.026
Secondary	1.12 (0.745–1.69)	
Primary	1.55 (1.085–2.22)	
Use of oral contraceptives		
Had used	1.00	0.801
Never used	1.04 (0.77–1.41)	
Race/color		
White	1.00	0.690
Black/brown	0.92 (0.70–1.22)	
Asian or indigenous	0.75 (0.35–1.62)	
Smoking		
Never smoked	1.00	0.033
Current smoker	1.53 (1.08–2.15)	
Former smoker	0.91 (0.61–1.34)	
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0.94 (0.70–1.27)	0.695

<sup>a</sup> Risk of natural menopause occurring earlier.<sup>b</sup> Likelihood ratio test.





**Fig. 1.** Survival curves for menopause age, according to selected variables. Pró-Saúde Study, Rio de Janeiro, Brazil, 1999.

the event (around the median age for natural menopause – 45–55 years) (results not shown) – confirming the absence of statistically significant association.

Median age at natural menopause in this population (51.7 years) was close to the values observed in developed countries: England – 52.1 years [53]; France – 52 years [28]; United States – 51 years [54]; Finland – 51 years [47], and Italy – mean of 51.2 years [27]. Although median age at menopause was lower in women with earlier menarche ( $\leq 11$  versus  $\geq 12$  years), this difference was also not statistically significant.

The biological implications (mechanisms) and clinical implications (consequences) of the three possibilities for associations between age at menopause and age at menarche (lack of association, direct association, or inverse association) are different. Some studies have found a direct association between age at menarche and age at menopause, with early menarche leading to early menopause. This association causes a shift to the left in the entire reproductive period, but without necessarily shortening it. Shifts in mean age at menopause, with or without shortening the fertile period, appear to increase the risk of such diseases as osteoporosis [55].

The inverse association found in other studies – early menarche and late menopause – leads to a lengthening of reproductive life, greater exposure to circulating endogenous hormones, and subsequent increase in the risk of such diseases as endometrial and breast cancer [36].

Since the Pró-Saúde Study does not focus specifically on women's reproductive health, some limitations might have occurred such as the small number of women that reported natural menopause for more than 12 months ( $N = 205$ ), restricting stratified analyses according to different characteristics. In addition, despite the excellent reliability of the information on age at menarche and menopause, memory bias may have occurred due to the retrospective collection of the data. However, there is no reason to believe that any inaccuracies induced by these putative biases were systematic (i.e., reporting of ages that were consistently younger or older than the real ones).

Another limitation relates to the lack of information on duration and regularity of menstrual cycles, which could be important in the association between age at menarche and age at menopause. This is because short menstrual cycles, especially at younger ages, can increase the frequency of ovulation and deplete the ovarian follicles early, leading to early menopause [21]. The results by Weinstein et al. [56], for example, suggest an association ( $p = 0.059$ ) between variable duration of cycles between 35 and 39 years of age and early menopause. In another study, early menarche ( $\leq 11$  years), reporting of short menstrual cycles, and never having been pregnant were associated with early menopause [57]. However, other studies that included information on the duration of menstrual cycles also failed to find an association between ages at menarche and menopause, as did our study [32,43].

The comparison of our findings to those of other studies is not simple, since in most studies age at menarche has been analyzed in an exploratory way along with other variables, as a possible predictor of age at, rather than considering it as the principal exposure [34,39,41,58]. However, in such studies, the results were also inconsistent on the existence of association between age at menarche and age at menopause.

The influence of age at menarche on age at menopause has still not been completely elucidated. Part of the inconsistency in the results can be explained by the data analysis method. The results of studies in which survival analysis was not used [16,32,42,59], and which therefore did not include the contribution of women still at risk of entering natural menopause (censored), present lower mean and median ages than for studies that used survival analysis. This is because in this type of analysis, the time of contribution by

**Table 3**

Cox multivariate regression of proportional risks for age at natural menopause, Pró-Saúde Study, Rio de Janeiro, Brazil, 1999.

Models	Hazards ratio <sup>a</sup> (HR) (95% CI)	p-Value	Adjusted R <sup>2</sup>
Model 1: Age at menarche + parity	1.023 (0.945–1.108)	0.57	0.008
Model 2: Model 1 + schooling	1.009 (0.925–1.101)	0.84	0.012
Model 3: Model 2 + smoking	1.013 (0.926–1.108)	0.78	0.018

<sup>a</sup> Risk of natural menopause occurring earlier.

women that are still menstruating, are currently in perimenopause, or whose menopause was surgical, is taken into consideration until censored. However, the inconsistency is not completely explained by the different analytical strategies, since there is no consensus even among studies that used survival analysis. In the literature, we find both early menarche associated with early menopause [14,57] and lack of association [28].

In the current study, the hypothesis of an association between age at menarche and age at natural menopause was not confirmed. Specific studies on the determinants of age at menopause should be conducted, due to the importance of menopause in the causality of diseases with high case mortality [2].

### Contributors

Dr. Otero chose the methods, analysed the data and edited the manuscript. Dr. Cruz analysed the data and co-wrote the manuscript. Dr. Faerstein analysed the data and co-wrote the manuscript. Dr. Lopes analysed the data and co-wrote the manuscript. Dr. Chor analysed the data and co-wrote the manuscript.

### Competing interest

None.

### Funding

This project has been funded by CNPq 19/2004 - Edital Universal - Eduardo Faerstein - 473746/2004-2.

### References

- [1] Thomas F, Renaud F, Benefice E, Meéus T, Guegan JF. International variability of ages at menarche and menopause patterns and main determinants. *Hum Biol* 2001;73(2):271–90.
- [2] Jacobsen BK, Heuch I, Kvale G. Age at natural menopause and all-cause mortality: a 37-year follow-up of 19,731 Norwegian women. *Am J Epidemiol* 2003;157(10):923–8.
- [3] Snowdon DA, Kane RL, Beeson L, et al. Is early natural menopause a biologic marker of health and aging? *Am J Public Health* 1989;79(6):709–13.
- [4] Jansen SC, Temme EHM, Schouten EG. Lifetime estrogen exposure versus age at menopause as mortality predictor. *Maturitas* 2002;43:105–12.
- [5] Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, van der Schouw YT. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause* 2006;13(2):265–79.
- [6] Gallagher JC. Effect of early menopause on bone mineral density and fractures. *Menopause* 2007;14(3 Pt 2):567–71.
- [7] Gao YT, Shu XO, Dai Q, et al. Association of menstrual and reproductive factors with breast cancer risk: results from the Shanghai Breast Cancer Study. *Int J Cancer* 2000;87:295–300.
- [8] Monnikhof EM, van der Schouw YT, Peeters PH. Early age at menopause and breast cancer: are leaner women more protected? A prospective analysis of the Dutch DOM cohort. *Breast Cancer Res Treat* 1999;55(3):285–91.
- [9] de Graaff J, Stolte LA. Age at menarche and menopause of uterine cancer patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1978;8(4):187–93.
- [10] World Health Organization (WHO). Research on the menopause in the 1990s: report of a WHO Scientific Group. WHO Technical Report Series, No. 866. Geneva: WHO; 1996.
- [11] Morabia A, Costanza MC. World Health Organization collaborative study of neoplasia and steroid contraceptives, international variability in ages at menarche, first livebirth, and menopause. *Am J Epidemiol* 1998;148(12):1195–205.
- [12] Reynolds RF, Obermeyer CM. Correlates of the age at natural menopause in Morocco. *Ann Hum Biol* 2003;30(1):97–108.
- [13] Henderson KDL, Bernstein L, Henderson B, Kolonel L, Pike MC. Predictors of the timing of natural menopause in the multiethnic cohort study. *Am J Epidemiol* 2008;167(11):1287–94.
- [14] Kaczmarek M. The timing of natural menopause in Poland and associated factors. *Maturitas* 2007;57:139–53.
- [15] Pedro AO, Pinto Neto AM, Paiva LHSC, Osis MJ, Hardy E. Idade de ocorrência da menopausa natural em mulheres brasileiras: resultados de um inquérito populacional domiciliar. *Cad Saúde Pública* 2003;19(1):17–25.
- [16] Aldrighi JM, Alecrin IN, Oliveira PR, et al. Tabagismo e antecipação da idade da menopausa. *Rev Assoc Med Bras* 2005;51(1):51–3.
- [17] Ginsburg J. What determines the age at the menopause? *Br Med J* 1991;302(1):1288–9.
- [18] Chang SH, Kim CS, Lee KS, et al. Premenopausal factors influencing premature ovarian failure and early menopause. *Maturitas* 2007;58:19–30.
- [19] Whelan EA, Sandler DP, McConaughy DR, Weinberg CR. Menstrual and reproductive characteristics and age at natural menopause. *Am J Epidemiol* 1990;131(4):625–32.
- [20] Stanford JL, Hartge P, Brinton LA, Hoover RT, Brookmeyer R. Factors influencing the Age at natural menopause. *J Chron Dis* 1987;40(11):995–1002.
- [21] Cramer DW, Xu H, Harlow BL. Family history as a predictor of early menopause. *Fertil Steril* 1995;64:740–5.
- [22] Parente RC, Faerstein E, Celeste RK, Werneck GL. The relationship between smoking and age at menopause: a systematic review. *Maturitas* 2008;61(4):287–98.
- [23] van Asselt KM, Kok HS, van der Schouw YT, et al. Current smoking at menopause rather than duration determines the onset of natural menopause. *Epidemiology* 2004;15(5):634–9.
- [24] Gold EB, Bromberger J, Crawford S, et al. Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. *Am J Epidemiol* 2001;153(9):865–74.
- [25] Hardy R, Kuh D, Wadsworth M. Smoking, body mass index, socioeconomic status and the menopausal transition in a British national cohort. *Int J Epidemiol* 2000;29:845–51.
- [26] Gonzales GF, Villena A, De La Cruz D. Age of natural menopause among women in Lima City, Peru. *Int J Gynaecol Obstet* 1997;57:69–72.
- [27] Parazzini F. Determinants of age at menopause in women attending menopause clinics in Italy. *Maturitas* 2007;56:280–7.
- [28] Cassou B, Mandereau L, Aegerter P, Touranchet A, Derriennic F. Work-related factors associated with age at natural menopause in a generation of French gainfully employed women. *Am J Epidemiol* 2007;166:429–38.
- [29] Canavez FS, Werneck GL, Parente RCM, Celeste RK, Faerstein E. The association between educational level and age at the menopause: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet* 2009.
- [30] Willett W, Stampfer MJ, Bain C, et al. Cigarette smoking, relative weight, and menopause. *Am J Epidemiol* 1983;117(6):651–8.
- [31] Sherman B, Wallace R, Bean J, Schaçaabaugh L. Relation of body weight to menarcheal and menopausal age: implications for breast cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52:488–93.
- [32] Ortega-Caballeros PA, Morán C, Blanco-Muñoz J, Diaz EY, Castañeda-Iñiguez MS, Salmerón J. Reproductive and lifestyle factors associated with early menopause in Mexican women. *Salud Publica Méx* 2006;48(4):300–7.
- [33] Varea C, Bernis C, Montero P, Arias S, Barroso A, Gonzalez B. Secular trend and intrapopulation variation in age at menopause in Spanish women. *J Biosoc Sci* 2000;32(3):383–93.
- [34] Meschia M, Pansini F, Modena AB, et al., on behalf of the ICARUS Study Group. Determinants of age at menopause in Italy: results from a large cross-sectional study. *Maturitas* 2000;34:119–25.
- [35] Chatterjee S, Pipalai C, Mukherjee DP. Variation and interrelationships of menarche, menopause and fertility in a rural population of Southern West Bengal. *J Indian Anthropol Sociol* 1989;24:183–95.
- [36] Nichols HB, Trentham-Dietz A, Hampton JM, et al. From menarche to menopause: trends among US women born from 1912 to 1969. *Am J Epidemiol* 2006;164:1003–11.
- [37] Do KA, Treloar SA, Pandeys N, et al. Predictive factors of age at menopause in a large Australian twin study. *Hum Biol* 1998;70(6):1073–91.
- [38] Frisch RE. Body fat, menarche, fitness and fertility. *Hum Reprod* 1987;2:521–33.
- [39] van Noord PAH, Dubas JS, Dorland M, Boersma H, Velde E. Age at natural menopause in a population-based screening cohort: the role of menarche, fecundity, and lifestyle factors. *Menopause* 1997;68(1):95–102.
- [40] Hedayet NM, Sharaf SA, Aref SR, Tawfik TA, Moubarak II. Correlates of age at natural menopause: a community-based study in Alexandria. *East Mediterr Health J* 1999;5(2):307–19.
- [41] Cooper GS, Baird DD, Darden FR. Measures of menopausal status in relation to demographic, reproductive, and behavioral characteristics in a population-



- based study of women aged 35–49 years. *Am J Epidemiol* 2001;153(12):1159–65.
- [42] Beall CM. Ages at menopause and menarche in a high-altitude Himalayan population. *Ann Hum Biol* 1983;1(4):365–70.
- [43] Reynolds RF, Obermeyer CM. Age at natural menopause in Beirut, Lebanon: the role of reproductive and lifestyle factors. *Ann Hum Biol* 2001;28(1):21–9.
- [44] Parazzini F, Negri E, la Vecchia C. Reproductive and general lifestyle determinants of age at menopause. *Maturitas* 1992;15:141–9.
- [45] Lago MJ, Faerstein E, Lopes CS, Werneck GL. Family socioeconomic background modified secular trends in age at menarche: evidence from Pró-Saúde Study (Rio de Janeiro, Brasil). *Ann Hum Biol* 2003;30(3):347–52.
- [46] Ong KK, Ahmed ML, Dunger DB. Lessons from large population studies on timing and tempo of puberty (secular trends and relation to body size): the European trend. *Mol Cell Endocrinol* 2006;8(12):254–5.
- [47] Luoto R, Kaprio J, Uutela A. Age at natural menopause and sociodemographic status in Finland. *Am J Epidemiol* 1994;139(1):64–76.
- [48] Treloar SA, Do KA, Martin NG. Genetic influences on the age at menopause. *Lancet* 1998;352:1084–5.
- [49] Faerstein E, Chor D, Lopes CS, Werneck GL. The Pro-Saude study: general characteristics and methodological aspects. *Rev Bras Epidemiol* 2005;8(4):454–66.
- [50] Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA. Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas* 2010;65(2):161–6.
- [51] Carvalho MS, Andreozzi VL, Codeço CT, Barbosa MTS, Shimakura SE. *Análise de sobrevivência: teoria e aplicações em Saúde*. Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz; 2005. p. 175–232.
- [52] Palmer JR, Rosenberg L, Wise LA, Horton NJ, Adams-Capbell LL. Onset of natural menopause in African American women. *Am J Public Health* 2003;93(2):299–306.
- [53] Hardy R, Kuh D. Social and environmental conditions across the life course and age at menopause in a British birth cohort study. *Br J Obstet Gynaecol* 2005;112:346–54.
- [54] Kato I, Toniolo P, Akhmedkhanov A, Koenig KL, Shore R, Zeleniuch-Jacquotte A. Prospective study of factors influencing the onset of natural menopause. *J Clin Epidemiol* 1998;51(12):1271–6.
- [55] Sioka C, Fotopoulos A, Georgiou A, Xourgia X, Panadopoulos A, Kalef-Ezra JÁ. Age at menarche, age at menopause and duration of fertility as risk factors for osteoporosis. *Climacteric* 2009;1:1–9.
- [56] Weinstein M, Gorrindo T, Riley A, et al. Timing of menopause and patterns of menstrual bleeding. *Am J Epidemiol* 2003;158:782–91.
- [57] Cramer DW, Xu H. Predicting age at menopause. *Maturitas* 1996;23:319–26.
- [58] Özdemiş O, Çoi M. The age at menopause and associated factors at the health center area in Ankara, Turkey. *Maturitas* 2004;49:211–9.
- [59] Fallahzadeh H. Age at natural menopause in Yazd, Islamic Republic of Iran. *Menopause* 2007;14(5):900–5.