

UNIVERSIDADE DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO

INSTITUTO DE MEDICINA SOCIAL

A relação entre o fumo e a idade da menopausa: uma revisão sistemática

Raphael Câmara Medeiros Parente

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em saúde coletiva, Curso de Pós-graduação em saúde coletiva – área de concentração em Epidemiologia do Instituto de Medicina Social da Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Orientador: Eduardo Faerstein
Co-orientador: Guilherme L Werneck

Rio de Janeiro
2007

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

C A T A L O G A Ç Ã O N A F O N T E
U E R J / R E D E S I R I U S / C B C

P228 Parente, Raphael Câmara Medeiros.

A relação entre o fumo e a idade da menopausa: uma revisão sistemática / Raphael Câmara Medeiros Parente. – 2007.

82f.

Orientador: Eduardo Faerstein.

Co-orientador: Guilherme L. Werneck.

Dissertação (mestrado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Instituto de Medicina Social.

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

CDU 618.173:613.84

Agradecimentos

Agradeço ao professor Eduardo Faerstein que bastante me ajudou nesta caminhada. Que soube me “ligar a luz amarela” quando necessário e tanto contribuiu com sua experiência e conhecimento.

Agradeço ao professor Guilherme Werneck que me deu vários conselhos extremamente valiosos para a finalização desta dissertação.

Agradeço à minha namorada, a Paula, que em todos os momentos me ajudou, seja compreendendo minha ausência, seja ajudando diretamente ou até mesmo me dando tranquilidade para o término deste trabalho.

Agradeço à minha família, principalmente meus pais, que sempre me estimularam para o estudo e que sem o esforço deles dificilmente teria chegado aqui.

Agradeço aos meus colegas de mestrado, em especial, ao Felipe à Renata, em que juntos passamos pelas mesmas dificuldades, mas sempre certos de que vale a pena.

Agradeço ao Roger por ter me dado valiosas dicas e por ter aceitado também fazer parte deste trabalho.

Listas de abreviaturas ou siglas

A.C – Antes de Cristo

DCV – Doenças cardiovasculares

FSH – Hormônio folículo estimulante

HR – *Hazard Ratio*

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

INCA – Instituto Nacional do Câncer

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

Medline – Literatura Internacional em Ciências da Saúde

MESH – “Medical Subjects Headings” ou Descritores em Ciências da saúde

OMS – Organização Mundial da Saúde

OR – “Odds Ratio” ou Razão de chances

POF – “premature ovarian failure” ou falência ovariana prematura

RR – Razão de Risco

TH – Terapia hormonal

UI/L – Unidades internacionais por litro

Sumário

Resumo

1. Introdução
 - 1.1 Definição de menopausa
 - 1.2 Definição de menopausa precoce
 - 1.3 Idade da menopausa
 - 1.4 Menopausa e mortalidade
 - 1.5 Fatores relacionados
 - 1.6 O fumo e seu papel na saúde pública
 - 1.7 O fumo e a idade da menopausa
 - 1.8 Justificativa

2. Objetivo
 - 2.1 Objetivo geral
 - 2.2 Objetivos específicos

3. Material e Métodos
 - 3.1 Métodos de procura e palavras-chaves
 - 3.2 Critérios de inclusão
 - 3.3 Avaliação da qualidade do estudo
 - 3.3.1 *Checklist para avaliação da qualidade dos estudos*

4. Resultados

5. Discussão

6. Conclusões

7. Referências bibliográficas

Anexo 1 – Estudos incluídos na revisão sistemática

Anexo 2 – Ficha de coleta de dados

Resumo

É cada vez maior a participação de mulheres pós-menopáusicas na constituição da população mundial, pelo aumento crescente da expectativa de vida. Este fato aumenta a importância do estudo de fatores que influenciam a idade da menopausa por sabermos que, quando atingida fora da faixa considerada normal, há um aumento do risco de doenças, como: osteoporose, doenças cardiovasculares, infertilidade, entre outras morbidades. A idade média da menopausa ocorre entre 50 a 52 anos nos países desenvolvidos e 1 a 2 anos antes nos países em desenvolvimento. Há grandes diferenças de metodologias entre os estudos para avaliar a idade média da menopausa. Vários fatores são associados com uma alteração da idade da menopausa; entre eles, o que parece ter papel mais claramente definido é o fumo, provocando uma antecipação desta idade. Supõe-se que tal efeito se deva a diversos mecanismos, sendo uma destruição de folículos uma das hipóteses mais aceitas. Embora o fumo esteja claramente associado com uma diminuição da idade da menopausa, não se conseguiu claramente definir até hoje se a duração, momento e quantidade de fumo está associada com a idade da menopausa. O objetivo deste estudo é, através de uma revisão sistemática, tentar conhecer melhor o papel do fumo na idade da menopausa para podermos dar embasamento maior para os profissionais de saúde e para políticas públicas de combate ao fumo. A estratégia de busca eletrônica foi desenvolvida de forma específica para as diferentes bases consideradas relevantes (MEDLINE [PubMed] e LILACS). Somente foram incluídos estudos observacionais pela natureza da questão, já que por motivos éticos seria inconcebível um estudo experimental. Após a identificação de 1325 artigos, restaram 159 artigos para apreciação do texto completo. No final, nossa revisão sistemática englobou 94 artigos com 109 estudos. Foi realizada uma análise de qualidade dos estudos, sendo considerados de maior qualidade aqueles que fizeram ajuste por variáveis de confundimento. A revisão sistemática demonstrou que o fumo antecipa a idade da menopausa, mas não foi conseguida uma demonstração clara de que o momento, duração e quantidade de fumo tenham associação à idade da menopausa natural. Não houve alteração de resultados, quando considerados somente os estudos de maior qualidade, o que nos leva a crer que há necessidade de mais estudos, preferencialmente prospectivos e com um grande número de indivíduos, para detecção do efeito destes fatores na idade da menopausa, além da necessidade de estudos laboratoriais para avaliação de como ocorre o efeito biológico do fumo.

Palavras Chaves: Menopausa. Fumo. Revisão Sistemática.

Abstract

Because of the growing population life expectancy, more postmenopausal women are expected to take part of the world population. That shows the importance of studying factors that influences the age of menopause which increases the risk of some diseases like osteoporosis, cardiovascular disease, infertility and others, when achieved earlier. The average age of menopause occurs between 50 and 52 age in developed countries, and 1 to 2 years sooner in developing countries. There are many methodological differences between studies of average menopausal age. Many factors can influence the age to reach menopause stage. A major factor is smoking habit, which anticipates it. It is supposed to be a result of various mechanisms, like follicular destruction. Although smoking anticipates the age of menopause, it is unknown about influences of the length of this habit during the course of life, age at beginning or number of cigarettes. This study aims to better understand the relationship between smoking and menopausal age. Clarifying this relationship may contribute to other health professionals in the combat of smoking around the world. The search strategy for identifying original articles was performed on MEDLINE [PubMed] and LILACS databases. Only observational studies were included. Because of the ethical reasons, experimental studies would be unacceptable. We identified 1325 articles, 159 were initially selected, and 94 articles were included, containing 109 separated analysis. The quality of those studies was analyzed difining as more qualified those adjusted to potential confounding bias. We concluded that smoking anticipates the menopausal age, but it does not elucidated the influence of the moment at start smoking, the length of smoking or number of cigarettes on the age of menopause. There were no changes in the results considering only studies methodologically better, which means that more prospective studies with more people are necessary to detect the effect of those points in the menopausal age. Also, there is a need of laboratorial studies to define the biological pathways linking smoking and anticipation of menopausal age.

Key words: Menopause. Smoking. Systematic Review.

1. Introdução

É cada vez maior a participação de mulheres pós-menopáusicas na constituição da população mundial. A Organização das Nações Unidas estima que, no ano de 2030, teremos cerca de 1,2 bilhão de mulheres que já tenham atingido a menopausa, com 47 milhões de mulheres passando a fazer parte, anualmente, desta fase da vida (WHO, 1996). Tal fato aumenta a importância do estudo de fatores que influenciem a idade da menopausa por sabermos que, quando atingida fora da faixa considerada normal¹, há um aumento do risco de doenças. A menopausa que ocorre mais cedo em relação à média das mulheres traz um risco maior de osteoporose, doenças cardiovasculares e infertilidade, além de sintomas climatéricos mais intensos, entre outras morbidades. Também está associada a uma mortalidade geral maior, efeito que parece diminuir com o passar dos anos (Jacobsen et al., 2003).

Uma recente metanálise com 18 estudos mostra que a menopausa ocorrida antes de 50 anos está relacionada com um risco relativo de 1,38 para doenças cardiovasculares, quando comparada com mulheres que atingem a menopausa com mais de 50 anos, mesmo após ajuste para fumo e idade, fatores reconhecidamente relacionados com doenças cardiovasculares (Astma et al., 2006). Associados a estes fatores, a menor idade à menopausa ocasiona um início mais precoce de sinais e sintomas, tais como: sintomas vasomotores, ressecamento vaginal, irritabilidade, tonteiras, cansaço, esquecimento, entre outros (Mirzaiinjtabadi et al., 2006). A questão da infertilidade ganha importância devido ao fato de as mulheres estarem postergando cada vez mais a idade para gestarem, devido à sua maior inserção no mercado de trabalho. Por outro lado, uma menopausa tardia é associada ao aumento na incidência de câncer de mama (Monninkhof et al., 1999), câncer de ovário (Ossewaarde et al., 2005) e de corpo do útero (de Graaf et al., 1978) e, talvez, de carcinoma hepatocelular (Mucci et al., 2001).

¹ o uso deste termo pode trazer alguns problemas, pois somente podemos considerar menopausa antecipada anormal aquela ocorrida antes de 40 anos, não havendo ainda um valor de referência para o nível superior.

Nota-se uma variação na idade da menopausa entre países desenvolvidos e países em desenvolvimento, como o Brasil, tendendo a ocorrer mais cedo nestes últimos, o que reflete uma tendência de menopausa ocorrer mais cedo em mulheres com menor nível sócio-econômico (Aldrighi et al., 2001).

Dentre as várias causas de antecipação da idade da menopausa, temos o fumo como uma das mais importantes. E, embora este fator já tenha sido avaliado em diversos estudos, ainda restam diversas dúvidas sobre seu real papel na gênese da antecipação da menopausa.

1.1 Definição de menopausa

A menopausa natural, por definição, é um diagnóstico retrospectivo que é dado à mulher que permanece 12 meses ininterruptos sem a ocorrência de menstruações, não explicada por cirurgias, tais como a histerectomia e a ooforectomia, uso de medicamentos, como a terapia hormonal, entre outras causas de sangramento como, por exemplo, o câncer de corpo do útero (WHO, 1996). Poucas são as mulheres que, após transcorridos seis meses da última menstruação, retornam a menstruar (Kaufert et al., 1987; Kato et al., 1998). Este fato, aliado à constatação de que várias mulheres não aguardam 12 meses para o início da terapia hormonal, faz com que, em alguns trabalhos, o prazo usado para a definição da menopausa seja de apenas seis meses para a definição de menopausa. Embora tal artifício traga algumas vantagens, pode ocasionar problemas na comparação entre os trabalhos.

A menopausa ocorre quando não há mais atividade folicular no ovário ou há atividade quase nula de cerca de mil folículos (Ginsburg et al., 1991; Speroff, 2005). Os folículos da mulher iniciam sua formação em um estágio inicial da embriogênese, quando a célula germinativa primordial (cerca de 1000 a 2000) separa-se da célula somática e migra para a crista gonadal, onde se multiplicam rapidamente, chegando a um máximo de sete milhões no quinto mês de gravidez, decaindo para dois milhões ao nascimento e quatrocentos mil na menarca (Pines et al., 2002). Esgotados os folículos, o ovário não consegue mais responder às alterações hormonais cíclicas da mulher. Com isto não mais ocorre a ovulação e o subsequente sangramento de privação progestogênico, responsável pela menstruação. Do número original de folículos, somente cerca de 400 a 500 folículos (0,01% do total de folículos) são usados em toda a vida da mulher para a ovulação, o restante é consumido por outros mecanismos como, por exemplo, a apoptose (morte celular programada).

O maior marcador de que a menopausa se aproxima é a irregularidade menstrual (Taffe e Dennerstein, 2002), típica da transição menopausal. Neste período, os ciclos vão tendo, paulatinamente, uma incidência maior de períodos anovulatórios, o que, na maioria das mulheres, causa um tempo maior entre os períodos menstruais, embora em uma minoria possa ocorrer o oposto.

1.2 Definição de menopausa precoce

Cabe distinguir a menopausa que se antecipa um pouco em relação à média com a da menopausa precoce. Esta ocorre, por definição, quando há a interrupção das menstruações antes dos 40 anos de idade associada com gonadotrofinas elevadas, notadamente o FSH, em níveis usualmente maiores que 40 UI/L, quando detectado por no mínimo duas medidas espaçadas por algumas semanas (Conway, 2000). É uma entidade patológica que ocorre em cerca de 1% das mulheres e deve ser investigada, principalmente, quando ocorre antes dos 35 anos de idade pela maior chance de existência de anormalidades genéticas. A prevalência da menopausa precoce varia entre 0,9% a 1,2% (Coulan et al., 1986; Luborsky et al., 2002, Cramer e Xu., 1996). Etiologias outras além das causas já conhecidas como histerectomia, ooforectomia, quimioterapia e radioterapia são mal conhecidas (Santoro et al., 2001). Várias hipóteses foram formuladas para explicar a menopausa precoce ou a falência ovariana prematura (*premature ovarian failure*: POF) que não tenham causa definida. Baseado nas evidências de anticorpos antitireoidianos e antígenos defeituosos processados por células imunes, cogita-se que 50 a 70% dos casos de POF são associados com doença auto-imune do ovário (Yan et al., 2000). Tal fato é consistente com a associação de POF a outras doenças auto-imunes que não do ovário (Hoek et al., 1997; Yan et al., 2000). Defeitos genéticos como deleções cromossômicas ou translocações, alterações nos genes DIA, FMR1, BMP, FOX, GALT, AIRE, ZFX (Goswami e Conway, 2006), entre outros também são associados com sua gênese. A associação à síndrome do X frágil (Davison et al., 2000), infecções como a caxumba (Morrison et al., 1975) ou com a galactosemia (Cooper et al., 1994) também foram detectados em mulheres com POF.

A menopausa que ocorre antes de 45 anos (menopausa antecipada; em inglês, “*early menopause*”) também tem uma baixa incidência, embora seja consideravelmente maior que a da menopausa precoce. Estima-se que ocorre entre 3,3% a 5% dos casos de menopausa

(Cramer e Xu, 1996; Cassou et al., 1997; Luborsky et al., 2002). O fumo foi fator de risco para POF em vários estudos (Luoto et al., 1994, Cramer et al., 1995; Nilsson et al., 1997, Cooper et al., 1999; Harlow e Signorelli, 2000, Luborsky et al., 2002) e para a menopausa que ocorre antes dos 45 anos (Willett et al., 1993; Cooper et al., 1999 e Gold et al., 2001).

A menopausa precoce e a menopausa antecipada também têm relação com o fumo (Di Prospero, 2004). A menopausa precoce é uma condição que pode incorrer em sequelas importantes psicológicas e de saúde, em particular, a mortalidade é aproximadamente duas vezes maior quando comparada com a de mulheres que entram na menopausa na faixa considerada normal (Snowdon et al., 1989). Por ter um grande impacto na fertilidade, levando-se em conta que as mulheres tendem a procriar com idades mais avançadas, deve-se melhor compreendê-la para se evitar fatores de risco, entre os quais o fumo. Naquelas geneticamente predispostas deve-se antecipar a concepção ou realizar-se técnicas de reprodução assistida, como a criopreservação de ovários ou de embriões e gametas, já que são raras as mulheres que, após entrarem na menopausa, conseguem conceber.

1.3 Idade da menopausa

Atualmente, devido ao aumento crescente da expectativa de vida, espera-se que as mulheres vivam um terço ou mais de suas vidas após a menopausa, o que faz ser extremamente importante qualquer medida que se traduza em uma melhor qualidade de vida neste período. Este fato é relativamente novo quando se observa a humanidade desde o surgimento da escrita. Em 1000 a.C., a expectativa de vida era de somente 18 anos. Na época de Júlio César, no Império Romano, atingia-se, em média, 25 anos (Speroff, 2005). Em 1900, nos Estados Unidos, atingiu-se 49 anos de idade. Somente a partir deste momento, passou a fazer sentido qualquer preocupação com fatores associados à idade da menopausa. Espera-se, segundo estimativas, que aproximadamente dois terços das mulheres viverão mais de 85 anos e mais de 90% passarão de 65 anos (Olshansky et al., 1993), o que demonstra a grande importância que esta fase da vida tem e terá para as mulheres da sociedade moderna. No Brasil, em dezembro de 2006, o IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) publicou uma pesquisa em que a expectativa de vida no Brasil cresceu consideravelmente nos últimos cinco anos, sendo mais pronunciada entre as mulheres.

Ainda não se chegou a um consenso sobre a existência de uma tendência secular para a idade da menopausa. Alguns ponderam que, desde os tempos da Grécia antiga, a idade da menopausa vem aumentando, outros supõem que ela se mantenha estável (Burch e Gunz, 1967). Embora pareça haver um leve aumento na idade da menopausa nos Estados Unidos e nos países em desenvolvimento (Khaw, 1992), tais diferenças parecem ser atribuídas a inconsistências metodológicas (MacMahon e Worchester, 1966) e a diferenças nas estruturas etárias das amostras populacionais (Shinberg, 1998).

A idade da menopausa ocorre, em média, entre 50 e 52 anos nos países desenvolvidos e 1 a 2 anos antes nos países em desenvolvimento, embora a diferença entre países desenvolvidos e em desenvolvimento possa se dever às diferenças de metodologia entre os trabalhos (Reynolds e Obermeyer, 2001). No Brasil, o único estudo que avaliou a idade da menopausa em uma base populacional obteve uma média de idade da menopausa, em 456 mulheres, de 51,2 anos, o que é semelhante às dos países desenvolvidos (Pedro et al., 2003). Vários estudos conduzidos em países desenvolvidos utilizaram análise probito ou logito e o método “*status quo*” para a idade da menopausa, reconhecidamente mais eficientes, ao passo que, nos países em desenvolvimento, os estudos basearam-se apenas na memória das mulheres para a aferição da idade da menopausa e utilizaram médias e medianas que tendem a subestimar essa idade (Reynolds e Obermeyer, 2003). Em estudos realizados em países em desenvolvimento que utilizaram métodos estatísticos apropriados, várias estimativas da idade da menopausa demonstraram grande analogia com as de países desenvolvidos (Reynolds e Obermeyer, 2001). A necessidade de estimativas acuradas da idade da menopausa é especialmente necessária para países em desenvolvimento, pelo fato de um grande número de estudos demonstrar que as mulheres destes países atingem a menopausa em uma idade mais precoce que as mulheres de países desenvolvidos. Sendo assim, aquelas são mais suscetíveis que estas aos efeitos deletérios de uma menopausa numa idade mais precoce.

Embora haja algumas hipóteses para explicar a variação intra e inter-populacional para diferenças na idade da menopausa, o teste destas hipóteses depende da comparabilidade entre os dados (Morabia et al., 1998). Basicamente, três fatores comprometem esta comparabilidade: a forma de classificar a menopausa, diferentes métodos de análise e

inclusão ou exclusão de mulheres histerectomizadas e ooforectomizadas unilateralmente (Sievert e Hautaniemi, 2003).

São usadas formas diferentes para classificar a menopausa. A maioria usa a classificação da OMS de 12 meses de amenorréia, mas alguns usam seis meses como período definidor; outros, a irregularidade menstrual. Alguns estudos sequer relatam a classificação utilizada. Aspectos relativos às diferenças nos métodos de análise já foram discutidos anteriormente. O terceiro ponto, que traz dificuldades de comparabilidade, é a decisão de incluir ou excluir pacientes submetidas à histerectomia. Por ser a menopausa classificada como ausência de menstruações, parece lógico que as pacientes histerectomizadas devam ser excluídas, já que elas interrompem seus ciclos menstruais. A questão é que a histerectomia sem ooforectomia bilateral não induz à menopausa hormonal, logo, não tem os efeitos deletérios que possam trazer maior morbidade e mortalidade. Com isto, as informações sobre tais mulheres são perdidas, levando a uma perda de precisão. Métodos de análises de sobrevivência tratando mulheres histerectomizadas como casos não avaliados (censurados) podem resolver este problema (Brambilla e McKinlay, 1989; Luoto et al., 1994).

O maior estudo prospectivo já realizado, no qual participaram 66.663 mulheres (Willett et al., 1983), demonstrou uma mediana para a idade da menopausa significativamente maior para as não-fumantes. Neste estudo, de um grupo de estudo bastante reconhecido no meio acadêmico, que é o das enfermeiras americanas, somente um menor peso à idade da menopausa também teve associação estatisticamente significativa com uma menopausa antecipada. Num período de acompanhamento de dois anos, 5004 participantes do estudo tornaram-se menopausadas. A mediana das idades da menopausa foi de 52.4 para aquelas que nunca fumaram e de 51.9, 51.0, 50.7 e 50.4 para aquelas que fumavam, respectivamente, de 1-14, 15-24, 25-34 e 35 ou mais cigarros por dia, sendo evidenciada neste estudo uma relação de dose-resposta.

Uma questão que deve ser aventada, ao se avaliar os estudos, é que a maioria deles afere a data da menopausa de forma retrospectiva e, por vezes, várias décadas após ocorrida, o que pode levar a um viés de memória. Estudos de reprodutibilidade da menopausa demonstraram uma boa correlação entre a idade ocorrida e a informada (Colditz et al., 1987; Rodstrom et al., 2005; Clavel-Chapelon et al., 1998). Por outro lado, um estudo

alemão, que aferiu a menopausa sete anos após ocorrida, demonstrou uma subestimação da idade da menopausa (den Tonkelaar, 1997). Este autor chama a atenção para o fato de que há uma grande reprodutibilidade da idade da menopausa, ou seja, as mulheres repetem sempre o mesmo valor, mas com validade limitada, pois o valor não é correto e tende sempre para números inteiros como, por exemplo, 50 anos. Além disso, as pacientes que tiveram a menopausa obtida cirurgicamente se referem a uma maior concordância de datas. Ainda ocorre que mulheres com menopausa mais precoce tendem a superestimar a idade da menopausa, e o contrário ocorre quando a menopausa é mais tardia (Rodstrom et al., 2005).

Vários estudos que avaliaram a idade da menopausa tiveram como dados membros de determinada organização profissional ou que tinham determinadas facilidades de acesso aos cuidados de saúde. Estas pessoas podem sofrer um viés de seleção, o que pode contribuir para resultados inconsistentes. A falha em controlar fatores de confundimento pode ser devido à forma analítica empregada em vários destes estudos. Vários investigadores examinaram a idade da menopausa como uma covariada, o que não permite controles de confundimento. O nível de fatores de confundimento provavelmente varia entre os estudos devido à diversidade de culturas onde os estudos são feitos e pelas populações-alvo selecionadas de forma diferente.

1.4 Menopausa e mortalidade

A menopausa ocorrida mais precocemente está associada à maior mortalidade geral (van der Schouw et al., 1996; Jacobsen et al., 1999) e à maior incidência de doenças cardiovasculares (Blumel et al., 2001; Astma et al., 2006). Para cada ano que a menopausa é postergada, parece haver uma queda de mortalidade por doenças cardiovasculares (DCV) de 2% (van der Schouw et al., 1996). Estes desfechos ocorrem mesmo após ajustes para idade e fumo, o que torna clara a importância de evitar fatores de risco que possam antecipar a idade da menopausa (Astma et al., 2006). Não existem estudos que comparem o impacto da mortalidade relacionada ao fumo ocasionando câncer de pulmão em mulheres com a mortalidade causada pela antecipação da idade da menopausa, mas alguns dados sugerem que este último pode vir a ter um impacto bem maior. No Brasil, segundo dados do Datasus, houve 5727 mortes por câncer de pulmão em mulheres, em 2004. Segundo dados do INCA, embora as taxas deste tipo de câncer venham aumentando em mulheres,

somente 45% destes podem ser creditados ao fumo. Por outro lado, houve 429.625 óbitos em 2004, sendo que, segundo o INCA, há, entre as mulheres, um percentual de 16 a 25% de fumantes.

Mulheres na pré-menopausa parecem estar protegidas contra morbidades cardiovasculares e mortalidade por estas doenças em comparação com homens de idade similar e mulheres pós-menopáusicas (van der Graaf et al., 1997). A perda da função ovariana e subsequente deficiência de estrógenos endógenos é tida como causa de DCV e morte após a menopausa (van der Graaf et al., 1997). Estas observações levaram à conclusão de que o déficit de estrógenos que acompanha a menopausa tem um importante papel no risco de DCV, o que poderia ser revertido por intervenções farmacológicas com hormônios exógenos. Associados a isto, estudos observacionais sugeriram que a terapia hormonal (TH) protegeria contra doenças cardiovasculares (Stampfer e Colditz, 1991; Grodstein et al., 2000; Grodstein et al., 2001). Ações possíveis da falta dos estrógenos, que poderiam explicar esta deterioração do sistema cardiovascular, poderiam se dever a alterações do perfil lipídico (Jensen et al., 1990), do metabolismo da insulina (Godsland et al., 1993), de fatores hemostáticos (Nitelevitz et al., 1983), da pressão arterial (Staessen et al., 1989) e distribuição mais andróide da gordura corporal (Tremollières et al., 1996). Além disto, os estrógenos parecem agir na parede endotelial, diminuindo a progressão da aterosclerose (Mendelsohn e Karas, 1994).

Por outro lado, recentes ensaios clínicos não corroboraram com estes achados de estudos observacionais, como o HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study), que não demonstrou melhora em pacientes com doença coronariana (Grady et al., 2002), e o WHI (Women's Health Initiative), que demonstrou aumento de doenças cardiovasculares nas mulheres em uso de TH (Anderson et al., 2004). Juntos, estes estudos puseram em dúvida o real valor da TH na prevenção das DCV. Devido a tais fatores, questiona-se se, realmente, a menopausa tem uma ação deletéria no sistema cardiovascular, por mais que vários estudos tenham demonstrado isto ao longo das últimas décadas (Blumel et al., 2001; Whiteman et al., 1989; Joakimsen et al., 2000). Com o intuito de avaliar o verdadeiro papel da menopausa nas doenças cardiovasculares, foi publicada uma metanálise, em 2006, que teve como resultado um risco relativo de 1,38 para DCV em mulheres com menopausa ocorrida mais cedo, mesmo após ajuste para fumo e idade (Astma et al., 2006). Explicações para

este paradoxo incluem possíveis efeitos das diferentes formulações de progestógenos, que poderiam inibir os efeitos benéficos do estrogênio no sistema cardiovascular (Rosano et al., 2000). Além disso, formulações e vias atuais de uso da TH não conseguem mimetizar a fisiologia normal e metabolismo de estrogênios endógenos, além das críticas já conhecidas quanto à seleção das pacientes para os ensaios clínicos que não refletem a grande maioria das pacientes que fazem uso da TH. No caso do HERS, foram recrutadas mulheres com doenças cardiovasculares, do WHI, participaram mulheres com uma faixa etária acima da média geralmente utilizada.

Não é somente para causas cardiovasculares que se tem uma mortalidade aumentada em mulheres com menopausa mais precoce. Um estudo advindo do seguimento de uma coorte de 68.154 mulheres por 20 anos (Mondul et al., 2005) demonstrou a mortalidade aumentada, quando comparadas mulheres entre 40 a 44 anos e 50 a 54 anos, sendo que os riscos relativos, respectivamente, para doenças respiratórias, gênitó-urinárias e causas externas foram de 1.19, 1.39 e 1.56. É importante destacar que, neste estudo, as mulheres não eram fumantes, ratificando-se que uma menopausa ocorrida mais cedo tem uma maior mortalidade e qualquer esforço para reverter esta situação será extremamente salutar para a população feminina.

1.5 Fatores relacionados com a idade da menopausa

A idade da menopausa é determinada geneticamente e pode se modificar em 1 a 2 anos, por vários fatores ambientais, e de estilo de vida, dentre eles, o fumo (Cramer e Xu, 1996; van Noord et al, 1997). Sugere-se que somente uma pequena proporção da grande variabilidade na idade da menopausa natural possa ser explicada por fatores ambientais (van Noord et al., 1999). Estudos de histórias familiares e estimativas de herança genética demonstram que estes fatores contribuem significativamente para a idade da menopausa (Murabito et al., 2005). Mulheres cujas mães tenham tido uma idade da menopausa ocorrida cedo têm uma chance 6 vezes maior de também tê-la. Gêmeas voluntárias apresentaram um substancial grau de concordância de 0,87 para a idade da menopausa numa amostra holandesa (de Bruin et al., 2001).

Um modelo clínico para explicar a menopausa no nível do indivíduo é a depleção de folículos. Diferenças no número de folículos no início da vida reprodutiva e diferenças na

taxa de depleção de folículos ou deterioração levariam a diferenças na época em que ocorreria a falência ovariana, explicando diferenças individuais na idade da menopausa natural. De acordo com este modelo, menos ovulações, seja por maior paridade, lactação ou uso de contraceptivos orais, teriam um menor uso de folículos, explicando uma menopausa mais tardia. Por outro lado, o fumo, por exemplo, teria ação direta danificando os folículos e/ou aumentando a degradação de estrógenos, com isto, diminuindo a idade da menopausa (van Noord et al., 1997), embora os estudos não sejam concordantes (Parazzini et al., 1992).

Acredita-se que os fatores que fazem a menopausa ser adiada tenham em comum uma maior preservação de folículos devido a uma menor liberação de FSH, por ser este hormônio o responsável pelo desenvolvimento final dos folículos, com isto, menos folículos seriam utilizados mensalmente, o que faria com que houvesse mais folículos na época da menopausa (Hardy e Kuh, 1999). Questiona-se se situações em que ocorram altos níveis de FSH também teriam responsabilidade por uma diminuição da idade da menopausa, por ocorrer uma maior depleção de folículos devido ao maior estímulo hormonal (Parrott et al., 1999).

Vários fatores foram relacionados com modificações na idade da menopausa, tais como: obesidade (Palmer et al., 2003), consumo de álcool (Torgerson et al., 1997), idade materna da menopausa elevada (Torgerson et al., 1997), classe social mais elevada (Lawlor et al., 2003), menarca tardia (Reynolds e Obermeyer, 2003), ciclos menstruais longos (Harlow et al., 2000), multiparidade (Gold et al., 2001), uso de contraceptivos orais (Whelan et al., 1990; de Vries et al., 2001), uso de pesticidas (Farr et al., 2006), entre outros para uma maior idade da menopausa. O uso de contraceptivos orais, obesidade, menarca tardia, ciclos menstruais longos, alta paridade têm em comum o fato de terem menos ciclos ovulatórios, menor FSH e, com isto, menor depleção de folículos. A obesidade leva à maior conversão de androstenediona em estrona e à maior concentração de estradiol livre em resposta aos menores níveis da globulina ligadora de hormônios esteroidais. O álcool e os pesticidas parecem ter um efeito estrogênio-símile (Torgerson et al., 1997; Farr et al., 2006), com isto conseguem manter os níveis de estrógenos por um período maior. Em relação ao nível sócio-econômico, há mais especulações que afirmações, até pelo fato de a diferença de classificação entre os diversos estudos sobre esta variável ser

intensa. A melhor alimentação e menor exposição ao estresse podem refletir uma menor depleção de oócitos, o que explica o fato encontrado em alguns estudos (Luoto et al., 1994). Por outro lado, o fumo, alterações genéticas, baixa paridade, baixo índice de massa corporal, falta de uso de contraceptivos orais, entre outros, contribuem para uma idade da menopausa que ocorre mais cedo (Cramer e Xu, 1996). Dentre todos estes fatores, o fumo é comumente citado como tendo uma forte relação com a antecipação da idade da menopausa, embora alguns estudos sejam discordantes sobre o verdadeiro papel do fumo na idade da menopausa. Apesar de já se desconfiar desta relação, paradoxalmente, os estudos só demonstram este fato, de forma consistente, em relação ao fumo que ocorre no momento da menopausa, sendo a literatura discordante em relação ao fumo passado ou em relação à quantidade de cigarros fumados, seja no presente ou no decorrer da vida.

1.6 O fumo e seu papel na saúde pública

O fumo é, atualmente, um problema de saúde pública, responsável por diversas doenças, não só para os fumantes ativos como para os passivos. Estima-se que haja no mundo cerca de 1,3 bilhão de fumantes na população acima de 15 anos (Esson e Leader, 2006). O fumo é a segunda maior causa de mortes no mundo, sendo responsável por 5 milhões de mortes por ano, o que é equivalente a uma em cada dez mortes de adultos no mundo. Se o consumo de fumo mantiver o mesmo padrão atual, serão 10 milhões de mortes por ano em 2020. O fumo, isoladamente, é o quarto maior fator de risco para doenças no mundo (Esson e Leader, 2006). Como prova do seu poder cataclísmico, citamos o fato de uma projeção de cem milhões de mortes atribuídas ao fumo no último século, podendo chegar a um bilhão de mortes se mantiver a mesma projeção para o fim deste século.

Embora o fumo esteja estável no mundo desenvolvido, houve um aumento de três vezes nos países em desenvolvimento no período compreendido entre 1990 e 2000. Nos próximos 25 anos, o consumo de cigarro irá aumentar cerca de 60% em países com médio índice de desenvolvimento humano e em 100% nos países de baixo índice segundo pesquisas da OMS. No Brasil, segundo pesquisa divulgada pelo Ministério da Saúde, realizada pelo IBGE, entre 2002 e 2003, demonstrou uma diminuição do fumo de 29% em 1989 para 20% no período pesquisado. É importante ressaltar que a proporção de mulheres

fumantes em relação aos homens, vem crescendo cada vez mais, o que faz ser necessário um esforço maior de políticas públicas neste sentido e em busca de pesquisas que embasem estas medidas. No Brasil, segundo dados do Ministério da Saúde, morrem, anualmente, cerca de 125.000 pessoas devido ao fumo, o que demonstra a importância de medidas que visem a diminuir estes óbitos (Programa Nacional de Controle do Tabagismo, INCA, 2006).

1.7 O fumo e a idade da menopausa

Há algumas décadas cogita-se que o fumo tenha um papel na antecipação da idade da menopausa. O primeiro relato científico foi feito por Bernhard em 1949 (Bernhard, 1949). Em 1962, o mesmo autor (Bernhard, 1962) encontrou uma menopausa antecipada (não definida) em 20% de 659 fumantes quando comparadas com 1,7% em 5000 não-fumantes. Daniell (Daniell, 1976), após realizar um estudo com pequeno número de mulheres, encontrou resultado semelhante, crescendo, então, o interesse por este tema.

Devido ao fato de uma menor idade da menopausa ter o potencial de associar-se à maior morbidade e mortalidade para a mulher, como já explicado, o fumo pode ter um papel na morbidade e nas mortes por doenças inicialmente não creditadas ao fumo com a antecipação da menopausa, tornam as mulheres mais propensas a doenças já citadas anteriormente, como as cardiovasculares e as devidas às fraturas por osteoporose. Torna-se difícil isolar o papel do fumo em doenças como a osteoporose e as cardiovasculares, pois ele é responsável, através de efeitos tóxicos diretos, por uma maior incidência de tais doenças, embora estudos, após ajustarem para idade e fumo, terem como resultado somente a antecipação da idade da menopausa como responsável pela maior morbidade destas doenças (Tankó e Christiansen, 2004; Astma et al, 2006).

O tabaco contém cerca de 4000 substâncias e sua composição varia substancialmente de acordo com a fonte do tabaco e pela forma como é utilizado. Pelo menos 60 componentes tóxicos já foram identificados no fumo do tabaco, incluindo hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, componentes nitrosos e aminas aromáticas (Shiverick e Salafia, 1999).

Várias teorias tentam explicar a ação do fumo na diminuição da idade da menopausa, embora ainda haja várias lacunas. Medidas de esteróides sexuais em jovens mulheres fumantes demonstram menores níveis de estradiol no meio do ciclo e na fase lútea quando comparadas com não-fumantes. Modelos experimentais em animais sugerem que a nicotina aumente a perda de folículos no ovário e bloqueie a enzima aromatase, que é a responsável pela conversão de andrógenos em estrógenos, além de demonstrarem atraso ou não existência do pico de LH no meio do ciclo (McLean et al., 1977). A incidência de reserva ovariana diminuída é maior em mulheres fumantes que em não-fumantes, o que explica o fato de a infertilidade ser mais comum em fumantes. O fumo também foi associado ao aumento na via da 2-hidroilação do metabolismo do estradiol no fígado, o que produz um aumento dos 2-hidroiestrógenos, que carecem quase que totalmente de atividade periférica (Michnovicz et al., 1986). Embora os níveis de estradiol na menopausa caiam dramaticamente, pode haver uma produção significativa de estrona, o que depende da quantidade de tecido adiposo no organismo, sendo tanto maior quanto maior a quantidade de massa gorda. As fumantes têm uma menor quantidade de gordura corporal, explicando os menores níveis estrogênicos em tais mulheres. As obesas têm uma menor concentração de globulinas transportadoras de hormônios esteróides (responsáveis pelo transporte da maior proporção dos estrógenos circulantes), como as fumantes tendem a ser mais magras, têm por consequência uma maior concentração destas globulinas, o que leva à menor quantidade de estrógenos séricos disponíveis.

O fumo parece, também, aumentar a quantidade de andrógenos produzidos pelas supra-renais, o que contribui para o efeito antiestrogênico do fumo (Tankó e Christiansen, 2004). Hidrocarbonetos poliaromáticos presentes no cigarro podem induzir o citocromo microssomal P-450, que metaboliza hormônios esteróides, a, possivelmente, aumentar a formação de metabólitos catecóis do estradiol, que são estrogênios mais fracos e, portanto, menos capazes de produzirem os efeitos benéficos deste hormônio (Tziomalos e Charsoulis, 2004). Encontrou-se, também, uma associação entre a proteína pró-apoptótica Bax com hidrocarbonetos encontrados no cigarro, o que sugere que a exposição a estes hidrocarbonetos aromáticos poderiam induzir a expressão da Bax nos oócitos, o que provocaria apoptose, levando a uma falência ovariana mais precoce (Blanck et al., 2004).

Um problema encontrado no estudo da idade da menopausa é que não são avaliadas as pacientes que realizaram cirurgias pélvicas, já que isto poderia diminuir de forma enviesada a idade da menopausa. Por outro lado, não está claro se o fumo tem papel nestas pacientes. O papel do fumo na histerectomia é incerto, pois ele está associado a um maior risco de retirada do útero por câncer de colo (Swan, 1987), ao passo que o uso de fumo parece trazer um menor risco para o câncer do corpo de útero (Rosenberg, 1987). Com os fatos apresentados não podemos dizer ao certo se a retirada das pacientes histerectomizadas e ooforectomizadas compromete a qualidade do estudo quanto ao papel do fumo na idade da menopausa natural, pois estas pacientes retiradas poderiam alterar a idade, caso não sofressem a cirurgia. Estudos que avaliaram a associação entre o fumo e risco de cirurgia não se mostraram conclusivos (Shinberg, 1998).

Outro fator que deve ser considerado ao se estudar o fumo é o fato de os fumantes e os ex-fumantes parecem ter uma maior taxa de uso de TH, comparando-se com não-fumantes (Hardy et al., 2000). Este achado pode ser creditado a uma transição menopáusica ocorrida mais cedo nas fumantes que, devido aos sintomas, recorrem à TH. Também foi sugerido que as pacientes fumantes sofrem de sintomas mais severos que as não-fumantes, tendo, então, maior probabilidade de aderirem à TH durante a transição menopáusica (Greenberg et al., 1987). Portanto, a associação entre o fumo e o *status* de menopausa pode ser enfraquecida por uma remoção seletiva de mulheres na transição menopáusica.

A duração do uso de cigarro, geralmente, não é estudada e não tem sido demonstrado claramente que tenha efeito, seja em fumantes na época da menopausa ou em fumantes passadas. (Asselt et al., 2004). É necessário, para isto, um método que considere o número de anos fumados como uma variável tempo-dependente. Quando comparamos a história de fumo de mulheres com menopausa ocorrida mais cedo ou tardiamente, a probabilidade de uma maior duração de fumo para mulheres com uma menopausa que ocorra mais tarde, pode ser maior, simplesmente, porque são mais velhas. Mesmo que não haja uma relação entre a duração do fumo e a idade da menopausa, uma associação positiva pode ser encontrada, pois ambas as variáveis são tempo-dependentes (Asselt et al., 2004). Paradoxalmente, alguns estudos demonstraram que fumantes passadas tiveram a menopausa numa idade mais tardia que as que nunca fumaram (Midgette e Baron, 1990; Gold et al., 2001; Cooper et al., 1999; Parazzini et al., 1992; Willett et al., 1983). Embora

tal fato possa ser uma má-classificação do *status* de fumante, uma explicação alternativa seria o fato de que fumar por curto tempo e depois parar, inevitavelmente levaria à seleção de um grupo mais velho de mulheres que seriam classificadas como fumantes passadas. A probabilidade de ser classificada como fumante passada em relação a nunca ou atual aumenta com a idade e, assim, deve ser tratada (Asselt et al., 2004). Uma importante questão de saúde pública foi trazida por um estudo que avaliou uma coorte de 5544 mulheres alemãs, demonstrando que fumantes passadas e quem nunca fumou tiveram o mesmo risco de atingir a menopausa, o que nos faz termos um grande argumento para convenceremos as mulheres a interromperem o fumo (Asselt et al, 2004).

Bastante discutido é o fato de alguns estudos não demonstrarem uma associação do tipo dose-resposta entre o tabagismo e a idade da menopausa (Parazzini et al., 1992; Stanford et al., 1987). A plausibilidade biológica deste fenômeno é pouco compreendida, assim como o fato de vários estudos demonstrarem falta de associação do fumo passado com uma antecipação da idade da menopausa (Hardy et al., 2000). Foi sugerido que o fumo pudesse ter uma curta ação hormonal e não uma ação destruidora de folículos irreversível (Parazzini et al., 1992). Este fato também pode refletir erros na estimativa da quantidade fumada que geralmente é dada por valores de fumo atual da pessoa entrevistada (Brambilla e McKinlay, 1989). Vários dos estudos que demonstraram este possível paradoxo tiveram desenho seccional, com o consumo pós-menopausal de fumo sendo estimativa do fumado antes de atingida a menopausa.

1.8 Justificativa

Dado que o conhecimento é amplo, mas não sistematizado, além do fato de haver várias lacunas no papel do fumo na idade da menopausa, resolveu-se realizar uma revisão sistemática sobre o fumo e seus mais diversos aspectos, como duração, quantidade e momento de uso, e a sua relação com a idade da menopausa. Espera-se, com os resultados, podermos dar um embasamento maior para os profissionais da área de saúde aconselharem as mulheres sobre este assunto. Em nível de saúde pública, teremos uma maior fundamentação para as políticas de combate ao fumo. Somente pelo fato de a menopausa ser antecipada, haverá uma mortalidade e incidência de doenças cardiovasculares maiores.

Alguns estudos mostram mortalidade quase duas vezes maior quando comparadas mulheres com menos de 40 anos e mais de 50 anos (Snowden et al., 1989), riscos estes independentes dos já conhecidos efeitos deletérios do fumo. Estes estudos referem, ainda, a alterações na fertilidade e sintomas vasomotores, trazendo aumento do custo para acompanhamento e tratamento. O fumo também traz riscos maiores de fraturas ósseas quando comparadas com não fumantes (La Vecchia et al., 1991), uma associação provavelmente mediada pelo efeito do fumo nos níveis de estrógenos e por sua ação antecipando a idade da menopausa.

Conhecer melhor fatores que determinam a idade da menopausa natural pode levar a mudanças de estilo de vida. No estudo em questão, parar de fumar pode resultar em uma menopausa mais tardia e, com isto, prolongar a proteção natural do estrogênio. Além disto, conhecendo melhor a média etária da menopausa e os fatores envolvidos, os serviços e os profissionais de saúde estarão melhor preparados para atender às necessidades destas mulheres, através de orientação adequada, apoio psicológico, além de possibilitar alternativas diagnósticas e terapêuticas em diferentes situações (Pedro et al., 2003).

O foco em questão engloba um assunto que ainda não foi bem elucidado. Embora grande parte dos estudos demonstrem uma diminuição da idade da menopausa em fumantes, pelo caráter observacional dos estudos e devido ao fato de a idade da menopausa, em grande parte deles, ser coletada de forma retrospectiva, algumas vezes, até décadas após, alguns estudos mostram evidências discordantes. Os estudos, individualmente, também não são conclusivos quanto à importância da duração, momento e quantidade do fumo na idade da menopausa. Por esse motivo, acreditando-se contribuir para elucidar o verdadeiro papel do fumo na idade da menopausa e, com isto, avaliar de forma mais apropriada as consequências conhecidas de modificações na idade da menopausa, o estudo em voga torna-se oportuno e constitui nossa questão de pesquisa.

Foi realizada uma busca no Medline e na Biblioteca Cochrane de revisões sistemáticas anteriores sobre o assunto. Utilizou-se a seguinte combinação de palavras-chaves: *smoking AND menopause AND Systematic-Review*. Não foi encontrada nenhuma revisão sistemática sobre o assunto. Fizemos, então, uma busca por metanálises, somente trocando dentre as palavras-chaves “*Systematic-Review*” por “*meta-analysis*”, encontrando-se somente uma metanálise publicada em novembro de 1990 por Midgette (Midgette e Baron, 1990) na *Epidemiology* com o título de “*Cigarette smoking and the risk of natural*

menopause`. No entanto, este estudo não fez qualquer comentário sobre a duração do fumo. Muitos estudos, especificamente sobre este assunto, foram realizados após este período, dois deles no Brasil (Aldrighi et al., 2005; da Fonseca et al., 1999), embora somente o primeiro tenha trazido medidas de associação entre fumo e idade da menopausa, mas nenhuma revisão sistemática foi desenvolvida.

Para este objetivo, escolhemos a realização de uma revisão sistemática, por permitirem decisões racionais por parte dos profissionais de saúde, uma vez que reúnem, de forma eficiente, as informações disponíveis sobre determinado tema.

2. Objetivo

2.1 Objetivo geral

-Avaliar a associação entre o fumo e a idade da menopausa natural.

2.2 Objetivos específicos

-Avaliar a associação entre a quantidade, duração e o momento em que se fuma com a idade da menopausa natural.

-Avaliar se o fumo tem associação com a menopausa ocorrida em outras faixas etárias.

-Avaliar se a possível associação entre o fumo e a idade da menopausa tem problemas metodológicos.

3. Material e Métodos

O desenho de estudo utilizado foi a revisão sistemática, utilizando-se métodos explícitos para identificar, selecionar e avaliar criticamente a pesquisa em questão e coletar e analisar dados dos estudos que estão incluídos nesta revisão. Assim sendo, é importante para refinar a grande quantidade de informações e artigos disponíveis.

A revisão sistemática foi realizada em três fases: (i) a pergunta da investigação (ii) seleção dos artigos originais e (iii) avaliação dos estudos e extração de dados.

A população do estudo é constituída por mulheres de todas as idades, não havendo qualquer tipo de restrição. A exposição é o fumo, sendo que este é avaliado pelo momento em que ocorreu, pela duração do fumo e pela quantidade usada, avaliando-se se há uma relação de dose-resposta. O desfecho primário estudado é a menopausa natural, o estudo da menopausa em outras faixas etárias também será realizado.

3.1 Métodos de procura e palavras-chaves

Duas bases bibliográficas foram utilizadas para a procura de referências: MEDLINE (Pubmed) e LILACS. As estratégias de busca seguiram as orientações recomendadas pela literatura, procurando se basear em características como sensibilidade e precisão (Haynes et al., 2005). As referências localizadas na base MEDLINE foram obtidas entre os dias 2 de abril de 2006 e 27 de abril de 2006 com a seguinte estratégia: (menopause[text] OR ``menopause``[MESH Terms]) AND (smoking[text] OR ``smoking``[MESH] OR cigarette[text] OR ``cigarette``[MESH] AND age[text] OR age[MESH]). Esta estratégia foi adaptada para busca eletrônica na base LILACS nos idiomas português, inglês e espanhol. A busca seguiu padrões que claramente melhoram a sensibilidade e especificidade da busca (Haynes et al., 2005). Indo além destas bases eletrônicas, foram usadas as citações bibliográficas dos textos originais das buscas eletrônicas. A pesquisa limitou-se a estudos publicados em línguas inglesa, portuguesa, espanhola e francesa no período compreendido entre 1966 e 2006 e com realização em seres humanos. Cartas para o editor e opiniões pessoais também foram excluídas. Foi feita uma atualização da busca em 19/07/2006.

A busca dos estudos não se limitou às bases de dados, foi feita também em referências de estudos retirados dos bancos de dados e também das referências destes, além de procura por conhecimento e contatos pessoais. Um estudo publicado na *British Medical Journal*,

em 2005 (Greenhalgh e Peacock, 2005), demonstrou que somente 30% das fontes para as revisões sistemáticas foram obtidas de protocolos pré-definidos (bases de dados e procuras manuais), sendo que 51% foram encontrados analisando-se as referências das referências e 24% por contatos pessoais, concluindo, então, que a busca não deve se limitar a protocolos concebidos no início do estudo.

O processo de seleção dos estudos foi documentado detalhando-se as razões para a inclusão ou exclusão dos trabalhos. Todas as fases de inclusão e exclusão foram detalhadas em um fluxograma.

Avaliação de qualidade: A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada por um dos revisores, através de um formulário padronizado com critérios para cada desenho de estudo e foi verificada por dois revisores de forma independente. Qualidade metodológica refere-se à extensão com que todos os aspectos de um desenho de estudo e condução deste demonstrem que houve a intenção de proteger contra erros sistemáticos e não sistemáticos, assim como erros inferenciais. Não é surpresa que *checklists* usados para estudos observacionais concentrem-se em questões de validade interna e externa, embora não haja evidências empíricas que embasem isto. Cresce a quantidade de estudos observacionais com algum tipo de avaliação de qualidade dos estudos com o objetivo de valorizar mais estudos com maior qualidade. Revisão recente demonstrou que a presença de algum meio para avaliar qualidade subiu de 22% em 1999-2000 para 50% entre 2003/2004 (Mallen et al., 2006). Embora para estudos experimentais esta questão esteja bem estabelecida com um grande número de escalas com este objetivo, para estudos observacionais esta questão é mais nebulosa. Critérios utilizados incluem: medidas apropriadas de desfecho para todos os participantes, ajuste por variáveis de confundimento, participantes representativos da população, perda de *follow-up* e testes estatísticos apropriados. Na revisão citada acima, o critério mais utilizado pelos estudos foi o ajuste por variáveis de confundimento (Mallen et al., 2006). Baseado neste estudo, resolvemos utilizar tal critério para fazer a avaliação de qualidade, com a qual será realizada uma análise de sensibilidade entre estudos ajustados e não ajustados por variáveis de confundimento.

Extração dos dados: Para a extração dos dados, foi utilizado um formulário contendo os itens que foram extraídos de cada estudo primário, incluindo medidas de associação como a razão de chances (*odds ratio*), a razão de riscos e coeficientes de regressão e

correlação (Anexo 1). Este passo foi feito por dois revisores diferentes que, após a extração individual, se reuniram para dirimir eventuais dúvidas com um possível terceiro pesquisador, o que não foi necessário, já que as dúvidas foram resolvidas entre eles.

Definição do desfecho: O desfecho de interesse, no caso, a menopausa, foi definida pela maioria dos estudos como um período de 12 meses. Dois estudos fugiram bastante da definição vigente de menopausa, um deles utilizando um período de três meses (Stanford et al., 1987) e, outro, cinco anos (Okonofua et al., 1990), o que pode trazer problemas para a comparação das medidas de associação. Alguns trabalhos usaram o período de somente seis meses sem menstruação. Os autores destes estudos usaram esta medida por se saber que, na grande maioria das mulheres, os ciclos menstruais não retornam após seis meses de interrupção (Kato et al., 1998). Embora a menopausa precoce seja uma forma de menopausa com causas diferentes da menopausa natural que ocorre acima de 40 anos, tendo uma carga genética muito forte, decidimos fazer a análise destes estudos, inclusive pelo fato de sabermos que o fumo está associado com a menopausa precoce (Coulam et al., 1986). Foram excluídos os estudos que avaliavam somente associações com a menopausa cirúrgica, embora esteja crescendo cada vez mais a proporção de mulheres que realizam procedimentos como a histerectomia e a ooforectomia bilateral, o que poderia levar a uma subestimação da idade da menopausa (Gold et al., 2001).

Definição da exposição: A forma de aferir a exposição ao cigarro varia bastante entre os diversos trabalhos, pois os critérios do que é considerado fumo, a forma de dividir o fumo em diferentes categorias e como ele é classificado em passado ou presente é muito diferente entre os estudos, trazendo problemas de comparabilidade. Alguns estudos somente aferem se a mulher já fumou ou não durante a vida (*ever* ou *never*), dando margem para as que experimentaram apenas um cigarro na vida serem taxadas como fumantes. Outros estudos questionam sobre o uso ou não do fumo (*yes* ou *no*), o que também não afere de forma quantitativa o fumo, podendo também selecionar pessoas que pouco fumaram durante a vida ou que o fizeram há muito tempo. Há estudos que classificam como ex-fumantes aquelas que não fumam há mais de um ano (Parazzini et al., 1992), outros classificam como tal as mulheres que relatam já terem fumado e não mais fazê-lo, independente da idade em que pararam (Asselt et al., 2004).

Uma forma mais cuidadosa de avaliar o fumo, usada por alguns estudos, é a de qualificar como fumante somente aquelas que já fumaram mais de 100 cigarros em toda a vida (Ortiz et al., 2006). Estudos que permitem melhor avaliar a associação do fumo com a idade da menopausa são aqueles que usam categorias para expressar a quantidade de cigarros por dia, embora também não sejam padronizadas entre os estudos as categorias, e aqueles que usam a medida de maços/ano. O período da vida em que ocorre o fumo, geralmente, é avaliado como *current*, *former* e *never*. Poucos estudos preocuparam-se em avaliar por quanto tempo a mulher fumou ou quando começou a fumar, até porque tais medidas estão fortemente associadas com um viés de memória. Portanto, avaliaremos os estudos quanto à associação entre o fumo e a idade da menopausa e se a duração, quantidade e momento do fumo interferem nesta associação.

Foram utilizados somente estudos observacionais (seccionais, coortes e caso-controle) em nossa revisão sistemática pelo fato de, eticamente, não haver lugar para um estudo experimental nesta questão (Stroup et al., 2000).

Os resumos e os textos completos encontrados foram classificados como elegíveis, caso correlacionassem o fumo com a idade da menopausa natural e comparassem grupos utilizando medidas de associação.

3.2 Critérios de inclusão

Foram aceitos todos os estudos que apresentassem alguma medida de associação entre o fumo e a menopausa ou que possibilitassem fazê-la a partir dos dados contidos. Foi estabelecido um número de pelo menos 50 mulheres no estudo, para que este fosse incluído na revisão sistemática, pois valores inferiores poderiam fornecer medidas de associação imprecisas.

Limitamo-nos aos estudos de língua inglesa, portuguesa, francesa e espanhola indexados nas bases de dados ou retirados de referências de estudos indexados ou por meio de busca manual e discussões com especialistas.

As revisões narrativas, os editoriais e os relatos de caso foram utilizados para compor o conhecimento prévio sobre o assunto, como explicitado com detalhes na introdução do projeto. Foram excluídos, porém, dos dados da análise da revisão sistemática.

Em resumo, foram adotados os seguintes critérios de inclusão:

- artigos originais, com presença de medida de associação ou possibilidade de obtê-la;
- número mínimo de 50 mulheres no estudo;
- estudos em língua inglesa, portuguesa, francesa e espanhola.

3.3 Coleta de dados e avaliação da qualidade dos estudos

A coleta de dados foi feita através de questionário padronizado por dois revisores independentes. As poucas discordâncias que houve foram resolvidas sem necessidade de uma terceira pessoa que havia sido previamente escolhida com este objetivo. O questionário foi feito, usando as orientações dos dois grupos a seguir, que serviu também como orientador das variáveis descritivas usadas nas tabelas. Fizemos uso do *checklist* desenvolvido pelo grupo MOOSE (Stroup et al., 2000). Com este objetivo, também foi usado o *checklist* desenvolvido pela Strobe, específico para estudos observacionais realizados por meio de estudos coorte, caso-controle e seccionais. Foi usada a versão número 3 de setembro de 2005, descrita abaixo.

É essencial para uma revisão sistemática um meio de avaliar os estudos. Um dos fatores que diferenciam a Cochrane Collaboration de outras bases de revisões sistemáticas e meta-análises é o rigor da avaliação da qualidade dos estudos envolvidos, embora ainda não haja um consenso para um *checklist* ideal para a avaliação da qualidade dos estudos observacionais (Moja et al., 2005). Com este objetivo, foi feita uma análise de sensibilidade com os estudos que fazem avaliação de possíveis confundimentos através de ajustes por estes. Tais variáveis são escolhidas pelos responsáveis pelos estudos, baseando-se na plausibilidade biológica, embora por não ser um ensaio clínico, não se tenha como descartar vários outros fatores.

3.3.1 Checklist específico de estudos observacionais

a-Título e resumo

- identificação do artigo como coorte, caso-controle ou seccional no título ou resumo

- o resumo deve ser um sumário informativo e estruturado do artigo, endereçando palavras-chaves

INTRODUÇÃO

b- Conhecimento prévio/justificativa:

- expôr o conhecimento prévio e motivo do estudo ser feito

c- Objetivos:

- expôr os objetivos específicos incluindo qualquer hipótese pré-especificada

MÉTODOS

d- Desenho de estudo:

- apresentação de elementos chaves do desenho de estudo

- expôr o propósito do estudo original se o artigo for um de vários do estudo em questão

e- Posição:

- definir situação, local e datas do período de coleta dos dados

f- Participantes:

- Fornecer critérios de inclusão, fontes e métodos de seleção de participantes

- para os estudos coorte deve-se fornecer os períodos e métodos de seguimento, para os casos-controle deve-se fornecer os critérios diagnósticos para os casos e motivos racionais para a escolha dos controles

- para estudos casos-controle pareados deve-se fornecer critérios de pareamento e número de controles por caso

g- Variáveis de interesse:

- Listar e definir claramente todas as variáveis de interesse, indicando quais são definidos como desfecho, exposições, preditores potenciais e modificadores de efeito

h- Aferição:

- para cada variável de interesse fornecer detalhes sobre o método de aferição
- se aplicável, descrever comparabilidade de métodos de aferição entre grupos

i- Viéses:

- descrever qualquer medida com intenção de aferir vieses

j- Tamanho da amostra:

- descrever justificativas para o tamanho da amostra, incluindo considerações práticas e estatísticas

k- métodos estatísticos:

- descrever todos os métodos estatísticos incluindo aqueles para controlar confundidores
- para coortes deve-se descrever perdas de seguimento e dados faltantes, sendo que estes últimos também devem ser descritos nos seccionais e casos-controle
- se aplicável, descrever métodos para análise de subgrupos e análises de sensibilidade

l- Variáveis quantitativas:

- explicar como variáveis quantitativas são analisadas
- apresentar resultados de análises contínuas assim como de análises agrupadas, se apropriado

m- Fundos:

- dar origem dos fundos e papel dos patrocinadores

RESULTADOS

n- Participantes:

- relatar número de indivíduos em cada estágio do estudo
- fornecer motivos para não-participantes em cada estágio do estudo
- um fluxograma é recomendado
- possuir datas definidas para o período de rastreamento
- para estudos casos-controle pareados, fornecer a distribuição de número de controles para cada caso

o- Dados descritivos:

- características dos participantes do estudo
- indicação para cada variável de interesse da completude dos dados
- resumo de média e quantidade total do seguimento e datas deste seguimento

p- Dados do desfecho

- Coorte: reportar número de eventos de desfecho ou medidas sumárias
- Casos-controle: reportar números em cada categoria de exposição
- Observacionais: reportar números de eventos de desfecho ou medidas sumárias

q- Resultados principais:

- apresentar medidas não-ajustadas e ajustadas para confundidores para as medidas de associação e sua precisão (p. ex., intervalo de confiança de 95%). Deixar claro para quais confundidores foi ajustado e porque foi para alguns e não para outros
- para comparações usando categorias derivadas de variáveis quantitativas, reportar valores da média ou mediana em cada grupo
- transformar medidas relativas em absolutas para um período de risco que não ultrapasse o da coleta de dados

- reportar resultados padrões de confundidores e distribuição de modificadores para população-alvo real

r- Outras análises:

- reportar qualquer outra análise feita

DISCUSSÃO

s- Achados-chaves

- sumarizar resultados com referências à hipótese de estudo

t- Limitações:

- discutir limitações do estudo, levando em conta possíveis vieses ou imprecisões e problemas que podem vir de multiplicidade de análises, exposições e desfechos. Discutir direção e magnitude de vieses potenciais
- considerar que a discussão de limitações não deve ser usada como substituta para análise quantitativa de sensibilidade

u- Generalização:

- discutir a generalização (validade externa) dos achados

v- Interpretação:

- apresentar interpretação global dos achados no contexto de evidências atuais e limitações do estudo, dando atenção para interpretações alternativas

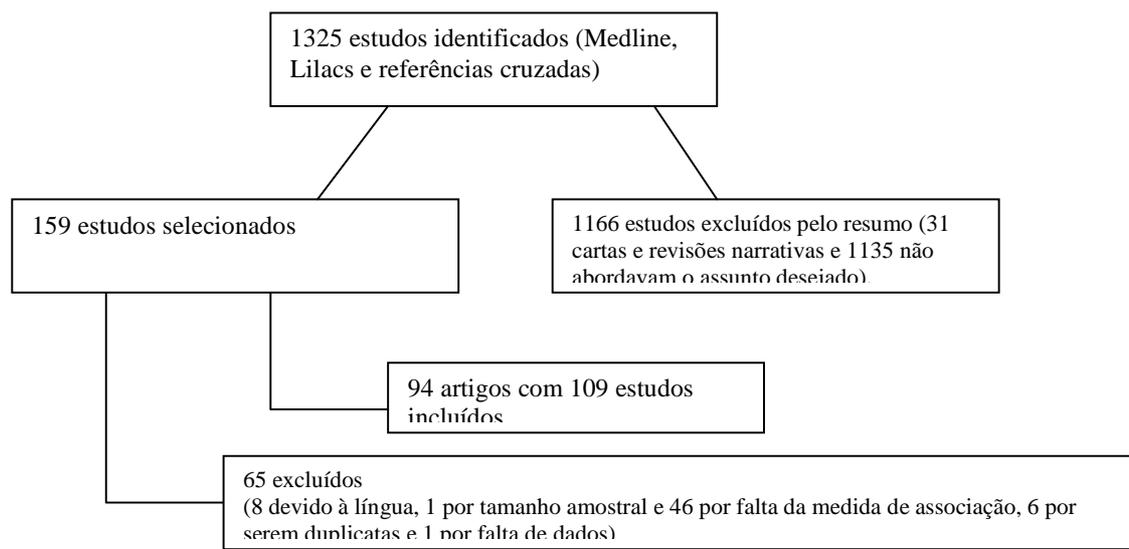
4. Resultados

Na revisão sistemática, foram identificados 1325 artigos nas bases de dados e nos textos de referências bibliográficas sobre o tema. Após aplicação dos critérios de seleção, foram incluídos 159 artigos para apreciação de texto completo, sendo que 102 das bases de dados e 57 obtidos de referências cruzadas. Destes, não houve nenhum não recuperado, enquanto 8 não foram incluídos para apreciação do texto completo, porque foram escritos em idiomas que não puderam ser traduzidos (polonês[2], búlgaro[1], alemão[1], eslovaco[1], persa[1], dinamarquês[1] e japonês[1]), restando assim 151 textos completos para apreciação.

Após a leitura destes artigos, 46 foram excluídos da extração de dados, pelos seguintes motivos: 10 eram eminentemente qualitativos, 12 foram considerados revisões e 27 não apresentavam comparações entre grupos ou não tinham resultados que permitissem a extração ou cálculo das medidas de associação. Somente um estudo foi excluído por ter um tamanho amostral insuficiente (Sievert et al., 2004) e outro por não ter sido possível extrair dados necessários (Hartz et al., 1987). Houve seis artigos excluídos por serem duplicatas de artigos prévios (Cagnacci et al., 2005; Worda et al., 2004; van Asselt et al., 2003; Lindquist et al., 1985; Do K et al., 1998; Crawford et al., 2000). Nossa revisão sistemática engloba 94 artigos com 109 estudos (sumarizados no anexo II) pelo fato de haver seis artigos que incluem dois trabalhos (Jick e Morrison, 1977) e um que inclui três trabalhos (Cramer et al., 1995). Após a atualização da busca, foram incluídos mais dois estudos na análise. Grande parte destes estudos corroborou o papel do fumo na antecipação da idade da menopausa. Em relação à duração, quantidade e momento do fumo, os resultados foram conflitantes.

Os estudos seccionais são maioria entre os que se propõem a avaliar a associação do fumo com a idade da menopausa (tabela 1), o que ocorre pela natureza do objeto de estudo, que não permite ensaios clínicos, e pelo menor tempo e dinheiro gasto com este tipo de estudo. Comentários sobre a reprodutibilidade da idade da menopausa que poderiam trazer desvantagens neste tipo de estudo foram discutidos acima. Estudos prospectivos não se diferenciaram substancialmente dos seccionais quanto aos resultados apresentados. Houve somente três casos-controle, sendo que dois deles avaliaram somente a associação do fumo com a menopausa precoce, o que dificulta comparações.

Fluxograma provisório:



A maioria dos estudos são recentes, publicados a partir de 2000, conforme demonstrado na tabela 1. É válido pensar que estudos mais recentes têm uma maior preocupação metodológica que aqueles mais antigos, em sua grande maioria; mesmo assim, não houve diferenças substanciais, quando comparados os resultados pelos diferentes estratos de tempo. O tema é de interesse de periódicos que versam sobre ginecologia, epidemiologia e medicina clínica, tendo uma predominância de presença nos primeiros (tabela 1). Não houve diferença de resultados por tipo de publicação.

Já foi discutido sobre diferenças metodológicas entre países desenvolvidos e em desenvolvimento, mas, quando comparados os resultados pelos diversos continentes, o efeito do fumo como antecipador da idade da menopausa distribuiu-se de forma uniforme entre os mais diversos locais do globo. Como esperado, a maioria dos estudos é advinda da

Europa e Estados Unidos, como demonstrado na tabela 1. A mesma similaridade de resultados foi demonstrada quando foram avaliados os estudos pelo tamanho amostral, não havendo diferença significativa entre os diferentes estratos, com predomínio de estudos englobando entre 250 e 5000 mulheres.

A tabela 1 apresenta as frequências dos estimadores, usados para avaliar a magnitude de efeito do fumo na menopausa. Observa-se que a maior parte dos estudos utilizou medidas que dão a noção absoluta de efeito, baseadas em diferenças de médias ou medianas. Dentre as medidas relativas, o Hazard Ratio foi a mais comum. Tanto o Hazard Ratio (HR) como o Risco Relativo (RR) podem ser considerados boas medidas de risco, entretanto o Hazard Ratio, sendo uma medida de sobrevida, expressa o risco proporcional (densidade da incidência); enquanto o RR expressa o risco cumulativo, este tende a subestimar o verdadeiro valor dado que as demais variáveis permanecessem constante; por outro lado, o Odds Ratio (OR) tende a superestimá-las. Esta vantagem do uso do HR é importante quando valores de RR e OR são grandes, quando menores que 2 faz pouca diferença (Thompson et al., 1998). O HR pode ser utilizado em estudos seccionais e longitudinais, mas nos primeiros não corrige possíveis vieses de seleção e aferição. A maior vantagem no uso desta medida está em usá-la em estudos longitudinais com pequeno potencial de viés de seleção (Pearce, 2004), mesmo assim, deve ser observado que as mulheres que fazem parte de um estudo deste tipo no caso da avaliação da menopausa natural devem ter preferencialmente menos de 40 anos para evitar um possível viés de sobrevivência seletiva. Importante ressaltar que o HR necessita dados confiáveis sobre a idade de menarca e de menopausa para poder modelar o tempo de menstruação, pressuposto nem sempre preenchido em estudos seccionais. Parte considerável dos estudos, 22% deles, não apresentou nenhuma medida de associação entre o fumo e a idade de menopausa,

principalmente em trabalhos nos quais a variável fumo era considerada apenas uma variável de controle, e não a exposição principal de interesse. Nesses casos houve apenas o relato sobre a significância estatística.

Aproximadamente 70% dos estudos usaram como critério de exclusão uma menopausa cirúrgica, seja somente por histerectomia ou ooforectomia bilateral. Os resultados destes estudos não diferiram substancialmente daqueles que usaram somente a histerectomia ou outros critérios como exclusão. A forma de definir a menopausa varia bastante entre os estudos, oscilando entre três meses e cinco anos, com a grande maioria dos estudos seguindo a definição da OMS de 12 meses sem menstruação, conforme demonstrado na tabela 1. No único estudo em que a menopausa foi definida como três meses sem menstruação, houve uma associação com um aumento da idade da menopausa entre as fumantes, o que talvez possa ser creditado a uma má classificação da idade da menopausa, já que algumas destas mulheres podem ter menstruado depois, o que alteraria os resultados. Entre os outros estratos de definição da idade da menopausa, não houve variações significativas entre os resultados dos estudos, o que seria o esperado pelo fato de se haver demonstrado que poucas mulheres que estão sem menstruar com 6 meses, fazem-no com 12 ou mais meses (Kaufert et al., 1987).

Após a discussão destas medidas descritivas, nota-se uma grande homogeneidade de resultados entre os estudos, não se notando nenhuma fonte de possíveis causas de heterogeneidades.

1-Tabela descritiva simples de estudos que avaliam a associação entre o fumo e a idade da menopausa

Década de Publicação	Freq.	Percent
>1980	6	5.50
1980 - 1989	16	14.68
1990 - 1999	34	31.19
2000 - 2007	53	48.62
Continente		
Africa	2	1.83
América Latina	11	10.09
Asia	14	12.84
EUA	39	35.78
Europa	38	34.86
Multi	1	0.92
Oceania	4	3.67
Tamanho amostral		
<250	19	17.43
250 - 1.000	33	30.28
1000 - 5000	34	31.19
5000 - 10.000	13	11.93
>10.000	10	9.17
CrITÉRIOS de Exclusão		
Só histerectomia	15	13.76
Vários critérios	75	68.81
Nenhum/Indefinido	19	17.43
Definição de Menopausa		
12 meses	69	63.30
6 meses	11	10.09
3 meses	1	0.92
Auto-definida	4	3.67
5 anos	1	0.92
Sem definição	23	21.10
Medidas apresentadas		
OR	16	14.68
RR	4	3.67
Média ou mediana	49	44.95
HR	14	12.84
P valor	24	22.02
Correlação	2	1.83
Ajuste da associação principal por variáveis de confundimento		
Ajustado	56	51.4
Bruto	52	47.7
Indefinido	1	0.9
Tipo de Periódico		
Epidemiologia	22	20.18
Ginecologia	51	46.79
Outros	36	33.03
Desenho de estudo		

Seccional	71	65.14
Prospectivo	35	32.11
Caso-controle	3	2.75
Total	109	100.00

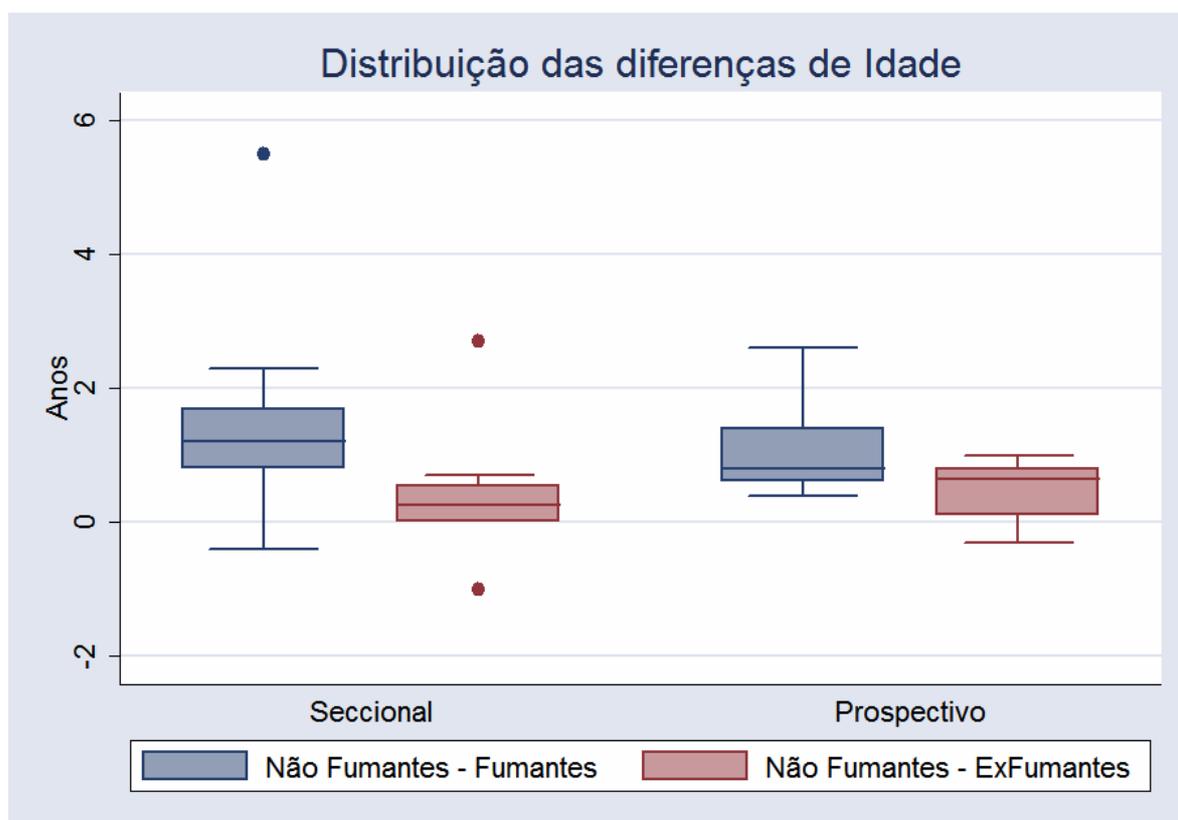
Nossa revisão sistemática demonstrou uma associação inversa entre o hábito de fumar e a idade da menopausa. Tal associação foi vista em todos os tipos de desenhos de estudo, sendo a distribuição homogênea e simétrica como pode ser observado no gráfico de caixa e bigode (gráfico 1), havendo a presença de somente um *outlier*, que pode ser explicado por ter este estudo uma população muito pequena (52 pacientes) e pelo fato de pacientes com menopausa antes de 29 anos de idade terem sido incluídas (Medina et al., 1990). Entre os 35 estudos seccionais (tabela 2) que apresentaram como estimadoras médias ou medianas, em 32 deles houve associação entre o fumo e uma antecipação da idade da menopausa, dois não permitiram avaliar esta associação e somente um mostrou uma associação negativa, ou seja, o fumo atrasou a idade da menopausa (Stanford et al., 1987). Já entre os dez estudos seccionais que apresentaram como medidas de estimativa valores de *odds ratio*, em nove deles a associação entre o fumo e uma antecipação da menopausa foi notada e em um deles não foi possível extrair dados que permitissem uma comparação, conforme pode ser visto na tabela 4. Avaliando-se os catorze estudos prospectivos que apresentaram médias ou medianas (tabela 3), em treze deles houve associação entre o fumo e antecipação da idade da menopausa e em um deles não foi possível avaliação pelos dados disponíveis. Quando os estudos prospectivos utilizam-se do *odds ratio* (tabela 5), não há grandes diferenças de resultados; dos quatro estudos analisados, três demonstraram uma antecipação da idade da menopausa com o fumo e um não demonstrou associação. Ao serem avaliados conjuntamente os dezoito estudos seccionais e prospectivos que apresentaram como estimativas valores de risco relativo e de *hazard ratio* (tabela 6), nota-se que, em dezesseis estudos, houve associação entre o fumo e a antecipação da idade da menopausa e, em dois deles não foi possível a extração de dados que permitissem uma comparação entre fumantes e não-fumantes. Portanto, não foi demonstrada diferença significativa entre estudos seccionais e prospectivos em relação a uma antecipação da idade da menopausa em fumantes (gráfico 1).

Alguns estudos somente apresentaram o p-valor como resultado, ou seja, afirmaram a existência ou não de associação significativa, o que somente indica que é pouco provável

que esta associação foi devida ao acaso, entretanto a sua magnitude não foi verificada, e menos ainda a relevância clínica de tais achados. Mesmo entre estes, o panorama não se altera. Após serem avaliados 21 estudos que apresentaram somente o p-valor, onze resultaram em associação positiva entre o fumo e a antecipação da idade da menopausa, sendo que somente sete foram estatisticamente significativos; ao passo que em dez não foi demonstrada associação, mas somente dois destes foram estatisticamente significativos. Estes dados podem ser observados na tabela 7.

Realizamos uma análise de sensibilidade dos estudos englobados por meio de uma avaliação entre resultados de estudos ajustados e não-ajustados, considerando-se os ajustados como os estudos de maior qualidade metodológica, conforme justificado acima. Não se notou qualquer diferença explicada por este fator.

Gráfico 1



autor	Ano	n	Definição_menopausa	Inclusão_menopausa	Exclusão	Faixa etária	Ajuste por confundimentos	Fumantes	Não fumantes	Ex fumantes	nf_f	nf_ex
Lindquist O	1979	873	6 meses	Pré e pós	Vários critérios	38-60	Ajustado	1.2	.	0	.	.
Kaufman D	1980	656	Sem definição	Pós-menopausa	Vários critérios	60-69	Ajustado	.	49.4	49.2	.	.2
Adena M	1982	10995	6 meses	Pré e pós	Só histerectomia	.	Bruto	49.9	50.9	50.5	1	.4
Andersen F	1982	5645	6 meses	Pré e pós	Vários critérios	44-53	Bruto	50	51	.	1	.
Goulding A	1982	160	Sem definição	Pós-menopausa	Vários critérios	.	Bruto	47.3	49.2	.	1.9	.
McKinlay S	1985	5670	12 meses	Pré e pós	Vários critérios	45-55	Ajustado	50.3	52	.	1.7	.
Jeune B	1986	151	Sem definição	Pós-menopausa	Vários critérios	40-59	Ajustado	46.9	48.4	.	1.5	.
Everson R	1986	261	Sem definição	Pré e pós	Nenhum/Indefinido	> 35	Ajustado	49.7	51.9	.	2.2	.
Stanford J	1987	2144	3 meses	Pré e pós	Vários critérios	>= 20	Bruto	51.2	50.8	.	-.4	.
Okonofua F	1990	563	5 anos	Pós-menopausa	Vários critérios	.	Bruto	47.1	48.5	.	1.4	.
Medina E	1990	52	Sem definição	Pós-menopausa	Nenhum/Indefinido	25-55	Bruto	37.6	43.1	.	5.5	.
Parazzini F	1992	863	Sem definição	Pós-menopausa	Vários critérios	> 55	Ajustado	48.6	49.5	50.5	.9	-.1
McKinlay S	1992	2570	12 meses	Pré e pós	Vários critérios	45-55	Ajustado	50.2	52	.	1.8	.
Luoto R	1994	1505	Sem definição	Pré e pós	Vários critérios	45-64	Bruto	50.3	51.9	.	1.6	.
Cramer D	1995	8657	12 meses	Pré e pós	Vários critérios	.	Ajustado	50.1	50.7	.	.6	.
Garrido-Latorre	1996	472	12 meses	Pós-menopausa	Vários critérios	.	Bruto	46	46.6	.	.6	.
Guillen-Perez M	1997	101	12 meses	Pós-menopausa	Vários critérios	40-59	Bruto	47	49.1	46.4	2.1	2.7
Chiechi L	1997	293	6 meses	Pós-menopausa	Nenhum/Indefinido	.	Bruto	48.3	49.8	.	1.5	.
Hidayet N	1999	289	12 meses	Pós-menopausa	Vários critérios	>= 30	Bruto	46.4	46.7	.	.3	.
Ceinos-Arcones M	1999	260	12 meses	Pós-menopausa	Vários critérios	45-55	Bruto	49.1	50.3	.	1.2	.
Amigoni S	2000	5813	12 meses	Pós-menopausa	Vários critérios	44-60	Ajustado	50	50.4	49.7	.4	.7
Sievert L	2001	376	12 meses	Pós-menopausa	Só histerectomia	39-82	Bruto	48.6	50.5	.	1.9	.
Pines A	2002	231	12 meses	Pós-menopausa	Só histerectomia	.	Bruto	48.5	49.9	.	1.4	.
Carrion C	2002	230	Sem definição	Indefinido	Nenhum/Indefinido	.	Indefinido	46.1	46.8	.	.7	.
Adamopoulos D	2002	2185	12 meses	Pós-menopausa	Nenhum/Indefinido	.	Bruto	47.2	48	.	.8	.
Di Prospero	2003	350	6 meses	Pós-menopausa	Vários critérios	.	Bruto	47.1	49.4	.	2.3	.
Pedro A	2003	456	12 meses	Pré e pós	Nenhum/Indefinido	45-60	Bruto	50.9	51.4	51.4	.5	0
Lawlor D	2003	3513	Sem definição	Pós-menopausa	Vários critérios	60-79	Ajustado	-.7	0	.	.7	.
Ku S	2004	1972	12 meses	Pós-menopausa	Vários critérios	> 35	Ajustado	-1.5	0	.	1.5	.
Asselt K	2004	5544	12 meses	Pós-menopausa	Vários critérios	49-70	Bruto	49	50	50	1	0
Ayatollahi S	2005	948	12 meses	Pós-menopausa	Vários critérios	.	Bruto	47.2	48.3	.	1.1	.

Dvornyk V	2005	402	12 meses	Pós-menopausa	Vários critérios	.	Ajustado	48.7	49.7	.	1	.
Kinney A	2005	494	12 meses	Pré e pós	Nenhum/Indefinido	44-60	Bruto	52.3	54.4	54.1	2.1	.3
Loh F	2005	656	12 meses	Pós-menopausa	Só histerectomia	45-60	Bruto	47.8	49.1	.	1.3	.
Aldrighi J	2005	775	12 meses	Pós-menopausa	Vários critérios	40-65	Bruto	47.8	48.6	.	.8	.

Tabela 3- Estudos que avaliam a associação entre a idade da menopausa e o fumo de forma prospectiva através de médias ou medianas.

autor	ano	n	Definição menopausa	Inclusão menopausa	Exclusão	Faixa etária	Ajuste por confundimentos	Fumantes	Não fumantes	Ex fumantes	nf_f	nf_ex
McNamara P	1978	1553	12 meses	Pré e pós	Vários critérios	29-62	Bruto	49.3	50.1	.	.8	.
Willett W	1983	66663	Sem definição	Pré e pós	Vários critérios	30-55	Ajustado	.	52.4	.	.	.
Hiatt R	1986	5346	Auto-definida	Pós-menopausa	Só histerectomia	> 60	Ajustado	48.4	48.9	48.4	.5	.5
Brambilla D	1989	2014	12 meses	Pré e pós	Vários critérios	45-55	Ajustado	51	52.5	.	1.5	.
Bromberger J	1997	185	12 meses	Pré e pós	Vários critérios	42-50	Ajustado	50.6	52	.	1.4	.
Cresswell J	1997	755	Sem definição	Pré e pós	Só histerectomia	60-71	Bruto	48.4	50.4	49.6	2	.8
Cooper G	1999	716	Auto-definida	Pré e pós	Vários critérios	51-56	Ajustado	49.9	50.7	51	.8	-.3
Meschia M	2000	4300	12 meses	Pós-menopausa	Vários critérios	> 55	Ajustado	50.4	50.9	.	.5	.
Hefler L	2002	91	12 meses	Pós-menopausa	Só histerectomia	.	Bruto	47	49.6	.	2.6	.
Rodstrom K	2003	1017	12 meses	Pré e pós	Nenhum/Indefinido	38-60	Ajustado	-1.4	0	.	1.4	.
Elias S	2003	9471	12 meses	Indefinido	Vários critérios	.	Bruto	-.7	0	.	.7	.
Celentano E	2003	12801	12 meses	Pós-menopausa	Vários critérios	.	Ajustado	49.4	50	49.9	.6	.1
Schoenbaum E	2005	571	12 meses	Pré e pós	Vários critérios	35-59	Bruto	46.6	47	46	.4	1
Ossewaarde M	2005	12134	12 meses	Pós-menopausa	Vários critérios	48-68	Bruto	48.5	49.3	48.5	.8	.8

Tabela 4- Estudos que avaliam a associação entre a menopausa e o fumo de forma seccional por meio de Odds Ratio.

autor	Ano	n	Definição	Inclusão	Exclusão	Faixa etária	Ajuste por confundimentos	Fumantes	Não fumantes	Ex fumantes
Jick H	1977	2143	Sem definição	Pré e pós	Vários critérios	44-53	Ajustado	2.1		1 .
Jick H	1977	1391	Sem definição	Pré e pós	Vários critérios	44-53	Ajustado	1.7		1 .
Lindquist O	1979	873	6 meses	Pré e pós	Vários critérios	38-60	Ajustado		3	1 1.8
Adena M	1982	10995	6 meses	Pré e pós	Só hysterectomia	.	Bruto	1.7		1 1.3
Andersen F	1982	5645	6 meses	Pré e pós	Vários critérios	44-53	Bruto	1.6		1 .
Everson R	1986	261	Sem definição	Pré e pós	Nenhum/Indefinido	> 35	Ajustado	2.3		1 .
Torgerson D	1994	1227	12 meses	Pré e pós	Só hysterectomia	45-49	Ajustado	.		1 .
Brett K	2003	3307	12 meses	Pós-menopausa	Só hysterectomia	40-54	Ajustado	2.2		1 1
Reynolds R	2005	243	12 meses	Pré e pós	Vários critérios	45-55	Ajustado	5.51		1 .
Ortiz A	2006	1272	12 meses	Pré e pós	Nenhum/Indefinido	40-59	Ajustado	1.5		1 .

Tabela 5- Estudos que avaliam a associação entre a menopausa e o fumo de forma prospectiva por meio de Odds Ratio.

autor	ano	n	Definição	Inclusão	Exclusão	Faixa etária	Ajuste por confundimentos	Fumantes	Não fumantes	Ex fumantes
Willett W	1983	66663	Sem definição	Pré e pós	Vários critérios	30-55	Ajustado	1.8		1 1.1
McKinlay S	1992	2570	12 meses	Pré e pós	Vários critérios	45-55	Ajustado	1.8		1 .
Torgerson D	1997	805	6 meses	Pré e pós	Vários critérios	45-49	Ajustado		1	1 .
Cooper G	1999	716	Sem definição	Pré e pós	Vários critérios	51-56	Ajustado	1.3		1 .8

Tabela 6- Estudos que avaliam a associação entre a menopausa e o fumo de formas prospectiva e seccional por meio do Hazard Ratio ou Risco Relativo.

autor	ano	n	Definição	Inclusão	Exclusão	Faixa etária	Ajuste por confundimento	Fumantes	Não fumantes	Ex fumantes
Parazzini F	1992	863	Sem definição	Pós-menopausa	Vários critérios	> 55	Ajustado	1	.7	.
Alvarado-Zaldivar	1995	1610	12 meses	Pós-menopausa	Vários critérios	39-59	Ajustado	1.6	1	.
Cramer D	1995	8657	12 meses	Pré e pós	Vários critérios	.	Ajustado	1.31	1	.
Bromberger J	1997	185	12 meses	Pré e pós	Vários critérios	42-50	Ajustado	1.9	1	.
Kato I	1998	4694	6 meses	Pré e pós	Vários critérios	34-65	Ajustado	1.3	1	1.1
Shinberg D	1998	3506	12 meses	Pré e pós	Nenhum/Indefinido	53-54	Ajustado	.	1	.
Hardy R	2000	1572	12 meses	Pré e pós	Vários critérios	47	Ajustado	1.7	1	1
Do K	2000	4364	12 meses	Pós-menopausa	Vários critérios	.	Ajustado	1.2	1	.
Nagata C	2000	1130	12 meses	Pré e pós	Vários critérios	35-54	Bruto	.	1	.
de Vries	2001	8701	12 meses	Pós-menopausa	Vários critérios	.	Ajustado	1.3	1	1
Gold E	2001	2247	12 meses	Pós-menopausa	Vários critérios	40-55	Ajustado	1.56	1	1
Cooper G	2002	1407	12 meses	Pré e pós	Vários critérios	21-74	Bruto	1.4	1	.
Palmer J	2003	17070	Sem definição	Pré e pós	Vários critérios	35-55	Ajustado	1.4	1	1.2
Sievert L	2003	447	12 meses	Pré e pós	Vários critérios	40-60	Ajustado	1.7	1	.
Blanck H	2004	874	12 meses	Pré e pós	Nenhum/Indefinido	> 18	Ajustado	2	1	1.3
Gabriele N	2005	5110	12 meses	Pré e pós	Vários critérios	35-65	Ajustado	1.4	1	1
Aydin D	2005	157	12 meses	Pré e pós	Vários critérios	45-60	Ajustado	1	.8	.
Farr S	2006	8038	Sem definição	Pré e pós	Nenhum/Indefinido	35-55	Bruto	1.9	1	.

Tabela 7 – Descrição dos estudos sem medida de associação ou apenas com correlação entre número de cigarros fumados e idade de menopausa.

autor	ano	n	Definição	Inclusão	Exclusão	Desenho de estudo	Ajuste por confundimentos	Estimativa	pvalor	Resultado
Chompootweep	1993	2354	12 meses	Pré e pós	Nenhum/Indefinido	Seccional	Bruto	Nenhuma	Não significativo	Sem diferença
Cassou B	1997	1959	12 meses	Pré e pós	Vários critérios	Seccional	Ajustado	Nenhuma	Não significativo	Associação positiva
Cassou B	1997	1743	12 meses	Pré e pós	Vários critérios	Seccional	Ajustado	Nenhuma	Significativo	Associação positiva
Bener A	1998	742	12 meses	Pós-menopausa	Vários critérios	Seccional	Bruto	Nenhuma	Significativo	Associação positiva
Carda S	1998	1500	12 meses	Pós-menopausa	Vários critérios	Seccional	Bruto	Nenhuma	Sem dados	Associação positiva
Johnston S	2001	120	12 meses	Pós-menopausa	Vários critérios	Seccional	Bruto	Nenhuma	Não significativo	Associação positiva
Malacara J	2002	7632	12 meses	Pré e pós	Só histerectomia	Seccional	Bruto	Nenhuma	Significativo	Sem diferença
Progetto Menopausa	2003	15253	Sem definição	Pós-menopausa	Nenhum/Indefinido	Seccional	Ajustado	Nenhuma	Não significativo	Sem diferença
Harden C	2003	67	12 meses	Pós-menopausa	Só histerectomia	Seccional	Bruto	Nenhuma	Não significativo	Sem diferença
Ozdemir O	2004	360	12 meses	Pós-menopausa	Vários critérios	Seccional	Bruto	Nenhuma	Significativo	Associação positiva
Reynolds R	2005	193	12 meses	Pré e pós	Vários critérios	Seccional	Ajustado	Nenhuma	Não significativo	Sem diferença
Fantry L	2005	120	12 meses	Pré e pós	Nenhum/Indefinido	Seccional	Bruto	Nenhuma	Não significativo	Sem diferença
Kriplani A	2005	201	12 meses	Pós-menopausa	Vários critérios	Seccional	Bruto	Nenhuma	Não significativo	Sem diferença
Hefler L	2006	1345	12 meses	Pós-menopausa	Vários critérios	Seccional	Bruto	Nenhuma	Significativo	Associação positiva
Nilsson P	1997	349	12 meses	Pré e pós	Vários critérios	Prospectivo	Ajustado	Nenhuma	Significativo	Associação positiva
Cresswell J	1997	235	Sem definição	Pré e pós	Só histerectomia	Prospectivo	Bruto	Nenhuma	Não significativo	Associação positiva
Cooper G	1998	23808	Sem definição	Pré e pós	Vários critérios	Prospectivo	Bruto	Nenhuma	Significativo	Associação positiva
Kline J	2000	524	12 meses	Pré e pós	Vários critérios	Prospectivo	Bruto	Nenhuma	Significativo	Sem diferença
Riener E	2004	90	12 meses	Pós-menopausa	Só histerectomia	Prospectivo	Bruto	Nenhuma	Sem dados	Sem diferença
Murabito J	2005	2432	12 meses	Indefinido	Nenhum/Indefinido	Prospectivo	Bruto	Nenhuma	Sem dados	Sem diferença
Amagai Y	2006	4683	Auto-definida	Pós-menopausa	Nenhum/Indefinido	Prospectivo	Bruto	Nenhuma	Significativo	Associação positiva
Neri A	1982	1197	Auto-definida	Pré e pós	Vários critérios	Seccional	Bruto	Correlação	.	-0.11
van Noord	1997	3756	12 meses	Pós-menopausa	Vários critérios	Prospectivo	Bruto	Correlação	.	-0.07

Existe associação entre o fumo passado e a idade da menopausa?

Ao se estudar a associação entre o fumo passado e a idade da menopausa, podemos observar que é mais difícil se estabelecer uma associação. Entre os oito estudos que avaliaram esta associação entre os seccionais com médias ou medianas, cinco demonstraram uma associação entre a antecipação da idade da menopausa e o fumo passado, sendo que, em quatro deles, a diminuição é muito pequena, desaparecendo quando se analisa sem o uso de casas decimais. Somente um destes tem uma população de estudo grande com um estreito intervalo de confiança. Houve dois estudos que não demonstraram nenhuma associação, um somente com uma população grande. Somente um estudo demonstrou uma associação inversa entre o fumo passado e uma antecipação da idade da menopausa. Nota-se no gráfico 1 de caixa e bigode que há somente um *outlier*, o estudo de Guillen-Perez et al. (1997), que teve uma população pequena de 101 pessoas na pós-menopausa com resultados não-ajustados por variáveis de confundimento. Este mesmo perfil de resultados foi notado nos seis estudos prospectivos com médias ou medianas, em que um estudo demonstrou que o fumo aumenta a idade da menopausa em fumantes passadas em 0.3 ano, dois tiveram como resultados uma diminuição por parte de fumantes passadas em somente 0.1 ano e em três destes houve uma diminuição que variou entre 0.5 e 0.8 ano. Os quatro estudos que se utilizam do *odds ratio*, sejam prospectivos ou seccionais, também são conflitantes nos resultados, com um deles apresentando associação inversa, dois com associação positiva e um que teve um valor de 1.1, embora, neste último estudo, a população observada tenha sido de mais de sessenta mil pessoas. Os sete estudos que avaliam esta associação do fumo passado com a idade da menopausa por meio de *hazard ratio* ou risco relativo não ajudam a esclarecer a questão, já que quatro deles não demonstram associação alguma e os outros três mostram valores de 1.1, 1.2 e 1.3, respectivamente, para uma diminuição da idade da menopausa em fumantes passadas, o que pode ser considerada uma pequena diferença e somente um estudo destes últimos tem uma grande população de estudo. Conforme pode ser visualizado no gráfico 1, não parece haver diferenças entre estudos prospectivos e seccionais quanto aos resultados demonstrados de falta de associação clara entre o fumo passado e uma possível antecipação da idade da menopausa.

Há uma associação de dose-resposta do fumo com a idade da menopausa?

Não se conseguiu demonstrar de forma indubitável uma relação de dose-resposta entre a quantidade de fumo e uma maior antecipação da idade da menopausa, como seria lógico pressupor, baseada nas teorias que embasam a ação do fumo na antecipação da idade da menopausa. Nota-se também uma grande diferença de classificação do fumo entre estratos o que prejudica a comparabilidade. Para permitir ao leitor uma análise crítica de tal fato, devemos explicar como foi feita a divisão por estratos e que artifícios utilizamos para não serem retirados da análise alguns estudos que tinham categorias diferentes para a quantidade de fumo. O fumo foi por nós classificado entre quem fuma de 1 a 10 cigarros por dia, de 11 a 20 e acima de 20; isto foi decidido por ser assim que a maioria dos estudos divide as categorias.

O número de estudos que avaliam o efeito da quantidade do fumo na idade da menopausa é bem menor que os que avaliam somente o fumo, isto nos traz como dificuldade um maior número de pessoas para avaliarmos. Houve três estudos prospectivos que demonstraram seus resultados por meio de média ou mediana (tabela 8). Importante salientar que nos estudos que avaliamos que expuseram seus resultados por meio de médias e medianas, elas podem ser alocadas e analisadas de forma conjunta, pois, numa distribuição logística, caso de nosso estudo, há simetria entre as medidas. Somente em um deles houve antecipação da idade da menopausa com o aumento do fumo (Willett et al., 1987). Em outro não houve diferença (McNamara et al., 1987) e em outro houve aumento da idade da menopausa como aumento do fumo (Schoenbaum et al., 2005). Os estudos prospectivos têm, comprovadamente, uma maior reprodutibilidade da idade da menopausa. Houve nove estudos seccionais que apresentaram seus resultados por meio de médias ou medianas. Quando avaliados sem uso de casas decimais, somente três deles demonstraram aumento da idade da menopausa em quem fuma menos, sendo que um destes tinha somente 17 pacientes em cada estrato (Guillen-Perez et al., 1997). Outros quatro estudos demonstraram uma diminuição mínima em ordem crescente de estratos. Não se deve esquecer que tais estudos são seccionais e a idade da menopausa tende a ser levada a números inteiros, conforme discutido anteriormente. Um estudo não mostra diminuição da idade da menopausa com o aumento do fumo (Kaufman et al., 1980). Por outro lado, o

estudo de Parazzini et al. (1992) demonstrou um aumento da idade da menopausa, conforme aumenta a quantidade de fumo.

Embora tenhamos todas as dificuldades de comparação já exaustivamente discutidas acima, não podemos dizer que o aumento do fumo tem associação com uma diminuição da idade da menopausa. Para resolver tal questão, devem-se realizar estudos com um maior número de pessoas e com estratos padronizados entre os estudos para permitir comparação entre eles. Além disto, é necessário mais estudos laboratoriais para avaliar se o que se pensa sobre a ação do fumo nos folículos está correto, pois não é compatível com os resultados demonstrados nesta revisão.

Tabela 8 – Estudos que avaliaram a relação entre quantidade de cigarros por dia e a idade da menopausa por meio de médias e medianas

autor	ano	Desenho de estudo	n	Definição	Inclusão	Exclusão	Faixa etária	Ajuste por confundimento	Não fumante	<= 10 cig/dia	11-20 cig/dia	> 20 cig/dia
McNamara P	1978	Prospectivo	1553	12 meses	Pré e pós	Vários critérios	29-62	Bruto	50.1	49.7	49	49
Kaufman D	1980	Seccional	656	Sem definição	Pós-menopausa	Vários critérios	60-69	Ajustado	49.4	48	47.6	47.6
Adena M	1982	Seccional	10995	6 meses	Pré e pós	Só hysterectomia	.	Bruto	50.9	48	47.6	.
Willett W	1983	Prospectivo	66663	Sem definição	Pré e pós	Vários critérios	30-55	Ajustado	52.4	51.9	51	.
McKinlay S	1985	Seccional	5670	12 meses	Pré e pós	Vários critérios	45-55	Ajustado	52	50.5	50.2	49.9
Parazzini F	1992	Seccional	863	Sem definição	Pós-menopausa	Vários critérios	> 55	Ajustado	49.5	48.7	48.8	.
Guillen-Perez M	1997	Seccional	101	12 meses	Pós-menopausa	Vários critérios	40-59	Bruto	49.1	.	48.2	45.9
Amigoni S	2000	Seccional	5813	12 meses	Pós-menopausa	Vários critérios	44-60	Ajustado	50.4	50.2	50.1	50
Pedro A	2003	Seccional	456	12 meses	Pré e pós	Nenhum/Indefinido	45-60	Bruto	51.4	51.2	51	.
Aldrighi J	2005	Seccional	775	12 meses	Pós-menopausa	Vários critérios	40-65	Bruto	48.6	48.3	46.9	.
Kinney A	2005	Seccional	494	12 meses	Pré e pós	Nenhum/Indefinido	44-60	Bruto	54.4	53.6	51.4	.
Schoenbaum E	2005	Prospectivo	571	12 meses	Pré e pós	Vários critérios	35-59	Bruto	47	46	47	47

Tabela 9 – Estudos que avaliaram a quantidade de cigarros por dia e a idade da menopausa por meio de OR, HR e RR

autor	Ano	Desenho	n	Definição	Inclusão	Exclusão	Faixa etária	Ajuste	Não fumantes	<=10 cig/dia	11-20 cig/dia	> 20 cig/dia
Jick H	1977	Seccional	2143	Sem definição	Pré e pós	Vários critérios	44-53	Ajustado	1	1.6	2.2	.
Jick H	1977	Seccional	1391	Sem definição	Pré e pós	Vários critérios	44-53	Ajustado	1	1.5	1.9	.
Lindquist O	1979	Seccional	873	6 meses	Pré e pós	Vários critérios	38-60	Ajustado	1	3	3.1	.
Andersen F	1982	Seccional	5645	6 meses	Pré e pós	Vários critérios	44-53	Bruto	1	1.6	1.6	.
Adena M	1982	Seccional	10995	6 meses	Pré e pós	Só hysterectomia	.	Bruto	1	1.1	2	.
Cooper G	1999	Prospectivo	716	Sem definição	Pré e pós	Vários critérios	51-56	Ajustado	1	1	1	1.1
Cramer D	1995	Seccional	8657	12 meses	Pré e pós	Vários critérios	.	Ajustado	1	1.1	1.3	1.4
Kato I	1998	Prospectivo	4694	6 meses	Pré e pós	Vários critérios	34-65	Ajustado	1	1.1	1.4	1.4
Shinberg D	1998	Prospectivo	3506	12 meses	Pré e pós	Nenhum/Indefinido	53-54	Ajustado	1	1.1	1.1	.
Gold E	2001	Seccional	2247	12 meses	Pós-menopausa	Vários critérios	40-55	Ajustado	1	1.2	1.7	1.6
Asselt K	2004	Seccional	5544	12 meses	Pós-menopausa	Vários critérios	49-70	Bruto	50	1	1	1.2

Blanck H	2004	Seccional	874	12 meses	Pré e pós	Nenhum/Indefinido	> 18	Ajustado	1	1.9	0.9	2.5
----------	------	-----------	-----	----------	-----------	-------------------	------	----------	---	-----	-----	-----

Há uma associação entre a duração do fumo e a idade da menopausa?

Talvez o ponto que suscite mais dúvidas seja associação de um tempo maior de fumo com a idade da menopausa. Este ponto não foi abordado em metanálise prévia (Midgett e Baron, 1990). Mais uma vez, houve dificuldades em relação à comparabilidade entre os estudos. Nossos estratos obedeceram ao aspecto mais prevalente entre os estudos que é o de dividir as mulheres entre as que fumaram entre 1 e 10 anos, 11 e 20 e mais de 20 anos. Houve um estudo que avaliou o efeito do tempo de fumo na idade da menopausa, categorizando os estratos de forma diferente. Cramer et al. (1995) fez uso de 1 a 10, 11 a 20, 21 a 29 e maior ou igual a 30 anos de fumo. Somente um estudo teve como resultado um adiantamento da idade da menopausa natural entre as mulheres que fumaram mais tempo (Torgerson et al., 1994). O estudo que englobava o maior número de pessoas não conseguiu mostrar diferenças entre quem fumava de 11 a 20 e o grupo que fumava mais de 20 cigarros/dia (tabela 10). Por outro lado, dois estudos mostraram um aumento da idade da menopausa por parte de mulheres que fumaram mais anos (Blanck et al., 2004; Kinney et al., 2005). Mais uma vez isto pode ser creditado ao baixo número de pessoas em estratos mais altos, à má-classificação do fumo e ao viés da sobrevivência seletiva. A questão é que os estudos não conseguem chegar a uma conclusão sobre o efeito da duração do fumo na idade da menopausa, sendo necessários mais estudos neste sentido. O que devemos é encorajar as mulheres a pararem de fumar, porque parece que, pelas evidências apresentadas, o efeito do fumo não é permanente.

Efeito de maços/ano de fumo na idade da menopausa

Também avaliamos o efeito de maços/ano de fumo na idade da menopausa. Importante salientar que esta é uma medida que mescla duração e quantidade, o que já foi avaliado acima. Foram encontrados cinco estudos que avaliaram o efeito de maços/ano na idade da menopausa (tabela 11). Destes, três estudos (Pedro et al., 2003; Asselt et al., 2004; Cramer et al., 1995) categorizaram seus resultados de forma diferente das apresentadas nesta revisão e tivemos que alocá-los de forma arbitrária em nossos estratos para permitir comparação entre os estudos seguindo o mesmo raciocínio aplicado acima. Somente um estudo demonstrou uma diminuição da idade da menopausa de forma consistente por parte de um maior valor de maços/ano (Reynolds et al., 2001). Em dois deles não houve

alterações significativas entre os diferentes estratos (Asselt et al., 2004; Cramer et al., 1995). Em dois estudos nota-se o aumento da idade da menopausa em pessoas com maiores valores de maços/ano (Pedro et al., 2003; Blanck et al., 2004). Mais uma vez, não foi possível demonstrar o verdadeiro efeito do fumo na idade da menopausa, utilizando-se os estudos existentes, o que é um indicativo de que faltam estudos metodologicamente bem estruturados e com uma grande população para resolvermos tal questão ou, então, deve-se rever o mecanismo biológico do fumo nos folículos e em todo o intrincado mecanismo hormonal da mulher.

Tabela 10 – Estudos que avaliaram a associação entre anos de fumo e a idade da menopausa

Autor	Ano	Estimativa	Desenho	n	Definição	Inclusão	Exclusão	Faixa etária	Ajuste por confundimentos	Não fumantes	<= 10 anos	11-20 anos	> 20 anos
Torgerson D	1994	OR	Seccional	1227	12 meses	Pré e pós	Só histerectomia	45-49	Ajustado	1	1.4	1.9	2.7
Cramer D	1995	HR	Seccional	8657	12 meses	Pré e pós	Vários critérios	.	Ajustado	1	1.1	1.3	1.3
Blanck H	2004	HR	Seccional	874	12 meses	Pré e pós	Nenhum/Indefinido	> 18	Ajustado	1	1.7	2.6	2.4
Kinney A	2005	Média ou Mediana	Seccional	494	12 meses	Pré e pós	Nenhum/Indefinido	44-60	Bruto	1	-1.1	+ 0.6	.

Tabela 11 – Estudos que avaliaram a associação entre número de maços-ano e a idade da menopausa

autor	Ano	Estimativa	Desenho	n	Definição	Inclusão	Exclusão	Faixa etária	Ajuste	Não fumantes	<= 10 maços/a no	11-20 maços/a no	> 20 maços/a no
Reynolds R	2001	OR	Seccional	259	Sem definição	Pré e pós	Vários critérios	45-55	Ajustado	.	1.3	1.6	.
Pedro A	2003	Média ou mediana	Seccional	456	12 meses	Pré e pós	Nenhum/Indefinido	45-60	Bruto	51.4	50.8	51.6	.
Asselt K	2004	Média ou mediana	Seccional	5544	12 meses	Pós-menopausa	Vários critérios	49-70	Bruto	1	1.1	1.1	1.2
Cramer D	1995	HR	Seccional	8657	12 meses	Pré e pós	Vários critérios	.	Ajustado	1	1.1	1.1	1.3
Blanck H	2004	HR	Seccional	874	12 meses	Pré e pós	Nenhum/Indefinido	> 18	Ajustado	1	2	2.5	1.3

Tabela 12- Estudos que avaliaram a relação entre o fumo e a menopausa precoce

Autor	Ano	n	Definição	Inclusão	Exclusão	Faixa etária	Ajuste	Estimativa	Fumantes	Não fumantes	Ex fumantes	P valor
Cramer D	1995	688	12 meses	Pós-menopausa	Vários critérios	45-54	Ajustado	OR	1.24	1	1.32	.
Alvarado-Zaldivar	1995	1610	12 meses	Pós-menopausa	Vários critérios	39-59	Ajustado	RR	1.6	1.	.	.
Progetto Menopausa	2003	15253	Sem definição	Pós-menopausa	Nenhum/Indefinido	45-75	Ajustado	Nenhuma	.	.	.	Sem diferença

Menopausa precoce e fumo

Avaliamos também o efeito do fumo na menopausa precoce, aquela ocorrida antes de 40 anos. Poucos são os estudos que abordaram este tema (tabela 12). A menopausa precoce tem um forte componente genético e talvez o fumo nesta situação tenha um peso bem menor. Somente três estudos foram encontrados que abordavam o tema. Um estudo italiano (*Progetto Menopausa*, 2003) não demonstrou diferenças entre fumantes e não-fumantes para a menopausa precoce. Um estudo mexicano apontou que o fumo está associado a uma maior chance de menopausa precoce (Alvarado-Zaldivar et al., 1995). Estudo de Cramer et al. (1995) demonstrou que fumantes têm maior chance de terem uma menopausa precoce, por outro lado relatou que esta chance é maior em fumantes passadas que atuais. Não podemos somente com este pequeno número de estudos e com resultados conflitantes, fecharmos o assunto.

5. Discussão

Nossa análise demonstra uma forte associação entre o fumo e uma antecipação da idade da menopausa. Tal associação está presente em todos os desenhos de estudo e após avaliados por diversos enfoques, como: ano de publicação do estudo, local de origem, tamanho amostral, critério de exclusão, etc... Isto demonstra uma homogeneidade entre os estudos. Embora não tenha havido cálculos para a busca de heterogeneidade, não parece haver uma presença marcante deste fator. Portanto, no aspecto categórico de fumante comparada com não-fumante, a ação do fumo como antecipador da idade da menopausa está bem definida. Por outro lado, esta associação não é clara quando são avaliadas a duração, a quantidade e o momento do fumo em relação à idade da menopausa. Evidências que corroboram com a diminuição da idade quando comparadas fumantes com não-fumantes não corroboram com ex-fumantes, com fumantes de maior duração e com um possível efeito dose-resposta do fumo. No atual nível de conhecimento sobre o assunto, parece não haver como afirmar categoricamente que o fumo passado tenha um efeito na diminuição da idade da menopausa, necessitando de mais estudos neste sentido tanto em relação ao efeito na idade da menopausa, quanto a estudos laboratoriais que avaliem o efeito do fumo nos folículos, já que o mais aceito, atualmente, é de uma destruição permanente de folículos, conforme já foi discutido antes. Isso não é compatível com os resultados apresentados. Pode isso se dever a possíveis vieses de memória ao serem avaliadas fumantes passadas, diferenças metodológicas entre os estudos, ações biológicas do fumo ainda desconhecidas, entre outras causas.

No estudo de um possível efeito dose-resposta do fumo, alguns pontos devem ser levantados. Os estudos que tinham classificações diferentes foram enquadrados, quando possível, em categorias previamente estabelecidas seguindo critérios acima explicados. O estudo de Asselt et al., (2004) utilizou estratos além de 20 cigarros por dia, tendo também estratos para 20-29, 30-39 e mais de 40 cigarros/dia; neste caso, fizemos uma média padronizada e todos foram classificados em um único estrato de mais de 20 cigarros/dia. Lindquist et al., (1979) utilizaram dois estratos de fumo, um com quem fumava menos de 15 cigarros e outro que fumava 15 ou mais cigarros, foram englobados estes estratos por nós em 1 a 10 cigarros e 11 a 20 cigarros/dia, respectivamente. Kinney et al. (2005), por sua vez, dividiram entre 1 a 13 cigarros/dia e 14 ou mais, que também foram colocados nos

estratos do estudo anterior. Aldrighi et al. (2005) dividiram entre 1 a 5 cigarros e 6 a 10 cigarros/dia. Estes dois estratos foram alocados através de uma média padronizada para o estrato de 1 a 10 cigarros/dia. No estudo de Cramer et al., (1995) os estratos de 20-29 e 30 ou mais cigarros/dia foram reunidos por média padronizada no estrato de 20 ou mais cigarros/dia. Shinberg (1998) dividiu os estratos de seu estudo em menos de 1, 1 a 12 e 13 a 25 cigarros dia. Os dois primeiros estratos foram colocados por nós no estrato de 1 a 10 cigarros/dia e o último no de 11 a 20 cigarros/dia. Willett et al. (1983) utilizaram quatro estratos para avaliar a quantidade de fumo: 1 a 14, 15 a 24, 25-34 e mais de 34 cigarros por dia, sendo que os dois primeiros foram alocados por nós, respectivamente, nos estratos de 1 a 10 e 11 a 20 cigarros/dia e os dois últimos no estrato de mais de 20 cigarros/dia. McKinlay et al. (1985) fez uso de três estratos: menos de 20, 20 a 40 e mais de 40 cigarros/dia, sendo que os dois últimos foram alocados na nossa análise de dados no estrato de mais de 20 cigarros/dia. Kaufman et al. (1980) dividiram a quantidade de fumo entre 1 a 14, 15-24 e mais de 25 cigarros/dia, sendo, então, alocados nos respectivos estratos de 1 a 10, 11 a 20 e mais de 20 cigarros/dia. Guillen-Perez et al. (1987) fizeram uma divisão de 34 pacientes fumantes entre aquelas que fumavam menos de 20 cigarros e 20 ou mais cigarros/dia, sendo postas nos estratos de 11 a 20 e mais de 20 cigarros/dia. Obviamente que, neste caso, podemos ter cometido um erro, já que o estudo não demonstrava a proporção de quem fumava mais ou menos de 10 cigarros/dia. Foi arbitrário por nós pôr num estrato maior. Andersen et al. (1982) utilizou dois estratos: 1 a 14 e mais de 14 cigarros/dia que foram alocados, respectivamente, em 1 a 10 e 11 a 20 cigarros/dia em nossa revisão sistemática. Adena et al. (1982) dividiram as pacientes em quem fumava menos de 10 cigarros/dia, 10 a 29 e mais de 30 cigarros/dia. Foram alocados nos respectivos estratos de 1 a 10, 11 a 20 e mais de 20 cigarros/dia. Por último, McNamara et al. (1978) divide os estratos em até 10 cigarros/dia, 11 a 20, 21 a 30, 31 a 40 e mais de 40 cigarros/dia. Colocamos os dois últimos estratos conjuntamente nas fumantes de mais de 20 cigarros/dia.

Tais artifícios de alocação em estratos semelhantes foram utilizados para permitir uma comparação entre os estudos, mas reconhecemos que os resultados apresentados podem estar fortemente alterados por esta conveniência. A diferença enorme de classificação entre os estudos impede que se faça comparação sem o uso destes artefatos. Deve-se tentar em

estudos que venham a seguir uma maior padronização entre eles, o que poderia permitir comparações mais fidedignas.

Questão a ser levantada é que geralmente os estratos que englobam pacientes que têm uma carga tabágica maior, têm menos pacientes. Outro ponto a ser aventado é o viés da sobrevivência seletiva, possível em estudos do tipo seccional, podendo ser deduzido que algumas pacientes que fumavam muito já tenham falecido, permanecendo somente as mais saudáveis. Os três estudos prospectivos que avaliaram a idade da menopausa em relação à quantidade de fumo, por meio de *odds ratio*, *hazard ratio* ou risco-relativo, não conseguiram demonstrar que o aumento do fumo diminui a idade da menopausa (tabela 9), sendo que um deles sugere o contrário quando são avaliadas duas casas decimais, o que não está presente na tabela (Kato et al., 1998). O mesmo paradoxo permanece quando se observam os oito estudos seccionais que expõem seus resultados com os estimadores acima. Três estudos apontam para uma diminuição da idade da menopausa com o aumento da carga tabágica, três estudos praticamente não demonstram diferenças e dois estudos demonstram o contrário.

Há grandes diferenças entre os resultados dos estudos, mesmo quando se consideram somente estudos mais rebuscados metodologicamente. Isto pode se dever a diversas limitações de nosso estudo. Como dificuldade inicial, temos as limitações dos estudos dos quais os dados foram coletados. A maioria usa um desenho seccional, que tem como grandes dificuldades a presença de um possível viés de sobrevivência, que pode permitir que somente permaneçam vivas as mais saudáveis fumantes e também problemas relativos à idade da menopausa que dependem da memória, embora alguns estudos tenham tentado diminuir este problema através de métodos como o *status quo*, embora não tenha sido demonstrada diferença de resultados entre estudos que utilizaram diferentes tipos de métodos estatísticos. Vários estudos apresentaram análises estatísticas insuficientes, fornecendo somente o p-valor, sem verificação da magnitude dos achados, o que não permite se aferir a relevância clínica destes achados. Há grande diferença entre definição de menopausa, variando entre 3 meses e 5 anos, o que também compromete a comparabilidade entre os estudos. Não há grande preocupação da maioria dos estudos de fazer controle por variáveis de confundimento e, quando o fazem, muitos avaliam somente uma a duas variáveis, geralmente, a idade. Falhas no ajuste apropriado de potenciais fatores de

confusão podem levar a associações devidas ao acaso do fumo com a idade da menopausa, ou a aumento das estimativas de efeitos de quaisquer associações reais (Cunha-Cruz J e Nadanovsky P, 2003). Não houve na maioria dos estudos controle adequado de todos os fatores de risco conhecidos, o que preferencialmente deve ser feito, mesmo na ausência de significância estatística no modelo inicial de regressão (Joshi et al., 1998).

As definições de fumantes entre os estudos também são muito diferentes entre si, o que traz sérios problemas de comparabilidade entre os estudos. A maioria dos estudos nem ao menos descreve o que fez para a categorização do *status* de ser ou não-fumante atual e/ou passado.

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

A exclusão de estudos que não se englobavam nas línguas previamente determinadas é uma limitação do nosso estudo que acreditamos, dado a grande quantidade de outros estudos, não tenha comprometido a qualidade dos resultados apresentados. Acrescente-se a isto, o fato de os estudos excluídos terem uma pequena população de estudo. Atualmente, há grande controvérsia sobre o uso de escores de qualidade em estudos observacionais. Optamos por usá-lo baseado em estudos que demonstraram vantagem na sua utilização (Stroup et al., 2000; Mallen et al., 2006), mas existem opiniões discordantes.

Há diversas hipóteses para a ação biológica do fumo na antecipação da idade da menopausa, sendo muito provável que ele aja de diversas formas, mas, talvez, deva-se reconsiderar que sua ação principal seja no sentido de uma perda irreversível de folículos (Tziomalos e Tarsoulis, 2004), o que não é compatível com nossos resultados apresentados. Este fato encoraja maiores esforços para estimular mulheres, grupo em que parece haver um aumento no percentual de fumantes segundo dados do INCA (2005), a interromperem o hábito de fumar para não terem prejuízos, além dos muitos já conhecidos, por uma possível antecipação da idade da menopausa. Sabe-se que tal antecipação da idade da menopausa é uma causa isolada de aumento de doenças cardiovasculares, a maior causa de mortalidade

em mulheres no nosso país. Por também sabermos que o fumo é bastante prevalente em mulheres, é claro o impacto que uma diminuição do fumo entre as mulheres provocaria na diminuição da mortalidade devida a doenças cardiovasculares.

Há necessidade de novos estudos prospectivos e com grande tamanho amostral para tentar solucionar o efeito do fumo em relação à duração, a quantidade e o momento na idade da menopausa. Deve haver padronização entre eles em relação à definição de menopausa, à categorização do fumo, aos critérios de exclusão, entre outras variáveis, para permitir comparabilidade entre eles e, com isto, podermos definir com maior clareza o real significado do fumo nos seus mais diversos aspectos em relação à idade da menopausa.

6. Conclusões

As conclusões deste trabalho são:

1. O fumo tem uma associação inversa à idade da menopausa. Embora os estudos sejam bastante diferentes metodologicamente entre si, há uma grande uniformidade de resultados neste aspecto, o que nos dá uma robustez nesta conclusão.
2. Não se conseguiu demonstrar associação de forma clara entre o momento, a duração e a quantidade de fumo com a idade da menopausa. Há uma grande diversidade de resultados apresentados entre os estudos, que, mesmo após avaliação de somente os estudos de melhor qualidade metodológica, não há resolução desta questão.
3. São necessários mais estudos para esclarecer o real papel do fumo na idade da menopausa. Devem-se realizar estudos metodologicamente aprimorados, com desenho prospectivo, para evitar vários problemas discutidos nesta revisão que enviesam os resultados e dificultam, ou, até mesmo, impossibilitam comparação entre eles. Esforços devem ser também feitos no sentido de melhor compreender o mecanismo biológico com que o fumo age para a diminuição da idade da menopausa.

Anexo 1 – Estudos incluídos na Revisão Sistemática

Autor	Ano	País	Desenho	Def	N	Associação	Duração	Quantidade	Momento
Amagai Y	2006	Japão	Coorte prospectivo	Não especificado	4683	Positiva. Porcentagem de fumantes é decrescente entre estratos englobados entre menos de 40 anos a mais de 55 anos. $P < 0.001$	NA	NA	NA
Blumel J	2006	Multicêntrico. América Latina.	Seccional	12 m	17150	Positiva. Não significativo.	NA	≥ 5 cig/dia com OR: 0.8. Não significativo quando comparado com quem fuma menos.	NA
Farr S	2006	EUA	Coorte prospectivo	Não especificado	8038	Positiva. HR 1.88 para menopausa mais cedo entre fumantes e não-fumantes	NA	NA	NA
Hefler L	2006	Áustria	Seccional	12 m	1345	Positiva. $p = 0.02$	NA	NA	NA
Ortiz A	2006	Porto Rico	Seccional	12 m	1272	Negativa. HR = 0.80 para menopausa mais cedo entre F. OR para estar na pré-menopausa vs menopausa entre F e NF = 1.48	NA	NA	NA
Aldrighi J	2005	Brasil	Seccional	12 m	775	Positivo. Média NF = 48.6 F = 47.8	NA	Positiva. Média de idade por maços/ano 1 a 5: 49.2 6 a 10: 47.6 > 10: 48.9	NA
Ayatollahi S	2005	Irã	Seccional	12 m	948	Sem associação. Mediana F: 47 a; NF: 49; $p 0.364$	NA	NA	NA

Aydin D	2005	Turquia	Seccional	12 m	157	Negativa. OR = 0.824 entre F e NF para menopausa mais cedo P = 0.60	NA	NA	NA
Dvornyk V	2005	EUA	Seccional	12 m. Inclui menopausa cirúrgica.	402	Sem associação	NA	NA	NA
Fantry L	2005	EUA	Seccional	12 m	120	Sem associação. Não fornece medida de associação.	NA	NA	NA
Gabriele N	2005	Alemanha	Coorte prospectivo	12 m	5110	Positiva. OR = 1.40 entre F e NF para menopausa mais cedo	NA	NA	NA
Kinney A	2005	EUA	Caso-controle	12 m	494	Positiva somente para F atual de mais de 14 cigarros/dia	NA	No texto	Associação para F atual > F passada
Kriplani A	2005	Índia	Seccional	12m	201	Sem associação	NA	NA	NA
Loh F	2005	Cingapura	Seccional	12 m	656	Positiva.	NA	NA	NA
Murabito J	2005	EUA	Coorte	12 m	2432	Sem associação	NA	NA	NA
Ossewaarde M	2005	Holanda	Coorte prospectivo	12 m. Inclui menopausa cirúrgica.	12134	Positiva.	NA	NA	F passado com média = 48.6 e NF = 49.4
Reynolds R	2005	Espanha	Seccional	12 m	243	Positiva. OR: 5.51 multivariado ajustado	NA	NA	NA
Reynolds R	2005	EUA	Seccional	12 m	193	Não significativo. OR: 1.60 para F ter menopausa mais cedo que NF. P > 0.20	NA	NA	NA
Schoenbaum E	2005	EUA	Coorte prospectivo	12 m	571	Não significativo. Mediana NF: 47 a;	NA	< 10 cig: 46; 10-19 cig: 47; >= 20: 47;	F passada: 46; NF: 47;
Asselt K	2004	Holanda	Seccional	12 m	5544	Positiva. NF: 50 a; F: 49 a;	OR nunca: 1 1 a 4 anos: 1.14 5 a 10: 1.04; 10 a 15: 1.04 15 a 20: 1.09; 20 a 25: 1.04; > 25: 1.30	OR. F atuais de 1 a 9 cigarros (padrão) = 1 10 a 19: 1.04 20 a 29: 1.16 30 a 39: 1.24 > 40: 1.02	Média da idade da menopausa NF: 50 a; F atual: 49 a; F passada: 50 a;
Blanck H	2004	EUA	Seccional	12 m	874	Positiva.	OR. < 10 anos: 1.96	< 10: 1.85 10 a 19: 0.86	OR para F atual e passada

							10 a 19: 2.48 >= 20: 1.34	>= 20: 2.50 p 0.13	para menopausa mais cedo comparada com NF: 2.02 e 1.25.
Ku S	2004	Coréia do Sul	Seccional	12 m	1972	Positiva.	NA	NA	NA
Ozdemir O	2004	Turquia	Seccional	12 m	360	Positiva. Avalia conjuntamente F passada e NF	NA	NA	NA
Riener E	2004	Alemanha	Coorte prospectivo	12 m	90	Sem associação. Não descreve medida de associação.	NA	NA	NA
Brett K	2003	EUA	Seccional	12m	3307	Positiva. Avalia conjuntamente NF e F passada. OR 2.2 para ser menopausada entre F e NF + F passada.	NA	NA	NA
Celentano E	2003	Itália	Coorte prospectivo	12 m	12801	Positiva. Média ajustada: F: 49.4; NF: 49.9;	NA	NA	F passada: 49.9;
Di Prospero	2003	Itália	Seccional	6 m + FSH + estradiol	350	Positiva. Média F: 47.1; NF: 49.4; p < 0.000001	NA	NA	NA
Elias S	2003	Holanda	Coorte	12 m	9471	Positiva. F atinge a menopausa 0.68 anos antes.	NA	NA	NA
Harden C	2003	EUA	Seccional	12 m	67	Sem associação. Não relata medida.	NA	Sem associação.	NA
Lawlor D	2003	Inglaterra	Seccional	Não especificado	3513	Positiva. F atinge a menopausa 0.68 anos antes	NA	NA	NA

Palmer J	2003	EUA	Coorte prospectivo	Não especificado	17070	Positiva.	Positiva.	NA	OR para F passada 1.21 e para F atual 1.43 para ser menopausada
Pedro A	2003	Brasil	Seccional	12 m	456	Sem associação. Média.	Sem associação. Anos: 0: 51.4; 1 a 15: 50.8; > 15: 51.6; p 0.413	Sem associação. 1 a 9 cig/dia: 51.2; >= 10: 51.0; p 0.382	Sem associação. NF: 51.4; F: 50.9; F passada: 51.4; p 0.363
Progetto Menopausa	2003	Itália	Seccional	Não especificado	15253	Não significativo	NA	NA	NA
Rodstrom K	2003	Suécia	Coorte	12 m	1017	Positiva. F atual e passada atinge a menopausa 1.44 anos antes de NF. P < 0.0001	NA	NA	NA
Sievert L	2003	México	Seccional	12 m	447	Positiva. F tem RR de 1.86 para se tornar menopausada comparada com NF.	NA	NA	NA
Adamopoulos D	2002	Grécia	Seccional	12 m. Inclui menopausa cirúrgica.	2185	Positiva. Não significativo. Foi estatisticamente significativo para menopausa precoce.	NA	NA	NA
Carrion C	2002	Equador	Seccional	Não especificado	230	Sem diferença entre os dois grupos. Média F: 46.1; NF: 46.9;	NA	NA	NA
Cooper G	2002	EUA	Caso-controle	12 m	1407	Positiva. HR: 1.4 para F atingir menopausa mais cedo	NA	NA	NA
Hefler L	2002	Áustria	Coorte	12 m	91	Positiva. Média F: 47 e NF: 49.6	NA	NA	NA
Malacara J	2002	México	Seccional	12 m	7632	Não significativo P 0.47	NA	NA	NA
Pines A	2002	Israel	Seccional	12 m + FSH + estradiol	231	Positiva. Média F: 48.5 e NF: 49.9 p 0.03	NA	NA	F passada: 49.9 F atual: 48.5 NF: 49.9
de Vries	2001	Holanda	Coorte	12 m	8701	Positiva.	NA	NA	Média NF: 51.2; F atual: 50; F

									passada:51.2; p 0.001 HR de menopausa mais cedo de 0.99 para F passada e 1.32 para F atual
Gold E	2001	EUA	2 fases: seccional e coorte	12 m	16065 e 3150	Positiva.	OR: < 10 anos: 1.17; 10 a 19: 1.7; >=20: 1.63	NA	OR: NF: 1.0 e F passada: 1.04
Johnston S	2001	EUA	Seccional	12 m	120	Sem associação	NA	NA	NA
Reynolds R	2001	Líbano	Seccional	Não especificado	259	Não significativo	OR Até 10 anos: 1.27 Até 20 anos: 1.61 Significativo	NA	NA
Sievert L	2001	EUA	Seccional	12 m	376	Positiva. Média F: 48.6; NF: 50.5 p < 0.05	NA	NA	NA
Testa G	2001	Itália	Caso- controle	6 m + FSH. Somente menopausa precoce	217	Sem associação. Sem dados disponíveis.	NA	NA	NA
Amigoni S	2000	Itália	Seccional	12 m ou > 55 anos. Inclui menopausa cirúrgica	5813	Positiva. Média NF: 50.4 e F: 50.0; p 0.05	NA	Média <= 10 cig/dia: 50.2; 11-20 cig/d:50.1; > 20 cig/d: 50.0;	F passada: 49.7; NF: 50.4; F atual: 50.0; p para F passada e F atual = 0.03
Do K	2000	Austrália	Seccional	12 m	4364	Não significativo	NA	NA	NA
Hardy R	2000	Inglaterra	Coorte prospectivo	12 m	1572	Positiva. RR 1.65 para F atual vs NF para ser menopausada	NA	NA	NF e F passada com mesmo RR: 1.0 e 0.98.
Kline J	2000	EUA	Coorte prospectivo	12 m	524	Não significativo	NA	NA	Não significativo
Meschia M	2000	Itália	Seccional	12 m	4300	Positiva. Média de NF: 50.6 e F: 51.	NA	NA	NA
Nagata C	2000	Japão	Coorte prospectivo	12 m	1130	Positiva.	Positiva. HR 2.02 para >= 10 anos vs 0 ano.	NA	NA

Ceinos-Arcones M	1999	Espanha	Seccional	12 m a 3 anos e > 3 anos	260	Positiva. Média NF: 50.34; F: 49.05; p 0.025	NA	NA	NA
Cooper G	1999	EUA	Coorte	Não especificado	716	Positiva. Média F: 49.9; NF: 50.7; RR: 1.3 para F se tornar menopausada.comparada com NF	Sem associação. < 10 anos: 49.9; 10-19: 50.0; >= 20: 49.8	NA	Sem associação. F passada: 51.0; RR: 0.8 para ser menopausada comparada com F.
Hidayet N	1999	Egito	Seccional	12 m	289	Não significativo. Média F: 46.43; NF: 46.70; p 0.84.	NA	NA	NA
Bener A	1998	Emirados Árabes	Seccional	12 m	742	Positiva.	NA	NA	NA
Carda S	1998	Turquia	Seccional	12 m	1500	Positiva.	NA	NA	NA
Cooper G	1998	EUA	Coorte prospectivo	Não especificado	23808	Positiva.	NA	NA	NA
Kato I	1998	EUA	Coorte prospectivo	6 m	4694	Positiva.	Negativa	OR: 1 a 10 cig: 1.12; 11 a 20: 1.44; >= 21: 1.41	F atual e F passada: OR 1.28 e 1.04 para ser menopausada comparadas com NF
Shinberg D	1998	EUA	Coorte prospectivo	12 m	3506	Positiva.	Positiva.	Positiva.	NA
Bromberger J	1997	EUA	Coorte	12 m	185	Positiva. Média F: 50.6 NF: 52.0 p < 0.05. RR 1.93 para F estar na menopausa comparada com NF	NA	NA	NA
Cassou B	1997	França	Seccional	12 m	3702 duas coortes de 1938 e 1943	1938: não significativo 1943: positiva	Não significativa	1938: não significativa 1943: positiva	NA
Chiechi L	1997	Itália	Seccional	6 m + FSH + estradiol	293	Positiva. Média F: 48.29; NF: 49.79 p 0.02	NA	NA	NA
Cresswell J	1997	Inglaterra	Coorte prospectivo	Não especificado.	751	Positiva. Média F atual: 48.4; NF: 50.4;	NA	NA	F passada: 49.6 anos; NF:

Guillen-Perez M	1997	Cuba	Seccional	12 m	101	Positiva. Média F: 47.0 e NF: 49.1; p < 0.05	NA	Média: < 20 cig: 48.2; > 20 cig: 45.9; p < 0.05	50.4 anos; Negativa. F atual: 47.0 e F passada: 46.4
Nilsson P	1997	Dinamarca	Coorte prospectivo.	12 m	349	Positiva.	Positiva. Média de 16.4 anos de fumo para menopausa entre 40-45 a; 11.3 para 46-51 anos e 7.7 para menopausa com mais de 51 anos. p 0.001	Positiva. 10.1 g/dia de fumo para menopausa entre 40-45 anos; 7.5 g para 46-51 e 4.5 g para mais que 51 anos. p 0.02.	NA
Torgerson D	1997	Inglaterra	Coorte	6 m	805	Positiva.	NA	NA	NA
van Noord	1997	Holanda	Coorte prospectivo	12 m	3756	Positiva.	NA	Coef Pearson: - 0.06	Positiva.
Garrido-Latorre	1996	México	Seccional	12 m	472	Não significativo	NA	NA	NA
Alvarado-Zaldivar	1995	México	Caso-controle	12m	1610	Positiva somente para mais de 15 maços/ano.	NA	RR 0 a 5 maços/ano-padrão; 6 a 14: 0.8; >= 15: 2.31;	NA
Cramer D	1995a	EUA	Seccional	12m	8657	Positiva. HR: NF: 1.0 F: 1.31	Positiva. HR: < 10 anos: 1.05; 10-19: 1.13; 20-29: 1.34; >= 30: 1.84	Positiva. HR: < 10 cig/dia: 1.12; 10-19: 1.27; 20-29: 1.44; >= 30: 1.59;	NA
Cramer D	1995b	EUA	Caso-controle	12 m	688	Positiva.	< 10 anos: 0.79; 10-19: 1.28; >= 20: 1.69;	< 10 cig/dia: 0.98; 10-19: 1.40; >= 20: 1.38;	OR: NF: 1; Já fumou: 1.20; F passada: 1.32; F atual: 1.24;
Luoto R	1994	Finlândia	Seccional	Não especificado	1505	Positiva: Média F: 50; NF: 51.9; p < 0.01	NA	NA	NA

Torgerson D	1994	Inglaterra	Seccional	6 e 12 m	1227	Positiva.	NA	Positiva. OR: > 10 maços/ano: 1.41; 11-20: 1.98; > 20: 2.78;	NA
Chompootweep	1993	Tailândia	Seccional	12 m	2354	Não significativo	NA	NA	NA
McKinlay S	1992	EUA	Coorte prospectivo	12 m	2570	Positiva. Mediana F: 50.5; NF: 52.0; p < 0.001	NA	Não significativo	NA
Parazzini F	1992	Suíça	Seccional	Não especificado	863	Positiva. Média F: 48.6; NF: 49.5; p 0.01;	NA	Sem associação	Não significativo
Medina E	1990	Chile	Seccional	Não especificado	100	Positiva. Média F: 37.6; NF: 43.1; p < 0.05	NA	NA	NA
Okonofua F	1990	Nigéria	Seccional	5 anos	563	Não significativo	NA	NA	NA
Brambilla D	1989	EUA	Coorte	12 m	2014	Positiva. Média F: 51.0; NF: 52.5;	NA	Não significativo	NA
Stanford J	1987	EUA	Caso-controle	3 m	2144	Não significativa	Sem associação	Sem associação	NA
Everson R	1986	EUA	Seccional	Não especificado	261	Positiva. Média F: 49.7; NF: 50.8; RR: 1.3 para ser menopausada comparada com NF.	NA	NA	NA
Hiatt R	1986	EUA	Coorte prospectivo	65 anos de idade ou auto-afirmação não especificada.	5346	Positiva.	NA	Média até 1 maço/dia: 48.33 a; 1 a 2 maços/d: 47.59; > 2m: 47.30.	NF: 48.91 anos; F passada: 48.42 anos.
Jeune B	1986	Dinamarca	Seccional	Não especificado	151	Média F: 46.9; NF: 48.4; Não significativo.	NA	NA	NA
McKinlay S	1985	EUA	Seccional	12 m	5670	Positiva. Média: F: 52.04; NF: 50.30; p 0.01	NA	Não significativo	NA
Willett W	1983	EUA	Coorte prospectivo	Não especificado	66663	Positiva.	Sem associação	Positiva.	Não significativa
Adena M	1982	Austrália	Seccional	6 m	10995	Positiva. Dif. Média entre NF e F: 1.7 a; OR:	NA	0 cig OR: 1.0; < 10 cig: 1.1	Dif. Média entre F atual e

						1.8 para F se tornar menopausada comparada com NF.		(Não sign.); >= 10: 2.0;	F passada: 0.9; F passada e NF: 0.4; OR de F atual e passada: 1.6 para se tornar menopausada e de 1.3 para F passada e NF;
Andersen F	1982	Dinamarca	Seccional	6 m	5645	Positiva somente para mulheres entre 48 e 51 anos. Sem associação para outras faixas.	NA	Positiva	NA
Goulding A	1982	Nova Zelândia	Caso-controle	Não especificado	160	Positiva. Média F: 47.24; NF: 50.7. RR: 1.3 para ser menopausada	NA	NA	NA
Neri A	1982	Israel	Seccional	Auto-afirmação	1197	Positiva.	Coefficiente de correlação: -0.199 com p < 0.03	NA	NA
Kaufman D	1980	EUA/Israel/Canadá	Seccional	Não especificado	656	Positiva.	NA	1 a 14 cig/d: 48.0 e 15-24cig/d e >24 cig/d: 47.6 a;	ExF com mediana de 49.2 a e NF: 49.4;
Lindquist O	1979	Suécia	Seccional	5 m	873	Positiva. Em menopausadas com 46 anos há 43% de F e 46% de NF (NS); com 50 anos há 26% de F e 50% de NF (p < 0.01); com 54 anos há 30% de F e 40% NF (NS)	Não significativo	Pacientes com 50 anos e proporção entre pré-menopausadas e menopausadas NF: 69 e 44%; F passada: 5 e 6%; < 15 cig/d: 21 e 40%; >= 15 cig/d: 5 e 9%.	Pacientes com 50 anos pré-menopausadas e menopausadas entre NF: 69 e 44%; F passada: 5 e 6%; F atual: 26 e 50%;
Brand P	1978	Holanda	Seccional	12 m	3777	Positiva. O método de análise não permite a criação de valores representativos para a amostra.	O método de análise não permite a criação de valores representativos para a amostra.	O método de análise não permite a criação de valores representativos para a amostra.	O método de análise não permite a criação de valores representativos para a amostra.

McNamara P	1978	EUA	Coorte prospectivo	12 m	1553	Positiva. Média F: 49.31; NF: 50.13; p < 0.01	NA	Positiva. Média 0.5 maço/dia: 49.65; 1 m/d: 48.98; 1.5: 48.69; 2 ou +: 49.58; p < 0.001	NA
Jick H	1977	EUA	Seccional	Não especificado	2143	Positiva. Dif de média NF e F: 1.7 anos. OR para se tornar menopausada entre F e NF: 1.8;	NA	OR nenhum cigarro: 0; 10 cig: 1.6; >= 20: 2.3;	NA
Jick H	1977	EUA	Seccional	Não especificado	1391	Dif de média entre NF e F: 1.3 anos; OR 1.8 para se tornar menopausada;	NA	0 cig: OR: 1.0; 10 cig: 1.5 (não sign); >= 20 cig: 2.0;	NA

Abreviações utilizadas: NA: Não avaliado; OR: Odds ratio; F: Fumante; NF: Não-fumante; cig: Cigarro; HR: Hazard ratio; NS: não significativo.

Anexo 2 - Ficha de coleta de dados

Ano:

País:

Autor:

Análise para inclusão/exclusão do estudo

1. O estudo avaliou a associação entre o fumo e a idade da menopausa através de alguma medida de associação demonstrada?

() Sim () Não

2. O tamanho da amostra foi maior que 50 mulheres?

Sim Não

Se alguma das respostas foi "Não" o estudo é excluído.

EXTRAÇÃO DOS DADOS: MÉTODOS

1. Poderia descrever o desenho do estudo como:

Caso-controle. Tipo: _____

Coorte

Seccional

2. Poderia descrever os critérios de inclusão dos participantes?

3. Poderia descrever os critérios de exclusão dos participantes?

4. Descreva como a variável **fumo** foi definida (se dicotômica e qual ponto de corte, se estratificada em fumante/ex-fumante/ocasional/, se contagem de número de cigarros, etc)

4.1 Foi considerado o tempo que o indivíduo foi(é) fumante?

não sim.

4.2 Descreva o método de mensuração da variável **fumo**

5. Descreva como a variável **idade de menopausa** foi definida (se dicotômica e qual ponto de corte, se estratificada por faixas etárias, se média, etc)

5.1 Descreva o método de mensuração da variável **idade de menopausa**

6. Cite quais variáveis foram usadas para controle

7. Enumere os possíveis vieses

- () sobrevivência seletiva
- () seleção
- () memória
- () outros. Explicitar qual:

8. Quem financiou o estudo? Existe algum conflito de interesses?

ANÁLISES E RESULTADOS

Relate os resultados somente após o controle de confundimentos quando houver este tipo de análise

9. Se idade de menopausa foi considerada variável contínua e fumo categórico complete o quadro

	G1 fumantes	G2 Ñ fumante	G3 _____	G4 _____	G5 _____
Média (idade-anos)					
DP() ou EP()					
N					

10. Se o desfecho e a exposição foram analisados de outra forma, reproduza a tabela usada para sumarizar os dados

7. Referências bibliográficas

- Adamopoulos D, Karamertzanis M, Thomopoulos A, Pappa A, Koukkou E, Nicopoupou S. Age at menopause and prevalence of its different types in contemporary Greek women. *Menopause* 6: 443-8.
- Adena M, Gallagher H. Cigarette smoking and the age at menopause. *Annals of Human Biology* 9 (2): 121-30, 1982.
- Aldrighi J, Alecrin I, Oliveira P, Sninomata H. Tabagismo e antecipação da idade da menopausa. *Rev Assoc Med Bras* 2005; 51(1): 51-3.
- Alvarado-Zaldivar G, Damm R, Ruiz A, Lozano F, Malacara J, Forsbach G. Factores que pueden estar asociados com la edad de presentacion de la menopausia. *Estúdio multicentrico. Ginecol e Obstet de México* 1995; 63: 432-8.
- Amagai Y, Ishikawa S, Gotoh T, Kayaba K, Nakamura Y, Kajii E. Age at menopause and mortality in Japan: the Jichi Medical School Cohort Study. *Journal of Epidemiology* 2006; 16 (4): 161-6.
- Amigoni S, Morelli P, Chatenoud L, Parazzini F. Cross-sectional study of determinants of menopausal age and hormone replacement therapy use in Italian women. *Climacteric* 2000; 3: 25-32.
- Andersen F, Transbol I, Christiansen C. Is cigarette smoking a promotor of the menopause? *Acta Med Scand* 212: 137-9, 1982.
- Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:1701-12.
- Asselt K, Helen S, van der Schouw Y, Grobbee D, te Velde E, Pearson P, Peeters P. Current Smoking at Menopause Rather Than Duration Determines the Onset of Natural Menopause *Epidemiology* 2004; 15: 634-39.
- Atsma F, Marie-Louise E. L. Bartelink, Diederick E. Grobbee., Yvonne T. van der Schouw. Postmenopausal status and early menopause as independent risk factors for cardiovascular disease: a meta-analysis. *Menopause*, 13 (2):265-79, 2006.
- Ayatollahi S, Ghaem H, Ayatollahi S. Sociodemographic factors and age at natural menopause in Shiraz, Islamic Republic of Iran. *Revue de Santé de la Mediterranée Orientale* 2005; 11 (1/2): 146-54.
- Aydin Z, Erbas B, Karakus N, Aydin O, Ozkan S. Sun exposure and age at natural menopause: A cross-sectional study in turkish women. *Maturitas* 52 (2005) 235-48.
- Bener A, Rizk D, Ezimokhai M, Hassan M, Micallef R, Sawaia M. Consanguinity and the age of menopause in the United Arab Emirates. *Int J of Gynecol & Obstetrics* 60 (1998) 155-60.
- Bernhard P. Certain injurious effects of cigarettte smoking on women. *Medizinische Monatsschrift* 1949; 3: 58-60.
- Bernhard P. The effects of smoking in women and mothers. *Munch Med Wochenschr*, 1962; 104:1826-31.
- Blanck H, Marcus M, Tolbert P, Schuch C, Rubin C, Henderson A, Zhang R, Hertzberg V. Time to menopause in relation to PBBs, PCBs, and smoking. *Maturitas* 49 (2004) 97-106.

- Blumel J, Chedraui P, Calle A, Bocanera R, Depiano e et al. Age at menopause in Latin America. *Menopause* 2006; 13 (4): 706-12.
- Blumel JE, Prieto JC, Leal T, Cruz MN, Gallardo L. Cardiovascular risk factors in middle-age women with acute coronary syndromes. *Rev Med Chil* 2001; 129: 995-1002.
- Brambilla DJ, McKinlay SM. A prospective study of factors affecting age at menopause. *J Clin Epidemiol* 1989;42: 1031-39.
- Brand P, Lehert P. A new way of looking at environmental variables that may affect the age at menopause. *Maturitas* 1978; 1: 121-32.
- Brett K, Cooper G. Associations with menopause and menopausal transition in a nationally representative US sample. *Maturitas* 45 (2003) 89-97.
- Bromberger JT, Mathews KA, Kuller LH, et al. Prospective study of the determinants of age at menopause. *Am J Epidemiol* 1997;145:124-33.
- Burch P, Gunz F. The distribution of the menopausal age in New Zealand: an exploratory study. *The New Zealand Medical Journal*, 66, 1967, 6-10.
- Cagnassi A, Pansini F, Modena A, Giulini N et al. Season of birth influences the timing of menopause. *Human Reproduction* 20 (8): 2190-3, 2005.
- Carda S, Bilge S, Ozturk T, Oya G, Ece O, Hamiyet B. The menopausal age, related factors and climacteric symptoms in Turkish women. *Maturitas* 30 (1998) 37-40.
- Carrion C. Correlación entre la edad de la menopausia Y: tabaquismo, paridad e edad cronológica. *Rev Ecuat de Ginec e Obstet*, 2002, 9 (3): 390-2.
- Cassou, B., Derriennic, F., Monfort, C., Dell'Accio, P. and Touranchet, A. (1997) Risk factors of early menopause in two generations of gainfully employed French women. *Maturitas*, 26: 165-74.
- Ceinos-Arcones M, Estevez E, Perpignan C, Yeves L, Lopez J, Galan M. Factores de riesgo em relacion com la osteoporosis y la edad de la menopausia em poblacion general. *Aten Prim* 1999; 24: 140-44.
- Celentano E, Galosso R, Berrino F et al. Correlates of age at natural menopause in the cohorts of EPIC-ITALY. *Tumori*, 89: 608-14, 2003.
- Chiechi L, Ferreri R, Granieri M, Lobascio A et al. Smoking and menopause. *Clin. Exp. Obst. & Gin* 24 (1): 26-7, 1997.
- Chompootweep S, Tankeyoon M, Yamarat K, Poomsuwam P, Dusitsin N. The menopausal age and climacteric complaints in Thai women in Bangkok. *Maturitas* 1993, 17 (1): 63-71.
- Clavel-Chapelon F, Dormoy-Mortier N. A validationn study on status and age of natural menopause reported in the E3N cohort. *Maturitas*, 29 (1998) 99-103.
- Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Reproducibility and validity of self-reported menopausal status in a prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 1987;126:319-25.
- Conway GS (2000) Premature ovarian failure. *Br Med Bull* 56,643-49.
- Cooper G, Hulka B, Baird D, Savitz D, Hughes C, Weinberg C, Coleman R, Shields J. Galactose consumption, metabolism and follicle-stimulating hormone concentrations in women of late reproductive age. *Fertil. Steril.*1994; 62: 1168-75.

- Cooper GS, Sandler DP. Age at natural menopause and mortality. *Ann Epidemiol* 1998; 8:229–35.
- Cooper, G, Sandler P, Bohlig M. (1999) Active and passive smoking and the occurrence of natural menopause. *Epidemiology*, 10, 771-73.
- Cooper G, Savitz D, Millikan R, Kit T. Organochlorine exposure and age at natural menopause. *Epidemiology* 2002, 13 (6): 729-33.
- Coulam C, Adamson S, Annegers J. Incidence of premature ovarian failure. *Obstet. Gynecol* 1986; 67: 604-6.
- Cramer, D.W., Harlow, B.L., Xu, H., Fraer, C. and Barbieri, R. (1995a) Cross-sectional and case-controlled analyses of the association between smoking and early menopause. *Maturitas*, 22, 79-87.
- Cramer DW, Xu H, Harlow B. Does “incessant” ovulation increase risk for early menopause? *Am J Obstet Gynecol* 1995b; 172: 568–73.
- Cramer, D. and Xu, H. (1996) Predicting age at menopause. *Maturitas*, 23, 319-26.
- Cunha-Cruz J, Nadanovsky P. Doenças periodontais causam doenças cardiovasculares. Análise das evidências epidemiológicas. *Cad Saúde Pública* 2003; 19 (2): 357-68.
- da Fonseca A, Polak J, Bagnoli V. Menopausa e tabagismo. *Ver Ginecol e Obstet* 1999; 10(1): 21-5.
- Daniell H. Osteoporosis of the slender smoker. *Arch Intern Med*, 1976; 136: 298-304.
- Davison R, Fox M, Conway G (2000) Mapping of the POF1 locus and identification of putative genes for premature ovarian failure. *Mol. Hum. Reprod.*, 6, 314-18.
- de Bruin J, Bovenhuis H, van Noord P, Pearson P, van Arendonk J, te Velde E, Kuurman W, Dorland M. 2001 The role of genetic factors in age at natural menopause. *Hum Reprod* 16:2014-18.
- de Graaff J, Stolte L. Age at menarche and menopause of uterine cancer patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1978;8:187-93.
- den Tonkelaar I. Validity and reproducibility of self-reported age at menopause in women participating in the DOM-project. *Maturitas* 1997; 27: 117-23.
- De Vries E, den Tonkelaar I, van Noord P, van der Schouw Y, te Velde E, Peeters P. Oral contraceptive use in relation to age at menopause in the DOM cohort. *Human reproduction*. 16 (8): 1657-62, 2001.
- Di Prospero F, Luzi S, Iacopini Z (2004) Cigarette smoking damages women’s reproductive life. *Reprod Biomed Online* 8,246–47.
- Do K, Broom B, Kuhnert P, Duffy D, Todorov A et al. Genetic analysis of the age at menopause by using estimating equations and Bayesian random effects models. *Statistics in Medicine* 2000, 19: 1217-35.
- Do K, Treloar S, Pandeya N, Purdie D, Green A, Heath A, Martin N. Predictive factors of age at menopause in a large Australian twin study. *Human Biology* 1998; 70 (6): 1073-91.
- Dvornyk V, Long J, Liu P, Zhao L, Shen H, Recker R, Deng H. Predictive factors for age at menopause in Caucasian females. *Maturitas* 2005 Epub ahead of print.
- Elias S, van Noord P, Peeters P, Tonkelaar I, Grobbee D. Caloric restriction reduces age at menopause: the effect of the 1944-1945 Dutch famine. *Menopause* 10 (5): 399-405, 2003.

- Esson K, Leeder S. The Millenium Development Goals and Tobacco Control (WHO), 2006.
- Everson R, Sandler D, Wilcox A et al. Effect of passive exposure to smoking on age at natural menopause. *British Med Journal* 293 (27): 792.
- Farr S, Cai J, Savitz D, Sandler D, Hoppin J, Cooper G. Pesticide Exposure and Timing of Menopause. The Agricultural Health Study. *American Journal of Epidemiology*. 163 (8), 2006.
- Fantry L, Zhan M, Taylor G, Sill A, Flaws J. Age of menopause and menopausal symptoms in HIV-infected women 2005; *Aids Patients care*, 19 (11): 703-11.
- Gabriele N, Altenburg H, Nieters A, Boffetta P, Linseisen J. Reproductive and dietary determinants of the age at menopause in EPIC-Heidelberg. *Maturitas* 2005, Epub ahead of print.
- Garrido-Latorre F, Ponce E, Carrillo L, Ávila M. Age of natural menopause among women in México city. *Int J of Gynecol & Obstet* 53 (1996) 159-66.
- Ginsburg J. What determines the age of menopause? *BMJ*, 1991; 302: 1288-9.
- Godsland I, Gangar K, Walton C, Cust M, Whitehead M, Wynn V, Stevenson J. Insulin resistance, secretion and elimination in postmenopausal women receiving oral or transdermal estrogen replacement therapy. *Metabolism* 1993; 42:846-53.
- Gold, E, Bromberger J, Crawford S, Samuels S, Greendale G, Harlow S, Skurnick J. (2001) Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. *Am. J. Epidemiol.*, 153, 865-74.
- Goswami D, Conway G. Premature ovarian failure. *Human Reproduction Update*.11 (4): 391-410, 2005.
- Goulding A. Smoking, the menopause and biochemical parameters of bone loss and bone turnover. *New Zealand Med Journal* 1982; 95: 218-20.
- Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: Heart and Estrogen/progestin Replacement Study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288:49-57.
- Greenberg G, Thompson S, Meade T. Relation between cigarette smoking and use of the hormonal replacement therapy for menopausal symptoms. *J Epidemiol Community Health* 1987: 41: 26-9.
- Greenhalgh T, Robert G, Macfarlane F, Bate P, Kyriakidou O, Peacock R. Storylines of research in diffusion of innovation: a meta-narrative approach to systematic review. *Soc Sci Med* 2005; 61: 417-30.
- Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000; 133: 933-941.
- Grodstein F, Manson J, Stampfer M. Postmenopausal hormone use and secondary prevention of coronary events in the nurses' health study. a prospective, observational study. *Ann Intern Med* 2001; 135:1-8.
- Guillen-Perez M, Rosa L, Duran R. Factores que influyen en la edad de la menopausia natural. *Rev Cub Endocrinol* 8 (3): 217-22.
- Harden C, Koppel B, Herzog A, Nikolov B, Hauser W. Seizure frequency is associated with age at menopause in women with epilepsy. *Neurology* 2003; 61: 451-5.

Hardy R, Kuh D. (1999) Reproductive characteristics and the age at inception of the perimenopause in a British National Cohort. *Am. J. Epidemiol.*, 149, 612-620.

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

Harlow B, Signorello L. (2000) Factors associated with early menopause. *Maturitas*, 35, 3-9.

Hartz A, Kelber S, Borkowf H, Wild R, Gillis B, Rimm A. The association of smoking with clinical indicators of altered sex steroids – a study of 50145 women. *Public Health Rep* 1987; 102 (3): 254-9.

Haynes R, McKibbin K, Wilczynski N, Walter S, Werre S. Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of treatment from Medline: analytical survey. *British Medical Journal* 2005; 330 (7501): 1179.

Hefler L, Grimm C, Bentz E, Reinthaller A, Heinze G, Tempfer C. A model for predicting age at menopause in White women. *Fertility and Sterility* 2006, 85 (2): 451-4.

Hefler L, Worda C, Huber J, Tempfer C. A polymorphism of the Nos3 gene and age at natural menopause. *Fertil Steril* 2002; 78: 1184-6.

Hiatt R, Firem B. Smoking, menopause and breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 1986; 76 (5): 833-8.

Hidayet N, Sharaf S, Aref S, Tawfik T, Moubarak II. Correlates of age at natural menopause: a community-based study in Alexandria. *East Mediterr Health J* 1999; 5 (2): 307-19.

Hoek A, Schoemaker J, Drexhage H. (1997) Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr. Rev.*, 18, 107-134.

Jacobsen B, Knutsen S, Fraser G. Age at natural menopause and total mortality and mortality from ischemic heart disease: the Adventist Health Study. *J Clin Epidemiol* 1999; 52: 303-307.

Jacobsen B, Heuch I, Kvåle G. Age at Natural Menopause and All-Cause Mortality: A 37-Year Follow-up of 19,731 Norwegian Women. *American Journal of Epidemiology* 2003 Vol. 157, No. 10 923-929.

Jensen J, Nilas L, Christiansen C. Influence of menopause on serum lipids and lipoproteins. *Maturitas* 1990; 12:321-6.

Jeune B. Parity and age at menopause in a Danish sample. *Maturitas* 1986; 8 (4): 359-65.

Jick H, Morrison A. Relation between smoking and age of natural menopause. *Lancet* 1: 1354-55, 1977.

Joakimsen O, Bonna KH, Stensland-Bugge E, Jacobsen BK. Population-based study of age at menopause and ultrasound assessed carotid atherosclerosis: The Tromso Study. *J Clin Epidemiol* 2000; 53:525-530.

Johnston S. associations with age at natural menopause in blackfoot women. *American Journal of Human Biology* 13: 512-20, 2001.

Joshiyura J, Douglass W, Willett W. 1998. Possible explanations for the tooth loss and cardiovascular disease relationship. *Annals of Periodontology*, 3:175-183.

Kato I, Toniolo P, Akhmedkhanov A, Koenig K, Shore R, Zeleniuch-Jacquotte A. Prospective study of factors influencing the onset of natural menopause. *J Clin Epidemiol* 1998; 51:1271-6.

- Kaufert PA, Gilbert P, Tate R. Defining menopausal status: the impact of longitudinal data. *Maturitas* 1987; 9: 217-226.
- Kinney A, Kline J, Levin B. Alcohol, caffeine and smoking in relation to age at menopause. *Maturitas* 2005. Epub ahead of print.
- Khaw H (1992). Epidemiology of the menopause. *British medical Bulletin* 48(2), 249-261.
- Kline J, Kinney A, Levin B, Warburton D. Trisomic pregnancy and earlier age at menopause. *Am J Hum Genet.* 67: 395-404, 2000.
- Kriplany A, Banerjee K. An overview of onset of menopause in northern India. *Maturitas* 52 (2005) 199-204.
- Ku S, Kang J, Kim H, Ku P et al. Regional differences in age at menopause between Korean-Korean and Korean-Chinese. *Menopause* 11 (5): 569-74, 2004.
- La Vecchia C, Negri E, Levi F, Baron J. Cigarette smoking, body mass and other risk factors for fractures of the hip in women. *Int J Epidemiol* 1991; 20: 671-7.
- Lawlor D, Ebrahim S, Smith G. The association of socio-economic position across the life course and age at menopause: the British Women's Heart and Health Study. *BJOG*: December 2003, Vol. 110, pp. 1078-87.
- Lindquist O, Bengtsson C, Lapidus L. Relationships between the menopause and risk factors for ischaemic heart disease. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 130: 43-7, 1985.
- Lindquist O, Bengtsson C. Menopausal age in relation to smoking. *Acta Med Scand* 1979; 205 (1-2): 73-7.
- Loh F, Khin L, Saw S, Lee J, Gu K. The age of menopause and the menopause transition in a multiracial population. A national-wide Singapore study. *Maturitas* 2005, 52 (3-4): 169-80.
- Luborsky J. Ovarian autoimmune disease and ovarian autoantibodies. *J Womens Health Gen Based Med.* 2002 Sep;11(7): 585-99.
- Malacara J, Cetina T, Bassol S, Gonzalez N et al. Symptoms at pré- and postmenopause in rural and urban women from three States of México. *Maturitas* 43 (2002) 11-9.
- Mallen C, Peata G, Crofta P. Quality assessment of observational studies is not commonplace in systematic reviews. *Journal of Clinical Epidemiology* 2006; 59 (8): 765-9.
- Luoto, R., Kaprio, J. and Uutela, A. (1994) Age at natural menopause and sociodemographic status in Finland. *Am. J. Epidemiol.*, 139, 64-76.
- MacMahon B, Worchester J. (1966) Age at menopause: United States, 1960-1962. *Vital and Health Statistics, Series 11* (19).
- McKinlay S, Brambilla D, Posner J. The normal menopause transition. *Maturitas* 1992; 14 (2): 103-15.
- McLean B, Rubel A, Nikivitch-Winer M. The differential effects of exposure to tobacco smoke on the secretion of luteinizing hormone and prolactin in the proestrous rat. *Endocrinology* 1977; 100: 1566-70.
- McNamara P, Hjortland M, Gordon T, Kannel W. Natural history of menopause: The Framingham Study. *Journal of Continuing Education in Obstetrics & Gynecology* 1978, 20:27-35.
- Medina E. Effects of cigarette smoking in women. *Rev Med Chi* 1990; 118 (3): 253-8.
- Mendelsohn M, Karas R. Estrogen and the blood vessel wall. *Curr Opin Cardiol* 1994; 9: 619-26.

- Meschia M, Pansini F, Modena A, de Aloysio D et al. Determinants of age at menopause in Italy: results from a large cross-sectional study. *Maturitas* 34 (2000) 119-25.
- Michnovicz J, Herschkopf R, Naganuma H. Increased 2-hydroxylation of estradiol as a possible mechanism for the anti-estrogenic effect of cigarette smoking. *N England J Med* 1986; 315: 1305.
- Midgette A, Baron J. Cigarette smoking and the risk of natural menopause. *Epidemiology*. 1990; 1: 474-80.
- Mirzaiinjmadadi K, Anderson D, Barnes M. The relationship between exercise, body mass index and menopausal symptoms in midlife Australian women. *International Journal of Nursing Practice* 2006; 12: 28-34.
- Moja L, Telaro E, D'Amico R, Moschetti I. Assessment of methodological quality of primary studies by systematic reviews: results of the metaquality cross sectional study. *BMJ* 2005; 330: 1053.
- Mondul A, Rodriguez C, Jacobs E, Calle E. Age at natural menopause and cause-specific mortality. *Am J Epidemiol*. 2005 Dec 1;162(11):1089-97. Epub ahead of print 2005 Oct 12.
- Monninkhof E, van der Schouw Y, Peeters P. Early age at menopause and breast cancer: are leaner women more protected? A prospective analysis of the Dutch DOM cohort. *Breast Cancer Res Treat*. 1999; 55: 285-91.
- Morabia A, Costanza M and WHO Collaborative. International variability in ages at menarche, first live birth and menopause. *Am J Epidemiol* 1998; 148 (12): 1195-1205.
- Morrison J, Givens J, Wisner W and Fish S (1975) Mumps oophoritis: a cause of premature menopause. *Fertil Steril*. 26: 655-9.
- Mucci L, Kuper H, Tamimi R, Lagiou P, Spanos E, Trichopoulos D. Age at menarche and age at menopause in relation to hepatocellular carcinoma in women. *BJOG*. 2001 Mar; 108 (3): 291-4.
- Murabito J, Qiong Y, Caroline F, Peter W, Wilson L, Adrienne C. Heritability of Age at Natural Menopause in the Framingham Heart Study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2005; 90 (6): 3427-30.
- Nagata C, Takatsuka N, Inaba S, Kawakami N, Shimizu H. Association of diet and other lifestyle with onset of menopause in Japanese women. *Maturitas* 29 (1998) 105-13.
- Nagata C, Takatsuka N, Kawakami N, Shimizu H. Association of diet with the onset of menopause in Japanese women. *American Journal of Epidemiology* 152 (9): 863-67, 2000.
- Neri A, Bider D, Lidor Y, Ovadia J. Menopausal age in various ethnic groups in Israel. *Maturitas* 1982; 4: 341-8.
- Nilsson P, Moller L, Koster A, Hollnagel H. (1997) Social and biological predictors of early menopause: a model for premature aging. *J. Intern. Med.*, 242, 299-305.
- Notelevitz M, Kitchens C, Ware M, Irschberg K, Coone L. Combination estrogen and progestogen replacement therapy does not adversely affect coagulation. *Obstet Gynecol* 1983; 62: 596-600.
- Ossewaarde M, Bots M, Verbeek A, Peeters P, van der Graaf Y, Grobbee D, van der Schouw Y. Age at Menopause, Cause-Specific Mortality and Total Life Expectancy. *Epidemiology*, Volume 16, Number 556 4, July 2005.

- Okonofua F, Lawal A, Bamgbose J. Features of menopause and menopausal age in nigerian women 1990; 31(4) 341-45.
- Olshansky S, Carnes B, Cassel C. The aging of the human species. *Scientific American*; April: 46, 1993.
- Ortiz A, Harlow S, Sowers M, Nan B, Romaguera J. Age at natural menopause and factors associated with menopause state among Puerto Rican women aged 40-59 years, living in Puerto Rico. *Menopause*; 13 (1): 116-24.
- Özdemir O, Çöl M. The age at menopause and associated factors at the health center area in Ankara, Turkey. *Maturitas* 49 (2004) 211–19.
- Palmer J, Rosenberg L, Wise L, Horton N, Adams-Campbell L. Onset of natural menopause in african women. *American Journal of Public Health*; 2003; 93(2) 299-306.
- Parazzini F, Negri E, La Vecchia C. Reproductive and general lifestyle determinants of age at menopause. *Maturitas*. 1992; 15:141–49.
- Parrott J, Skinner M (1999) Kit-Ligand/Stem-cell Factor induces primordial follicle development and initiates folliculogenesis. *Endocrinology*, 140, 4262-71.
- Pearce N. Effect measures in prevalence studies. *Environ Health Perspect*. 2004 Jul;112(10):1047-50.
- Pedro A, Pinto Neto A, Paiva L, Osis M. Idade de ocorrência da menopausa natural em mulheres brasileiras: resultados de um inquérito populacional domiciliar. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 19 (1): 17-25, 2003.
- Pines A, Mijatovic V, Margalioth E, Frenkel Y. The impact of hormonal therapy on the age at menopause. *Maturitas* 41 (2002) 283-7.
- Progetto Menopausa Italia Study Group. Premature ovarian failure: frequency and risk factors among women attending a network of menopause clinics in Italy. *BJOG* 2003, 110: 59–63.
- Reynolds R, Obermeyer C. Age at natural menopause in Beirut, Lebanon: the role of reproductive and lifestyle factors. *Ann Hum Biol* 2001;Vol. 28:21-9.
- Reynolds R, Obermeyer C. Correlates of age at natural menopause in Morocco. *Ann Hum Biol* 2003; vol 30(1): 97-108.
- Reynolds R, Obermeyer C. Age at natural menopause in Spain and the United States: results from the DAMES project. *American Journal of Human Biology* 17: 331-40, 2005.
- Riener E, Keck C, Worda C, Hefler L, Tempfer C. Body mass index but not a polymorphism of the interleukin-1 receptor antagonist (IL-1 RA) gene is associated with age at natural menopause. *Gynecol Obstet Invest* 2004; 58: 117-20.
- Rodstrom K, Bengtsson C, Lissner L, Bjorkelund C. Reproducibility of self-reported menopause age at the 24-year follow-up of a population study of women in Goteborg, Sweden. *Menopause: The Journal of The North American Menopause Society*, 2005; Vol. 12, No. 3, pp. 275-80.
- Rosano GM, Webb CM, Chierchia S, et al. Natural progesterone, but not medroxyprogesterone acetate, enhances the beneficial effect of estrogen on exercise-induced myocardial ischemia in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2154-2159.
- Rosenberg L, Lesko M. Cigarette smoking and endometrial cancer. In *Smoking and Reproductive Health*, ed. M. J. Rosenberg, pp. 160-66.

- Santoro, N. (2001) Research on the mechanisms of premature ovarian failure. *J. Soc. Gynecol Invest.*, 8, S10-12.
- Schoenbaum E, Hartel D, Lo Y, Howard A. HIV infection, drug use and onset of natural menopause. *Clim Infect Dis* 2005; 41 (10): 1517-24.
- Shinberg DS. An event history analysis of age at last menstrual period: correlates of natural and surgical menopause among Wisconsin women. *Soc Sci Med* 1998; 46: 1381-96.
- Shiverick, K.T. & Salafia, C. (1999) Cigarette smoking and pregnancy I: ovarian, uterine and placental effects. *Placenta*, 20, 265-72.
- Sievert L, Vidovik M, Horak H, Abel M. Age and symptom experience at menopause in the Selka Valley, Slovenia. *Menopause* 2004; 11 (2): 223-27.
- Sievert L, Waddle D, Canali K. Marital status and age at natural menopause: considering pheromonal influence. *American Journal of Human Biology* 13: 479-85, 2001.
- Sievert L, Hautaniemi S. Age at menopause in Puebla, Mexico. *Human Biology*, 2003; 75 (2): 205-26.
- Snowdon DA, Kane RL, Beeson WL, Burke GL, Sprafka JM, Potter J, Iso H, Jacobs DR, Jr and Phillips RL (1989) Is early natural menopause a biologic marker of health and aging? *Am J Public Health* 79: 709-14.
- Speroff L. Menopause and the perimenopausal transition. In: *Clinical Gynecology, Endocrinology and Infertility*. 7^a ed., Philadelphia: Lippincott & Williams; 2005. p. 621-88.
- Staessen J, Blupitt C, Fagard R, Lijnene P, Amery A. The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertension* 1989; 3: 427-33.
- Stampfer MJ, Colditz GA. Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 1991; 20: 47-63.
- Stanford JL, Hartge P, Brinton LA, et al. Factors influencing the age at natural menopause. *J Chronic Dis*. 1987; 40: 995-1002.
- Stroup D, Berlin J, Morton S, Olkin I, Williamson G et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology. *Journal of American Medical association* 2000; 283 (15): 2008-12.
- Swan S. Smoking and cervical cancer. In *Smoking and Reproductive Health*, ed. M. J. Rosenberg, pp. 176-185. PSG Publishing, Littleton, MA.
- Taffe J, Dennerstein L. Time to the final menstrual period. *Fertility and Sterility*, 2002; 78 (2): 397-403.
- Tankó L, Christiansen C. An update on the antiestrogenic effect of smoking: a literature review with implications for researchers and practitioners. *Menopause*, 2004; 11(1), 104-9.
- Testa G, Chiaffarino F, Vegetti W, Nicolosi A. Case-control study on risk factors for premature ovarian failure. *Gynecol Obstet Invest* 2001; 51 (1): 40-3.
- Thompson M, Myers J, Kriebel D. Prevalence odds ratio or prevalence ratio in the analysis of cross sectional data: what is to be done? *Occup Environ Med*. 1998 Apr;55(4):272-7.
- Torgerson D, Avenell A, Russell I et al. Factors associated with onset of menopause in women aged 45-49. *Maturitas* 1994;19:83-92.

- Torgerson D, Thomas R, Campbell M et al. Alcohol consumption and age of maternal menopause are associated with menopause onset. *Maturitas* 1997; 26:21-5.
- Tremollieres F, Pouilles J, Ribot C. Relative influence of age and menopause on total and regional body composition changes in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:1594-600.
- Tziomalos K, Charsoulis F. Endocrine effects of tobacco smoking. *Clinical Endocrinology* 2004; 61: 664-74.
- van der Graaf Y, de Kleijn M, van der Schouw Y. Menopause and cardiovascular disease. *J Psychosom Obstet Gynaecol* 1997; 18:113-20.
- van der Schouw Y, van der Graaf Y, Steyerberg E, Eijkemans J, Banga J. Age at menopause as a risk factor for cardiovascular mortality. *Lancet* 1996; 347: 714-18
- van Noord, P, Dubas J, Dorland M, Boersma H, te Velde E. (1997) Age at natural menopause in a population-based screening cohort: the role of menarche, fecundity and lifestyle factors. *Fertil. Steril.* 68: 95-102.
- van Noord P, Peeters P, Grobbee D, Dubas J, te Velde E 1999 Onset of natural menopause. *J Clin Epidemiol* 52: 1290-92.
- Witteman J, Grobbee D, Kok F, Hofman A, Valkenburg H. Increased risk of atherosclerosis in women after the menopause. *BMJ* 1989; 298:642-44.
- Willett W, Stampfer M, Bain C, Lipnick R, Speizer F, Rosner B, Cramer D, Hennekens C. (1983) Cigarette smoking, relative weight and menopause. *Am J Epidemiol.* 117: 651-58.
- Yan G, Schoenfeld D, Penney C, Hurxthal K, Taylor A, Faustman D. (2000) Identification of premature ovarian failure patients with underlying autoimmunity. *J. Women's Health Gender-Based Med.* 9: 275-87.
- Whelan E, Sandler D, McConaughy D et al. Menstrual and reproductive characteristics and age at natural menopause. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 625-32.
- WHO. Research on the menopause in the 1990s, Report of A WHO Scientific Group, WHO technical report series 866. Geneva: World Health Organization; 1996.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)