

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Escola de Enfermagem
Programa de Pós-Graduação em Enfermagem

Luana Karla Leite

FATORES ASSOCIADOS À IDADE DA MENOPAUSA NATURAL
NA COORTE ELSA-BRASIL

Belo Horizonte
2022

Luana Karla Leite

**FATORES ASSOCIADOS À IDADE DA MENOPAUSA NATURAL
NA COORTE ELSA-BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Enfermagem, da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do Título de Mestre em Enfermagem.

Orientadora: Profa. Dra. Alexandra Dias
Moreira

Coorientadora: Profa. Dra. Lidyane do
Valle Camelo

Belo Horizonte

2022

L533f Leite, Luana Karla.
Fatores associados à idade da menopausa natural na coorte ELSA-BRASIL [recursos eletrônicos]. / Luana Karla Leite. -- Belo Horizonte: 2022.
77f.: il.
Formato: PDF.
Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Alexandra Dias Moreira.
Coorientador (a): Lidyane do Valle Camelo.
Área de concentração: Enfermagem.
Dissertação (mestrado): Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem.

1. Menopausa. 2. Diabetes Mellitus Tipo 2. 3. Doenças Cardiovasculares. 4. Hipertensão. 5. Menarca. 6. Saúde da Mulher. 7. Dissertação Acadêmica. I. Moreira, Alexandra Dias. II. Camelo, Lidyane do Valle. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Escola de Enfermagem. IV. Título.

NLM: WP 580

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
ESCOLA DE ENFERMAGEM
COLEGIADO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ENFERMAGEM

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

ATA DE NÚMERO 710 (SETECENTOS E DEZ) DA SESSÃO PÚBLICA DE ARGUIÇÃO E DEFESA DA DISSERTAÇÃO APRESENTADA PELA CANDIDATA LUANA KARLA LEITE PARA OBTENÇÃO DO TÍTULO DE MESTRA EM ENFERMAGEM.

Aos 27 (vinte e sete) dias do mês de setembro de dois mil vinte e dois, às 09:00 horas, realizou-se a sessão pública para apresentação e defesa da dissertação "*FATORES ASSOCIADOS À IDADE DA MENOPAUSA NATURAL NA COORTE ELSA-BRASIL*", da aluna *Luana Karla Leite*, candidata ao título de "Mestra em Enfermagem", linha de pesquisa "Epidemiologia, políticas e práticas de saúde das populações". A Comissão Examinadora foi constituída pelas seguintes professoras doutoras: Alexandra Dias Moreira D'Assunção (orientadora), Lidiane do Valle Camelo, Maria da Conceição Chagas de Almeida e Mariana Santos Felisbino Mendes, sob a presidência da primeira. Abrindo a sessão, a Senhora Presidente da Comissão, após dar conhecimento aos presentes do teor das Normas Regulamentares do Trabalho Final, passou a palavra à candidata para apresentação de seu trabalho. Seguiu-se a arguição pelos examinadores com a respectiva defesa da candidata. Logo após, a Comissão se reuniu sem a presença da candidata e do público, para julgamento e expedição do seguinte resultado final:

APROVADA;

REPROVADA.

O resultado final foi comunicado publicamente à candidata pela Senhora Presidente da Comissão. Nada mais havendo a tratar, eu, Andréia Nogueira Delfino, Secretária do Colegiado de Pós-Graduação da Escola de Enfermagem da Universidade Federal de Minas Gerais, lavrei a presente Ata, que depois de lida e aprovada será assinada por mim e pelos membros da Comissão Examinadora. Belo Horizonte, 27 de setembro de 2022.

Profª. Drª. Alexandra Dias Moreira D'Assunção
Orientadora (EE/UFMG)

Profª. Drª. Lidiane do Valle Camelo
(coorientadora FM/UFMG)

Profª. Drª. Maria da Conceição Chagas de Almeida
(Instituto Gonçalo Moniz - FIOCRUZ/Ba)

Profª. Drª Mariana Santos Felisbino Mendes
(EE/UFMG)

Andréia Nogueira Delfino
Secretária do Colegiado de Pós-Graduação

HOMOLOGADO em reunião do CPG
Em 07/11/2022

MODIFICAÇÃO DE DISSERTAÇÃO

Modificações exigidas na Dissertação de Mestrado da Senhora **LUANA KARLA LEITE**.

As modificações foram as seguintes:

- Revisão no texto quanto ao português;
- Na introdução, deixar mais clara a relação entre climatério e menopausa;
- Nos métodos, o texto deve ser mais direto quanto ao uso da Onda 2 da coorte Elsa-Brasil e delineamento do estudo;
- Testar variáveis passíveis de modificação no momento da segunda onda, bem como considerar outras variáveis independentes como a autoavaliação em saúde, situação conjugal e posse de plano de saúde, considerando também a forma hierarquizada de inserção das variáveis no modelo.
- Em resultados, incluir tabela intermediária de análises univariadas;
- Na discussão, incluir e reforçar questões de gênero, mecanismos relacionados à relação entre escolaridade e a idade da menopausa, a longitudinalidade do cuidado e o potencial deste estudo para subsidiar medidas de prevenção da menopausa precoce.

Profª. Drª. Alexandra Dias Moreira D'Assunção

Profª. Drª. Lidiane do Valle Camelo

Profª. Drª. Maria da Conceição Chagas de Almeida

Profª. Drª Mariana Santos Felisbino Mendes



Documento assinado eletronicamente por **Mariana Santos Felisbino Mendes, Professora do Magistério Superior**, em 04/10/2022, às 10:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Alexandra Dias Moreira Dassuncao, Professora do Magistério Superior**, em 04/10/2022, às 12:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Maria da Conceição Chagas de Almeida, Usuário Externo**, em 04/10/2022, às 14:17, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lidiane do Valle Camelo, Professora do Magistério Superior**, em 05/10/2022, às 10:18, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Andreia Nogueira Delfino, Assistente em Administração**, em 05/10/2022, às 10:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 5º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://sei.ufmg.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1805374** e o código CRC **AEBF5602**.

HOMOLOGADO em nome do CPG
em 07/11/2022

AGRADECIMENTOS

A **Deus** e aos **seres de luz**, por iluminarem meu caminho nos momentos mais difíceis desses últimos anos.

A toda **minha família**, em especial às mulheres negras, fortes e bondosas que me criaram. Sem elas não seria possível chegar aqui.

Ao meu esposo **Gilson**, por toda paciência, carinho, incentivo, apoio e companheirismo sempre.

Às minhas orientadoras **Alexandra** e **Lidyane**, pela paciência, sabedoria, ensinamentos e calma.

Aos **meus professores** do mestrado, pelos valiosos conhecimentos compartilhados.

Aos meus amigos da pós-graduação, em especial ao **Thiago** e **Gabriela** pelo apoio, risadas, trocas de experiências e ajudas.

Às minhas amigas **Juliana, Ligiane, Débora, Taisa, Ludmila** e **Nakamura**, vocês tornam meus dias mais leves e alegres nessa caminhada.

A **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)** pelo período de bolsa cedido, proporcionando assim a possibilidade de desenvolvimento do curso e da dissertação.

Muito obrigada!

RESUMO

LEITE, L. K. **Fatores associados à idade da menopausa natural na coorte Elsa-Brasil.** 2022. Dissertação (Mestrado em Saúde e Enfermagem) - Escola de Enfermagem, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2022.

Introdução: No Brasil, a média etária da menopausa está entre 50 a 51,2 anos. Quando precoce, a menopausa se associa ao maior risco para doenças cardiovasculares, *diabetes mellitus* tipo 2 e osteoporose, entre outras doenças. Características sociodemográficas, hábitos de vida e fatores reprodutivos podem interferir na idade da menopausa natural, porém existem poucos estudos sobre essas relações no contexto brasileiro. **Objetivo:** Analisar os fatores associados à idade da menopausa natural em mulheres participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto ELSA – Brasil, na primeira (2008 – 2010) e segunda visita (2012 – 2014). **Metodologia:** Estudo transversal, com dados da primeira (2008-2010) e segunda (2012-2014) visita do Elsa-Brasil. Foram elegíveis para participar deste estudo todas as 3.538 mulheres com relato de menopausa natural durante a 1ª ou 2ª visita ao ELSA. O desfecho do estudo foi a idade da menopausa natural (variável contínua). Variáveis explicativas: características sociodemográficas (idade, renda, escolaridade, raça/cor), reprodutivas (idade da menarca, histórico de gestação-número de partos e abortos, duração do ciclo menstrual, uso de anticoncepcional), hábitos de vida (tabagismo, uso de álcool, consumo diário de frutas e verduras, atividade física), variáveis de saúde (obesidade, diabetes, hipertensão). A associação entre essas variáveis explicativas e o desfecho foi feita por regressão linear múltipla. **Resultados:** A média de idade da menopausa natural foi 49,07 anos. Encontramos que, quanto menor a escolaridade, menor a média da idade da menopausa (Fundamental incompleto *versus* Ensino Superior: β -1.26; IC95%-1.93; -0.59; Fundamental *versus* Ensino Superior: β -1.19; IC95%-1.79; -0.60; Ensino Médio *versus* Ensino Superior: β -0.81; IC95%-1.16; -0.47). Adicionalmente, encontramos menores médias da idade da menopausa entre mulheres que reportaram raça/cor da pele parda (β :-0.43; IC95%-0.80; -0.06) e indígena (β :-1.71; IC95% -3.12; -0.30), quando comparadas às mulheres brancas. As tabagistas também apresentaram menor média de idade da menopausa (β :-0.84; IC95%-1.29; -0.39), em relação às que reportaram nunca ter fumado. Observamos também que mulheres com maior número de gestações apresentaram maior média de idade da menopausa quando comparadas às mulheres com nenhuma gestação (2 gestações β :0.46; IC95% 0.01; 0.93, 3 gestações β :1.01; 0.53;1.50, 4 ou mais β :0.93; IC95% 0.45;1.41 em relação a nenhuma gestação). Por fim, também encontramos que, enquanto mulheres com ciclos menstruais curtos (<25 dias) foram associadas à menor idade da menopausa (β -0.58; IC95% -1.15; -0.02), mulheres com ciclos menstruais longos (>35 dias) foram associadas à maior idade da menopausa (β : 2.24; IC95% 1.43; 3.04), quando comparadas às mulheres com ciclos de 25-35 dias. **Conclusão:** Menor escolaridade, tabagismo, cor da pele parda e indígena e menor ciclo menstrual associaram-se a menores médias de idade da menopausa natural, enquanto o maior ciclo menstrual e o maior número de gestações associaram-se positivamente ao desfecho. Este estudo soma-se a outros estudos nacionais sobre o tema e tem potencial para auxiliar a compressão acerca de fatores relacionados à idade da menopausa e, conseqüentemente, ser fonte de evidências para formulação de políticas mais abrangentes na saúde da mulher, com a intenção de

minimizar os impactos que podem ser gerados na idade da menopausa e, conseqüentemente, nas comorbidades advindas de uma menopausa precoce.

Palavras-chave: Menopausa; Diabetes Mellitus Tipo 2; Doenças cardiovasculares; Hipertensão; Menarca; Saúde da mulher.

ABSTRACT

LEITE, L. K. **Factors associated with age at natural menopause in the Elsa-Brasil cohort.** 2022. Dissertation (Master Degree in Health and Nursing) Federal University of Minas Gerais, Belo Horizonte, 2022.

Introduction: In Brazil, the average age of menopause is between 50 and 51.2 years. When early, menopause is associated with a higher risk for cardiovascular diseases, type 2 diabetes mellitus and osteoporosis, among others. Sociodemographic characteristics, life habits and reproductive factors can interfere with the age of natural menopause, but there are few studies on these relationships in the Brazilian context. **Objective:** To analyze factors associated with age at natural menopause in women participating in the ELSA Adult Health Longitudinal Study – Brazil, at the first (2008 – 2010) and second visit (2012 – 2014). **Methodology:** Cross-sectional study, with data from the first (2008-2010) and second (2012-2014) visit in Elsa-Brasil. A total of 3,538 women were studied, considering the age of natural menopause as outcome. Explanatory variables: sociodemographic characteristics (age, income, education, race/color), reproductive characteristics (age at menarche, history of pregnancy - number of deliveries and abortions, duration of the menstrual cycle, use of contraceptives), life habits (smoking, use alcohol consumption, daily consumption of fruits and vegetables, physical activity), health variables (obesity, diabetes, hypertension, symptoms of depression). The association between these variables and the outcome was analyzed by multiple linear regression. **Results:** The mean age of natural menopause was 49.07 years. The following variables were associated with menopause age: low schooling (High school: β -0.81; 95%CI-1.16;-0.47, Elementary school: β -1.19; 95%CI-1.79;-0.60, Incomplete elementary school: β -1.26;95%CI -1.93, -0.59) in relation to higher education; brown and indigenous skin color in relation to white skin color (β : -0.43; 95%CI-0.80;-0.06 and β :-1.71; 95%CI -3.12;-0.30); smoking (β :-0.84;CI95%-1.29;-0.39) in relation to never having smoked; number of pregnancies (2 pregnancies β :0.46; 95%CI 0.01; 0.93, 3 pregnancies β :1.01; 0.53;1.50, 4 or more β :0.93; 95%CI 0.45;1.41); in relation to no pregnancy; and menstrual cycle <25 days and >35 days (β -0.58; 95%CI -1.15; -0.02, β : 2.24; 95%CI 1.43; 3.04), compared to 25-35 days. **Conclusion:** Lower schooling, smoking, brown and indigenous skin color and shorter menstrual cycle were associated with lower mean age at natural menopause, while longer menstrual cycle and higher number of pregnancies were positively associated with the outcome. This study adds to other national studies on the subject and is able to help in clinical practice when health professionals have access to quality data, in the discussion and formulation of more comprehensive women's health policies that work on associated factors with the intention of minimizing the impacts that can be generated in the age of menopause and consequently in the comorbidities arising from an early menopause.

Keywords: Menopause; Diabetes Mellitus, Type 2; Cardiovascular Diseases; Hypertension; Menarche; Women's Health.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma da população do estudo	33
--	----

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Descrição das variáveis explicativas do estudo	39
---	----

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1 - Médias de idade da menopausa natural segundo dados sociodemográficos, hábitos de vida, fatores reprodutivos e variáveis de saúde das participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). N= 3.538.....42
- Tabela 2 - Resultados de regressão linear univariada entre fatores sociodemográficos, hábitos de vida e fatores reprodutivos e idade da menopausa natural. Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) N= 3.538.....44
- Tabela 3 - Coeficientes β e Intervalos de Confiança 95% obtidos por modelos de regressão linear entre fatores sociodemográficos, hábitos de vida e fatores reprodutivos e idade da menopausa natural. Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) . N= 3.53847

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA	Análise de Variância
AVC	Acidente Vascular Cerebral
CC	Circunferência da Cintura
CEFET-MG	Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais
CO	Contraceptivos Orais
CQ	Circunferência do Quadril
DCNT	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DCV	Doenças Cardiovasculares
DLP	Dislipidemia
DM	Diabetes Mellitus
DM1	Diabetes Mellitus tipo 1
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
ELSA-Brasil	Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto desenvolvida no Brasil
EPIC	<i>European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition</i>
FHA	Amenorreia Hipotalâmica Funcional
FIOCRUZ-RJ	Fundação Oswaldo Cruz
FR	Fatores de risco
FRCV	Fatores de risco cardiovascular
FSH	Hormônio Folículo-Estimulante
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
Hb A1C	Hemoglobina glicada
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HPG	Hipotálamo-Hipófise-Gonadotrofina
HWS	<i>Healthy Women Study</i>
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IMC	Índice de Massa Corpórea
InterLACE	<i>International Collaboration on the Life Course Approach to Reproductive Health and Chronic Disease Events</i>
IOP	Insuficiência Ovariana Primária
IPAQ	Questionário Internacional de Atividade Física

LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
MS	Ministério da Saúde
NHSII	<i>Nurses Health Study II</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PA	Pressão Arterial
PIB	Produto Interno Bruto
PNS	Pesquisa Nacional de Saúde
POAS	<i>Pennsylvania Ovarian Aging Study</i>
SABE	Saúde, Bem-estar e Envelhecimento
SOP	Síndrome do Ovário Policístico
STATA 14.0	<i>Stata Corporation, College Station, Estados Unidos</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
SWAN	<i>Study of Women's Health Across the Nation</i>
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TLGC	<i>Tehran Lipid and Glucose Study</i>
UFBA	Universidade Federal da Bahia
UFES	Universidade Federal do Espírito Santo
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
USP	Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	15
2	OBJETIVOS	20
2.1	Objetivo geral	20
2.2	Objetivos específicos	20
3	HIPÓTESES	21
4	REVISÃO DE LITERATURA	22
4.1	Climatério e menopausa	22
4.2	Fatores sociodemográficos	23
4.3	Estilo de vida	24
4.4	Variáveis de saúde	27
4.5	História reprodutiva	28
5	METODOLOGIA	32
5.1	Tipo de estudo	32
5.2	População de estudo	32
5.3	Coleta de dados do ELSA	34
5.4	Variáveis do estudo	34
5.4.1	<i>Variáveis explicativas</i>	34
5.5	Análise dos dados	40
5.6	Questões éticas	41
6	RESULTADOS	42
7	DISCUSSÃO	48
8	CONCLUSÃO	55
	REFERÊNCIAS	56
	ANEXO 1 – Parecer de Aprovação das Comissões de Ética das instituições envolvidas no estudo	67
	ANEXO 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	73

1 INTRODUÇÃO

A menopausa é um evento fisiológico relacionado ao ciclo natural da vida da mulher, que corresponde ao último ciclo menstrual. Muitas vezes, pode ser confundida com o climatério, processo no qual a menopausa está incluída, e que se caracteriza como uma fase de transição do período reprodutivo para o não reprodutivo, em que ocorrem mudanças corporais, hormonais e psicológicas pertencentes a uma dinâmica fisiológica do envelhecimento corporal (OMS, 1996).

O climatério e a menopausa são marcos na vida da mulher que não devem ser tratados como patológicos, nem centrados no modelo biomédico, para o qual tais períodos consistem na representação única e exclusiva da figura feminina que perde a sua capacidade reprodutora (SAMPAIO *et al.*, 2021). Principalmente, porque a mulher passa uma parte considerável de sua vida no período de pós-menopausa. Em 2030, por exemplo, espera-se que, no mundo, haja cerca de 1,2 bilhões de mulheres com mais de 50 anos. No Brasil, essa estimativa é de 115.139.700, representando 51,2% da população do país (OMS, 1996; Banco Mundial, 1993; IBGE, 2022).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define a menopausa natural como a interrupção permanente do ciclo menstrual após 12 meses consecutivos e sem causas patológicas ou cirúrgicas (WHO, 1999). A idade em que se atinge a menopausa natural pode variar e influenciar a saúde biopsicossocial das mulheres. Isso porque diferentes fatores podem estar associados à idade da menopausa, interferindo na qualidade de vida e no aumento do risco de comorbidades (FERREIRA *et al.*, 2013; OMS, 1999).

A média etária da menopausa nos países em desenvolvimento está entre 47 e 49,3 anos (COLPANI *et al.*, 2018). No Brasil, essa média, demonstrada por alguns estudos, está entre 50 e 51,2 anos (PEDRO *et al.*, 2003; ROMAN LAY *et al.*, 2020). A menopausa antes dos 40 anos é comumente chamada de menopausa prematura, embora a insuficiência ovariana primária (IOP) seja, atualmente, considerada o termo mais apropriado para denotar a perda da função ovariana, pois não especifica falha definitiva (MENDOZA *et al.*, 2015; HOEK *et al.*, 1997). Por sua vez, a menopausa que ocorre entre 40 e 45 anos é denominada menopausa precoce e a que ocorre após 55 anos, menopausa tardia (ANDREA; LAY; OSSEWAARDE *et al.*, 2005). Já na menopausa induzida, de acordo com a OMS, a mulher pode apresentar

uma menopausa provocada artificialmente, por métodos farmacológicos, como os terapêuticos utilizados nos casos de câncer, ou em situações cirúrgicas, como na ooforectomia bilateral e histerectomia (HUANG *et al.*, 2018; SOCIETY, 1999).

A distribuição da idade da menopausa por região geográfica demonstra que a idade natural desse processo pode ser diferente para cada país, envolvendo fatores socioeconômicos, fatores reprodutivos, estilo de vida e etnia (HUANG, 2018). Autores de uma revisão sistemática e metanálise de estudos provenientes de seis continentes demonstraram que a menopausa natural ocorre, em média, aos 48,7 anos. Essa idade foi mais baixa entre os países da África (48,38 anos), América Latina (47,24 anos), Ásia (48,75 anos) e Oriente Médio (47,37 anos), e maior na Europa (50,54 anos), Austrália (51,25 anos) e Estados Unidos (49,11 anos) (SCHOENAKER *et al.*, 2014). Esse mesmo estudo também mostrou que quanto menor o nível de educação e renda, maior a chance de menopausa natural precoce. Tabagismo atual, carência alimentar severa, idade precoce na menarca e idade avançada no primeiro parto também foram associados à idade precoce da menopausa natural (SCHOENAKER *et al.*, 2014).

Outros autores demonstraram que as mulheres obesas são mais propensas a ter uma menopausa tardia comparadas às eutróficas (TAO *et al.*, 2015). Por sua vez, as mulheres com baixo peso (IMC <18,5 kg/m²) têm um risco significativamente maior de menopausa precoce em comparação àquelas com IMC normal (18,5–22,4 kg/m²) (SZEGDA *et al.*, 2017). Os mecanismos relacionados ao baixo peso e a menopausa precoce ainda não são claros. Porém, de acordo com MECZEKALSKIET *et al.* (2014), o baixo peso corporal aumenta o risco de Amenorreia Hipotalâmica Funcional (FHA), que resulta da desregulação do eixo Hipotálamo-Hipófise-Gonadotrofina (HPG), levando à anovulação, ao hipoestrogenismo e ao aumento do risco de infertilidade. Adicionalmente, uma análise transversal mostrou que ter índice de massa corporal mais alto e fumar mais cigarros (com maior duração do tabagismo e início mais precoce do hábito) foram associados a sintomas vasomotores mais frequentes ou graves no climatério (LUJAN-BARROSO *et al.*, 2018; ZHU *et al.*, 2018).

A menopausa precoce está associada à redução do risco de câncer de mama e câncer de ovário. Por outro lado, associa-se a um risco substancialmente maior de doença cardiovascular não-fatal antes dos 60 anos de idade, aterosclerose, acidente vascular cerebral (AVC) e osteoporose (SHEN; STRONG; YU, 2020; ZHOU *et al.*,

2019; ZHU *et al.*, 2019), além de maior risco de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), pior função cognitiva e fratura óssea (AGNOSTIS *et al.*, 2019).

À medida que as mulheres atingem a menopausa, os níveis de estrogênio diminuem e há uma deterioração dos fatores de proteção cardiovascular, com maior chance de aumento do risco de Doença Cardiovascular (DCV), Diabetes e mortalidade (MUKA *et al.*, 2016). O risco cardiovascular também é atribuído à adiposidade central e à intolerância à glicose, quando comparado às mulheres na pré-menopausa (ANAGNOSTIS *et al.*, 2020). Um estudo feito com 124.379 mulheres na pós-menopausa mostrou que a história reprodutiva poderia estar associada ao risco de DM2, pois as mulheres com vida reprodutiva curta (menos de 30 anos) ou longa (maior que 45 anos) estavam mais sujeitas a desenvolver a doença, apresentando um risco 37% maior (30-45 dias) e 23% maior (12-37 dias), respectivamente, quando comparadas com as mulheres de ciclos médios (36-40 dias) (LEBLANC *et al.*, 2017).

O climatério e a idade que a mulher atinge a menopausa tornam-se um assunto de destaque, uma vez que a longevidade das brasileiras vem aumentando ao longo do tempo e que elas são a maioria da população brasileira e as principais usuárias do Sistema Único de Saúde - SUS (BRASIL, 2008). Conhecendo melhor os fatores associados à idade da menopausa natural, as características sociodemográficas, os comportamentos relacionados à saúde e a história reprodutiva de mulheres climatéricas, os gestores do SUS e da saúde suplementar, na elaboração e efetivação de programas e ações de promoção, prevenção e recuperação da saúde, poderão dispor de informações e bases de evidências acerca dos fatores relacionados ao período de climatério, que muitas vezes, não é priorizado nas ações de saúde das mulheres (LUZ e FRUTUOSO, 2021).

De acordo com Matos (2001), refletir sobre a saúde da mulher de forma integralizada e com continuidade é levar à luz a possibilidade de análise crítica das práticas profissionais, da organização dos serviços e das respostas governamentais aos problemas de saúde desse grupo.

A maioria dos estudos disponíveis sobre a idade da menopausa e fatores associados é proveniente de países desenvolvidos, como os europeus, e outros, como Canadá e Estados Unidos (BELLAVIA *et al.*, 2015; ZHU *et al.*, 2018; MISHRA *et al.*, 2019, CHENG *et al.*, 2018). Já na América Latina e no Brasil, observa-se, de forma geral, uma escassez de estudos sobre a idade da menopausa, principalmente

sobre os fatores que, potencialmente, podem influenciar nessa média de idade. Alguns dos estudos brasileiros que investigaram a média etária da menopausa natural ou que analisaram fatores associados a essa idade limitam-se a apenas uma região geográfica do país (BLÜMEL *et al.*, 2006; PEDRO *et al.*, 2003; ROMAN LAY *et al.*, 2020).

O estudo nacional mais recente, feito por Lay *et al.* (2018), traz para discussão científica brasileira a idade da menopausa em mulheres idosas da região de São Paulo e seus fatores associados. Tal estudo contou com uma amostra de 1.415 mulheres e teve como objetivo analisar os fatores relacionados à idade da menopausa natural e sua relação com a mortalidade entre as mulheres do estudo SABE (Saúde, Bem-estar e Envelhecimento), do Município de São Paulo. Trata-se de um estudo com análise do tipo longitudinal. Quando analisados os fatores relacionados à média de idade da menopausa natural, o tabagismo e a baixa escolaridade foram positivamente associados à menopausa precoce. Já as mulheres separadas, viúvas ou divorciadas apresentaram um risco 15% maior de menopausa prematura quando comparadas às casadas.

Não encontramos outros estudos recentes no cenário brasileiro, envolvendo uma grande população, que tenham investigado a associação entre variáveis sociodemográficas, hábitos de vida, variáveis reprodutivas e de saúde, e a idade da menopausa natural. De maneira geral, há poucos dados sobre o tema em populações latino-americanas, público que difere em estilo de vida, acesso ao sistema de saúde e hábitos reprodutivos em comparação à população dos países desenvolvidos e que concentram o maior número desses estudos publicados. (NAMAZI; SADEGHI; MOGHADAM, 2019; SHAPIRO, 2018).

Pode-se considerar que a saúde da mulher climatérica carece de medidas mais efetivas. É nítida a evolução das políticas públicas para as mulheres ao longo dos anos, considerando que, nas décadas de 30, 50 e 70, as ações eram restritas a uma parte da vida feminina que se resumia a gravidez e ao parto, fragmentando o cuidado. Apesar dos ganhos significativos na assistência, nas diretrizes, nos modelos curriculares dos profissionais e das políticas, ainda se consegue perceber uma atenção maior à fase em que a mulher consegue ser produtiva, tanto física quanto economicamente, e com foco em doenças crônicas isoladas (BRASIL, 2016).

Sabe-se que, de acordo com a variação da média etária da menopausa, as mulheres são mais vulneráveis às alterações sistêmicas, ao agravamento das

doenças cardiovasculares, ósseas e mentais. Assim, também merecem atenção e cuidado, a fim de evitar aumento nas taxas de morbimortalidade por essas causas e aumentar a qualidade de vida (PALACIOS *et al.*, 2010; MUKA *et al.*, 2016; CAULEY *et al.*, 2012; VILLA *et al.*, 2016; MOSCONI *et al.*, 2018). Alguns estudos apontam que a menopausa precoce e a prematura podem estar associadas à mortalidade precoce e a uma menopausa tardia com aumento da sobrevida (LAY *et al.*, 2018; SHEN *et al.*, 2020).

Com isso, deve-se buscar atender a essa população, que tende a aumentar cada vez mais, antes mesmo de entrar no climatério. Afinal, os fatores socioeconômicos, de estilo de vida, reprodutivos e de saúde começam a se manifestar no cotidiano de cada uma dessas mulheres ao longo da vida.. Dessa forma, aponta-se para a necessidade de mais pesquisas relacionadas a essa temática, principalmente em grandes populações, em diferentes regiões geográficas e no contexto brasileiro.

O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA – Brasil) se sobressai por apresentar riqueza de informações coletadas para investigar determinantes sociais, comportamentais, reprodutivos e doenças crônicas em uma população de seis capitais brasileiras. Dessa forma, o ELSA–Brasil pode contribuir para enriquecer os dados nacionais a respeito dos determinantes da menopausa natural em mulheres brasileiras, devido à sua alta validade interna, grande número amostral e também por contar com medidas padronizadas e realizadas por profissionais capacitados em todos os centros de pesquisa.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Analisar os fatores associados à idade da menopausa natural em mulheres participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto ELSA – Brasil, na primeira (2008 – 2010) e segunda onda (2012 – 2014) da coorte.

2.2 Objetivos específicos

- a. Descrever a média de idade da menopausa natural em mulheres participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto ELSA - Brasil;
- b. Investigar a associação de variáveis sociodemográficas, estilo de vida, variáveis de saúde e história reprodutiva com a idade da menopausa natural em mulheres participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto ELSA – Brasil.

3 HIPÓTESES

- a. O baixo nível socioeconômico e raças/cores da pele historicamente estigmatizadas (preta, parda e indígena) estão associados a uma menor média de idade da menopausa natural;
- b. O maior número de gestações, maior tempo de uso de anticoncepcional, maior número de abortos e menarca ≥ 12 anos estão associados a uma maior média de idade da menopausa natural;
- c. O Índice de Massa Corporal (IMC), relação cintura quadril e circunferência da cintura com valores considerados acima da normalidade estão associados a uma maior média de idade da menopausa natural;
- d. Ter o diagnóstico de diabetes e hipertensão associa-se a uma menor média de idade da menopausa natural;
- e. Tabagismo, consumo de bebida alcoólica, baixo consumo de frutas e verduras, e sedentarismo estão associados a uma menor média de idade da menopausa natural.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Climatério e menopausa

A OMS define o climatério como um processo fisiológico da vida da mulher e não como uma fase de desenvolvimento de doenças. Caracteriza-se como uma transição entre o período reprodutivo da vida da mulher para o não reprodutivo (FEBRASGO, 2010). As mudanças que ocorrem na fase climatérica podem desencadear alterações na qualidade de vida, autoestima, percepção da imagem, longevidade, interação social e sexualidade (BRASIL, 2008; FERREIRA *et al.*, 2013; CURTA e WEISSHEIMER, 2020).

Por sua vez, a menopausa está incluída no climatério e se caracteriza pela cessação da funcionalidade dos ovários, queda da progesterona, estradiol e inibina, além de modificações funcionais e morfológicas, como sintomas vasomotores e alterações da pele e mucosa, respectivamente (FERREIRA *et al.*, 2013). A menopausa pode resultar em manifestações clínicas nas mulheres a curto, médio e longo prazo. Os sinais e os sintomas dessa fase podem ser divididos em transitórios e não transitórios, indo desde sintomas mais intensos e pontuais a distúrbios metabólicos (BRASIL, 2008).

Como forma de padronizar os conceitos, a OMS (1999) descreveu os termos da seguinte forma: menopausa como a cessação permanente da menstruação, resultante da perda da atividade folicular nos ovários com 12 meses consecutivos de amenorréia, sem causa patológica ou psicológica; peri-menopausa como período antes da menopausa e um ano depois dela; transição menopáusica como período antes da menopausa, caracterizado por ciclos menstruais irregulares; pré-menopausa como período de um ou dois anos antes da menopausa ou toda a fase antes do início da menopausa; pós-menopausa como período após a menopausa. Além disso, classificou quanto ao momento em que ocorre: a menopausa prematura acontece antes dos 40 anos de idade; a menopausa precoce, entre os 40 e 44 anos de idade; a menopausa tardia, após os 55 anos; e a menopausa artificial acontece resultante de tratamento terapêutico ou cirúrgico.

4.2 Fatores sociodemográficos

A média de idade da menopausa é bastante variável em todo o mundo, tendendo a 44,6 até 55 anos (THOMAS *et al.*, 2001). Por exemplo, a média de idade da menopausa é de 54 anos na Europa; de 51,4 na América do Norte; de 48,6 na América Latina; e de 51,1 na Ásia (PALACIOS *et al.*, 2010).

A *International Collaboration on the Life Course Approach to Reproductive Health and Chronic Disease Events* (InterLACE) relatou, recentemente, que a idade média da menopausa natural em 21 estudos de dez países variou de 47 a 53 anos. Observou-se variação entre grupos étnicos, sendo 48 anos para mulheres de origem sul-asiática, 50 anos para as caucasianas que vivem na Austrália e na Europa, e 52 anos para as japonesas. Porém, esse levantamento foi realizado somente com mulheres que viviam em países de alta renda. Portanto, para mulheres que viviam em países de média e baixa renda, necessita-se de investigação mais apurada.

Essa variação na idade encontrada em diferentes regiões do mundo é, provavelmente, resultante de diferenças de estilo de vida, acesso à educação, cultura e prevalência de comorbidades (CHUNG *et al.*, 2021; SHOBEIRI *et al.*, 2013), já que estudos sugerem que mais da metade dos fatores ligados à faixa etária da menopausa são de origem não genéticas (MISHRA *et al.*, 2009). Ressalta-se também que fatores genéticos explicam uma proporção substancial da variabilidade da idade da menopausa natural e a história familiar pode ser um importante preditor dessa idade (CRAMER *et al.*, 1995). A menopausa precoce (≤ 45 anos) em mãe, irmã, tia ou avó foi associada em 6,1 vezes mais chances (OR 6,1 IC 95% 4,0-9,3) de menopausa precoce após ajuste para tabagismo, educação, paridade e índice de massa corporal (MISHRA *et al.*, 2009).

Revisão sistemática e meta-análise realizada com estudos de seis continentes, que tinha como objetivo avaliar a associação entre posição socioeconômica e fatores de estilo de vida com a idade da menopausa natural, encontrou que a idade da menopausa é maior em mulheres com nível de ocupação médio, se comparada às mulheres que têm um nível de ocupação baixo. Além disso, o início da menopausa ocorreu quatro meses mais tarde em mulheres com nível de escolaridade médio em comparação com um nível de escolaridade baixo. Já as mulheres com alto nível educacional tiveram a menopausa oito meses depois das outras mulheres mencionadas (SCHOENAKER *et al.*, 2014). Resultados

semelhantes foram evidenciados por PARK *et al.* (2018), em que mulheres com escolaridade ≤ 9 anos, baixa renda familiar (0,33 anos antes e $P = 0,003$) e que residiam na zona rural (0,92 anos antes e $P = 0,004$), comparadas àquelas com escolaridade > 9 anos e que residiam na área urbana, tinham idade da menopausa natural mais precoce.

Faz-se necessário entender quais os mecanismos envolvidos na fisiologia da menopausa e como os fatores sociodemográficos, de estilo de vida, reprodutivos e as variáveis de saúde geram impacto sobre eles. Os principais fatores relacionados aos ciclos menstruais são os hormônios, o sistema nervoso e o vascular (BARBOSA *et al.*, 2008). Assim, o assunto não se restringe somente à reprodução feminina, devendo englobar também a saúde como um todo, acreditando-se que o estrogênio seja um hormônio protetor para as mulheres, sendo capaz de interferir contra doenças cardiovasculares e mentais (MUKA *et al.*, 2016; CANONICO *et al.*, 2013).

4.3 Estilo de vida

Há dados científicos consistentes evidenciando a relação entre idade da menopausa natural e comportamentos relacionados à saúde, como tabagismo, Índice de Massa Corporal (IMC), atividade física e alimentação (ZAMANIYAN *et al.*, 2020; KIM *et al.*, 2018; WANG *et al.*, 2021).

O tabagismo é o comportamento relacionado à saúde mais frequentemente associado à idade mais precoce na menopausa natural (VAN ASSENLT *et al.*, 2004; PARENTE *et al.*, 2008; BELLAVIA *et al.*, 2015; ZHU *et al.*, 2018; MISHA *et al.*, 2019). Uma meta-análise de 15 estudos mostrou que o tabagismo estava associado a uma idade de quase um ano mais precoce na menopausa natural (SCHOENAKER *et al.*, 2014). Adicionalmente, uma análise conjunta de 17 estudos observacionais de sete países (Austrália, Dinamarca, França, Japão, Suécia, Reino Unido e Estados Unidos) apontou que a maior intensidade, duração, dose cumulativa, idade mais precoce no início do tabagismo e menor tempo desde que parou de fumar foram significativamente associados a um maior risco de menopausa precoce antes dos 45-49 anos, quando comparadas àquelas mulheres que nunca fumaram (ZHU *et al.*, 2018). Embora a relação subjacente entre tabagismo e início precoce da menopausa não esteja bem definida, estudos anteriores levantaram a hipótese do efeito tóxico irreversível do tabagismo na função ovariana (CHENG *et al.*, 2018).

De acordo com Ruan e Mueck (2015), fumar intensamente prejudica os níveis endógenos de estrogênio e Hormônio Folículo-Estimulante (FSH) e pode causar uma diminuição ou inativação do hormônio FSH. Outra hipótese que explica a relação tabagismo e menopausa precoce são os efeitos que podem ser desencadeados pela fumaça do cigarro. Isso porque são produzidos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos que, quando processados, aumentam a taxa de apoptose oocitária, levando a falência ovariana precoce e induzindo a produção de enzimas hepáticas que aumentam o metabolismo, a depuração de esteroides e os níveis séricos de estrogênio, ou seja, têm efeito antiestrogênico (ELSHARBINY *et al.*, 2011; BLANCK *et al.*, 2004; DECHANET *et al.*, 2011; ZHU *et al.*, 2018).

Outro fator que tem demonstrado associação com a idade da menopausa é a dieta. Dunneram e colaboradores (2018) acompanharam 914 mulheres que entraram na menopausa natural. Os autores observaram que as mulheres que tiveram uma alta ingestão de carboidratos, como arroz refinado e macarrão, tiveram uma média de idade da menopausa menor (-1,5 anos por porção/dia), quando comparadas com aquelas que ingeriram alta quantidade de peixes e leguminosas frescas e que tiveram uma associação com um atraso na média de idade da menopausa natural (3,3 anos por porção/dia para peixes oleosos e 0,9 anos porção/dia para leguminosas). Ao associar nutrientes e idade da menopausa natural nesse mesmo estudo, foi encontrada uma idade da menopausa natural mais tardia, em aproximadamente 0,6 anos, com maior ingestão de vitamina B6 por mg (IC 99% 0,1 a 1,2) e zinco em 0,3 anos por mg (IC 99% -0,0 a 0,6) (DUNNERAM *et al.*, 2018).

O impacto potencial da dieta do mediterrâneo foi estudado no *Australian Longitudinal Study on Women's Health*, um estudo prospectivo com 6.040 mulheres com menopausa natural, que foram acompanhadas em intervalos de três anos, ao longo de nove anos. Quando analisada a ingestão de álcool, as mulheres que consumiam álcool semanalmente (HR= 0,89, IC 95% 0,81-0,98) ou menos que semanalmente (HR= 0,90, IC 95% 0,82-0,98) eram mais propensas a ter uma idade da menopausa natural mais tardia (COSTANIAN *et al.*, 2018).

Uma revisão sistemática, composta por 15 artigos, analisou associações entre fatores nutricionais (nutrientes séricos ou dietéticos, grupos de alimentos e/ou padrões alimentares), reserva ovariana e idade da menopausa, concluindo que os achados são inconsistentes, com associações modestas. Apesar de existirem evidências promissoras sobre a influência da nutrição no envelhecimento ovariano,

há um número limitado de estudos, que são muito heterogêneos em seus desenhos, tornando-se, assim, mais complicado achar relações nos fatores nutricionais e idade da menopausa (MOSLEHI *et al.*, 2017).

Quando se discute a relação IMC e idade da menopausa natural, Zhu *et al.* (2018), em uma meta-análise, encontraram associação positiva entre a idade da menopausa e o IMC. Os autores destacaram que a força dessa relação permaneceu após os ajustes para raça/etnia, escolaridade, tabagismo e número de filhos. Quando comparadas às mulheres com peso normal, as com baixo peso tinham mais que o dobro do risco de menopausa precoce; já as mulheres com sobrepeso e obesas foram associadas à menopausa tardia.

As funções complexas do tecido adiposo podem esclarecer sobre a associação entre o IMC e a idade da menopausa, pois um dos papéis desse tecido é ser órgão endócrino capaz de influenciar a homeostase energética e hemodinâmica, além de ter papel importante na resposta inflamatória (ZHU *et al.*, 2018). Quando desempenha seu papel endócrino, ele é capaz de produzir adipocinas, que são peptídeos bioativos, sendo a Leptina o tipo de adipocina mais investigada e que está associada à menopausa precoce, quando esse hormônio está em baixa (SARAC *et al.*, 2011).

Porém, para alguns autores, a menopausa precoce também pode ser resultado de outros fatores, como desnutrição, excesso de exercícios físicos, dieta restritiva para perda de peso e doenças crônicas coexistentes (JUNGARI *et al.*, 2017; YASUI *et al.*, 2012). Ao abordar o tema sobrepeso, obesidade e menopausa tardia, a teoria é de que o aumento da produção periférica de estrona no tecido adiposo em mulheres obesas pode contribuir para o atraso na idade da menopausa, como já investigado em estudos mais antigos e reforçado por atuais (ADAMAPOULOS *et al.*, 1971; SHERMAN *et al.*, 1976; TAO *et al.*, 2015; SILVA *et al.*, 2017).

Outra variável discutida na relação com a idade da menopausa é a atividade física, que ainda precisa ser melhor explorada. Alguns estudos demonstraram associação com uma idade da menopausa natural mais tardia para mulheres ativas (EMAUS *et al.*, 2013; GUD-MUNSDOTTIR *et al.*, 2013; STEPANIAK *et al.*, 2013). Em contrapartida, estudo de Zhao *et al.* (2018), realizado com 107.275 mulheres que foram acompanhadas por 20 anos, revelou que 2.786 delas experimentaram a menopausa natural antes dos 45 anos. Os pesquisadores desse estudo não

encontraram diferença significativa no risco de menopausa precoce entre mulheres que relataram menos de três horas por semana de atividade física e no risco para mulheres que relataram 42 ou mais horas por semana. Ademais, histórico de atividade física na adolescência também não teve relação com o risco de menopausa precoce (ZHAO *et al.*, 2018).

Lujan-Barroso *et al.* (2017) também não encontraram associação entre atividade física e idade da menopausa natural. Ressaltaram, inclusive, que, para as mulheres extremamente ativas, a quantidade de estradiol circulante era reduzida, desencadeando assim ciclos menstruais irregulares ou ausência de menstruação (ENNOUR-IDRISSI, MAUN-SELL, & DIORIO, 2015).

4.4 Variáveis de saúde

Uma coorte de base populacional, com 4.662 mulheres participantes do estudo *Tehran Lipid and Glucose Study* (TLGS), cujo objetivo era determinar a influência das doenças crônicas na idade da menopausa natural, incluiu mulheres de 15 a 50 anos e que ainda não tinham atingido a menopausa. Verificou-se que as mulheres com Diabetes Mellitus (DM), hipertensão arterial, síndrome metabólica, doenças cardiovasculares, doenças renais e distúrbios de tireóide atingiram a menopausa mais cedo quando comparadas com aquelas sem as doenças descritas, sendo que a dislipidemia não teve associação (AMIRI *et al.*, 2021).

Corroborando com esses dados, uma pesquisa do *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC), sobre um estudo de coorte prospectivo multicêntrico, cujo objetivo era investigar as relações entre dieta, estilo de vida, fatores genéticos e a incidência de câncer e outras doenças crônicas, investigou a relação entre diabetes e a idade da menopausa natural. Tal estudo contou com uma amostra de 5.999 mulheres com diagnóstico de Diabetes, sendo que 2.752 tiveram o diagnóstico antes da menopausa. Os autores investigaram se a idade de diagnóstico da DM interferia na idade da menopausa. Os resultados demonstraram que as mulheres com DM antes dos 20 anos tinham maior risco de menopausa mais precoce (10-20 anos: HR = 1,43; IC 95% 1,02-2,01, < 10 anos: HR = 1,59; 95 % CI 1,03-2,43), enquanto as mulheres com DM após os 50 anos eram mais propensas a entrar na menopausa mais tarde (HR = 0,81; 95% CI 0,70-0,95). Além disso, não foram encontradas diferenças significativas na idade da menopausa

para aquelas com diagnóstico de diabetes entre os 20 e 50 anos. (BRAND *et al.*, 2015).

Nesse contexto, destaca-se que os estrogênios são primordiais na proteção contra o desenvolvimento da obesidade e são importantes reguladores de vários processos metabólicos, pois atuam regulando a absorção de glicose e a resistência à insulina, além de influenciar o metabolismo lipídico, o peso corporal, a distribuição do tecido adiposo e o gasto energético. Alguns autores sugerem que a diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) pode ter um efeito prejudicial direto na função ovariana (CHANG, *et al.*, 2005; COLTON, *et al.*, 2003).

Já a associação entre hipertensão e menopausa precoce foi investigada em estudo de Lim e colaboradores (2016), que contou com a participação de mulheres coreanas. Foram selecionadas 13.584 mulheres, divididas em dois grupos: grupo de hipertensão na pré-menopausa e o grupo sem hipertensão diagnosticada na pré-menopausa. O grupo de mulheres diagnosticadas com hipertensão na pré-menopausa foi fortemente associado a uma menopausa precoce.

Sabe-se que o estrogênio é capaz de desencadear efeitos vasculares sistêmicos e locais, interferindo, benéficamente, sobre a regulação de sódio e na pressão arterial. Esses efeitos são mediados pela ligação do estrogênio às células endoteliais vasculares e células musculares lisas, afetando sua função e resultando em diminuição da vasoconstrição e pressão arterial, sendo também capaz de diminuir o colesterol *Low Density Lipoprotein* (LDL) e aumentar o colesterol *High Density Lipoprotein* (HDL).

Tominaga et al (2001), em estudo sobre o papel dos hormônios sexuais e da ingestão de sódio na hipertensão pós-menopausa, demonstraram que mulheres hipertensas na pós-menopausa tinham hormônios sexuais femininos circulantes em menor quantidade quando comparadas àquelas mulheres normotensas com a mesma faixa etária. Tal resultado associa-se com evidências científicas sobre essa temática os quais comprovam que, na pós-menopausa, a queda de estrogênio pode levar a aumentos rápidos da pressão arterial (LIM *et al.*, 2016).

4.5 História reprodutiva

Antes de ocorrer a menopausa, o hormônio estradiol torna-se insuficiente, principalmente devido ao envelhecimento do folículo que leva à falência ovariana e à

apoptose das células da granulosa (WHO, 2021; SANTORO *et al.*, 2005) ou devido a fatores epigenéticos (HEFLER *et al.*, 2005). A idade da menopausa materna, a menarca, o tempo de vida reprodutiva, o uso de anticoncepcionais orais e o ciclo menstrual irregular são fatores que podem contribuir isoladamente ou em combinação para determinar o momento da idade da menopausa (SHADYAB *et al.*, 2017).

Quando se discute a relação entre menarca e idade da menopausa, o *The International Collaboration on the Life Course Approach to Reproductive Health and Chronic Disease Events* (InterLACE), que possui dados de mais 50.000 mil mulheres na pós-menopausa, de nove estudos conduzidos no Reino Unido, Austrália e Japão demonstrou que mulheres com menarca precoce (<11 anos de idade) tinham maior risco de menopausa prematura (RR 1,80 IC 95% 1,53-2,12) e menopausa precoce (RR 1,31 IC 1,19-1,44), quando comparadas àquelas que tiveram menarca aos 13 anos de idade.

Outros dois estudos, *Nurses Health Study II* (NHSII) (n = 108.811) e o *China Kadoorie Biobank* (n = 17.076), mostraram que a menarca precoce foi associada à menopausa prematura e precoce em mulheres americanas e chinesas, respectivamente, apesar da idade da menarca ser diferente nesses estudos (≤ 9 anos vs 12 anos no NHSII e ≤ 12 anos vs 15 anos no estudo do China Biobank) (WANG *et al.*, 2018; MISHRA *et al.*, 2016; InterLACE, 2019; WHITCOMB *et al.*, 2018).

Mishra *et al.* (2017), em estudo sobre menarca precoce, nuliparidade e risco de menopausa prematura e natural, demonstraram que, quando comparadas às mulheres com dois ou mais filhos, as mulheres nulíparas tiveram duas vezes o risco de experimentar menopausa prematura (RR 2,26 IC 1,84-2,77); risco 32% maior e risco de experimentar menopausa precoce (RR 1,32 IC 1,09-1,59) e 13% maior de ter menopausa aos 45-49 anos (RR 1,13 IC 1,03-1,23). Houve uma interação significativa nesse estudo entre a idade da menarca e a paridade associadas à idade do período final menstrual ($P < 0,0001$). A combinação de ter tanto a menarca precoce quanto a ausência de filhos foi associada a um risco 4,64 vezes maior de menopausa prematura (RR 5,64 IC 4,04-7,87) e um risco 116% maior de menopausa precoce (RR 2,16 IC 1,48-3,15), em comparação com o grupo de referência (mulheres com menarca aos 12 anos ou dois ou mais filhos).

Os autores do estudo China Kadoorie Biobank também concluíram que a menor paridade e a idade mais avançada no primeiro parto estavam associadas à menopausa precoce (WANG *et al.*, 2018). E as mulheres com parto anterior tiveram, em média, 1,59 anos a mais na idade da menopausa natural do que as mulheres com parto prévio ($P < 0,001$) (PARK *et al.*, 2018). De acordo com InterLACE (2019), não há uma tendência de diminuição da idade da menopausa, embora a média de paridade nos países desenvolvidos tenha diminuído, progressivamente, ao longo dos anos. Portanto, o potencial papel de confusão da infertilidade ou subfertilidade na associação entre paridade e idade da menopausa deve ser considerado.

Com relação à associação dos ciclos menstruais e a idade da menopausa, o estudo NHS II ($n = 108,811$) elucidou que ciclos menstruais curtos (< 25 dias *versus* 26-31 dias) e ciclos muito regulares (± 3 dias *versus* sempre irregulares/sem períodos), nas idades de 18 a 22 anos, estavam fortemente associados a um maior risco de menopausa precoce (< 45 anos). Também descobriu que as mulheres com ciclos mais curtos e mais regulares tinham níveis mais baixos de hormônios anti-mulleriano na pré-menopausa, que é biomarcador de reserva ovariana e responsável por regular o desenvolvimento e crescimento dos folículos. Os autores deixam claro que o possível papel da Síndrome do Ovário Policístico (SOP) e o uso de contraceptivos orais (CO) podem ter confundido os achados e que essa avaliação deve ser considerada para estudos futuros (WHITCOMB *et al.*, 2018).

Há estudos que discutem a relação anticoncepcionais orais e paridade perpassando pela ação do Hormônio Folículo Estimulante (FSH) (VRIES *et al.*, 2001; RAMPERSAD *et al.*, 2015), em que o uso de contraceptivos hormonais e a multiparidade suprimem os níveis de FSH, suprimindo a ovulação e retardando a menopausa natural. O contrário acontece com as nulíparas, que tendem a ter uma menopausa mais precoce (VRIES *et al.*, 2001; RAMPERSAD *et al.*, 2015; MINTZIORI *et al.*, 2019; LAY *et al.*, 2020). Para Kok *et al.* (2003), há outras duas alternativas com relação à paridade: a primeira é a hipótese de que o envelhecimento ovariano acelerado leva a uma menopausa mais precoce; uma menor paridade está relacionada à menopausa precoce; e a multiparidade relacionada à menopausa tardia. A segunda é a de que, correlacionando duas variáveis dependentes da idade, há chance de viés: as mulheres que entram na menopausa tardiamente possuem mais chance de serem múltíparas.

Estudo de análise genômica com objetivo de identificar a variação de codificação de proteínas comum e de baixa frequência, associada à idade da menopausa natural, evidenciou que polimorfismos de nucleotídeo único, que são uma forma muito comum de variação genética em sequências de DNA (ácido desoxirribonucléico), estão relacionados à menarca, prevendo coletivamente a idade da menopausa natural (DAY *et al.*, 2015; REIS *et al.*, 2016). Ainda assim, novos estudos são necessários para esclarecer a relação causal entre idade da menarca e idade da menopausa, tendo em vista que a idade da menarca pode ser influenciada por múltiplos fatores, entre eles: obesidade e estresse na infância, peso da mãe, nutrição e etnia/raça (MISHA *et al.*, 2017; BARROS *et al.*, 2019; YBITOYE *et al.*, 2017; KARAPANOU e PAPADIMITRIOU, 2010).

5 METODOLOGIA

5.1 Tipo de estudo

Trata-se de um estudo transversal, que utilizou dados da primeira visita de exames e entrevistas do ELSA-Brasil, realizada entre 2008 e 2010, e da segunda visita, realizada entre 2012 e 2014. O ELSA-Brasil é uma coorte multicêntrica nacional desenvolvida com 15.105 servidores públicos de instituições de ensino e pesquisa, as quais estão localizadas em seis capitais brasileiras: São Paulo, Belo Horizonte, Salvador, Porto Alegre, Rio de Janeiro e Vitória (AQUINO *et al.*, 2012; SCHMIDT *et al.*, 2015).

O principal objetivo do ELSA é investigar a incidência e a progressão do Diabetes e das doenças cardiovasculares e seus fatores biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais, psicológicos e sociais relacionados a essas doenças e às suas complicações, buscando compor um modelo causal que contemple suas inter-relações (AQUINO *et al.*, 2012; SCHMIDT *et al.*, 2015).

5.2 População de estudo

Foram considerados elegíveis para participar do ELSA-Brasil os servidores ativos e aposentados, com idade entre 35 a 74 anos, das seguintes instituições de ensino e pesquisa do país: Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais (CEFET-MG), Universidade de São Paulo (USP), Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ-RJ), Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Universidade Federal da Bahia (UFBA) e Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

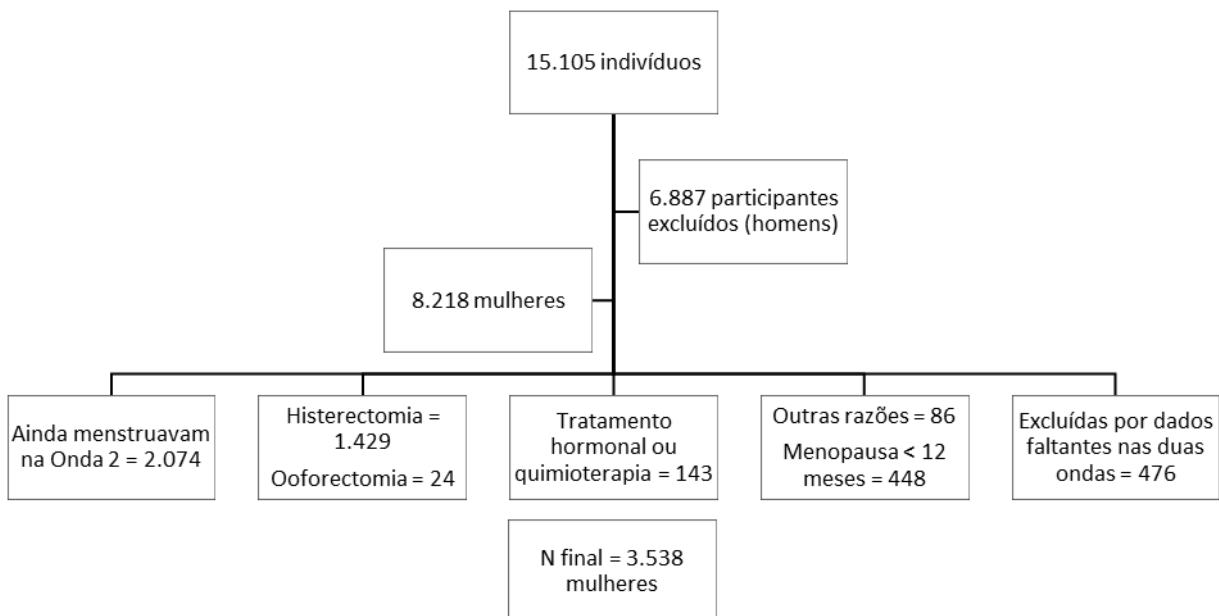
Foram considerados critérios de exclusão para o ELSA: gravidez (ou em período de até quatro meses após o parto), intenção de deixar o emprego na instituição em um futuro próximo, e dificuldade cognitiva ou de comunicação grave que impedisse a realização da entrevista. Caso aposentado, outro critério de exclusão foi residir fora da região metropolitana das sedes do projeto (AQUINO *et al.*, 2013). No final da linha de base do estudo, em 2010, foi alcançado o número total de 15.105 voluntários membros da coorte. Dos 15.105 participantes, 1.091 (7,2%) não compareceram na segunda visita, sendo que, destes, 223 (20,4%)

morreram, totalizando 14.014 participantes na segunda onda de exames entre 2012 e 2014 (93% da coorte).

Foram elegíveis para participar da análise da presente dissertação todas as mulheres com relato de menopausa natural durante a primeira ou segunda visita do ELSA. A menopausa foi definida como amenorreia por pelo menos 12 meses consecutivos (WHO, 1999).

Dessa forma, dos 15.105 participantes do ELSA, foram excluídos: os participantes homens (N=6.887); as mulheres que referiram ainda menstruem na onda 2 (N= 2.074); as mulheres que durante a primeira ou a segunda visita relataram a realização de histerectomia (N=1.429); ooforectomia (N=24); que pararam de menstruar devido a tratamento hormonal ou quimioterapia (N=143); que pararam de menstruar por motivos não-naturais desconhecidos (N=86); e que cessaram a menstruação por menos de um ano (N=448). Foram excluídas também participantes com dados faltantes sobre a idade da menopausa na primeira ou segunda visita (N=476). Dessa forma, a amostra final da presente dissertação totalizou 3.538 mulheres, conforme descrito na figura 1.

Figura 1 – Fluxograma da população do estudo



Fonte: elaborado pela pesquisadora, 2022.

5.3 Coleta de dados do ELSA

A coleta de dados da primeira visita foi realizada entre 2008 e 2010 e da segunda visita, entre 2012 e 2014. Em todas as ondas do estudo, os participantes foram submetidos a entrevistas, medidas, exames e armazenamento de material biológico.

Os profissionais responsáveis pelos exames e entrevistas foram treinados, certificados e recertificados de acordo com o protocolo do estudo. A padronização dos procedimentos foi detalhada nos manuais de operações do ELSA-Brasil e, para garantir a qualidade das entrevistas, as mesmas foram gravadas. Estudos pilotos sempre antecederam o início da coleta de dados da pesquisa (AQUINO *et al.*, 2012; SCHMIDT *et al.*, 2015).

5.4 Variáveis do estudo

Variável resposta: idade da menopausa natural

A variável resposta do estudo foi a idade da menopausa natural, que foi obtida na primeira e na segunda visita do ELSA-Brasil, por meio da seguinte pergunta: “Que idade a Sra. tinha quando sua menstruação parou definitivamente?”. Essa variável foi utilizada de forma contínua para as análises.

5.4.1 Variáveis explicativas

As variáveis explicativas do estudo foram agrupadas em: sociodemográficas, hábitos de vida, fatores reprodutivos e de saúde.

A situação sociodemográfica foi estudada por meio de quatro indicadores: idade, raça/cor da pele autorreferida, escolaridade e renda líquida familiar per capita.

A idade foi agrupada em: 35-44 anos, 45-54 anos, 55-64 anos e 65-74 anos, sendo que a referência para este estudo foi o grupo de 35 a 44 anos.

A raça/cor foi avaliada por meio da pergunta: “O Censo Brasileiro (IBGE) usa os termos ‘preta’, ‘parda’, ‘branca’, ‘amarela’ e ‘indígena’ para classificar a cor ou raça das pessoas. Se o(a) Sr(a) tivesse que responder ao Censo do IBGE hoje, como se classificaria a respeito de sua cor ou raça?”. A categoria branca foi utilizada neste estudo como categoria de referência.

A escolaridade foi determinada com a pergunta: “Para confirmar, qual é seu grau de instrução?”. Tendo como opções de respostas: nunca frequentou a escola, 1º grau incompleto, 1º grau completo, 2º grau incompleto, 2º grau completo, universitário incompleto, universitário completo, especialização de nível Superior (mínimo de 360h), mestrado e doutorado. A variável foi categorizada em: Superior completo, Médio completo, Fundamental completo e Fundamental incompleto, utilizando como referência o Ensino Superior.

A renda *per capita* foi estimada pela informação da renda familiar líquida aproximada do mês anterior à entrevista, e o número de pessoas que dependem dela. Foi avaliada por meio da pergunta: “No mês passado, qual foi aproximadamente sua renda familiar líquida, isto é, a soma de rendimentos, já com descontos, de todas as pessoas que contribuem regularmente para as despesas de sua casa?”. Essa variável foi categorizada em quintis.

Os fatores reprodutivos foram analisados por meio das seguintes variáveis: idade da menarca (em anos), histórico de gestação (sim ou não), número de gestações (em quantidade numérica), tamanho do ciclo menstrual (em dias/meses), uso de anticoncepcional hormonal (sim ou não) e tempo de uso do anticoncepcional hormonal (em anos), e aborto (sim ou não e quantidade).

Em relação à idade da menarca, a pergunta realizada foi: “Que idade a Sra. tinha quando menstruou pela primeira vez?”. Este estudo classificou as respostas em grupos de idade: menor de 12 anos, de 12 a 14 anos e maior que 15 anos (BARROS *et al.*, 2019).

Em relação ao histórico de gestação, foi feita a pergunta: “A Sra. já esteve grávida? Considere todas as gestações, incluindo aquelas que resultaram em filho nascido vivo ou morto, em aborto espontâneo/perda, aborto provocado e gravidez ectópica/nas trompas”. As respostas possíveis foram: não ou sim. Para este estudo, utilizou-se como categoria de referência a resposta ‘não’.

Quanto ao número de gestações, a pergunta foi: “Apenas confirmando o número total de vezes que a Sra. engravidou, foi?”. Variável categorizada em: nunca engravidou, 1 gestação, 2 gestações, 3 gestações e 4 ou mais gestações. A categoria de referência foi: nunca engravidou.

A abordagem quanto aos ciclos menstruais se deu com a pergunta: “De quanto em quanto tempo a Sra. costuma/costumava ficar menstruada?”. As opções de resposta foram: menos de 25 dias, entre 25 e 34 dias, entre 35 e 59 dias, entre

60 dias e 6 meses incompletos, entre 6 meses e 1 ano, mais de 1 ano e tinha ciclos irregulares. As categorias utilizadas para o estudo foram: menor de 25 dias, de 25-34 dias, maior que 35 dias e ciclos irregulares, sendo que a referência para este estudo foi o ciclo de 25 a 34 dias (BRASIL, 2016).

Quanto à abordagem relacionada ao tempo de uso do anticoncepcional, foram feitas duas perguntas: 1) “A Sra. já usou anticoncepcionais hormonais para evitar filhos ou qualquer outro motivo (por exemplo, para tratar acne/espinhas, para regular ou suprimir a menstruação) que não esteja usando atualmente?”. As opções para resposta eram: não, sim, não sei ou não quero responder; 2) “Ao todo, no passado, durante quanto tempo a Sra. usou esse(s) método(s) anticoncepcional (is) hormonal (is)? Se for o caso, exclua os períodos em que interrompeu o uso e não considere o método anticoncepcional atual”. Para essa variável, foi realizada a junção das duas perguntas para análise dos dados, tendo como intenção agregar aquelas mulheres que nunca fizeram uso do medicamento. A categorização foi: nunca usou, uso menor que 03 anos, uso entre 03 anos e 09 anos, uso maior ou igual há 10 anos. Utilizou-se como referência para este estudo as mulheres que nunca usaram anticoncepcional.

Referente ao número de abortos, as perguntas para elaborar as variáveis foram: 1) “A Sra. já esteve grávida? Considere todas as gestações, incluindo aquelas que resultaram em filho nascido vivo ou morto, em aborto espontâneo/perda, aborto provocado e gravidez ectópica/nas trompas”. As opções de respostas eram: não e sim. 2) “Considerando todas as suas gestações, quantas terminaram com aborto?”. As respostas foram categorizadas em: Nenhum, 1 a 3 abortos e mais de 3 abortos. (FONTES DE OLIVEIRA *et al.*, 2020; FONTES DE OLIVEIRA *et al.*, 2021; TULANDI e AL-FOZAN, 2019). A referência para análise foi a resposta ‘nenhum aborto’.

Os hábitos de vida foram analisados por quatro variáveis: tabagismo, uso de álcool, consumo diário de frutas e verduras, e atividade física.

O tabagismo foi mensurado por meio de duas perguntas: “O(a) senhor(a) é ou já foi fumante, ou seja, já fumou pelo menos 100 cigarros (cinco maços de cigarros) ao longo da sua vida?”, e “O(a) senhor(a) fuma cigarros atualmente?”. Os participantes que relataram ter fumado pelo menos 100 cigarros ou cinco maços ao longo da vida e ainda fumavam foram considerados fumantes; os que já não fumavam à época da entrevista foram classificados como ex-fumantes; aqueles que fumaram menos de 100 cigarros durante toda a vida ou que nunca haviam fumado

foram incluídos na categoria 'nunca fumou'. Foi utilizada como referência a categoria 'nunca fumou' (FALEIRO *et al.*, 2017).

Quanto ao uso abusivo de álcool, o seu consumo entre os participantes foi aferido a partir do Questionário de Frequência Alimentar (QFA), semiquantitativo, estruturado com perguntas fechadas. As perguntas incluíram o tipo de bebida alcoólica, a quantidade e o consumo diário, semanal e anual de bebidas (SCHMIDT *et al.*, 2014). No presente estudo, a variável utilizada foi bebedor excessivo, para a qual a referência para mulheres é o consumo maior que 140 gramas de álcool/semana. As respostas foram subdivididas em sim/não, sendo que a resposta utilizada como referência foi 'não'.

O consumo diário de frutas e verduras foi mensurado por meio das perguntas: 1) "Com que frequência o(a) Sr(a) costuma comer verduras e legumes crus, cozidos ou refogados, sem incluir batatas, mandioca/aipim, inhame e cará?"; 2) "Com que frequência o(a) Sr(a) costuma comer FRUTAS, sem incluir sucos de frutas?". As opções de resposta foram: "mais de 3x/dia", "2-3x/dia", "1x/dia", "5-6x/semana", "2-4x/semana", "1x/semana", "1-3x/mês", "nunca/quase nunca". Os participantes foram categorizados de forma binária (não e sim), sendo considerado baixo consumo de frutas e hortaliças o consumo inferior a uma vez ao dia (FALEIRO *et al.*, 2017). A referência de resposta para este estudo foi 'não'.

A Atividade física foi mensurada por meio da dimensão de atividade física no lazer, utilizando o Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), validado em diversos países, incluindo no Brasil (IPAQ, 2005, CRAIG *et al.*, 2003). Foram classificados no grupo de atividade física fraca, os participantes que não realizavam atividade no momento da entrevista ou que não atenderam aos critérios para serem incluídos nas outras categorias. No grupo de atividade física moderada, foram incluídos aqueles que realizavam atividade física de intensidade vigorosa em, pelo menos, três dias da semana, durante 20 minutos/dia, ou em pelo menos cinco dias da semana, durante 30 minutos/dia, com intensidade moderada e/ou caminhada, ou a combinação de caminhada e atividade física moderada ou vigorosa em pelo menos cinco dias da semana (≥ 600 MET-min/semana - < 1500 MET-min/semana).

Já no grupo de atividade física forte, foram incluídos aqueles indivíduos que realizavam atividade física vigorosa em três dias da semana (≥ 1500 MET-min/semana) ou a combinação de caminhada e atividade física moderada ou vigorosa (3000 MET-min/semana) em sete dias da semana (CRAIG *et al.*, 2003;

NUNES *et al.*, 2011). Uma variável foi criada e categorizada em ativos e pouco ativos, seguindo as recomendações da Organização Mundial de Saúde (OMS), que recomenda, pelo menos, 150 minutos por semana de atividade física de intensidade moderada ou mais de 75 minutos, se vigorosa (CRAIG *et al.*, 2003; NUNES *et al.*, 2011; OMS, 2010).

As variáveis correspondentes ao estado de saúde das participantes foram: Índice de Massa Corporal (IMC), circunferência da cintura (CC), circunferência do quadril (CQ), diagnóstico de Diabetes, hipertensão e sintomas de depressão.

As medidas antropométricas incluíram peso, altura, circunferência da cintura e do quadril, e foram colhidas no ELSA de acordo com técnicas consolidadas (LOHAN *et al.*, 1988 e MILL *et al.*, 2013). Foram utilizadas técnicas e equipamentos padronizados para tais medições. O peso corporal foi medido com uma balança eletrônica, com capacidade máxima de 200 kg e o IMC calculado dividindo o peso do participante em quilogramas pelo quadrado da sua altura em metros (kg/m^2). Utilizou-se como critério a classificação da OMS, sendo a adiposidade dividida em normopeso (entre 18,5 e 24,9 kg/m^2), excesso de peso (entre 25,0 a 29,9 kg/m^2) e obesidade (acima de 30 kg/m^2) (OMS, 1998; CRAIG *et al.*, 2003; NUNES *et al.*, 2011, EICKEMBERG *et al.*, 2020). Este estudo utilizou como referência os eutróficos.

A CC foi medida com uma fita inelástica de 150 cm, no ponto médio entre a borda inferior do gradil costal e a crista ilíaca, na linha axilar média, e classificada segundo a *International Diabetes Federation* (IDF) ($\geq 80\text{cm}$ para mulheres e $\geq 90\text{cm}$ para homens) (ALBERTI *et al.*, 2006). A circunferência do quadril foi medida na protusão posterior máxima dos músculos glúteos. A relação cintura-quadril (RCQ) foi calculada como CC (cm), dividida pela circunferência do quadril (cm), considerada androide: $\geq 0,85$ para mulheres (BENSENOR, 2013; OMS, 2008; EICKEMBERG *et al.*, 2020).

A presença de Diabetes foi definida por relato de diagnóstico médico de Diabetes e/ou uso de medicação para Diabetes; e/ou glicemia de jejum maior ou igual a 126 mg/dL; e/ou teste oral de tolerância à glicose 75 g maior ou igual a 200 mg/dL; e/ou Hemoglobina glicada (Hb A1C) maior ou igual a 6,5%. Após 12 horas de jejum, uma amostra de sangue foi coletada por punção venosa logo após a chegada de cada participante à clínica de base. Um teste de tolerância oral à glicose de 2 horas de 75 g foi administrado às participantes sem Diabetes conhecido. A glicose

foi medida pelo método da hexoquinase (*ADVIA Chemistry; Siemens, Deerfield, Illinois*). A hemoglobina glicada foi medida usando cromatografia líquida de alta pressão (*Bio-Rad Laboratories, Hercules, Califórnia*) (*American Diabetes Association, 2009*). Neste estudo, utilizamos a categorização de 'sim' e 'não' como referência.

A Hipertensão arterial foi definida pressão sistólica ≥ 140 mmHg e/ou pressão diastólica ≥ 90 mmHg e/ou uso de medicação anti-hipertensiva (*CHOR et al., 2015*). A medida da pressão arterial foi realizada seguindo as recomendações do Sétimo Relatório do Comitê Nacional de Conjunto e Prevenção, Detecção, Avaliação e Tratamento da Pressão Arterial (*MILL et al., 2013*), sendo a pressão arterial mensurada em uma sala silenciosa, com temperatura ambiente entre 20-24°C, após cinco minutos de descanso, com dispositivo validado (Omrom HEM 705CPINT) (*MILL et al., 2013; O'BRIEN et al., 1996*) e realizadas três aferições com intervalo de um minuto (*BENSENOR et al., 2013*). A pressão arterial (PA) foi estabelecida com base na média das duas últimas medidas, entre as três realizadas. O uso de anti-hipertensivos foi avaliado com base no autorrelato e na verificação de prescrições médicas e caixas de medicamentos trazidas pelos participantes.

As categorias das variáveis de exposição principal e desfechos do estudo encontram-se descritas no quadro 1.

Quadro 1 - Descrição das variáveis explicativas do estudo

Variável	Descrição	Tipo	Unidades/categoria
Escolaridade	Anos de estudo	Categórica	1 – Superior completo 2- Médio completo 3-Fundamental completo 4-Fundamental incompleto
Renda	Renda per capita em quintis	Categórica	- Quintil 1 - Quintil 2 - Quintil 3 - Quintil 4 - Quintil 5
Idade	Idade em anos	Categórica	- 35-44 anos - 45-54 anos - 55-64 anos - 65-74 anos
Raça/cor	Autorreferida	Categórica	- Branca - Parda - Preta - Amarela - Indígena
Tabagismo	Se participante fuma ou já fumou	Categórica	- Não fumante - Ex- fumante - Fumante

Bebedor Excessivo	Consumo \geq 140 g álcool/semana)	Categórica	- Não - Sim
Atividade Física		Categórica	- Não - Sim
Consumo diário de frutas e verduras	Se consome frutas e/ou verduras diariamente	Categórica	- Não - Sim
Idade da menarca	Idade em anos	Categórica	- < 12 anos - 12 a 14 anos - > 15 anos
Histórico de gestação	Se participante já ficou grávida ou não	Categórica	- Não - Sim
Ciclo menstrual	Intervalo entre menstruações em dias, meses e anos	Categórica	- < 25 dias - Entre 25-34 dias - > 35 dias - Ciclos irregulares
Número de gestações	Quantidade de gestações das participantes	Categórica	0 1 2 3 4 ou mais
Tempo de uso do anticoncepcional	Em anos	Categórica	- Nunca usou - < 3 anos - > 3 e \leq 9 anos - \geq 10 anos
Número de abortos	Se participante já teve algum aborto ou não e quantidade	Categórica	- Nenhum - 1-3 - Maior que 3
IMC	peso/altura ²	Categórica	- Eutrófico - Excesso de peso - Obesidade
Relação cintura quadril	Cintura/quadril	Categórica	< 0,8 >0,8
Circunferência da cintura	Em centímetros	Categórica	< 80 cm \geq 80 cm
Diabetes	Presença de Diabetes Mellitus	Categórica	- Não - Sim
Hipertensão	Níveis de pressão arterial	Categórica	- Não - Sim

5.5 Análise dos dados

Inicialmente, foi realizada a descrição das características sociodemográficas, hábitos de vida, fatores reprodutivos e variáveis de saúde das participantes do estudo, por meio de distribuições de frequência e média das variáveis contínuas. Em seguida, foram realizados testes de ANOVA (Análise de Variância) entre as variáveis explicativas e a idade da menopausa. Foram selecionadas as variáveis que

apresentaram nível de significância inferior a 20% nas análises de regressão linear univariada para serem incluídas na análise multivariada.

Nas análises multivariadas, foi utilizado o procedimento de eliminação *backward* e as variáveis retidas, no modelo final, foram as variáveis explicativas que permaneceram associadas à variável resposta com um nível de significância de 5%. Posteriormente, o modelo foi analisado quanto à homocedasticidade e à normalidade dos resíduos.

Os modelos foram ajustados pela idade contínua, com base em pesquisas anteriores (ZAMANIYAN *et al.*, 2020; LAY *et al.*, 2020). Todas as análises foram realizadas no *software* Stata 14.0 (Stata Corporation, College Station, Estados Unidos).

5.6 Questões éticas

O ELSA foi aprovado pelas Comissões de Ética das instituições envolvidas no estudo (ANEXO 1). Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) antes da realização de entrevistas, dos exames e das medidas (ANEXO 2).

6 RESULTADOS

Do total da população deste estudo, 53,77% autodeclararam-se brancas, com maior concentração de idade entre 55 e 64 anos, e metade delas com Ensino Superior. De toda a amostra, 52,12% afirmaram que nunca fumaram, e 61,20% apresentaram idade da menarca entre 12-14 anos e tinham histórico de gestação prévia.

A média de idade da menopausa natural foi de 49,07 anos. Para as mulheres com Ensino Superior, a média de idade da menopausa foi de 49,97 anos; já, para aquelas com Ensino Fundamental incompleto, foi de 49,07 anos. Com relação à raça/cor da pele, as mulheres brancas apresentaram uma média de idade da menopausa de 49,79 anos; amarelas, 49,96 anos; pardas e pretas, 49,02 anos; e, em contrapartida, com uma menor média, estavam as indígenas, com 47,60 anos. As mulheres que nunca fumaram apresentaram maior média de idade da menopausa, com 49,70 anos *versus* 48,48 anos para as fumantes. Quanto aos fatores reprodutivos, mulheres com ciclos menstruais maiores que 35 dias tinham uma média de idade da menopausa maior em comparação àquelas que possuíam ciclos menores de 25 dias (51,03 *versus* 48,40 anos). As demais características da amostra e médias de idade da menopausa, segundo essas variáveis, podem ser visualizadas na tabela 1.

Tabela 1 – Médias de idade da menopausa natural segundo dados sociodemográficos, hábitos de vida, fatores reprodutivos e variáveis de saúde das participantes do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA–Brasil). N= 3.538

Variáveis	N (%) ou Média (DP)	Média idade da menopausa	p-valor
Sociodemográficas			
Escolaridade, N(%)			
Superior	1.831 (51,75)	49,97	0,000
Médio	1.211 (34,23)	48,89	
Fundamental	278 (7,86)	48,94	
Até fundamental incompleto	218 (6,16)	49,07	
Raça/cor, N(%)			
Branca	1.882 (53,77)	49,79	<0,001
Parda	893 (25,51)	49,02	
Preta	558 (15,94)	49,02	
Amarela	126 (3,60)	49,96	
Índigena	41 (1,17)	47,60	
Renda per capita, média (DP)	1989,80 (1686,54)		
Idade, N(%)			
35-44 anos	53 (1,50)	42,69	< 0,001
45-54 anos	1.226 (34,65)	48,53	

55-64 anos	1.659 (46,89)	50,09	
65-74 anos	600 (16,96)	50,26	
Idade, média (DP)	57,36 (6,90)		
Hábitos de vida			
Tabagismo, N(%)			
Nunca fumou	2.021 (57,12)	49,70	0,051
Ex-fumante	1.021 (28,86)	49,48	
Fumante	496 (14,02)	48,48	
Bebedor excessivo, N(%)			
Não	3.405 (96,38)	49,48	0,205
Sim	128 (3,62)	49,00	
Atividade física N(%)			
Não	2.776 (79,41)	49,33	0,563
Sim	720 (20,59)	49,94	
Consumo de frutas e verduras, N(%)			
Não	1.682 (47,61)	49,14	0,754
Sim	1.851 (52,39)	49,76	
Fatores reprodutivos			
Idade da menarca, N(%)			
Menor 12 anos	832 (23,58)	49,24	0,011
12 -14 anos	2.159 (61,20)	49,60	
Maior 15 anos	537 (15,22)	49,27	
Histórico de gestação			
Não	621 (17,55)	49,15	0,302
Sim	2.917 (82,45)	49,53	
Ciclo menstrual, N(%)			
Entre 25-34 dias	2.932 (83,34)	49,54	< 0,001
Menos 25 dias	271 (7,70)	48,40	
Maior 35 dias	127 (3,61)	51,03	
Ciclos irregulares	188 (5,34)	49,12	
Número de gestações, N(%)			
0	621 (17,55)		
1	434 (12,27)	49,15	0,001
2	831 (23,49)	49,02	
3	759 (21,45)	49,25	
4 ou mais	893 (25,24)	49,86	
		49,76	
Tempo uso anticoncepcional, N(%)			
Nunca usou	952 (27,39)		
< 3 anos	902 (25,95)	49,31	0,010
>3 anos ≤ 9 anos	690 (19,85)	49,78	
≥ 10 anos	932 (26,81)	49,55	
		49,34	
Número de abortos, N(%)			
Nenhum	1.630 (46,07)		
1-3	1.102 (31,15)	49,42	
Maior que 3	806 (22,78)	49,63	0,028
		49,33	
Variáveis de saúde			
Índice de Massa Corporal, N(%)			
Eutrófico	1.261 (35,99)		0,725
Excesso de peso	1.311 (37,41)	49,49	
Obesidade	932 (26,60)	49,53	
Obesidade, média (DP)	27,30 (5,04)	49,34	
Relação cintura quadril,			

N(%)	710 (20,07)		
< 0,8 cm	2.827 (79,93)	49,35	0,004
> 0,8 cm	2 (0,81)	49,49	
Relação cintura-quadril, média (DP)			
Circunferência da cintura, N(%)	851 (24,05)		
Menor 80 cm	2.687 (75,95)	49,18	0,825
Maior ou igual 80 cm	0,79 (0,40)	49,55	
Razão colesterol total/HDL, média (DP)			
Diabetes, N(%)	2.923 (82,62)		0,092
Não	615 (17,38)	49,45	
Sim		49,52	
Hipertensão, N(%)	2.132 (60,31)		0,576
Não	1.403 (39,69)	49,33	
Sim		49,67	

Notas: DP: Desvio padrão; N: número amostral da categoria de cada variável. P-valor: testes ANOVA

As variáveis cuja associação com a idade da menopausa natural tiveram nível de significância inferior a 20% foram: escolaridade, idade, raça, renda, tabagismo, consumo de frutas e verduras, atividade física, número de gestações, tempo de uso de anticoncepcional, ciclo menstrual, idade da menarca, hipertensão e circunferência da cintura (Tabela 2).

Tabela 2 – Resultados de regressão linear univariada entre fatores sociodemográficos, hábitos de vida e fatores reprodutivos e idade da menopausa natural. Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil).

N= 3.538

Variáveis	β	IC (95%)
Idade		0.11; 0.15
Escolaridade		
Superior	1	1
Médio	-1.07	-1.41; -0.74
Fundamental	-1.02	-1.61; -0.43
Fundamental incompleto	-0.90	-1.55; -0.24
Renda		
Quartil 1	1	1
Quartil 2	0.25	-0.23; 0.73
Quartil 3	0.52	0.04; 0.99
Quartil 4	1.22	0.76; 1.69
Quartil 5	1.49	1.00; 1.97
Raça/cor		
Branca	1	1
Parda	-0.77	-1.14; -0.40
Preta	-0.77	-1.21; -0.33
Amarela	0.17	-0.66; 1.01
Indígena	-2.18	-3.62; -0.74

Tabagismo		
Nunca fumou	1	1
Ex-fumante	-0.21	-.56; 0.13
Fumante	-1.21	-1.66; -0.75
Atividade Física		
Sim	1	1
Não	0.60	0.22; 0.98
Consumo de Frutas e verduras		
Sim	1	1
Não	0.62	0.31; 0.93
Número de gestações		
Nunca engravidou	1	1
1	-0.13	-0.70; 0.43
2	0.09	-0.38; 0.58
3	0.71	0.21; 1.20
4 ou mais	0.60	0.13; 1.08
Ciclo menstrual		
25-35 dias	1	1
Menos 25 dias	-1.14	-1.71; -0.56
Maior 35 dias	1.48	0.66; 2.31
Ciclos irregulares	-0.42	-1.10; 0.26
Idade da menarca		
Menor 12 anos	1	1
12 -14 anos	0.35	0,01; 0.72
Maior 15 anos	0.03	-0.47; 0.53
Tempo uso anticoncepcional		
Nunca usou	1	1
< 3 anos	0.49	0.04; 0.89
>3 anos ≤ 9 anos	0.24	-0.21; 0.69
≥ 10 anos	0.03	-0.38; 0.45
Circunferência da cintura		
Menor 80 cm	1	1
Maior ou igual 80 cm	0.37	0.01; 0.73
Hipertensão		
Sim	1	1
Não	0.33	0.17; 0.64

Os resultados do modelo multivariado ajustado por idade contínua podem ser visualizados na tabela 3. Quanto mais baixa a escolaridade, menor foi a média etária da menopausa natural. Comparadas às mulheres com Ensino Superior, mulheres com Ensino Médio completo apresentaram uma média de idade da menopausa menor em 0,8 anos; as que tinham Ensino Fundamental completo, uma média menor em 1,19 anos; e as com Ensino Fundamental incompleto, menor em 1,26 anos. Adicionalmente, após ajuste, mulheres que reportaram raça/cor da pele parda e indígena também apresentaram média de idade da menopausa inferior à média de

idade observada nas mulheres brancas. Por sua vez, após esse ajuste, as mulheres que se autodeclararam pretas não tiveram mais associação significativa com a idade da menopausa natural (Tabela 2).

O tabagismo também foi associado a uma média menor em 0,84 anos na idade da menopausa em relação às mulheres que nunca fumaram. O número de gestações teve associação positiva e significativa entre mulheres que gestaram: mulheres que tiveram duas ou mais gestações tiveram uma maior idade da menopausa, quando comparadas àquelas que nunca engravidaram. Observou-se também que, enquanto mulheres com ciclos menores de 25 dias apresentaram média menor em 0,58 anos na idade da menopausa, mulheres com ciclos maiores que 35 dias tiveram uma média maior em 2,24 anos quando comparadas às mulheres com ciclo menstrual entre 25 e 35 dias.

Tabela 3 - Coeficientes β e Intervalos de Confiança 95% obtidos por modelos de regressão linear entre fatores sociodemográficos, hábitos de vida e fatores reprodutivos e idade da menopausa natural. Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) . N= 3.538

Variáveis	Modelo Final (características sociodemográficas + escolaridade + hábitos de vida + fatores reprodutivos + psicossocial) β (IC 95%)
Idade	0.13 (.11 .15)*
Escolaridade	
Superior	1
Médio	-0.81 (-1.16 -.47)**
Fundamental	-1.19 (-1.79 -.60)**
Fundamental incompleto	-1.26 (-1.93 -.59)**
Raça/cor	
Branca	1
Parda	-0.43 (-.80 -.06)*
Preta	-0.30 (-.74 .14)
Amarela	-0.00 (-.80 .81)
Indígena	-1.71 (-3.12 -.30)*
Tabagismo	
Nunca fumou	1
Ex-fumante	-0.24 (-.58 .10)
Fumante	-0.84 (-1.29 -.39)**
Número de gestações	
Nunca engravidou	1
1	0.13 (-.41 .69)
2	0.46 (-.01 .93)
3	1.01 (.53 1.50)**
4 ou mais	0.93 (.45 1.41)**
Ciclo menstrual	
25-35 dias	1
Menos 25 dias	-0.58 (-1.15 -.02)*
Maior 35 dias	2.24 (1.43 3.04)**
Ciclos irregulares	-0.17 (-.83 .49)

IC 95%: Intervalo de Confiança 95%; * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$.
Modelo ajustado por idade contínua.

7 DISCUSSÃO

O presente estudo demonstrou associação entre fatores socioeconômicos, estilo de vida e fatores reprodutivos com a idade da menopausa natural. Demonstrou-se que, menor escolaridade, tabagismo, cor da pele parda e indígena e menor ciclo menstrual associaram-se, independentemente, a menores médias de idade da menopausa natural, enquanto que o maior ciclo menstrual e o maior número de gestações associaram-se, positivamente, a esse desfecho. Esse resultado é compatível com outras pesquisas, revisões sistemáticas da literatura, tanto em estudos de coorte, como em estudos transversais (BLÜMEL *et al.*, 2006; LAY; DUARTE; FILHO, 2019; PEDRO *et al.*, 2003; ROMAN LAY *et al.*, 2020; BELLAVIA *et al.*, 2015; ZHU *et al.*, 2018; MISHA *et al.*, 2019, WANG *et al.*, 2018; InterLACE, 2019; WHITCOMB *et al.*, 2018).

Os achados deste estudo evidenciaram que a média de idade da menopausa natural foi 49,07 anos, semelhante à idade média das mulheres coreanas, com 49,30 anos (PARK *et al.*, 2017), e das chinesas, com média de 48,7 anos, e mediana, de 49,0 anos (WANG *et al.*, 2021). Observou-se que, no presente estudo, a média de idade foi discretamente inferior aos estudos brasileiros realizados anteriormente, nos quais os resultados foram de 51,2 anos (PEDRO *et al.*, 2003) e 50 anos (LAY *et al.*, 2019). Porém, diferentemente desta dissertação, tais estudos nacionais prévios foram realizados com mulheres que residiam exclusivamente no estado de São Paulo. Em estudo sobre a idade da menopausa, realizado em 47 cidades diferentes, de 15 países da América Latina, com uma amostra de 17.150 mulheres, Blümel (2006) evidenciou uma média de idade de 48,6 anos. No entanto, o autor ressaltou que essa média sofreu influência da região do continente e tipos de acesso à saúde que as mulheres podiam ter, sendo 43,8 anos no Paraguai, 50,2 na Colômbia, 51 anos no Canadá (CONSTANTIAN *et al.*, 2017), 52,5 anos no Estados Unidos (GOLD *et al.*, 2013) e 52,1 anos no Japão (YASUI *et al.*, 2012). Destaca-se que a diferença na idade da menopausa entre regiões geográficas é esperada, pois, de acordo com estudos anteriores, os países desenvolvidos apresentam idade média consideravelmente maior em comparação aos países em desenvolvimento (CONSTANTIAN *et al.*, 2017; LAY *et al.*, 2019).

O presente estudo identificou que quanto menor o nível de escolaridade, menor a média de idade da menopausa natural. Esse achado corrobora com outros

achados da literatura científica (WANG *et al.*, 2021; LAY *et al.*, 2019; CANAVEZ 2007; PARK *et al.*, 2017; CONSTANIAN *et al.*, 2018; JUNGARI e CHAUHAN 2017). Como exemplo, tem-se uma metanálise que incluiu 46 estudos de 24 países do mundo, e mostrou que o nível de escolaridade alto reduziu o risco de menopausa natural precoce em 36% (educação alta *versus* baixa RR 0,64; IC 95% 0,26-1,02) (SCHOENAKER *et al.*, 2014).

Ainda se estuda quais mecanismos podem explicar a relação entre escolaridade e idade da menopausa natural. Sabe-se que mulheres com maior escolaridade possuem maior acesso a diferentes bens, além de serviços e características contextuais de vida, trabalho e moradia mais favoráveis. Adicionalmente, sabe-se que a baixa posição socioeconômica, mensurada tanto pela escolaridade, como pela ocupação e renda, é uma importante fonte de estresse social e emocional (KINUGAWA *et al.*, 2000). Maior escolaridade também está associada a um maior nível de conhecimento sobre a menopausa, os sintomas relacionados e o uso de terapias hormonais (WYDERKA *et al.*, 2007; AMARAL *et al.*, 2018). Maiores níveis de escolaridade podem também favorecer a adoção de um estilo de vida mais saudável ao longo de todo o curso de vida e esses hábitos acumulados podem ter um papel primordial na idade da menopausa, como acesso à alimentação, prática de atividade física e fatores reprodutivos (BROMBERGER *et al.*, 1997; HARDY *et al.*, 2000; BRAMBILLA e MCKINLAY, 1989, CANAVEZ, 2007). Além disso, maiores níveis de escolaridade podem favorecer e subsidiar a tomada de decisões informadas sobre sua saúde, gerando uma maior qualidade de vida para as mulheres na menopausa (NAMAZI *et al.*, 2019; AHUJA *et al.*, 2016). Ademais, há evidências de que o acúmulo de exposições à adversidade social durante todo o curso de vida também está associado à idade da menopausa natural. Estudo realizado com 4.056 mulheres, de 60 a 79 anos, selecionadas aleatoriamente em sete cidades da América Latina e Caribe, encontrou que mulheres com seis indicadores de adversidade socioeconômica no curso de vida apresentaram uma idade mediana para menopausa 40% menor em comparação com mulheres sem adversidades (HR, 1,40; IC 95%, 1,10-1,77) (Vélez *et al.* 2010).

Com relação à associação de raça/cor da pele e idade da menopausa, o presente estudo identificou que a maior média da idade da menopausa foi entre mulheres brancas (49,79 anos) e amarelas (49, 96 anos). Por outro lado, menores médias foram encontradas entre indivíduos de raça/cor da pele historicamente

estigmatizadas: indígenas (47,60 anos), pardas e pretas (49,02 anos). Após ajuste por escolaridade, apenas mulheres com raça/cor da pele parda e indígena foram independentemente associadas à menor idade da menopausa quando comparada às mulheres brancas. Um estudo que avaliou a relação raça/cor da pele, diferenças regionais e idade da menopausa nos Estados Unidos também identificou uma pequena diferença na média de idade da menopausa entre mulheres brancas e pretas, sendo que as mulheres pretas relataram menopausa natural 4,8 meses mais cedo que as mulheres brancas ($p < 0,003$). Porém, após ajustes por região, doença cardiovascular e outras variáveis, essa diferença desapareceu (MCKNIGHT *et al.*, 2011).

No *Healthy Women Study* (HWS), realizado em 1983, com 183 mulheres, de 42 a 50 anos, foi encontrado que a idade mediana da menopausa foi mais precoce entre as mulheres afro-americanas (49,3 anos) quando comparadas às mulheres brancas (51,2 anos) (BROMBERGER *et al.*, 1997). No *Pennsylvania Ovarian Aging Study* (POAS), uma coorte de base populacional, realizada de 1996 a 2010, com 401 mulheres, foi encontrado que as mulheres afro-americanas (RR 0,62 IC 0,46-0,84) tiveram uma menopausa mais precoce quando comparadas às mulheres brancas (FREEMAN *et al.*, 2012). Estudo de Gold cols. (2001) encontrou que a raça/etnia japonesa foi significativamente associada à idade tardia na menopausa natural, após ajustes por local, e as mulheres hispânicas tiveram uma menopausa significativamente mais precoce do que as caucasianas (RR 1,16, IC: 1,01, 1,34) quando o local não foi incluído no modelo multivariado.

O *Study of Women's Health Across the Nation* (SWAN), estudo realizado nos Estados Unidos, tinha como objetivo descrever a história natural da menopausa. Para isso, foram recrutadas mulheres de cinco grupos raciais/étnicos (afro-americanas, caucasianas, chinesas, hispânicas e japonesas). Nesse estudo, foi encontrado que mulheres pretas tiveram uma idade mediana 8,5 meses mais cedo na menopausa do que as mulheres brancas (52,17 anos *versus* 52,88 anos, respectivamente) e que, após ajustes por autorrelato de saúde, uso de cigarro, consumo de álcool, nível educacional, emprego, uso anterior de anticoncepcional oral, peso e atividade física, a mediana da idade caiu para 3,1 meses mais cedo para as mulheres pretas (HARLOW *et al.*, 2022).

Em tal estudo, os autores ressaltaram as disparidades de vida e saúde entre as mulheres pretas e brancas dos Estados Unidos e argumentaram que isso se

devia ao racismo estrutural sofrido pelas mulheres negras. Isso porque que essas mulheres possuem um contexto de vida que inclui variáveis capazes de desencadear uma idade da menopausa mais precoce, como: maior número de discriminação, menor nível educacional, tensão financeira elevada, menor probabilidade de serem casadas ou com vínculo empregatício, mais chance de serem tabagistas, serem menos ativas fisicamente e vivenciar mais eventos de vida estressantes. Somando-se a isso, tem-se a carga de saúde ruim, como maior prevalência de obesidade, síndrome metabólica, diabetes, hipertensão e osteoartrite, além de maior incidência e início mais precoce de doença cardiometabólica do que as mulheres brancas.

Adicionalmente, o perfil comportamental também pode interferir nas diferenças de saúde entre as mulheres brancas e negras, sendo que as mulheres negras têm níveis mais baixos de atividade física no lazer, vivem em comunidades com menos espaços verdes e menor tempo livre para se exercitar (HARLOW *et al.*, 2022). Ressalta-se que as mulheres negras participantes desse estudo nasceram e cresceram durante um período em que o racismo foi legalmente sancionado e havia severa segregação na habitação, educação, emprego e saúde para os negros americanos (THOMPSON-MILLER *et al.*, 2014). Diante disso, uma das hipóteses centrais da revisão SWAN é a de que o racismo estrutural, ou 'acesso diferencial aos bens, serviços e oportunidades da sociedade por raça', é um dos principais contribuintes para as disparidades de saúde na coorte.

Pensando no contexto brasileiro, apesar do Brasil não ter tido leis segregacionistas como nos Estados Unidos, ele está longe de ser uma “democracia racial”, uma vez que as práticas e discursos sociais têm sido fortemente permeados pela discriminação racial. Dessa forma, o racismo estrutural também poderia explicar o fato da maior média de idade da menopausa no presente estudo ter sido encontrada em brancos e amarelos e as menores médias terem sido encontradas entre indivíduos de raça/cor da pele historicamente estigmatizadas: pardos, pretos e indígenas. Ressalta-se que o ajuste por escolaridade fez com que a associação entre raça/cor da pele preta e idade da menopausa desaparecesse, indicando que a escolaridade pode ser importante mecanismo para explicar as desigualdades raciais na idade da menopausa.

Com relação à associação entre tabagismo e idade da menopausa, no presente estudo, o tabagismo foi associado a uma menor média de idade da

menopausa natural em comparação às mulheres que nunca fumaram. Esses resultados são convergentes com estudos nacionais e internacionais (BELLAVIA *et al.*, 2015; FLEMING *et al.*, 2008; ZHU *et al.*, 2018; CONSTANIAN *et al.*, 2018). A maior duração do tabagismo demonstra ser um preditor forte de menopausa prematura (ZHU *et al.*, 2018; MISHA *et al.*, 2019).

Indo ao encontro dos resultados desta dissertação, Zhu *et al.* (2018) identificaram que as fumantes atuais tiveram cerca de duas vezes o risco de experimentar menopausa prematura (RR 2,05; IC 95% 1,73-2,44) e menopausa precoce (RR 1,80; IC 1,66–1,95) quando comparadas às não-fumantes. Ressalta-se que, tanto em mulheres tabagistas atuais como nas ex-tabagistas, encontrou-se que maior intensidade, maior duração, maior dose cumulativa, idade precoce de início do tabagismo e menor tempo desde que parou de fumar foram significativamente associados com maior risco de menopausa prematura e precoce. Adicionalmente, as mulheres que pararam de fumar por mais de dez anos apresentaram um risco muito menor, como se nunca tivessem fumado (RR 1,04; IC 0,98-1,10), indicando que o efeito do tabagismo na idade da menopausa pode ser reversível (Zhu *et al.*; 2018).

Dois estudos experimentais que utilizaram animais como modelos mostraram que a exposição à fumaça do tabaco causa perda folicular em todos os estágios do processo de formação, crescimento e maturação dos folículos ovarianos e que existe uma relação de dose-resposta entre a nicotina e o comprometimento do crescimento folicular (DECHANET *et al.*, 2011; LIU *et al.*, 2008). O tabaco aumenta a produção adrenal de andrógenos e este é capaz de reduzir a ação dos estrógenos, só que de forma temporária e reversível, sendo este o fator que pode, de certa forma, explicar o motivo de mulheres ex-fumantes terem menor impacto na idade da menopausa que as fumantes atuais (KHAW *et al.*, 1998).

Uma coorte prospectiva com mulheres suecas constatou que há relação entre a idade da menopausa, tabagismo e mortalidade. As mulheres que entraram na menopausa precocemente, devido ao efeito degradante do tabaco nos níveis de estrogênio, tiveram associação linear com uma sobrevivência menor (BELLAVIA *et al.*, 2016).

O número de gestações e o ciclo menstrual também foram associados à idade da menopausa natural, sendo que quanto maior o número de gestações, maior a idade da menopausa. Ciclos menstruais maiores que 35 dias associaram-se a uma maior idade da menopausa natural, sendo os ciclos menores que 25 dias e os

irregulares associados à menor idade da menopausa. Esses resultados foram compatíveis com outros estudos (MISHRA *et al.*, 2017; LAY *et al.*, 2020). Estudo observacional realizado no Reino Unido, Austrália, Escandinávia e Japão demonstrou que, em comparação com mulheres com dois ou mais filhos, as mulheres nulíparas tiveram mais que o dobro do risco de sofrer de prematuridade na menopausa (RR 2,26, 1,84-2,77), risco 32% maior de experimentar menopausa precoce (RR 1,32, 1,09–1,59) e risco 13% maior de ter menopausa aos 45–49 anos (RR 1,13, 1,03–1,23). Essa relação fornece suporte à hipótese de que, com o aumento do número de gestações, a taxa de depleção de oócitos influencia a idade da menopausa (MISHRA *et al.*, 2017).

Dada a importância dos fatores sociodemográficos, reprodutivos e de estilo de vida na saúde das mulheres e o impacto que pode ser gerado a depender da idade com que essa mulher atinge a menopausa, faz-se necessário que os profissionais de saúde conheçam para além da sintomatologia relacionada ao climatério e menopausa. O estudo de Luz e Frutuoso (2022) aponta para essa fragilidade do sistema e dos profissionais de saúde, apresentando como consequência a invisibilidade das demandas das mulheres que estão no climatério, com ações majoritariamente voltadas para o período reprodutivo e gestacional, doenças crônicas e cânceres de mama e colo do útero. Tais autores ressaltam a necessidade de se pensar em caminhos que nos levem à integralidade do cuidado (LUZ & FRUTUOSO, 2022). Proporcionando as mulheres experiências para além da sexualidade e reprodutividade. Para Mendonça (2004) a identidade da mulher durante a menopausa pode ser fortemente atingida em uma sociedade onde a imagem construída de feminilidade é baseada na beleza, na juventude e na fertilidade.

Portanto, o presente estudo explorou variáveis de forma consistente com as evidências científicas internacionais (ZAMANIYAN *et al.*, 2020; LUJAN-BARROSO *et al.*, 2018; MISHRA *et al.*, 2019) e nacionais (PEDRO *et al.*, 2003; LAY *et al.*, 2019), sendo que a maioria dessas variáveis, como escolaridade, raça/cor da pele, número de gestações e ciclo menstrual, antecedem temporalmente a menopausa, descartando a possibilidade de causalidade reversa, mesmo em um delineamento transversal. Além disso, foi possível avançar em relação a estudos anteriores (PEDRO *et al.*, 2003; BLÜMEL *et al.*, 2006; LAY *et al.*, 2019), pela dimensão da amostra na coorte ELSA - com mulheres procedentes de várias regiões do país e

mulheres mais jovens - e pela riqueza de informações coletadas, as quais foram utilizadas como exposições variadas na associação com a idade da menopausa natural. Ressalta-se, ainda, a validade interna desta pesquisa, seu rigor metodológico e a utilização de medidas padronizadas.

Conhecer essas variáveis proporciona aos profissionais de saúde e gestores a capacidade de traçar estratégias para um cuidado a saúde da mulher de forma mais integral, contínua e com embasamento científico, utilizando de ferramentas para diagnósticos precoces, prevenções e promoção da saúde, desde a saúde na adolescência até a senilidade, com o fortalecimento programas de combate ao tabagismo, alimentação saudável e incentivo à atividade física. Especialmente, no que tange a atenção primária à saúde (APS) e o cuidado longitudinal. De acordo com Starfield (2002) e Kessler *et al.* (2016), a longitudinalidade do cuidado é um dos pontos mais fortes da atenção primária, capaz de desenvolver com os usuários uma relação de vínculo e confiança, reduzindo custos para atenção terciária e colhendo melhores respostas frente ao auto cuidado com relação aos usuários. E é na APS onde são desenvolvidos grandes programas que envolvem variáveis importantes deste estudo que estão associadas a idade precoce ou tardia da menopausa, capazes de interferir na qualidade de vida das mulheres.

Algumas limitações devem ser consideradas neste estudo. As participantes deste estudo são servidoras públicas de instituições de ensino e pesquisa no Brasil e, portanto, possuem renda e escolaridade média superior à da população brasileira. Sabendo que o baixo nível socioeconômico está associado com a idade média da menopausa, é possível que a média da idade da menopausa neste estudo seja superior à média encontrada na população brasileira como um todo. Além disso, é possível que a associação entre escolaridade e idade da menopausa esteja subestimada, devido a uma menor heterogeneidade desse indicador na população do ELSA quando comparada com a população brasileira de uma forma geral.

8 CONCLUSÃO

Menor escolaridade, tabagismo, cor da pele parda e indígena e menor ciclo menstrual associaram-se a menores médias de idade da menopausa natural; enquanto o maior ciclo menstrual e o maior número de gestações associaram-se, positivamente, ao desfecho. Esse conhecimento é importante para orientar a realização de políticas públicas, com o intuito de prevenir a menopausa precoce.

Estudos nacionais adicionais são necessários para discutir possíveis associações entre a idade da menopausa natural e fatores como IMC, doenças mentais, cardiovasculares, diabetes e hipertensão, que não tiveram associação neste estudo e são recorrentes na literatura, além de serem fatores com grande grau de influência na saúde e qualidade de vida das mulheres.

Este estudo soma-se a outros nacionais sobre o tema e tem potencial para contribuir para a prática clínica, ao possibilitar o acesso pelos profissionais de saúde a dados de qualidade. Além disso, subsidiar a discussão e formulação de ações mais abrangentes à saúde da mulher, com a intenção de minimizar os impactos que podem ser gerados na idade da menopausa e, conseqüentemente, nas comorbidades advindas de uma menopausa precoce.

Os presentes achados são úteis para as mulheres, sociedade acadêmica, profissionais de saúde e entidades governamentais, para que todos possam se adaptar a essa fase da vida, bem como melhorar a qualidade de vida dessas mulheres. Ter informações corretas sobre a menopausa pode auxiliar as mulheres a fazerem melhores escolhas, que perpassam o estilo de vida adotado por cada uma, tratamentos de sintomas da menopausa e possíveis comorbidades que possam surgir. Além disso, podem subsidiar gestores dos serviços de saúde para a discussão de políticas públicas, com vistas a fornecer uma assistência integral e de qualidade para as mulheres.

REFERÊNCIAS

- A.C. Rampersad, Y. Wang, E.R. Smith, X. Xu, Menopause and ovarian cancer risk: mechanisms and experimental support, *Am. J. Clin. Exp. Obstet. Gynecol*, 2015.
- AQUINO EML, BARRETO SM, BENSENOR IM, CARVALHO MS, CHOR D, DUNCAN BB, *ET AL*. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *Am J Epidemiol*. 2012 Feb 15;175(4):315–24.
- ADAMOPOULOS DA, LORAINE JA, DOVE GA. Estudos endocrinológicos em mulheres que se aproximam da menopausa. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1971;78:62-79.
- AHUJA M. Age of menopause and determinants of menopause age: a PAN India survey by IMS. *J Midlife Health*. 2016;7(3):126–131. doi:10.4103/0976-7800.191012.
- ALBERTI SG, ZIMMET P, SHAW J, GRUNDY SM. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. *Int Diabetes Fed*, 2006; 1:24.
- ALBUQUERQUE MV de; VIANA AL d'Ávila; LIMA LD de; FERREIRA MP, Fusaro ER, Iozzi FL. Desigualdades regionais na saúde: mudanças observadas no Brasil de 2000 a 2016. *Ciênc saúde coletiva*. 2017;22(4):1055–64. <https://doi.org/10.1590/1413-81232017224.26862016>.
- AMERICAN DIABETES. **Association**: Standards of medical care in Diabetes: 2014. *Diabetes Care* 2014, 37(Suppl 1): S14–S80.
- ANSARI H, RAKHSHANI F, VAHEDI M, MOSTAFAPOUR FK. Evaluation of socio-economic factors related to the natural menopause age in Zahedan, Southeastern Iran. *Maturitas*. 2009; 63: S67. doi:10.1016/S0378-5122(09)70261-0.
- B.W. Whitcomb, A. Purdue-Smithe, S.E. Hankinson, J.E. Manson, B.A. Rosner, E.R. Association of oral contraceptives and tubal ligation with risk of early natural menopause. *Hum Reprod*. 2021; 18: 36 (7) 1989-1988. doi: 10.1093/humrep/deab054.
- BARATA, RB. Como e por que as desigualdades sociais fazem mal à saúde [online]. Rio de Janeiro: Editora FIOCRUZ, 2009. **Temas em Saúde collection**. 120 p. ISBN 978-85-7541-391-3. Available from SciELO Books <http://books.scielo.org>.
- BARRETO, Mauricio Lima. Desigualdades em Saúde: uma perspectiva global. DOI: 10.1590/1413-81232017227.02742017. *Ciência & Saúde Coletiva*, 22(7):2097-2108, 2017.
- BELLAVIA, Andrea; WOLK, Alicja; ORSINI, Nicola. Differences in age at death according to smoking and age at menopause. Menopause: **The Journal of The North American Menopause Society**. Vol. 23, No. 1, pp. 108-110, 2015.

BENSENOR IM, GRIEP RH, PINTO KA, FARIA CP DE, FELISBINO-MENDES M, CAETANO EI, *ET AL.* Rotinas de organizacao de exames e entrevistas no centro de investigacao ELSA-Brasil. **Rev Saúde Pública.** 2013; 47: 37–47. doi: 10.1590/S0034-8910.2013047003780.

BENSENOR, Isabela M. Rotinas de organização de exames e entrevistas no centro de investigação ELSA-Brasil. **Rev Saúde Pública**, 2013;47(Supl 2):37-47.

BERTONE-JOHNSON. Menstrual cycle characteristics in adolescence and early adulthood are associated with risk of early natural menopause, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2018.

BIELAK LF, PEYSAR PA, SMITH JA, ZHAO W, RUIZ-NARVAEZ E, KARDIA SLR, HARLOW SD. Multivariate, region-based genetic analyses of facets of reproductive aging in White and Black women. **Molecular Genetics & Genomic Medicine.** 2022; 10 (4): 1-14.

BIŃKOWSKA M, PIETRZAK B, DĘBSKI R. Hormonalna terapia zastępcza w grupie kobiet polskich w wieku 45–54 lat. Wiedza, opinie, stosowanie. **Menopause Rev** 2005; 2: 19-27.

BLANCK HM, MARCUS M, TOLBERT PE, SCHUCH C, RUBIN C, HENDERSON AK, *et al.* Time to menopause in relation to PBBs, PCBs, and smoking. **Maturitas.** 2004; 49(2):97–106. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2003.10.011> PMID: 15474753.

BRAND, J.S, SCHOUW YTV, ONLAND-MORET NC, SHARP SJ, ONG KK, KHAW KT *et al.* Age at Menopause, Reproductive Life Span, and Type 2 Diabetes Risk. **Diabetes Care.** 2013; 36: 1012-1019.

BRAND, J.S; ONLAND-MORET, N.C; EIJKEMANS, M.J.C. *et. al.* Diabetes and onset of natural menopause: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. **Hum Reprod.** 2015; 30(6): 1491–1498.

BRASIL. Estatísticas de Gênero. Indicadores sociais das mulheres no Brasil. 2019. [cited 2022 Jun 15]. Available from: https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv101551_informativo.pdf.

BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **PNAD Contínua 2016:** 51% da população com 25 anos ou mais do Brasil possuíam no máximo o ensino fundamental completo. 2017. [cited 2022 Jun 18]. Available from: [https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/18992-pnad-continua-2016-51-da-populacaocom-25-anos-ou-mais-do-brasil-possuiam-no-maximo-o-ensino-fundamenta l-completo](https://agenciadenoticias.ibge.gov.br/agencia-sala-de-imprensa/2013-agencia-de-noticias/releases/18992-pnad-continua-2016-51-da-populacaocom-25-anos-ou-mais-do-brasil-possuiam-no-maximo-o-ensino-fundamenta-l-completo).

BRASIL. **Ministério da Saúde.** Protocolos da atenção básica: saúde das mulheres. Brasília: Ministério da Saúde; 2016.

BROMBERGER JT, MATTHEWS KA, KULLER LH, WING RR, MEILAHN EM, PLANTINGA P. Prospective Study of the Determinants of Age at Menopause. **American Journal of Epidemiology**. 1997 145 (2): 124-133.

BRUSCHINI MCA. Trabalho e gênero no Brasil nos últimos dez anos. **Cad Pesqui**. 2007;37(132):537–72. <https://doi.org/10.1590/S0100-15742007000300003>.

CANAVEZ, Felipe Simões. Associação entre o nível de escolaridade e a idade da menopausa: uma revisão sistemática / The association between educational level and age at menopause: a systematic review. Rio de Janeiro; s.n; 2007. 69 p.

CANONICO, Marianne; GENEVIE`VE Plu-bureau; MARY JO O’SULLIVAN; MARCIA L. STEFANICK; BARBARA COCHRANE; PIERRE-YVES SCARABIN; JOANN E. MANSON; DECHANET C, ANAHORY T, MATHIEU Daude JC, QUANTIN X, REYFTMANN L, HAMAMAH S, *et al*. The North American Menopause Society Age at menopause, reproductive history, and venous thromboembolism risk among postmenopausal women: the Women’s Health Initiative hormone therapy clinical trials Menopause: **The Journal of The North American Menopause Society**. Vol. 21, No. 3, pp. 214/220. DOI: 10.1097/gme.0b013e31829752e0.

CAMELO LV, COELHO CG, CHOR D, GRIEP RH, ALMEIDA MCC, GIATTI L, BARRETO SM. Racismo e iniquidade racial na autoavaliação de saúde ruim: o papel da mobilidade social intergeracional no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). **Cad de Saúde Pública**. 2022; 38(1): e00341920. doi: 10.1590/0102-311X000341920.

CAULEY JA, DANIELSON ME, GREENDALE GA, *et al*. Bone resorption and fracture across the menopausal transition: the study of women’s health across the nation. **Menopause**. 2012;19: 1200–1207.

CHAN YOUNG PARK, JOONG-YEON LIM, HYUN-YOUNG PARK. Age at natural menopause in Koreans: secular trends and influences thereon. **Menopause**, Vol. 25, No. 4, 2018.

CHANG AS, DALE AN, MOLEY KH. O Diabetes materno afeta adversamente a maturação do oócito pré-ovulatório, o desenvolvimento e a apoptose das células da granulosa. **Endocrinologia**. 2005; 146:2445–2453. [PubMed: 15718275]

CHENG S, QIN X, HAN Z, *et al*. Nicotine exposure impairs germ cell development in human fetal ovaries cultured in vitro. **Aging** (Albany NY). 2018; 10:1556–1574.

CHOR D, ALVES MG DE M, GIATTI L, CADE NV, NUNES MA, MOLINA M DEL CB, *et al*. Questionario do ELSA-Brasil: desafios na elaboração de instrumento multidimensional. **Rev Saúde Pública**. 2013; 47: 27–36. doi: 10.1590/S0034-8910.2013047003835.

CHOR D, RIBEIRO ALP, CARVALHO MS, DUNCAN BB, LOTUFO PA, NOBRE AA *et al*. Influence of Socioeconomic Variables on Control of High Blood Pressure: Results of the ELSA-Brasil Study. **PLOS one**

CHRISTY COSTANIAN, HUGH MCCAGUE, HALA TAMIM. Age at natural menopause and its associated factors in Canada: cross-sectional analyses from the Canadian Longitudinal Study on Aging. **Menopause**, Vol. 25, No. 3, 2018.

CHUNG, HSIN-FANG; GETE, DEREJE G.; MISHRA, GITA D. Age at menopause and risk of lung cancer: A systematic review and meta-analysis. **Maturitas**, 2021.

CHUNMEI GUO, QUANMAN LI, GANG TIAN, *ET AL*. Association of age at menopause and type 2 diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. **Prim. Care Diab.** 2019
<https://doi.org/10.1016/j.pcd.2019.02.001>.

COLTON SA, HUMPHERSON PG, LEESE HJ, DOWNS SM. Alterações fisiológicas nos complexos de células oócito-cúmulos de camundongos diabéticos que potencialmente influenciam a regulação meiótica. **Biol Reprod.** 2003; 69:761-770. [PubMed: 12724281]

COUTINHO, Danila Félix. Polifarmácia e interações medicamentosas potenciais no *Diabetes Mellitus*: linha de base do estudo longitudinal de saúde do adulto (Elsa-Brasil). Dissertação de Mestrado. Belo Horizonte: UFMG, 2018.

CRAIG, C. L. *et al*. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. **Medicine & Science in Sports & Exercise**, v. 35, n. 8, p. 1381-1395, 2003.

D.A. Schoenaker, C.A. Jackson, J.V. Rowlands, G.D. Mishra, Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents, *Int. J. Epidemiol.* 43, 2014.

D.W. Cramer, H. Xu, B.L. Harlow, Family history as a predictor of early menopause, EICKEMBERG, Michaela. Obesidade abdominal no ELSA-Brasil: construção de padrão-ouro latente e avaliação da acurácia de indicadores diagnósticos. **Ciênc. saúde coletiva.** 2020.

ELSHARBINY ME, BROCKS DR. The ability of polycyclic aromatic hydrocarbons to alter physiological factors underlying drug disposition. **Drug Metab Rev.** 2011; 43(4):457–75. <https://doi.org/10.3109/03602532.2011.596204> PMID: 21823901.

FALEIRO, Jéssica Costa. Posição socioeconômica no curso de vida e comportamentos de risco relacionados à saúde: ELSA-Brasil. *Cad. Saúde Pública* 33 (3), 2017.

Fertil. **Steril.** 64 (1995) 740-745.

G.-C.M. Herber-Gast, G.D. Mishra, Fruit, Mediterranean-style, and high-fat and-sugar diets are associated with the risk of night sweats and hotflushes in midlife: results from a prospective cohort study, *Am. J. Clin. Nutr.* 97, 2013.

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): 865–874. doi:10.1093/aje/153.9.865.

GOLD EB, CRAWFORD SL, AVIS NE, CRANDALL CJ, MATTHEWS KA, WAETJEN LE, *et al.* Factors related to age at natural menopause: longitudinal analyses from SWAN. **Am J Epidemiol**, 2013;178:70-83.

GUO C, LI Q, TIAN G, LIU Y, SUN X, YIN Z *et al.* Association of age at menopause and type 2 diabetes: A systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies. **Prim Care Diabetes.** 2019; 13(4):301-309. doi: 10.1016/j.pcd.2019.02.001.

HARLOW SD, BURNETT-BOWIE SM, GREENDALE GA, AVIS NE, REEVES AN, RICHARDS TR, LEWIS TT. Disparities in Reproductive Aging and Midlife Health between Black and White women: The Study of Women’s Health Across the Nation (SWAN). **BMC Public Health**, 2022; 8(3): 2-17. doi.org/10.1186/s40695-022-00073-y

HAYATBAKHSH MR, NAJMAN JM, O’CALLAGHAN MJ, WILLIAMS GM, PAYDAR A, CLAVARINO A. Association between smoking and respiratory function before and after menopause. **Lung.** 2011;189(1):65–71.

HEE-SOOK LIMA,B; TAE-HEE KIMC; HAE-HYEOG LEEC; YOON-HYUNG PARKB, JUN-MO KIMD; BO-RA LEE. Hypertension and age at onset of natural menopause in Koreanpostmenopausal women: Results from the Korea National Health andNutrition Examination Survey (2008–2013). **Maturitas** 90 17–23, 2016.

HEFLER LA, GRIMM C, HEINZE G, *et al.* Estrogen-metabolizing gene polymorphisms and age at natural menopause in Caucasian women. **Hum Reprod.** 2005;20:1422–1427. doi:10.1093/humrep/deh848.

HOEK A, SCHOEMAKER J, DREXHAGE HA. Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. **Endocr Rev.** 1997;18: 107–134.

HYLAND A, PIAZZA K, HOVEY KM, *et al.* Associations between lifetimetobacco exposure with infertility and age at natural menopause: the Women’s Health Initiative Observational Study. **Tob Control**, 2016;25:706-714.

InterLACE Study Team, Variations in reproductive events across life: a pooled analysis of data from 505,147 women across ten countries, **Hum. Reprod.** (2019), Epub ahead of print.

InterLACE study: Design, data harmonization and characteristics across 20 studies on women's health, **Maturitas** 92 (2016) 176-185.

INTERNATIONAL PHYSICAL ACTIVITY QUESTIONNAIRE. **Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ):** short and long forms. IPAQ Group; 2005. Disponível em: <http://www.ipaq.ki.se>. Acesso em:ago. 2008.

J.S. Brand, Y.T. van der Schouw, N.C. Onland-Moret, S.J. Sharp, K.K. Ong, K.T. Khaw, *et al.*, Age at menopause, reproductive life span, and type 2 Diabetes risk: results from the EPIC-InterAct study, **Diabetes Care** 36, 2013.

JA STAESSEN, H CELIS AND R FAGARD. The epidemiology of the association between hypertension and menopause. **Journal of Human Hypertension** 12, 587–592, 1988.

JUNGARI SB, CHAUHAN BG. Prevalence and determinants of premature menopause among indian women: issues and challenges ahead. **Health Soc Work.** 2017. <https://doi.org/10.1093/hsw/hlx010>.

JUNGARI, Suresh Banayya; CHAUHAN, Bal Govind. Prevalence and Determinants of Premature Menopause among Indian Women: Issues and Challenges Ahead. **Health Soc Work.** 2017, May 1;42(2):79-86. doi: 10.1093/hsw/hlx010.

LEBLANC ES, KAPPAHN K, HEDLIN H, DESAI M, PARIKH NI, LIU, PARKER DR, ANDERSON M *et al.* Reproductive history and risk of type 2 diabetes mellitus in postmenopausal women: findings from the Women's Health Initiative. **Menopause.** 2017 24(1): 64-72. doi: 10.1097/GME.0000000000000714.

MCKNIGHT KK, WELLONS MF, SITES CK, ROTH DL, SZYCHOWSKI JM, HALANYCH JH *et al.* Racial and Regional Differences in Age at Menopause in the United States: Findings from the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. **Am J Obstet Gynecol.** 2011; 205 (4): 353.e1-253.e8.

K.M. van Asselt, H.S. Kok, Y.T. van Der Schouw, D.E. Grobbee, E.R. te Velde, P.L. KHAW KT, Tazuke S; BARRETT-CONNOR E. Cigarette smoking and levels of adrenal androgens in postmenopausal women. *The New England journal of medicine.* 1988; 318(26):1705–9. <https://doi.org/10.1056/NEJM198806303182601> PMID: 2967432.

L. SHEN, L. SONG, H. LI, *et al.*, Association between earlier age at natural menopause and risk of diabetes in middle-aged and older Chinese women: the Dongfeng-Tongji cohort study, **Diabetes Metab.** 43 (4) (2017) 345–350, <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabet.2016.12.011> (Epub 7 January 24).

LOHMAN TG, ROCHE AF, MARTORELL R. Anthropometric Standardization **Reference Manual.** Champaign, IL: Human Kinetics Publishers; 1988.
LOMBARDI, Elisa Maria Siqueira; PRADO, Gustavo Faibichew; SANTOS, Ubiratan de Paula O tabagismo e a mulher: Riscos, impactos e desafios*. **J Bras Pneumol.** 2011;37(1):118-128.

M. WANG, W.W. GONG, R.Y. HU, H. WANG, Y. GUO, Z. BIAN, *et al.*, Age at natural menopause and risk of depression in a 10-year longitudinal sample: the role of sex hormones and depressive symptoms. **Nicotine & Tobacco Research**, Volume 22, Issue 6, June 2020, Pages 872–877.

MARGARETE DOS REIS, Lúcia. GAVIOLI, Aroldo; ROSA FIGUEIREDO, Viviane; FÉLIX DE OLIVEIRA, Magda Lúcia; EFING, Ana Carla Uso de tabaco em mulheres acompanhadas em um centro de atenção psicossocial. **Acta Paul Enferm.** 2019; 32(1):27-34.

MARSH EE, SHAW ND, KLINGMAN KM, TIAMFOOK-MORGAN TO, YIALAMAS MA, SLUSS PM *et al.* Estrogen levels are higher across the menstrual cycle in African-American women compared with Caucasian women. **J Clin Endocrinol Metab.** 2011; 96 (10): 199-206.

MATTISON DR; THORGIERSSEN SS. SMOKING AND INDUSTRIAL POLLUTION AND THEIR EFFECTS ON MENOPAUSE AND OVARIAN CANCER. **Lancet**, 1978;1:187-188.

MECZEKALSKI B, KATULSKI K, CZYZYK A, PODFIGURNA-STOPA A, MACIEJEWSKA-JESKE M. Functional hypothalamic amenorrhea and its influence on women's health. **J Endocrinol Invest**, 2014;37:1049–1056.

MILL JG, PINTO K, GRIEP RH, GOULART A, FOPPA M, LOTUFO PA, *Et al.* Afericoes e exames clinicos realizados nos participantes do ELSA-Brasil. **Rev Saúde Pública.** 2013; 47: 54–62. doi: 10.1590/S0034-8910.2013047003851 25.

MINGFEI ZHAO, BRIAN W WHITCOMB, ALEXANDRA C PURDUE-SMITHE, JOANN E MANSON, SUSAN E HANKINSON, BERNARD A ROSNER, ELIZABETH R BERTONE-JOHNSON. Physical activity is not related to risk of early menopause in a large prospective study. **Human Reproduction**, 2018; DOI: 10.1093/humrep/dey267.

MISHRA GD, COOPER R, TOM SE, KUH D. Early life circumstances and their impact on menarche and menopause. **Womens Health.** 2009;5:175–190.

MISHRA GD, PANDEYA N, DOBSON AJ, *et al.* Early menarche, nulliparity and the risk for premature and early natural menopause. **Hum Reprod**, 2017.

MISHRA, Gita D; CHUNG, Hsin-Fang; PANDEYA, Nirmala *et al.* The InterLACE study: Design, data harmonization and characteristics across 20 studies on women's health. *Maturitas*, 2016.

Mona Bustami; Khalid Z Matalka; Yousef Elyyan; Nagham Hussein; Nour Hussein; Nayef Abu Safieh; Fida Thekrallah; Eyad Mallah; Luay Abu- Qatouseh; Tawfiq Arafat. Age of Natural Menopause Among Jordanian Women and Factors Related to Premature and Early Menopause. **Risk Management and Healthcare Policy**, 2021;14 199–207.

MONTENEGRO CAB, REZENDE FILHO J. Abortamento. In: Montenegro CA, Rezende Filho J. **Rezende obstetrícia fundamental**. 11 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. p. 218-33.

MOSCONI L, RAHMAN A, DIAZ I, *et al.* Increased Alzheimer's risk during the menopause transition: a 3-year longitudinal brain imaging study. **PLoS One**. 2018;13(12):e0207885. doi:10.1371/journal.pone.0207885.

MUKA T, Oliver-Williams C; KUNUTSOR S, *et al.* Association of age at onset of menopause and time since onset of menopause with cardiovascular outcomes, intermediate vascular traits, and all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis. **JAMA Cardiol**. 2016; 1: 767–776.

N. MENDOZA, M.D. JULIA, D. GALLIANO, P. CORONADO, B. DIAZ, J. FONTES, *et al.*, Spanish consensus on premature menopause, **Maturitas** 80 (2015) 220-225.

NUNES, M. A. A. *et al.* Adaptação transcultural do CIS-R (Clinical Interview Schedule-Revised version) para o português no Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA). **Revista HCPA**. v. 31, n. 4 , p. 487-490, 2011.

O'BRIEN, MEE, ATKINS, THOMAS. Evaluation of three devices for self-measurement of blood pressure according to the revised British Hypertension Society Protocol: the Omron HEM-705CP, Philips HP5332, and Nissei DS-175. **Blood Press Monit**. 1996; 1: 55–61. PMID: 10226203.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Tabaco. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/tabaco>. Acesso em: 27 ago. 2022.

P.L. Torng, T.C. Su, F.C. Sung, *et al.*, Effects of menopause on intraindividual changes in serum lipids, blood pressure, and body weight — the Chin-Shan Community Cardiovascular Cohort study, **Atherosclerosis** 161 (2) (2002) 409–415.

Palacios S, Henderson VW, Siseles N, Tan D, Villaseca P. Age of menopause and impact of climacteric symptoms by geographical region. **Climacteric**. 2010; 13:419–428.6.

Pearson, *et al.*, Current smoking at menopause rather than duration determines the onset of natural menopause, **Epidemiology**, 2004.

PILLASERISSETTY, Leela Sharath; MAHDY, Heba. Recurrent Pregnancy Loss. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.

RICHARD-DAVIS G, WELLONS M. Racial and Ethnic Differences in the Physiology and Clinical Symptoms of Menopause. **Semin Reprod Med**. 2013; 31: 380-386.

R.C. Parente, E. Faerstein, R.K. Celeste, G.L. Werneck, The relationship between RACHOŃ D, ZDROJEWSKI T, SUCHECKA-RACHOŃ K, *et al.* Knowledge and use of hormone replacement therapy among Polish women: estimates from a nationally representative study – HORTPOL 2002. **Maturitas** 2004; 47: 31-37.

RUAN X, MUECK AO. Impact of smoking on estrogenic efficacy. **Climacteric**. 2015;18 (1):38–46. doi: 10.3109/13697137.2014.929106.

RUISK K, ALTMAN K. Perda gestacional recorrente. In: Fortner KB, Szymanski LM, Fox HE, Wallach EE, editores. **Manual de ginecologia e obstetrícia do John Hopkins**. 3 ed. São Paulo: Artmed; 2009. p. 468-72.

SANTORO N. The menopausal transition. **Am J Med**. 2005; 118:8S–13S. doi:10.1016/j.amjmed.2005.09.008.

SARAC, F, O' ZTEKIN K, C, ELEBI G. Early menopause association with employment, smoking, divorced marital status and low leptina levels. **Gynecol Endocrinol**. 2011.

SCHMIDT *et al*. Diabetology & Metabolic Syndrome 2014, 6:123. High prevalence of diabetes, **Diabetes and intermediate hyperglycemia – The Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil)**, 2014.

SCHMIDT MI, GRIEP RH, PASSOS VM, LUFT VC, GOULART AC, MENEZES GM DE S, *et al*. Estratégias e desenvolvimento de garantia e controle de qualidade no ELSA-Brasil. **Rev Saúde Pública**. 2013; 47: 105– 112. doi: 10.1590/S0034-8910.2013047003889.

SCHOENAKER DA, JACKSON CA, ROWLANDS JV, MISHRA GD. Socioeconomic position, lifestyle factors and age at natural menopause: a systematic review and meta-analyses of studies across six continents. **Int J Epidemiol**, 2014;43:1542-1562.

SHADYAB AH, MACERA CA, SHAFFER RA, *et al*. Ages at menarche and menopause and reproductive lifespan as predictors of exceptional longevity in women: the Women's Health Initiative. **Menopause**. 2017;24:35–44.21.

SHERMAN BM, WEST JH, KORENMAN SG. A transição da menopausa: análise das concentrações de LH, FSH, estradiol e progesterona durante os ciclos menstruais de mulheres idosas. **J Clin Endocrinol Metab** 1976; 42:629-636.

SHOBEIRI F, AGHABABAIE S, MASOMI Z, POURHAMZED M. The relationship between some socio-economical factors and age at menopause in menopausal women attending to health centers in Hamadan City. **Sci J Hamadan Nurs Midwifery Faculty**. 2013;21(1):25–35.

SILVA, Nágila Isleide da; ROCHA SOBRINHO, Hermínio Maurício da; BLANCH, Graziela Torres. CRUVINEL, Wilson de Melo; GOMES, Clayson Moura. Adipocinas e sua relação com a obesidade. **Estudos vida e saúde**. Setembro, 2019, Goiânia, v. 46, 53-64, 2019.

Talita C. Honorato; Maaïke L. Haadsma; Jolande A. Land; Marika H. Boezen; Annemieke Hoek; Henk Groen. In-utero cigarette smoke exposure and the risk of earlier menopause and on behalf of the Avon Longitudinal Study of Parents and Children (ALSPAC). **Menopause: The Journal of The North American Menopause Society** Vol. 25, No. 1, pp. 000-000 DOI: 10.1097/GME.0000000000000950 2017 by The North American Menopause Society.

TE-YI SHEN; CAROL STRONG; TSUNG YU. Age at menopause and mortality in Taiwan: A cohort analysis. **Maturitas**, 2020.

Thomas F; Renaud F; Benefice E; Meeus T; Guegan J. International variability of age at menarche and menopause: pattern and main determinant. **Hum Biol.** 2001; 73:271–290.5.

VIGITEL BRASIL 2006 a 2021: Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico.

VILLA A, VEGETO E, POLETTI A, MAGGI A. Estrogens, neuroinflammation, and neurodegeneration. **Endocr Rev.** 2016; 37:372–402.14.

WANG M, GONG W-W, HU R-Y, WANG H, GUO Y, BIAN Z, *et al.* Age at natural menopause and associated factors in adult women: Findings from the China Kadoorie Biobank study in Zhejiang rural area. **PLoS ONE.** 2018 13(4): e0195658. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195658>. Accessed: Marz 10, 2022.

WILLIAMS DR. **Race and health**: basic questions, emerging directions. *Ann Epidemiol* 1997; 7:322-33.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Waist circumference and waist-hip ratio. Report of a WHO expert consultation Geneva: WHO; 2008.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global recommendations on physical activity for health. Geneva: World Health Organization; 2010.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Research on the menopause in the 1990s**: report of WHO scientific group, Geneva, Switzerland; 1996. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/41841>. Accessed: January 12, 2021.17.

WORLD HEALTH ORGANIZATION: Definition and Diagnosis of DiabetesDiabetes Mellitus and Intermediate Hyperglycaemia: Report of a WHO/IDF Consulation. Geneva: WHO; 2006.

WYDERKA M, ZDZIENNICKI A, BYALEK T. Poziom wiedzy wybranych grup kobiet na temat okresu przekwitania. **Menopause Rev**, 2007; 6: 365-370.

WYGODA MM, FILIPPO JR RB, GOMES MA, CLAPAUCH R. Monitorando a terapia de reposição estrogênia (TRE) na menopausa. **Arq Bras Endocrinol Metab**, 1999; 43 (5): 336-343.

XINGYONG TAO; ANRAN JIANG; LIPING YIN; YINGCHUN LI; FANGBIAO TAO; AND HUAQING HU. Body mass index and age at natural menopause: a meta-analysis. **Menopause**: The Journal of The North American Menopause Society. Vol. 22, No. 4, pp. 469/474. DOI: 10.1097/gme.0000000000000324.

YASUI T, HAYASHI K, MIZUNUMA H, KUBOTA T, ASO T, MATSUMURA Y, *et al.* Factors associated with premature ovarian failure, early menopause and earlier onset

of menopause in Japanese women. **Maturitas**. 2012; 72(3):249–55.
<https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2012.04.002>.

ZHU, Dongshan; CHUNG, Hsin-Fang; PANDEYA, Nirmala; DOBSON, Annette J.
Body mass index and age at natural menopause: an international pooled analysis of
11 prospective studies. **Eur J Epidemiol**. 2018 Aug;33(8):699-710. doi:
10.1007/s10654-018-0367-y.

E. de Vries, I. den Tonkelaar, P.A. van Noord, Y.T. van der Schouw, E.R. te Velde,
P.H. Peeters, Oral contraceptives use in relation to age at menopause in the DOM
cohort, **Hum. Reprod**. 16 (8) (2001) 1657–1662.

G. Mintziori, S. Veneti, E.M. Kolibianakis, G.F. Grimbizis, D.G. Goulis, Egg freezing
and late motherhood, **Maturitas**, 2019.

ANEXO 1 – Parecer de Aprovação das Comissões de Ética das instituições envolvidas no estudo

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG - COEP

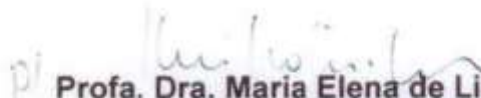
Parecer nº. ETIC 186/06

**Interesse: Prof. (a) Sandhi Maria Barreto
Depto. De Medicina Preventiva e Social
Faculdade de Medicina -UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP, aprovou no dia 28 de junho de 2006 o projeto de pesquisa intitulado “**ELSA - Estudo longitudinal da saúde do adulto.**” bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do referido projeto.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


**Prof. Dra. Maria Elena de Lima Perez Garcia
Presidente do COEP/UFMG**



Fts. nº 991
Rubrica [assinatura]

São Paulo, 19 de maio de 2006.

Il^{mo(a)}, S^{ra},

Prof. Dr. Paulo Andrade Lotufo
Superintendência
Hospital Universitário da USP

Referente: Projeto de Pesquisa "*Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto - ELSA*" –
Cadastro CEP-HU: 669/06 - Cadastro SISNEP: FR – 93920 – CAAE – 0016.1.198.000-
06 - Área temática especial: Grupo I – I.1. Genética Humana

Prezado(a) Senhor(a)

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo, em reunião realizada no dia 19 de maio de 2006, analisou o projeto de pesquisa acima citado, considerando-o como **APROVADO**, bem como, seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. Informamos que **o projeto estará sendo encaminhado para apreciação da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa – CONEP- Brasília, devendo ser iniciado o estudo somente após a aprovação da referida Comissão.**

Lembramos que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar a este Comitê, relatórios semestrais (e relatório final ao término do trabalho), de acordo com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde 251/97, item V.1.c. **O primeiro relatório está previsto para 19 de novembro de 2006.**

Atenciosamente,

Dra. Maria Teresa Zulmi da Costa
Coordenadora
Comitê de Ética em Pesquisa – CEP



Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA-CEP/FIOCRUZ

Rio de Janeiro, 18 de setembro de 2006.

PARECER

Título do Projeto: "Estudo longitudinal de saúde do adulto - ELSA"

Protocolo CEP: 343/06

Pesquisador Responsável: Dora Chor

Instituição: ENSP

Deliberação: APROVADO

Trata-se de uma pesquisa sobre doenças cardiovasculares, diabetes e outras doenças crônicas, pioneiro no Brasil, multicêntrico e com um grande número de sujeitos envolvidos (15.000).

O estudo objetiva investigar os fatores que estejam relacionados a essas doenças em qualquer estágio de desenvolvimento, visando sugerir medidas mais eficazes de prevenção e tratamento.

O CEP da USP já aprovou o referido projeto de pesquisa no último dia 19 de maio do corrente ano assim como já fez o correspondente encaminhamento ao CONEP, conforme declaração anexa assinada pela coordenação do CEP-USP.

Os pesquisadores envolvidos no Rio de Janeiro apresentam currículos experientes, os capacitando plenamente para a realização do estudo no estado do Rio de Janeiro.

Após análise das respostas às pendências emitidas no parecer datado de 19/06/2006 por este colegiado, tendo por referência as normas e diretrizes da Resolução 196/96 foi decidido pela APROVAÇÃO do referido protocolo.

Informamos, outrossim, que deverão ser apresentados relatórios parciais/anuais e relatório final do projeto de pesquisa.

Além disso, qualquer modificação ou emenda ao protocolo original deverá ser submetida para apreciação do CEP/FIOCRUZ.

Marlene Braz
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
Em Seres Humanos da Fundação Oswaldo Cruz



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA DO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

Vitória-ES, 01 de junho de 2006

Do: Prof. Dr. Fausto Edmundo Lima Pereira
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde

Para: Prof. José Geraldo Mill
Pesquisador Responsável pelo Projeto de Pesquisa intitulado: "**Estudo longitudinal de saúde do adulto - ELSA**"

Senhor Pesquisador,

Através deste informamos à V.Sa., que o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo, após analisar o Projeto de Pesquisa, No. de Registro no CEP-041/06, intitulado: "**Estudo longitudinal de saúde do adulto - ELSA**", bem como o **Termo de Consentimento Livre e Esclarecido** cumprindo os procedimentos internos desta Instituição, bem como as exigências das Resoluções 196 de 10.10.96, 251 de 07.08.97 e 292 de 08.07.99, APROVOU o referido projeto, em reunião ordinária realizada em 31 de maio de 2006.

Gostaríamos de lembrar que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar os relatórios parciais e finais de acordo com a resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196 de 10/10/96, inciso IX.2. letra "c".

Atenciosamente,


Prof. Dr. Fausto Edmundo Lima Pereira
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa
Centro de Ciências / UFES



HCPA - HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE
Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação
 COMISSÃO CIENTÍFICA E COMISSÃO DE PESQUISA E ÉTICA EM SAÚDE

A Comissão Científica e a Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde, que é reconhecida pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)/MS como Comitê de Ética em Pesquisa do HCPA e pelo Office For Human Research Protections (OHRP)/USDHHS, como Institutional Review Board (IRB0000921) analisaram o projeto:

Projeto: 06-194 **Versão do Projeto:** 15/05/2006 **Versão do TCLE:** 15/05/2006


Pesquisadores:

MARIA INES SCHMIDT
 ALVARO VIGO
 BRUCE BARTOLOW DUNCAN
 FLAVIO DANNI FUCHS
 MURILO FOPPA
 SANDRA CRISTINA COSTA FUCHS
 SOTERO SERRATE MENGUE

Título: ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO - ELSA

Este projeto foi Aprovado em seus aspectos éticos e metodológicos, inclusive quanto ao seu Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as Diretrizes e Normas Internacionais e Nacionais, especialmente as Resoluções 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde. Os membros do CEP/HCPA não participaram do processo de avaliação dos projetos onde constam como pesquisadores. Toda e qualquer alteração do Projeto, assim como os eventos adversos graves, deverão ser comunicados imediatamente ao CEP/HCPA. Somente poderão ser utilizados os Termos de Consentimento onde conste a aprovação do GPPG/HCPA.

Porto Alegre, 18 de agosto de 2006.


 Prof. Nadine Clauseil
 Coordenadora do GPPG e CEP-HCPA



Universidade Federal da Bahia
Instituto de Saúde Coletiva
**COMITÉ DE ÉTICA EM
PESQUISA**

Formulário de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

Registro CEP: 027-06/CEP-ISC

Projeto de Pesquisa: "Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto - ELSA "

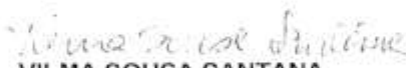
Pesquisador Responsável: Estela Maria Motta Lima Leão de Aquino

Área Temática: Grupo II

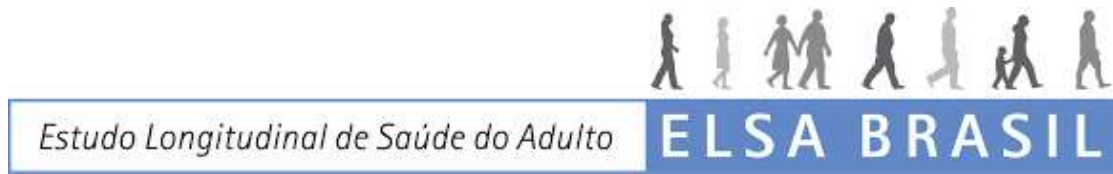
Os Membros do Comitê de Ética em Pesquisa, do Instituto de Saúde Coletiva/Universidade Federal da Bahia, reunidos em sessão ordinária no dia 26 de maio de 2006, e com base em Parecer Consubstanciado, resolveu pela sua aprovação.

Situação: APROVADO

Salvador, 29 de maio de 2006


VILMA SOUSA SANTANA
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa
Instituto de Saúde Coletiva
Universidade Federal da Bahia

ANEXO 2 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido



UFMG

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Apresentação do estudo:

O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – ELSA Brasil – é uma pesquisa sobre doenças crônicas que acometem a população adulta, principalmente as doenças cardio-vasculares e o Diabetes. É um estudo pioneiro no Brasil por ser realizado em várias cidades e por acompanhar as pessoas estudadas por um longo período de tempo. Graças a pesquisas semelhantes desenvolvidas em outros países, hoje se sabe, por exemplo, da importância de cuidados à pressão arterial e à dieta para a prevenção dessas doenças.

Objetivos do estudo:

O ELSA Brasil investigará fatores que podem levar ao desenvolvimento dessas doenças, ou ao seu agravamento, visando sugerir medidas mais eficazes de prevenção ou tratamento. Os fatores investigados incluem aspectos relacionados aos hábitos de vida, família, trabalho, lazer e saúde em geral, inclusive fatores genéticos.

Instituições envolvidas no estudo:

O ELSA Brasil envolverá 15.000 funcionários de instituições públicas de ensino e pesquisa localizadas em seis estados brasileiros (BA, ES, MG, RJ, RS e SP)¹. É coordenado por representantes de cada Centro de Investigação, do Ministério da Saúde e do Ministério da Ciência e Tecnologia, tendo sido aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa dos seis centros. Em Belo Horizonte, o estudo está sob a responsabilidade da Universidade Federal de Minas Gerais.

Participação no estudo:

O/A Sr./a é convidado/a a participar do ELSA Brasil, que envolve o acompanhamento dos participantes por pelo menos sete anos, com a realização de entrevistas, de exames e medidas que ocorrerão em várias etapas.

¹ Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Universidade de São Paulo (USP), Universidade Federal da Bahia (UFBA), Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Universidade Federal do Espírito Santo (UFES) e Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

Inicialmente, o/a Sr./a fará a primeira parte da entrevista preferencialmente em sua unidade de trabalho e será agendado/a para comparecer ao Centro de Investição ELSA (CI-MG), situado na Av. Alfredo Balena, nº 190, Santa Efigênia, em um único momento, com duração de cerca de cinco horas, ou seja, uma manhã inteira. No CI-MG, o/a Sr./a fará a segunda parte da entrevista, realizará algumas medidas (peso, altura, circunferência de cintura, quadril e pescoço e pressão arterial), exame de urina de 12 horas noturnas, ultrassom do abdome e carótidas, ecocardiograma, eletrocardiograma, fotografia do fundo de olho e exames especializados de fisiologia cardiovascular (Variabilidade da Frequência Cardíaca e Velocidade da Onda do Pulso). Realizará também exames de sangue², para os quais serão feitas duas coletas: a primeira quando chegar, em jejum de 12 horas, e a segunda, após duas horas da ingestão de uma bebida doce padrão (exceto os diabéticos que receberão um lanche específico em substituição). O total de sangue coletado será aproximadamente de 65 ml, e não traz inconveniências para adultos. Apenas um leve desconforto pode ocorrer associado à picada da agulha. Algumas vezes pode haver sensação momentânea de tontura ou pequena reação local, mas esses efeitos são passageiros e não oferecem riscos. A maioria desses exames já faz parte da rotina médica e nenhum deles emite radiação.

Caso necessário, será solicitada sua liberação para participar da pesquisa em horário de trabalho.

A coleta de sangue segue rotinas padronizadas e será realizada, assim como os demais procedimentos, por pessoal capacitado e treinado para este fim, supervisionados por profissional qualificado que poderá orientá-lo/a no caso de dúvida, ou alguma outra eventualidade.

Após esta primeira etapa do estudo, o/a Sr/a. será periodicamente contatado/a por telefone, correspondência ou e-mail para acompanhar as modificações no seu estado de saúde e para obtenção de informações adicionais. Estão previstas novas visitas ao CI-MG a cada três anos. Por isso, é muito importante informar seu novo endereço e telefone em caso de mudança.

Para poder monitorar melhor sua situação de saúde, é essencial obter detalhes clínicos em registros de saúde. Assim, necessitamos obter informações da UFMG e de outras instituições do sistema de saúde, a respeito da ocorrência de hospitalizações, licenças médicas, eventos de saúde, aposentadoria, ou afastamento de qualquer natureza. Para isso é imprescindível que nos autorize por escrito o acesso às mesmas ao final deste documento. Infelizmente, sem essa autorização, não será possível sua participação no estudo, pois dela depende a confirmação de eventos clínicos.

Armazenamento de material biológico:

Serão armazenadas amostras de sangue, urina e ácido desoxirribonucléico (DNA) por um período de cinco anos, sem identificação nominal, de forma segura e em locais especialmente preparados para a conservação das mesmas. Assim como em outras pesquisas no país e no mundo, essas amostras são fundamentais para futuras análises que possam ampliar o conhecimento sobre as doenças em estudo, contribuindo para o avanço da ciência.

2 Hemograma completo, exames diagnósticos para Diabetes (glicose e insulina em jejum e pós- ingestão e teste

de tolerância à glicose), creatinina, dosagem de lipídios, hormônios associados ao Diabetes ou à doença cardiovascular e provas de atividade inflamatória.

Análises adicionais, de caráter genético ou não, que não foram incluídas nos objetivos definidos no protocolo original da pesquisa, somente serão realizadas mediante a apresentação de projetos de pesquisa específicos, aprovados pelo Comitê Diretivo e pelos Comitês de Ética em Pesquisa de cada uma das instituições envolvidas, incluindo a assinatura de novos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido.

Seus direitos como participante:

Sua participação é inteiramente voluntária, sendo fundamental que ocorra em todas as etapas do estudo. Entretanto, se quiser, poderá deixar de responder a qualquer pergunta durante a entrevista, recusar-se a fazer qualquer exame, solicitar a substituição do/a entrevistador/a, ou deixar de participar da pesquisa a qualquer momento.

Não será feito qualquer pagamento pela sua participação e todos os procedimentos realizados serão inteiramente gratuitos. Os participantes poderão ter acesso aos resultados das análises realizadas no estudo por meio de publicações científicas e do website oficial da pesquisa (www.elsa.org.br).

Os exames e medidas realizados no estudo não têm por objetivo fazer o diagnóstico médico de qualquer doença. Entretanto, como eles podem contribuir para o/a Sr/a. conhecer melhor sua saúde, os resultados destes exames e medidas lhe serão entregues e o/a Sr/a. será orientado a procurar as unidades da rede SUS ou outro serviço de saúde de sua preferência, quando eles indicarem alguma alteração em relação aos padrões considerados normais. Se durante a sua permanência no CI-MG forem identificados problemas que requeiram atenção de urgência/emergência, o/a Sr/a. será atendido/a no Hospital das Clínicas da UFMG.

Todas as informações obtidas do/a Sr/a. serão confidenciais, identificadas por um número e sem menção ao seu nome. Elas serão utilizadas exclusivamente para fins de análise científica e serão guardadas com segurança - somente terão acesso a elas os pesquisadores envolvidos no projeto. Com a finalidade exclusiva de controle de qualidade, sua entrevista será gravada e poderá ser revista pela supervisão do projeto. A gravação será destruída posteriormente. Como nos demais aspectos do projeto, serão adotados procedimentos para garantir a confidencialidade das informações gravadas. Em nenhuma hipótese será permitido o acesso a informações individualizadas a qualquer pessoa, incluindo empregadores, superiores hierárquicos e seguradoras.

Uma cópia deste Termo de Consentimento lhe será entregue. Se houver perguntas ou necessidade de mais informações sobre o estudo, ou qualquer intercorrência, o/a Sr/a. pode procurar a coordenadora do ELSA Brasil em Minas Gerais, Professora Sândi Maria Barreto, Faculdade de Medicina da UFMG, no endereço: Av Alfredo Balena, 190, Campus Saúde; telefones (31) 3409-9938 ou (31) 3409-9140. O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais pode ser contatado pelo seguinte telefone: (31) 3409-4502.

Sua assinatura a seguir significa que o/a Sr/a. leu e compreendeu todas as informações e concorda em participar da pesquisa ELSA Brasil.



Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Nome do participante _____

Documento de Identidade _____

Data de nascimento _____

Endereço _____

Telefone para contato _____

Declaro que compreendi as informações apresentadas neste documento e dei meu consentimento para participação no estudo.

Autorizo os pesquisadores do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – ELSA Brasil, a obter informações sobre a ocorrência de hospitalizações, licenças médicas, eventos de saúde, aposentadoria, ou afastamento de qualquer natureza em registros de saúde junto ao setor de recursos humanos da UFMG e a outras instituições de saúde públicas ou privadas, conforme indicar a situação específica.

No caso de hospitalização, autorizo, adicionalmente, que o/a representante do ELSA, devidamente credenciado/a, copie dados constantes na papeleta de internação, bem como resultados de exames realizados durante minha internação.

As informações obtidas somente poderão ser utilizadas para fins estatísticos e deverão ser mantidas sob proteção, codificadas e sem minha identificação nominal.

Assinatura

Declaro concordar que amostras de sangue sejam armazenadas para análises futuras sobre as doenças crônicas em estudo. Sim Não

Assinatura _____

Local _____ Data ____ / ____ / ____

Nome do/a entrevistador/a: _____

Código do/a entrevistador/a no CI-MG _____

Assinatura _____
