

DANIELLE SANTOS BEZERRA SÁ

**FREQÜÊNCIA E INTENSIDADE DAS ONDAS
DE CALOR EM MULHERES CLIMATÉRICAS**

Dissertação de Mestrado

ORIENTADOR: Prof. Dr. AARÃO MENDES PINTO NETO

**UNICAMP
2005**

DANIELLE SANTOS BEZERRA SÁ

**FREQÜÊNCIA E INTENSIDADE DAS ONDAS
DE CALOR EM MULHERES CLIMATÉRICAS**

Dissertação de Mestrado apresentada à
Pós-Graduação da Faculdade de Ciências
Médicas da Universidade Estadual de
Campinas para obtenção do Título de
Mestre em Tocoginecologia, área de
Tocoginecologia

ORIENTADOR: Prof. Dr. AARÃO MENDES PINTO NETO

**UNICAMP
2005**

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

Bibliotecário: Sandra Lúcia Pereira – CRB-8ª / 6044

Sa11f

Sá, Danielle Santos Bezerra
Frequência e intensidade das ondas de calor em
mulheres climatéricas. / Danielle Santos Bezerra Sá.
Campinas, SP: [s.n.], 2005.

Orientador: Aarão Mendes Pinto-Neto
Dissertação (Mestrado) Universidade Estadual
de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Histerectomia 2. Climatério. 3. Fogachos.
4. Terapia de Reposição Hormonal. I. Pinto-Neto,
Aarão Mendes. II. Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

(slp/fcm)

BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Aluno: DANIELLE SANTOS BEZERRA SÁ

Orientador: Prof. Dr. AARÃO MENDES PINTO NETO

Membros:

1.

2.

3.

**Curso de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade
de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas**

Data: 30/08/2005

Dedico este trabalho...

*Aos meus pais, Ana e Glauco,
pelo amor, incentivo e apoio
durante toda a minha vida...
Sem vocês nada disso seria possível.*

*Ao meu irmão, Alexandre,
pelo carinho, incentivo
e por acreditar em mim.*

*Ao meu avô Edílson,
exemplo de homem e médico,
por ser minha eterna inspiração.*

*Às minhas avós, Giselda e Yolanda,
pelo amor incondicional.*

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Aarão Mendes Pinto-Neto, por ser um orientador sempre presente, exemplo de dedicação à pesquisa, e ainda pela amizade e incentivo.

Às Professoras-Doutoras Maria Salete Costa Gurgel e Júlia Yoriko Shinzato, por participarem do exame de qualificação, contribuindo com sugestões importantes para a melhoria deste trabalho.

À Profa. Dra. Lúcia Helena Costa-Paiva, pelo apoio e auxílio na conclusão deste trabalho.

Aos meus “pais campineiros”, Prof. Dr. José Roberto Erbolato Gabiatti e Dra. Celina Chen, pelo carinho e cuidado constantes.

Aos Professores-Doutores Aluísio Bedone, Oswaldo Grassiotto, Adriana Orcesi Pedro, Luis Guillermo Bahamondes, Egle Couto, Renato Passini Júnior, Mary Ângela Parpinelli e Guilherme Cecatti, pela grande importância na minha formação.

Ao amigo Délio Conde, pela amizade e apoio durante a elaboração deste trabalho.

Ao amigo Manoel Sarno, pelo incentivo e amizade que permanece até hoje.

Às amigas Maria Teresa Dias, Lílían Medeiros, Cássia Raquel T. Juliato, Cristiane Barbieri e Adriana Salzani, pelo carinho e companherismo.

À amiga Maria Cristina M. Coutinho, pelo carinho e pela amizade sólida e duradoura, apesar da distância.

Ao meu namorado, Luis Henrique de Almeida Pereira, pela paciência, apoio e carinho indispensáveis para a conclusão deste trabalho.

Ao Dr. Erick Maia de Messias, pelo apoio e incentivo nos momentos difíceis.

À Gislaine Fonsechi- Carvasan, pela dedicada análise estatística.

À Márcia Fatobeni, da Secretaria da Divisão de Ginecologia, pelo apoio e cooperação.

À Margarete Donadon, da secretaria de Pós-Graduação do Departamento de Tocoginecologia, pela atenção e apoio durante o curso de Mestrado.

À Sueli Chaves, da Assessoria Técnica do CAISM, pelo apoio na revisão deste estudo.

Ao Klesio Divino Palhares, pelo auxílio na estrutura da apresentação deste trabalho.

Às funcionárias do Ambulatório de Menopausa – CAISM – Unicamp, pelo carinho e cooperação.

Às mulheres que gentilmente concordaram em participar deste estudo.

Este estudo recebeu apoio:
Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)
Processo: 96/10341-2
Fundo de Apoio ao Ensino e à Pesquisa (FAEP)
Faculdade de Ciências Médicas – Universidade Estadual de Campinas
Processo: 008/98
Conselho Nacional de Pesquisa –(CNPq)

Sumário

Símbolos, Siglas e Abreviaturas	ix
Resumo	x
Summary	xii
1. Introdução	14
2. Objetivos	26
2.1. Objetivo do artigo 1	26
2.2. Objetivo do artigo 2	26
3. Publicações.....	27
3.1. Artigo 1	Erro! Indicador não definido.
3.2. Artigo 2	35
4. Discussão.....	59
5. Conclusões	62
5.1. Artigo 1	62
5.2. Artigo 2	62
6. Referências Bibliográficas.....	63
7. Bibliografia de Normatizações	71

Símbolos, Siglas e Abreviaturas

BMI	<i>Body Mass Index</i>
° C	Grau(s) Celsius
CAISM	Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher
CI	<i>Confidence Interval</i>
FAEP	Fundo de Apoio ao Ensino e à Pesquisa
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
FSH	Hormônio Folículo-Estimulante
GnRH	Hormônio Liberador de Gonadotrofina
IC	Intervalo de Confiança
IMC	Índice de Massa Corpórea
Kg/m²	Quilograma(s) por metro(s) quadrado(s)
LH	Hormônio Luteinizante
MAC	Método Anticoncepcional
MRS	<i>Menopause Rating Scale</i>
PR	<i>Prevalence Ratio</i>
RP	Razão de prevalência
SP	São Paulo
TH	Terapia Hormonal
TNF	Fator de Necrose Tumoral
Unicamp	Universidade Estadual de Campinas

Resumo

Objetivo: identificar os fatores associados à ocorrência e intensidade das ondas de calor em mulheres climatéricas residentes em Campinas, São Paulo.

Métodos: análise secundária de banco de dados de estudo descritivo de corte transversal, de base populacional. Foram selecionadas 456 mulheres por processo de amostragem, entre 45-60 anos de idade, no período de outubro de 1997 a janeiro de 1998. A análise da intensidade das ondas de calor foi realizada incluindo-se apenas as 334 mulheres que referiram esse sintoma, e mensurada através do cálculo do índice circulatório. Os dados foram coletados através de entrevistas domiciliares, com questionários estruturados e pré-testados, fornecidos pela Fundação Internacional de Saúde/Sociedade Internacional de Menopausa e Sociedade Norte-Americana de Menopausa e adaptados pelos autores. Avaliaram-se a idade, cor, escolaridade, estado marital, emprego, estrato social, região geográfica, idade à menarca, paridade, número de abortos, uso de métodos anticoncepcionais e terapia hormonal, antecedente de laqueadura tubária, índice de massa corpórea, estado menopausal, tempo de menopausa, antecedente de histerectomia, ooforectomia bilateral e tabagismo. Foram calculadas a média, mediana e as frequências absolutas e relativas, de acordo com o tipo de variável. A

medida de associação utilizada foi a razão de prevalência (RP). Foram realizadas as análises bivariada e de regressão múltipla, utilizando o processo de seleção passo a passo para identificação dos fatores associados à ocorrência e intensidade das ondas de calor, adotando-se intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

Resultados: Quando se avaliou a ocorrência de ondas de calor, a análise bivariada mostrou que mulheres na pós-menopausa (RP:1,42; IC95%:1,06-1,90) e hysterectomizadas (RP:1,50; IC95%:1,05-2,14) apresentaram chance significativamente maior de referir ondas de calor. A análise de regressão múltipla não mostrou associação significativa entre a presença de ondas de calor e as variáveis avaliadas. Quando se avaliou a intensidade das ondas de calor, mulheres com tempo de menopausa superior a 61 meses (RP: 0,59; IC 95%:0,39-0,88) apresentaram chance significativamente menor de referir ondas de calor intensas, enquanto o antecedente de ooforectomia bilateral (RP: 1,95; IC 95%: 1,08-3,50) associou-se significativamente à intensidade das ondas de calor. **Conclusões:** Os resultados mostraram coerência com estudos internacionais, ou seja, ainda existem muitas dúvidas sobre quais fatores estariam realmente associados à ocorrência das ondas de calor. Os fatores associados às ondas de calor de maior intensidade, tempo de menopausa e ooforectomia bilateral sugerem o hipoestrogenismo como causa comum para as ondas de calor mais intensas. Mulheres com esses fatores devem ser alvo de atenção especializada, e mais estudos são necessários, visto que ainda existem dúvidas sobre quais fatores estariam realmente associados à ocorrência e intensidade das ondas de calor.

Summary

Objective: to identify factors associated with the occurrence of hot flashes in climacteric women living in Campinas, São Paulo. **Methods:** secondary analysis of a data bank of a cross-sectional descriptive population-based study. The selection of 456 women aged 45-60 years was done through area cluster sampling, from October, 1997 to January, 1998. The analysis of the intensity of the hot flashes included 334 women who referred hot flashes and it was measured using the circulatory index. The data were collected via home interviews using a structured, pre-tested questionnaires provided by the International Health Foundation/International Menopause Society and by the North American Menopause Society and adapted by the authors. The variables analyzed were age, race, educational level, marital status, employment, social level, age of menarche, parity, number of abortions, use of contraceptive methods and hormonal therapy, tubal ligation, body mass index, menopausal status, time since menopause, hysterectomy, bilateral oophorectomy and cigarette smoking. The statistical analysis was performed by using the mean, median, absolute and relative frequencies according to the type of variable. The prevalence ratio (PR) was used to measure association. Bivariate analysis and multiple logistic regression

using the stepwise selection process with a 95% confidence interval (95% CI) were used to identify the factors associated with the occurrence and intensity of hot flashes. **Results:** when the occurrence of hot flashes was evaluated, bivariate analysis showed that postmenopausal women (PR: 1.42, CI 95%: 1.06-1.90) and those who performed a hysterectomy (PR: 1.50, CI 95%: 1.05-2.14) had a significantly greater chance of presenting hot flashes. After applying multiple regression analysis, there was not a significantly association between hot flashes and the evaluated variables. When the intensity of hot flashes was evaluated, women with time since menopause over 61 months (PR: 0.59; IC 95%: 0.39-0.88) had a significantly lower chance of presenting intense hot flashes. The antecedent of bilateral oophorectomy (PR: 1.95; IC 95%: 1.08-3.50) was significantly associated with the intensity of hot flashes. **Conclusion:** The results were consistent with international studies. Many doubts still exist about which factors would be really associated with the occurrence of hot flashes. The factors associated with more intense hot flashes, time since menopause and bilateral oophorectomy, suggest hypoestrogenism as a common cause to hot flashes with greater intensity. Women with these factors should have a specialized care and more studies are necessary because still exist doubts about which factors would be really associated with hot flashes.

1. Introdução

A menopausa é definida como a última menstruação e o climatério como o período de transição entre a fase reprodutiva e a não reprodutiva. O climatério é caracterizado por mudanças endócrinas devido ao declínio da atividade ovariana, mudanças biológicas através da diminuição da fertilidade e mudanças clínicas conseqüentes às alterações do ciclo menstrual e de uma variedade de sintomas (WHO, 1981).

Apesar de ser reconhecida há séculos, a menopausa é considerada um fenômeno essencialmente moderno. O envelhecimento da população mundial constitui um processo relativamente recente na história da humanidade. No século XVII, 28% das mulheres viviam o suficiente para alcançar a menopausa e somente 5% sobreviviam mais de 75 anos. No Brasil houve um aumento da expectativa de vida (71,7 anos em 1997 passando a 72,5 anos em 2000), associado a um crescimento da população de mulheres com 40 anos ou mais. No ano 2000, a população de mulheres com 50 anos ou mais foi de 14.508.639, com algumas diferenças de acordo com a região (Pinto-Neto et al., 2003).

Dessa forma, os profissionais e os sistemas de saúde precisam se preocupar e se preparar para o atendimento dessa população.

Devido ao impacto do climatério na população mundial, e para que as mulheres tenham um acompanhamento adequado, torna-se imprescindível conhecer os sintomas associados ao climatério. Durante o climatério são comuns queixas de ondas de calor, sudorese (Jaszmann, 1973) e secura vaginal, que leva à dispareunia (Semmens e Wagner 1982), bem como as alterações do trato urinário, gastrintestinal e ósseas.

Todos esses sintomas do climatério são relevantes e causam distúrbios importantes na qualidade de vida das mulheres, mas as ondas de calor surgem como uma das queixas mais freqüentes, cuja etiologia e mecanismo permanecem desconhecidos (Kronenberg e Downey, 1987). Aproximadamente 40% a 70% das mulheres na perimenopausa apresentam ondas de calor, e muitas dessas mulheres procuram atendimento médico para tratamento desse sintoma (Schwingl et al., 1994; Blumberg et al., 1996).

Os fogachos ou ondas de calor são definidos como períodos transitórios de intenso calor na parte superior do corpo, braços, e face, sendo freqüentemente acompanhadas de enrubescimento da pele e sudorese profusa. Muitas ondas de calor são seguidas de calafrios, palpitações e sensação de ansiedade (Kronenberg e Downey, 1987). As descrições das ondas de calor podem incluir ainda a sensação de sufocamento, opressão na cabeça e no tórax, náusea e perda da concentração (Kronenberg, 1994).

As ondas de calor têm um impacto negativo na qualidade de vida das mulheres por causar alterações no sono, que freqüentemente resultam em fadiga, irritabilidade, esquecimento, desconforto físico agudo e efeitos negativos no trabalho (Oldenhave et al., 1993b). Além disso, podem estar associadas com outras patologias como doença de Alzheimer (Birge, 1996), osteoporose (Lee Kanis, 1994) e depressão (Avis et al., 2001). Sua freqüência não segue um padrão, podendo ser diária, semanal ou mesmo mensal (Pereira-Filho et al., 2003), geralmente regredindo de forma espontânea após um ano ou dois. Entretanto, podem persistir por 10, 20 ou até 40 anos (Kronenberg e Downey, 1986).

Apesar do importante impacto das ondas de calor na vida das mulheres, poucos estudos investigaram sua etiologia, intensidade e seus fatores predisponentes. Já foram apontados como fatores etiológicos das ondas de calor as alterações no centro regulador da temperatura corporal e alterações nos níveis hormonais. Como fatores de risco, foram estudados, além dos níveis hormonais, o índice de massa corpórea (IMC), tabagismo, variáveis reprodutivas como laqueadura tubária e menopausa cirúrgica, e raça (Kronenberg, 1990; Schwingl et al., 1994). Essa diversidade de fatores sugere que a etiologia das ondas de calor é multifatorial e pode estar relacionada a características genéticas, fisiológicas, culturais e comportamentais. Além disso, as ondas de calor têm sido associadas à depressão em mulheres na perimenopausa, sugerindo um componente emocional (Freeman et al., 2005).

Os métodos para identificação e mensuração da intensidade das ondas de calor ainda são motivos de estudo (Miller e Li, 2004). Vários métodos já

foram utilizados, incluindo desde o cálculo do índice circulatório (Boulet et al., 1994) até o uso de eletrodos que monitorizam a condutividade da pele na região do esterno. O índice circulatório expressa valores médios para a frequência de cada um dos sintomas vasomotores (ondas de calor, sudorese, palpitação, tontura) sofridos pelas mulheres. Este índice é obtido por simples adição dos escores das frequências indicadas pelas mulheres (cada sintoma varia de 1, “nunca” a 4, “11 vezes ou mais por dia” (Boulet et al., 1994).

Nas últimas quatro décadas, o índice de Kupperman tem sido usado para caracterização e quantificação dos sintomas climatéricos, apesar das críticas sofridas pela inclusão de sintomas não específicos (Kupperman et al., 1953). Outro método para avaliação dos sintomas climatéricos é *Menopause Rating Scale* (MRS), que consiste em uma lista contendo 10 itens, com a intensidade dos sintomas variando de 0,0 (sem sintomas) a 1,0 (sintomas muito severos) (Schneider et al., 2000). Além disso, a intensidade dos sintomas da menopausa foi avaliada através de uma escala analógica visual, onde a ausência de sintoma era marcada como 0 (zero) e a maior intensidade como 10 (Li et al., 2003).

As alterações termorregulatórias e cardiovasculares que acompanham as ondas de calor estão bem documentadas. No início de uma onda de calor, ocorre uma sudorese súbita na porção superior do tronco, mas que pode ser mensurada em todo o corpo (indicada por uma queda rápida na resistência da pele). A sensação é de calor intenso, embora a temperatura corporal interna não ultrapasse valores normais (Kronenberg et al., 1984).

Há um aumento do fluxo sanguíneo cutâneo, da frequência cardíaca (4 a 35 batimentos/minuto) e da temperatura da pele, principalmente nos dedos (1 a 7º C). A frequência cardíaca e o fluxo sanguíneo cutâneo atingem um pico três minutos após o início da onda de calor. Posteriormente, a vasodilatação, sudorese e respostas comportamentais resultam em perda de calor e queda da temperatura corporal (0,1 a 0,9º C). Se houver uma perda de calor significativa, podem ocorrer calafrios. A vasoconstrição e o aumento do metabolismo permitem o retorno da temperatura corporal aos valores normais. Esses eventos têm duração de 30 minutos ou mais, dependendo das temperaturas corporal e ambiental (Kronenberg et al., 1984).

Várias hipóteses têm sido consideradas para explicar as características termorregulatórias de uma onda de calor. A primeira seria o desenvolvimento de hipertermia na presença de um sistema termorregulatório central normal, resultando na ativação de respostas para perda de calor no intuito de retornar a temperatura corporal aos valores normais. Outra hipótese seria a ativação direta de vasos sanguíneos cutâneos e glândulas sudoríparas, na presença de uma temperatura corporal normal e de um sistema termorregulatório inalterado, resultando em uma temperatura central diminuída e na ativação secundária de mecanismos termorregulatórios (vasoconstrição e calafrios) para retornar a temperatura ao normal. Por último, uma redução transitória do “set point” termorregulatório resultando em respostas autonômicas (vasodilatação e sudorese) e comportamentais que facilitariam a perda de calor e causariam uma queda na temperatura central (Kronenberg e Downey, 1987).

As ondas de calor podem resultar também de alterações hormonais que acompanham a transição para a menopausa. Neste período, há um aumento na secreção de hormônio luteinizante (LH) e de hormônio folículo-estimulante (FSH). O aumento dos níveis de FSH e LH acelera a depleção folicular, causando uma redução na síntese e na secreção de estrogênios e inibina. Os níveis baixos de estrogênios e inibina não conseguem exercer o *feedback* negativo para controle do FSH e LH, levando a um aumento ainda maior desses hormônios (Burger, 1996).

Tais observações levaram vários autores a propor que estas alterações hormonais poderiam estar envolvidas na ocorrência de ondas de calor (Erlik et al., 1982; Kronenberg e Downey, 1987). Alguns autores afirmam que o aumento dos níveis de FSH e LH levaria a uma instabilidade vasomotora, resultando nas ondas de calor (REBAR e Spitzer, 1987; Overlie et al., 2002). Apesar desses estudos, não se acredita que o FSH e o LH sejam os hormônios principais na ocorrência das ondas de calor, já que estas últimas ocorrem em mulheres com níveis normais ou diminuídos desses hormônios, por exemplo, na insuficiência hipofisária, bem como em usuárias de medicações que suprimem o FSH e o LH (análogos do GnRH) (Kronenberg e Downey, 1987).

O início súbito das ondas de calor após ooforectomia bilateral e a melhora com terapia estrogênica sugerem uma relação entre níveis séricos baixos de estrogênio e ocorrência de ondas de calor. Níveis circulantes de estrona e estradiol são relatados como mais baixos em mulheres com ondas de calor do que em mulheres que não apresentam esse sintoma (Erlik et al., 1982). Por outro lado, durante todo o período após a menopausa os níveis de estrogênio estão baixos,

mas existem mulheres que nunca apresentam ondas de calor ou apresentam de forma rápida e intermitente. Dessa forma, o papel do estrogênio na gênese das ondas de calor ainda precisa ser esclarecido (Kronenberg, 1990).

O estradiol modula neurotransmissores que controlam o humor, especialmente a serotonina e a norepinefrina (Joffe et al., 2002). Um estudo recente demonstrou que um inibidor seletivo da recaptação de serotonina reduziu significativamente as ondas de calor. A interação de estrogênios com o sistema serotoninérgico levou à hipótese que a depleção da serotonina estaria fortemente envolvida na ocorrência das ondas de calor (Stearns et al., 2003). A serotonina está relacionada a transtornos de ansiedade e depressão, mas há poucas considerações sobre o papel dessas patologias na gênese das ondas de calor (Freeman et al., 2005).

Por outro lado, a norepinefrina tem papel importante na regulação da temperatura corporal. A administração de norepinefrina no hipotálamo provoca vasodilatação periférica, perda de calor e redução da temperatura corporal. Alguns estudos têm demonstrado que o cérebro metaboliza norepinefrina em quantidades maiores nas mulheres sintomáticas quando comparado às assintomáticas. Dessa forma, a norepinefrina poderia atuar como fator desencadeante das ondas de calor (Miller e Li, 2004).

O conhecimento de possíveis fatores de risco modificáveis para ondas de calor, como tabagismo e massa corpórea, pode ser válido para as mulheres e para os profissionais de saúde que lhe prestam assistência, visando ampliar suas opções para prevenção ou tratamento dos sintomas climatéricos (Harlap, 1992).

As mulheres fumantes comportam-se como se apresentassem deficiência estrogênica. O tabagismo pode reduzir os níveis de estrogênio através da interação com o sistema enzimático do citocromo P450, que é o responsável pelo metabolismo dos componentes químicos do fumo, bem como pelo metabolismo do estrogênio (B Michnovicz et al., 1986; Baron et al., 1990; Cassidenti et al., 1990; Westhoff et al., 1996;). Cassidenti et al. (1990) mostraram que em usuárias de estrogênio oral, o metabolismo hepático do estrogênio estava aumentado quando essas usuárias eram fumantes. Outra explicação para a redução dos níveis estrogênicos em mulheres tabagistas seria que os componentes químicos do cigarro podem reduzir a conversão de androgênios a estrogênios através da inibição da atividade da aromatase (Barbieri et al., 1986), induzindo mutações ou destruindo os folículos ovarianos (Mattison, 1983; Shamsuddin e Gan, 1988; Basler e Rohrborn, 1976; Davidson e Dawson, 1977), ou ainda alterando indiretamente o metabolismo do estrogênio através da redução do peso corpóreo (Blumberg et al., 1996).

Os estudos avaliando a associação do índice de massa corpórea (IMC) com a ocorrência das ondas de calor são conflitantes. Acreditava-se que mulheres na pós-menopausa com IMC alto apresentavam menos sintomas relacionados à menopausa devido à conversão periférica de androgênios a estrogênio, mas a literatura tem provado o contrário (Gold et al., 2000). Alguns estudos relatam que mulheres mais magras apresentam mais ondas de calor (Erlík et al., 1982; Campagnoli et al., 1981). Schwingl et al. (1994) mostraram que os efeitos de um IMC baixo sobre o risco de apresentar ondas de calor estavam relacionados

com o tabagismo, ou seja, o IMC baixo só esteve associado com as ondas de calor em mulheres tabagistas.

Por outro lado, alguns estudos relataram um risco maior de apresentar ondas de calor em mulheres com maior peso (Li et al., 2003; Whiteman et al., 2003b). Riley et al. (2004) mostraram que mulheres na perimenopausa com $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$ referiram mais ondas de calor que aquelas com $IMC < 25 \text{ Kg/m}^2$ (Riley et al., 2004). As causas para esse achado parecem ser multifatoriais. Tem sido demonstrado que o início da falência ovariana, com aumento do FSH e conseqüente redução dos níveis estrogênicos, ocorre 4 anos mais cedo nas mulheres obesas quando comparado às mulheres com peso normal. Os sintomas climatéricos podem começar antes e serem mais duradouros nas mulheres obesas. Relatos em estudos com animais indicam que a leptina e o fator de necrose tumoral (TNF), que são produzidos no tecido adiposo, podem reduzir a secreção de estrogênio (Montgomery et al., 1999). E ainda, maiores taxas de ooforectomia, estilo de vida menos saudável e piores condições de saúde podem ser explicações para uma maior prevalência de ondas de calor em mulheres obesas (Li et al., 2003). Outros pesquisadores não encontraram associação entre massa corpórea e ondas de calor (Staropoli et al., 1998).

Fatores reprodutivos também foram estudados no intuito de verificar sua associação com a ocorrência de ondas de calor. A maioria dos estudos não mostrou associação entre variáveis como infertilidade, idade ao nascimento do primeiro e do último filho, número de filhos e uso de contraceptivos orais com as ondas de calor (Schwingl et al., 1994; Staropoli et al., 1998).

Também vem sendo estudada a possível relação entre ligadura tubária e a ocorrência de ondas de calor. Um dos efeitos mais problemáticos da esterilização tubária são as alterações menstruais, embora os resultados dos estudos nesta área tenham sido inconsistentes ou inconclusivos (Gentile et al., 1998). Mais recentemente, existem evidências crescentes de que a laqueadura tubária oferece proteção contra o câncer ovariano, possivelmente através de transformações fisiológicas que resultam em disfunção e declínio da função ovariana. Devido a essa disfunção, a laqueadura tubária poderia estar associada com um início precoce da menopausa, precedida ou manifestada através de alterações menstruais e sintomas da perimenopausa (Visvanathan et al., 2000).

Essa disfunção possui quatro possíveis causas: primeiro, um erro cirúrgico lesando a artéria ovariana localizada próxima à tuba uterina, com declínio da função ovariana que levaria progressivamente à menopausa (Cattanach e Milne, 1988). Segundo, o grau de lesão ovariana decorrente de um determinado método de esterilização. Terceiro, a natureza do efeito protetor da laqueadura para o câncer de ovário poderia também estar relacionado às desordens menstruais, visto que ambos estão provavelmente associados ao declínio da função ovariana. Por último, qualquer associação entre esterilização e menopausa poderia ser decorrente de uma diminuição da função ovariana causada pelo aumento da resistência vascular, com conseqüente aumento da pressão sanguínea nas artérias ovarianas, levando ultimamente à necrose (Cattanach e Milne, 1988).

Em um estudo de corte transversal com mulheres entre 40-44 anos, das 56 mulheres que tinham sido submetidas à laqueadura tubária, 8,93% referiram

ondas de calor, enquanto apenas 4,78% das mulheres não esterilizadas referiram essa queixa. As mulheres que realizaram laqueadura foram mais propensas a apresentar pelo menos dois de cinco sintomas de menopausa (ondas de calor, enrubescimento, sudorese, mastalgia, secura vaginal) (Visvanathan et al., 2000).

Outro fator a ser avaliado é a ocorrência de ondas de calor em mulheres submetidas à histerectomia. Nos países desenvolvidos, a histerectomia é uma das cirurgias mais freqüentes em mulheres adultas (Coulter et al., 1988). Oldenhave et al. (1993a) mostraram que mulheres histerectomizadas referem queixas climatéricas de intensidade moderada ou severa com mais freqüência que mulheres climatéricas normais. A maior intensidade das queixas seria decorrente da redução dos níveis estrogênicos por diminuição do fluxo sanguíneo arterial para os ovários (Whiteman et al., 2003b; Oldenhave et al., 1993a). É importante salientar que nem todos os estudos indicam que a histerectomia esteja associada com um risco maior para ondas de calor (Kritz-Silverstein et al., 2000).

A ooforectomia bilateral causa um declínio súbito dos hormônios ovarianos, incluindo os androgênios. A terapia estrogênica, embora associada à melhora dos sintomas climatéricos, pode não compensar totalmente a deficiência androgênica. Essas alterações hormonais estão comumente associadas à ocorrência de sintomas vasomotores como ondas de calor e sudorese (Kritz-Silverstein et al., 2000).

A raça também parece ser um importante fator de risco para ondas de calor, apesar das razões para essa associação serem desconhecidas. Vários estudos sugerem que pode haver diferenças culturais e biológicas que influenciam a

forma como as mulheres vivenciam e referem as ondas de calor. Avis et al., em estudo avaliando o estado menopausal e sintomas climatéricos entre diferentes grupos étnicos/raciais, mostraram que o grupo asiático referiu o menor número de sintomas. As mulheres caucasianas foram o grupo que mais referiu sintomas psicossomáticos, enquanto o grupo afro-americano foi o que mais relatou sintomas vasomotores (Avis et al., 2001).

Nos Estados Unidos, a prevalência de ondas de calor em mulheres com menopausa natural varia de 68% a 82%, na Suécia é de 60% e de 62% na Austrália (Freedman, 2000). Em um inquérito populacional realizado em Campinas (SP), a prevalência de ondas de calor em mulheres na pós-menopausa foi de 77,8% (Pedro et al., 2003). Apesar de uma substancial evidência epidemiológica de que a raça esteja associada à ocorrência de ondas de calor, nem todos os estudos mostram essa associação (GRISSE et al., 1999).

Os dados sobre a ocorrência e distribuição das ondas de calor são limitados porque a maioria dos estudos é baseada em populações clínicas, havendo pouca informação obtida através de estudos populacionais (SCHWINGL et al., 1994). O intuito deste estudo foi avaliar possíveis fatores associados às ondas de calor e à sua intensidade através de um inquérito populacional domiciliar. Com isso, objetiva-se melhorar o conhecimento sobre a etiologia das ondas de calor, contribuindo para uma melhor atenção às mulheres durante o climatério.

2. Objetivos

2.1. Objetivo do artigo 1

Identificar os fatores associados à ocorrência das ondas de calor em mulheres climatéricas residentes em Campinas, São Paulo.

2.2. Objetivo do artigo 2

Investigar os fatores associados à intensidade das ondas de calor em mulheres climatéricas residentes em Campinas, São Paulo.

3. Publicações

Artigo 1 – FATORES ASSOCIADOS ÀS ONDAS DE CALOR EM MULHERES CLIMATÉRICAS: INQUÉRITO POPULACIONAL DOMICILIAR.

Artigo publicado na Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia 26(10):765-71, 2004.

Artigo 2 - FATORES ASSOCIADOS À INTENSIDADE DAS ONDAS DE CALOR EM MULHERES CLIMATÉRICAS: INQUÉRITO POPULACIONAL DOMICILIAR

Artigo enviado para a Revista de Saúde Pública em julho de 2005.

Fatores Associados às Ondas de Calor em Mulheres Climatéricas: Inquérito Populacional Domiciliar

Factors Associated with Hot Flashes in Climacteric Women: a Population-Based Study

Danielle Santos-Sá, Aarão Mendes Pinto-Neto, Délio Marques Conde, Adriana Orcesi Pedro,
Simone Caetano Morale de Oliveira, Lúcia Helena Simões Costa-Paiva

RESUMO

Objetivo: identificar os fatores associados à ocorrência de ondas de calor em mulheres climatéricas residentes em Campinas, São Paulo.

Métodos: análise secundária de banco de dados de estudo descritivo de corte transversal, de base populacional. Foram selecionadas 456 mulheres por processo de amostragem, com idade entre 45-60 anos de idade. Os dados foram coletados por meio de entrevistas domiciliares, com questionários estruturados e pré-testados, fornecidos pela Fundação Internacional de Saúde/Sociedade Internacional de Menopausa e Sociedade Norte-Americana de Menopausa e adaptados pelos autores. As variáveis analisadas foram idade, cor, uso de métodos anticoncepcionais e terapia hormonal, laqueadura tubárea, índice de massa corpórea, estado menopausal, tempo de menopausa, histerectomia e tabagismo. Foram calculados a média, desvio padrão, mediana e razão de prevalência (RP). Realizou-se análise de regressão múltipla, utilizando o processo de seleção passo a passo, com intervalo de confiança de 95% (IC 95%).

Resultados: na análise bivariada, mulheres na pós-menopausa (RP: 1,42; IC 95%: 1,06-1,90) e histerectomizadas (RP: 1,50; IC 95%: 1,05-2,14) apresentaram chance significativamente maior de ocorrência de ondas de calor. A análise de regressão múltipla não mostrou associação significativa entre a presença de ondas de calor e as variáveis avaliadas.

Conclusão: os resultados mostraram coerência com estudos anteriores, ou seja, ainda não é possível indicar os fatores que estão associados à ocorrência de ondas de calor.

PALAVRAS-CHAVE: Menopausa. Sintomas vasomotores. Análise de regressão.

Introdução

As ondas de calor são definidas como períodos transitórios de intenso calor na parte superior do corpo, braços e face, sendo frequentemente

acompanhadas de enrubecimento da pele e sudorese profusa. Muitas ondas de calor são seguidas de calafrios, palpitações e sensação de ansiedade¹.

Entre 40 e 70% das mulheres na perimenopausa apresentam ondas de calor, e muitas procuram atendimento médico para tratamento desse sintoma^{2,3}. As ondas de calor são o sintoma mais frequente em mulheres climatéricas, podendo ter impacto negativo na qualidade de vida, por causar alterações no sono, que resultam em fadiga, irritabilidade, esquecimento, desconforto físico e efeitos negativos sobre o trabalho⁴. Além disso, podem estar associadas a outras doenças, como doença de Alzheimer⁵, osteoporose⁶ e depressão⁷.

A prevalência de ondas de calor varia am-

Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas

Correspondência:

Aarão Mendes Pinto-Neto

Rua Alexander Fleming, 101 - Cidade Universitária "Zeferino Vaz"

13083-970 - Campinas - SP

Fone: (19) 3788-9306

e-mail: aarao@unicamp.br

Apoio: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP 96/10341-2) e Fundo de Apoio ao Ensino e Pesquisa - Faculdade de Ciências Médicas - Universidade Estadual de Campinas (FAEP 008/98).

plamente em diferentes culturas. Nos Estados Unidos, a prevalência varia entre 68 e 82%, na Suécia é de 60% e na Austrália, 62%⁸, ao passo que as japonesas referem menos ondas de calor⁹. Em estudo de base populacional realizado em Campinas/SP, a prevalência de ondas de calor em mulheres climatéricas foi de 70,3%¹⁰.

Apesar do impacto das ondas de calor na vida das mulheres, poucos estudos investigaram sua etiologia e os fatores predisponentes. As alterações no centro regulador da temperatura corporal e nos níveis hormonais foram apontadas como fatores etiológicos. Como fatores associados têm sido estudados, além dos níveis hormonais, o índice de massa corpórea (IMC), tabagismo, raça e variáveis reprodutivas como laqueadura tubária e menopausa cirúrgica^{2,11}.

Os dados sobre a ocorrência e distribuição das ondas de calor são limitados porque a maioria dos estudos é realizada com sujeitos recrutados em hospitais ou clínicas privadas, havendo pouca informação obtida por meio de estudos populacionais². O intuito desse estudo foi identificar possíveis fatores associados às ondas de calor por meio de inquérito populacional domiciliar.

Pacientes e Métodos

Realizou-se análise secundária de banco de dados de estudo descritivo de corte transversal e exploratório, tipo inquérito populacional. A metodologia deste estudo foi previamente publicada¹⁰. De forma breve, a coleta de dados foi iniciada em outubro de 1997 e encerrada em janeiro de 1998, totalizando 73 dias de trabalho de campo. O tamanho da população-alvo considerada para o cálculo do tamanho amostral foi a população feminina de Campinas, na faixa etária entre 45 a 60 anos, no ano de 1997. O número mínimo calculado foi de 367 mulheres, mas foi acrescido de 20%, resultando em um número de 456 entrevistas, para contemplar as possíveis usuárias de terapia hormonal. Este acréscimo se justifica porque na análise estatística do estudo inicial¹⁰, as mulheres em uso de anticoncepcionais hormonais ou em terapia hormonal foram excluídas da análise da prevalência de sintomas, visto que estas medicações poderiam mascará-los.

Foram incluídas mulheres entre 45 a 60 anos de idade residentes em Campinas, São Paulo, brasileiras natas. Questionário estruturado e pré-testado foi utilizado para obter informações sobre menopausa e terapia hormonal relatadas pelas mulheres. O questionário utilizado foi elaborado a

partir de dois questionários e adaptados pelos autores. O primeiro questionário foi fornecido pela Sociedade Internacional de Menopausa e Fundação Internacional de Saúde após ter sido aplicado em sete países do sudeste asiático¹².

O estado menopausal foi definido segundo Jaszmann¹³: pré-menopausa – ciclos menstruais regulares ou com padrão menstrual similar ao que elas tiveram durante a vida reprodutiva; perimenopausa – ciclos menstruais nos últimos 12 meses, mas com mudança do padrão menstrual quando comparado aos padrões anteriores; pós-menopausa – último período menstrual ocorreu há pelo menos 12 meses. As mulheres foram questionadas a respeito da existência de ondas de calor nas quatro semanas anteriores ao estudo, categorizando-se as respostas em presente ou ausente. As participantes leram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, redigido conforme Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

A variável dependente estudada foi as ondas de calor. As variáveis independentes consideradas foram: idade, cor, escolaridade, estado marital, emprego, estrato social, região geográfica, idade à menarca, paridade, número de abortos, uso de método anticoncepcional (MAC) hormonal, MAC não hormonal, laqueadura tubária, IMC, uso de terapia hormonal (TH), estado menopausal, tempo de menopausa, histerectomia, ooforectomia bilateral, hábito de fumar, número de cigarros e tempo de tabagismo. Para verificação dos fatores associados às ondas de calor, a cor foi categorizada em branca e não branca, o estado marital em casada/amasiada e solteira e a paridade em nulípara e múltipara. O IMC foi expresso em kg/m² e categorizado em normal (18,5-24,9), sobrepeso (25,0-29,9) e obesidade (≥30,0). O estado menopausal foi categorizado em pré-menopausa, perimenopausa, pós-menopausa e histerectomizada, conforme definido por Jaszmann¹³. A idade, menarca, tempo de menopausa, número de cigarros e tempo de tabagismo foram categorizados de acordo com a mediana da população total do estudo. As demais variáveis foram dicotomizadas em sim e não.

Para análise dos dados utilizou-se o programa SAS, versão 8.2 (SAS Institute, Cary, NC, USA)¹⁴. Inicialmente todas as variáveis foram estudadas de maneira descritiva, pelo cálculo de frequências absolutas e relativas e, no caso das variáveis contínuas, pelo cálculo da média, desvio padrão e mediana. Para estudar a associação da variável dependente com as variáveis independentes, utilizou-se a razão de prevalência (RP). Estimou-se a RP das ondas de calor para cada va-

riável independente. Estas razões foram comparadas entre as respectivas categorias de cada variável independente com intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Em uma segunda etapa, foi realizada a análise de regressão múltipla, a fim de identificar quais variáveis estariam, conjuntamente, associadas à presença de ondas de calor. Para isso utilizou-se o processo de seleção passo a passo, que consiste em, a cada passo, eleger uma variável independente com maior evidência de explicar a dependente, verificando-se, posteriormente, se com a sua inclusão no modelo aquelas previamente escolhidas continuavam sendo significantes.

O protocolo deste estudo foi aprovado pela Comissão de Pesquisa do Departamento de Tocoginecologia e Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Resultados

As participantes deste estudo apresentaram mediana de idade de 51 anos. Dentre aquelas que referiram ondas de calor, aproximadamente 54% eram brancas, 70% eram casadas ou amasiadas, 63% não referiram emprego remunerado, 80% pertenciam às classes C, D ou E e 55% eram provenientes das regiões Sul e Sudeste (Tabela 1).

A mediana de idade à menarca foi de 13 anos. Em relação às características reprodutivas das mulheres que referiram ondas de calor, 94,3% eram multiparas e 64,4% não apresentaram antecedentes de aborto. Os métodos contraceptivos não hormonais foram utilizados por 57,2% das mulheres, os métodos hormonais por 63,2% e a laqueadura tubária por 57,5% das mulheres com ondas de calor (Tabela 2).

Tabela 1 - Características sociodemográficas, segundo a presença ou ausência de ondas de calor (n = 456).

Características	Ondas de calor				Análise bivariada	
	Sim (n = 334)		Não (n = 122)			
	n	%	n	%	RP	IC 95%
Idade (anos)						
≤51	157	47,0	76	62,3	1,00	-
>51	177	53,0	46	37,7	1,18	0,95-1,46
Cor						
Branca	181	54,2	76	62,3	1,00	-
Não branca	153	45,8	46	37,7	1,09	0,88-1,35
Escolaridade						
Até primário	295	88,3	101	82,8	1,00	-
Secundário ou universitário	39	11,7	21	17,2	0,87	0,62-1,22
Estado marital						
Casada/amasiada	234	70,1	88	72,1	1,00	-
Solteira	100	29,9	34	27,9	1,03	0,81-1,30
Emprego						
Não	212	63,5	80	65,6	1,00	-
Sim	122	36,5	42	34,4	1,03	0,82-1,28
Classe Social						
A e B	58	17,4	33	27,0	1,00	-
C	137	41,0	46	37,7	1,18	0,87-1,60
D e E	138	41,6	43	35,2	1,20	0,88-1,63
Região						
Sul e Sudeste	304	55,2	11	55,0	1,00	-
Norte-Nordeste	24	35,8	8	40,0	1,03	0,68-1,56
Centro-Oeste	6	9,0	1	5,0	1,18	0,52-2,64

RP: razão de prevalência; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

Tabela 2 - Antecedentes reprodutivos e o índice de massa corpórea, segundo a presença ou ausência de ondas de calor (n = 456).

Características	Ondas de calor				Análise bivariada	
	Sim (n = 334)		Não (n = 122)			
	n	%	n	%	RP	IC 95%
Menarca (anos)						
≤13	236	70,7	80	65,6	1,00	-
>13	98	29,3	42	34,4	0,94	0,74-1,19
Paridade						
Nulípara	19	5,7	9	7,4	1,00	-
Múltipara	315	94,3	113	92,6	1,32	0,58-3,00
Aborto						
0	215	64,4	86	70,5	1,00	-
≥1	119	35,6	36	29,5	1,07	0,86-1,35
MAC hormonal						
Não	123	36,8	45	36,8	1,00	-
Sim	211	63,2	77	63,2	0,96	0,77-1,29
MAC não hormonal						
Não	143	42,8	54	44,3	1,00	-
Sim	191	57,2	68	55,7	1,02	0,82-1,26
Laqueadura tubária						
Não	142	42,5	54	44,3	1,00	-
Sim	192	57,5	68	55,7	1,02	0,82-1,27
Índice de massa corpórea						
≤24,9	139	41,6	52	42,6	1,00	-
25,0-29,9	116	34,7	46	37,7	0,98	0,77-1,26
≥30,0	79	23,7	24	19,7	1,23	0,80-1,39

RP: razão de prevalência; IC 95%: intervalo de confiança de 95%.
MAC: método anticoncepcional.

Cinquenta e sete por cento das mulheres com ondas de calor não haviam utilizado terapia hormonal e 50% estavam na pós-menopausa. Na análise bivariada, apenas o estado de pós-menopausa (RP: 1,42; IC 95%: 1,06-1,90) e o antecedente de histerectomia (RP: 1,50; IC 95%: 1,05-2,14) associaram-se às ondas de calor (Tabela 3). Com relação ao antecedente de cirurgia ginecológica, 17,7% das mulheres eram histerectomizadas e 6,4% foram submetidas à ooforectomia bilateral. Aproximadamente 22% das mulheres sintomáticas eram tabagistas, 53,3% fumavam entre 1 e 10 cigarros/dia e a mediana do tempo de tabagismo foi de 20 meses.

A análise conjunta das variáveis por meio de regressão logística múltipla não demonstrou nenhum fator significativamente associado às ondas de calor.

Discussão

O objetivo dessa investigação foi identificar quais fatores estariam associados às ondas de calor em mulheres climatéricas. Verificou-se que somente mulheres histerectomizadas e na pós-menopausa apresentaram chance maior de referir ondas de calor. Porém, quando se avaliou o conjunto das características por meio de análise multivariada, esta associação não se manteve estatisticamente significativa.

Apesar de não termos avaliado diretamente a associação entre os níveis estrogênicos e as ondas de calor, observamos prevalência maior desse sintoma em mulheres na pós-menopausa que sabidamente apresentam níveis estrogênicos baixos. O início súbito das ondas de calor após ooforectomia bilateral e sua melhora com terapia estrogênica sugerem relação entre níveis baixos de estrogênio e a ocorrência de ondas de

calor. Níveis circulantes de estrona e estradiol são relatados como mais baixos em mulheres com ondas de calor do que em mulheres que não apresentam esse sintoma¹⁵. Por outro lado, durante todo o período após a menopausa, os níveis de estrogênio estão baixos, mas existem mulheres que nunca apresentam ondas de calor ou apresentam de forma rápida e intermitente. Dessa forma, o papel do estrogênio na gênese das ondas de calor ainda precisa ser esclarecido¹¹. Alguns autores afirmam que, além da diminuição dos ní-

veis estrogênicos, o aumento dos níveis de FSH e os pulsos de LH levariam a instabilidade vasomotora, resultando nas ondas de calor¹⁶. Apesar desses estudos, não se acredita que o FSH e o LH sejam os principais hormônios na gênese das ondas de calor, já que estas últimas ocorrem em mulheres com níveis normais ou diminuídos desses hormônios como, por exemplo, na insuficiência hipofisária e em usuárias de medicações que suprimem o FSH e os pulsos de LH (análogos do GnRH)¹.

Tabela 3 - Características referentes à menopausa segundo a presença ou ausência de ondas de calor (n = 456).

Características	Ondas de calor				Análise bivariada	
	Sim (n = 334)		Não (n = 122)			
	n	%	n	%	RP	IC 95%
Terapia hormonal						
Nunca usou	192	57,5	92	75,4	1,00	-
Usa	75	22,5	13	10,7	1,26	0,97-1,65
Usou	67	20,1	17	13,9	1,18	0,89-1,56
Estado menopausal						
Pré-menopausa	63	18,9	51	41,8	1,00	-
Perimenopausa	45	13,5	13	10,7	1,40	0,96-2,06
Pós-menopausa	167	50,0	46	37,7	1,42	1,06-1,90
Histerectomizada	59	17,7	12	9,80	1,50	1,05-2,14
Tempo de menopausa (meses)*						
≤61	92	55,1	15	32,6	1,00	-
>61	75	44,9	31	67,4	0,82	0,61-1,12

RP: razão de prevalência; IC 95%: intervalo de confiança de 95%; *Somente mulheres na pós-menopausa.

Nesta casuística, não observamos associação entre IMC e ondas de calor. Os estudos relataram resultados conflitantes quanto a essa associação. Alguns autores relataram que mulheres com menor IMC apresentam maior prevalência de ondas de calor^{15,17}. Schwingl et al.² observaram que os efeitos de IMC baixo sobre o risco de apresentar ondas de calor estavam relacionados com o tabagismo, ou seja, o IMC baixo só esteve associado às ondas de calor em mulheres tabagistas. Por outro lado, alguns estudos relataram aumento do risco de apresentar ondas de calor em mulheres com maior peso¹⁸. Outros pesquisadores não observaram associação entre massa corpórea e ondas de calor¹⁹.

Nesse estudo, o tabagismo não se associou às ondas de calor. Sabe-se que mulheres fumantes comportam-se como se apresentassem deficiência estrogênica. O tabagismo pode reduzir os níveis circulantes de estrogênio por meio da

interação com o sistema enzimático do citocromo P450. Esse sistema é responsável pelo metabolismo dos componentes químicos do fumo, bem como do estrogênio⁷. Cassidenti et al.²⁰ mostraram que, em usuárias de estrogênio oral, o metabolismo hepático do estrogênio estava aumentado quando essas usuárias eram fumantes. Os componentes químicos do cigarro podem reduzir a conversão de androgênios para estrogênios devido à inibição da aromatase²¹, induzindo mutações ou destruindo os folículos ovarianos²², ou ainda alterando indiretamente o metabolismo do estrogênio pela redução do peso corpóreo³.

Apesar de diversos estudos mostrarem associação entre laqueadura tubária e histerectomia com as ondas de calor, nesta casuística somente mulheres histerectomizadas apresentaram chance maior de ocorrência de ondas de calor. Existem evidências crescentes de que, após a realização de laqueadura tubária, ocorrem transfor-

mações fisiológicas que resultam em disfunção e declínio da função ovariana. Dessa forma, a laqueadura tubária poderia associar-se à menopausa precoce, precedida de alterações menstruais e sintomas climatéricos²³. Oldenhave et al.⁴ mostraram que mulheres histerectomizadas referiram queixas climatéricas de intensidade moderada/grande com maior frequência que mulheres climatéricas não histerectomizadas. É importante salientar que nem todos os estudos observaram associação entre histerectomia e risco maior de ondas de calor²⁴.

Vários estudos sugerem que pode haver diferenças culturais e biológicas que influenciam a forma como as mulheres vivenciam e referem as ondas de calor. Nessa casuística, não se verificou associação entre a raça e as ondas de calor. Avis et al.⁷, em estudo avaliando o estado menopausal e os sintomas climatéricos entre diferentes grupos étnicos/raciais, verificaram que o grupo asiático referiu menor prevalência de sintomas. Mulheres caucasianas foram as que mais referiram sintomas psicossomáticos, ao passo que o grupo afro-americano foi o que mais relatou sintomas vasomotores, principalmente ondas de calor. Apesar de substancial evidência epidemiológica de que a raça associa-se à ocorrência de ondas de calor, nem todos os estudos verificaram essa associação²⁵.

Também é importante destacar que a idade e o tempo de menopausa não se associaram a maior chance da mulher referir ondas de calor, provavelmente pela natureza do estudo e por termos analisado somente a presença ou ausência das ondas de calor. Da mesma forma, o estrato social e a escolaridade não se associaram às ondas de calor, porém geralmente estas variáveis foram pouco consideradas quando se avaliaram os fatores associados a este importante sintoma climatérico.

Finalmente acreditamos que este estudo acrescenta conhecimento sobre mulheres brasileiras no climatério, pois até onde sabemos, é o primeiro estudo nacional de base populacional sobre este tema. Os resultados mostraram coerência com estudos internacionais, ou seja, ainda existem muitas dúvidas sobre quais fatores estariam realmente associados às ondas de calor. Outros estudos são necessários, principalmente avaliando os fatores predisponentes e a intensidade das ondas de calor e dos sintomas vasomotores em geral.

ABSTRACT

Purpose: to identify factors associated with the occurrence of hot flashes in climacteric women living in Campinas, São Paulo.

Methods: data bank secondary analysis of a cross-sectional descriptive population-based study. The selection of 456 women aged 45-60 years was done through area cluster sampling. Data were collected via home interviews using structured, pre-tested questionnaires provided by the International Health Foundation/International Menopause Society and by the North American Menopause Society and adapted by the authors. The analyzed variables were age, race, use of contraceptive methods and hormonal therapy, tubal ligation, body mass index, menopausal status, time since menopause, hysterectomy, and cigarette smoking. Statistical analysis was performed using the mean, median and the prevalence ratio (PR). Multiple logistic regression was performed using the stepwise selection process with a 95% confidence interval (95% CI).

Results: bivariate analysis showed that postmenopausal women (PR: 1.42, CI 95%: 1.06-1.90) and those who were submitted to hysterectomy (PR: 1.50, CI 95%: 1.05-2.14) had a significantly greater chance of presenting hot flashes. After applying multiple regression analysis, there was no significant association between hot flashes and any of the evaluated variables.

Conclusion: results were consistent with previous studies. Many doubts still exist about which factors are associated with hot flashes.

KEYWORDS: Menopause. Menopause: vasomotor symptoms. Hot flashes: prevalence.

Referências

1. Kronenberg F, Downey JA. Thermoregulatory physiology of menopausal hot flashes: a review. *Can J Physiol Pharmacol* 1987; 65:1312-24.
2. Schwingl PJ, Hulka BS, Harlow SD. Risk factors for menopausal hot flashes. *Obstet Gynecol* 1994; 84:29-34.
3. Blumberg G, Kaplan B, Rabinerson D, Goldman GA, Kitai E, Neri A. Women's attitudes towards menopause and hormone replacement therapy. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 54:271-7.
4. Oldenhave A, Jaszmann LJ, Haspels AA, Everaerd WT. Impact of climacteric on well-being. A survey based on 5213 women 39 to 60 years old. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:772-80.
5. Birge SJ. Is there a role for estrogen replacement therapy in the prevention and treatment of dementia? *J Am Geriatr Soc* 1996; 44:865-70.

6. Lee SJ, Kanis JA. An association between osteoporosis and premenstrual symptoms and postmenopausal symptoms. *Bone Miner* 1994; 24:127-34.
7. Avis NE, Crawford S, Stellato R, Longcope C. Longitudinal study of hormone levels and depression among women transitioning through menopause. *Climacteric* 2001; 4:243-9.
8. Freedman RR. Menopausal hot flashes. In: Lobo RA, Kelsey J, Marcus R, editors. *Menopause: biology and pathobiology*. 1st ed. New York: Academic Press; 2000. p. 215-27.
9. Lock M, Kaufert P, Gilbert P. Cultural construction of the menopausal syndrome: the Japanese case. *Maturitas* 1988; 10:317-32.
10. Pedro AO, Pinto-Neto AM, Costa-Paiva LHS, Osís MJD, Hardy EE. Síndrome do climatério: inquérito populacional domiciliar em Campinas, SP. *Rev Saúde Pública* 2003; 37:735-42.
11. Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann N Y Acad Sci* 1990; 592:52-86.
12. Boulet MJ, Oddens BJ, Leher P, Verner HM, Visser A. Climacteric and menopause in seven South-east Asian countries. *Maturitas* 1994; 19:157-76.
13. Jaszmann L. Epidemiology of climacteric and post-climacteric complaints. In: Van Keep PA, Lauritzen C, editors. *Ageing and Estrogens*. 3rd ed. Basel: Karger; 1973. p. 22-34.
14. SAS software [computer program]. Version 8.2. Cary, NC: SAS Institute; 1999.
15. Erlik Y, Meldrum DR, Judd HL. Estrogen levels in postmenopausal women with hot flashes. *Obstet Gynecol* 1982; 59:403-7.
16. Overlie I, Moen MH, Holte A, Finset A. Androgens and estrogens in relation to hot flushes during the menopausal transition. *Maturitas* 2002; 41:69-77.
17. Campagnoli C, Morra G, Belforte P, Belforte L, Prelato Tousijn L. Climacteric symptoms according to body weight in women of different socio-economic groups. *Maturitas* 1981; 3:279-87.
18. Whiteman MK, Staropoli C, Langenberg P, McCarter RJ, Kjerulff KH, Flaws JA. Smoking, body mass, and hot flashes in midlife women. *Obstet Gynecol* 2003; 101:264-72.
19. Staropoli CA, Flaws JA, Bush TL, Moulton AW. Predictors of menopausal hot flashes. *J Womens Health* 1998; 7:1149-55.
20. Cassidenti DL, Vijod AG, Vijod MA, Stanczyk FZ, Lobo RA. Short-term effects of smoking on the pharmacokinetic profiles of micronized estradiol in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:1953-60.
21. Barbieri RL, McShane PM, Ryan KJ. Constituents of cigarette smoke inhibit human granulosa cell aromatase. *Fertil Steril* 1986; 46:232-6.
22. Westhoff C, Gentile G, Lee J, Zacur H, Helbig D. Predictors of ovarian steroid secretion in reproductive-age women. *Am J Epidemiol* 1996; 144:381-8.
23. Visvanathan N, Wyshak G. Tubal ligation, menstrual changes, and menopausal symptoms. *J Womens Health Gend Based Med* 2000; 9:521-7.
24. Kritz-Silverstein D, Goldani Von Muhlen D, Barrett-Connor E. Prevalence and clustering of menopausal symptoms in older women by hysterectomy and oophorectomy status. *J Womens Health Gend Based Med* 2000; 9:747-55.
25. Grisso JA, Freeman EW, Maurin E, Garcia-Espana B, Berlin JA. Racial differences in menopause information and the experience of hot flashes. *J Gen Intern Med* 1999; 14:98-103.

Recebido em: 13/10/2004

3.2. Artigo 2

FATORES ASSOCIADOS À INTENSIDADE DAS ONDAS DE CALOR EM MULHERES CLIMATÉRICAS: INQUÉRITO POPULACIONAL DOMICILIAR

FACTORS ASSOCIATED WITH THE INTENSITY OF HOT FLASHES IN CLIMACTERIC WOMEN: A POPULATION-BASED STUDY

Danielle Santos-Sá, Aarão Mendes Pinto-Neto, Délio Marques Conde, Adriana Orcesi Pedro, Simone Caetano Morale de Oliveira, Lúcia Costa-Paiva

Departamento de Tocoginecologia, Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas

Correspondência:

Aarão Mendes Pinto-Neto

Rua Alexander Fleming, 101 – Cidade Universitária “Zeferino Vaz”.

13.083-970 – Campinas – SP – Fone/Fax: (19) 3788-9306

E-mail: aarao@unicamp.br

Apoio: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP 96/10341-2) e Fundo de Apoio ao Ensino e à Pesquisa – Faculdade de Ciências Médicas – Universidade Estadual de Campinas (FAEP 008/98).

Ondas de calor em mulheres climatéricas

RESUMO

Objetivo: identificar os fatores associados à intensidade das ondas de calor em mulheres climatéricas residentes em Campinas, São Paulo. Métodos: análise secundária de banco de dados de estudo descritivo de corte transversal, de base populacional. Foram selecionadas 334 mulheres com ondas de calor, por processo de amostragem, entre 45-60 anos de idade. Os dados foram coletados por meio de entrevistas domiciliares, com questionários estruturados e pré-testados, fornecidos pela Fundação Internacional de Saúde/Sociedade Internacional de Menopausa e Sociedade Norte Americana de Menopausa e adaptados pelos autores e a intensidade das ondas de calor mensurada através do índice circulatório. Avaliou-se a idade, cor, uso de métodos anticoncepcionais e terapia hormonal, laqueadura tubária, índice de massa corpórea, estado menopausal, tempo de menopausa, antecedente de histerectomia, ooforectomia bilateral e tabagismo. Calculou-se a mediana e as frequências absolutas e relativas, de acordo com o tipo de variável. A medida de associação utilizada foi a razão de prevalência (RP). Realizou-se análise bivariada e análise de regressão múltipla para identificação dos fatores associados à intensidade das ondas de calor, adotando-se intervalo de confiança de 95% (IC 95%). Resultados: mulheres com tempo de menopausa superior a 61 meses (RP: 0,59; IC 95%:0,39-0,88) apresentaram chance significativamente menor de referir ondas de calor intensas enquanto o antecedente de ooforectomia bilateral (RP: 1,95; IC 95%: 1,08-3,50) associou-se significativamente à intensidade das ondas de calor. Conclusão: Os fatores associados às ondas de calor de maior intensidade, tempo de

pós-menopausa e ooforectomia bilateral, sugerem uma causa comum para as ondas de calor mais intensas, ou seja, o quadro de hipoestrogenismo. Mulheres com esses fatores devem ser alvo de atenção especializada, objetivando-se minimizar as repercussões negativas das ondas de calor.

Palavras-chave: Menopausa, Estudos transversais, Ondas de calor

ABSTRACT

Objective: to identify factors associated with the intensity of hot flashes in climacteric women living in Campinas, São Paulo. Methods: secondary analysis of a data bank of a cross-sectional descriptive population-based study. The selection of 334 women reporting hot flashes aged 45-60 years was done through area cluster sampling. The data were collected via home interviews using a structured, pre-tested questionnaires provided by the International Health Foundation/International Menopause Society and by the North American Menopause Society and adapted by the authors and the intensity of hot flashes was measured using the circulatory index. The variables analyzed were age, race, use of contraceptive methods and hormonal therapy, tubal ligation, body mass index, menopausal status, time since menopause, hysterectomy, bilateral oophorectomy and cigarette smoking. The statistical analysis was performed by using the median and absolute and relative frequencies according to the type of variable. The prevalence ratio (PR) was used to measure association. Bivariate analysis and multiple logistic regression with a 95% confidence interval (95% CI) were used to identify the factors associated with the intensity of hot flashes. Results: Women with time since menopause over 61 months (PR: 0.59; IC 95%: 0.39-0.88) had a significantly lower chance of presenting intense hot flashes and the antecedent of bilateral oophorectomy (PR: 1.95; IC 95%: 1.08-3.50) was significantly associated with the intensity of hot flashes. Conclusion: The factors associated with more intense hot flashes, time since menopause and bilateral oophorectomy, suggest hypoestrogenism as a common cause to hot flashes

with greater intensity. Women with these factors should have a specialized care to minimize the negative repercussions of hot flashes.

Keywords: menopause, cross-sectional studies, hot flashes

INTRODUÇÃO

As ondas de calor são queixas comuns referidas por mulheres durante a transição climatérica. Conceitualmente, são definidas como períodos transitórios de intenso calor na parte superior do corpo, braços e face, seguidos de enrubescimento da pele e sudorese profusa. São acompanhadas de palpitações e de sensação de ansiedade¹². As ondas de calor freqüentemente determinam um impacto negativo na qualidade de vida, relacionando-se a alterações do sono com conseqüente fadiga, irritabilidade, desconforto físico e problemas no trabalho¹⁴.

No Brasil, segundo estudo de base populacional, a prevalência de ondas de calor é de 70,3% em mulheres no climatério¹⁵. Embora pareça ter como principal causa a deficiência estrogênica, as ondas de calor apresentam prevalência e intensidade que variam segundo características da população estudada. Dessa forma, o índice de massa corpórea, tabagismo, consumo de álcool, escolaridade, antecedente de ooforectomia ou de câncer são alguns fatores associados à intensidade das ondas de calor^{13,19}. Os dados do *Study of Women's Health Across the Nation (SWAN)*, realizado nos Estados Unidos, demonstraram que a prevalência de ondas de calor apresenta diferenças segundo a cor/etnia. As ondas de calor foram mais comuns em mulheres afro-americanas (45,6%), seguidas por hispânicas (35,4%), caucasianas (31,2%), chinesas (20,5%) e japonesas (17,6%). Observou-se uma associação significativa entre índice de massa corpórea, tabagismo, atividade física, cor/etnia, estado menopausal e ondas de calor¹⁹.

Estudo de base populacional reportou prevalência de 75% de ondas de calor em mulheres australianas⁸. Neste estudo observou-se que as ondas de calor associaram-se ao estado de pós-menopausa, com alta prevalência dois anos

antes da menopausa, atingindo um pico dois anos após a última menstruação. Em outro estudo de base populacional, o *Massachusetts Women's Health Study*, a prevalência de ondas de calor foi de 10% na pré-menopausa (ciclos menstruais regulares) e de aproximadamente 40% na perimenopausa (ciclos menstruais irregulares). Verificou-se que mulheres na perimenopausa relataram maior frequência de consultas médicas, o que pode sugerir uma maior intensidade dos sintomas nesse período, determinando um maior prejuízo à vida dessas mulheres¹⁹.

O presente estudo é parte de um estudo de base populacional que avaliou mulheres com idade 45 e 60 anos, na cidade de Campinas, São Paulo¹⁵. Observou-se inicialmente que as ondas de calor são uma das principais causas de procura por serviços médicos e são os sintomas vasomotores mais prevalentes, porém a intensidade desses sintomas (ondas de calor, sudorese, tontura, palpitação) não variou ao longo da pré-menopausa, perimenopausa e pós-menopausa¹⁵. Não foram identificados fatores que isoladamente associaram-se à ocorrência das ondas de calor¹⁷. Após os estudos iniciais, permaneceu a dúvida de quais fatores poderiam associar-se à intensidade das ondas de calor, uma vez que aquelas de maior intensidade podem comprometer a qualidade de vida.

Considerando-se as repercussões negativas das ondas de calor sobre a qualidade de vida, a influência de fatores sócio-culturais na sua prevalência e intensidade e a inexistência de estudos nacionais de base populacional abordando o tema, conduziu-se o presente estudo. O objetivo foi identificar os fatores associados à intensidade das ondas de calor por meio de um inquérito populacional domiciliar com a finalidade de contribuir para a discussão do tema e minimizar a influência desses fatores sobre as ondas de calor.

MÉTODOS

Realizou-se análise secundária de um banco de dados de um estudo descritivo de corte transversal e exploratório, tipo inquérito populacional. A metodologia deste estudo foi previamente publicada¹⁵. De forma breve, a coleta de dados foi iniciada em outubro de 1997 e encerrada em janeiro de 1998, totalizando 73 dias de trabalho de campo. O tamanho da população alvo considerada para o cálculo do tamanho amostral foi a população feminina de Campinas, na faixa etária entre 45 a 60 anos, no ano de 1997. O número mínimo calculado foi de 367 mulheres, mas foi acrescido de 20%, resultando em um número de 456 entrevistas, para contemplar as possíveis usuárias de terapia hormonal. Este acréscimo se justifica porque na análise estatística do estudo inicial, as mulheres em uso de anticoncepcionais hormonais ou de terapia hormonal foram excluídas da análise da prevalência de sintomas visto que estas medicações poderiam mascará-los¹⁵.

Nesta análise secundária sobre a intensidade das ondas de calor foram incluídas apenas as mulheres que referiram ondas de calor (n=334), entre 45 a 60 anos de idade, residentes em Campinas, São Paulo, Brasileiras natas. Um questionário estruturado e pré-testado foi utilizado para obter as informações, tendo sido elaborado a partir de dois questionários e adaptados pelos autores. O primeiro questionário foi fornecido pela Sociedade Internacional de Menopausa e Fundação Internacional de Saúde após ter sido aplicado em sete países do Sudeste Asiático. O segundo questionário foi fornecido pela Sociedade Norte-Americana de Menopausa e foi aplicado nos Estados Unidos⁴.

Um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, redigido conforme a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde, foi lido para as participantes do

estudo, não sendo solicitado a assinatura de um formulário de consentimento informado. Somente o consentimento oral foi necessário.

A variável dependente considerada foi a intensidade das ondas de calor. Para a avaliação da intensidade desse sintoma foi adotado o índice circulatório que expressa valores médios para a frequência das ondas de calor referida pelas mulheres. Este índice é obtido pela adição dos escores da frequência de ondas de calor indicada pelas mulheres, variando de 1 (nunca) a 4 (11 vezes ou mais por dia)⁴. Dessa forma, as ondas de calor foram categorizadas segundo o índice circulatório em dois grupos: leves: índice 1 e 2 (menos que 3 vezes ao dia); intensas: 3 (de 3 a 10 vezes ao dia) e 4.

As variáveis independentes consideradas foram: idade, cor, escolaridade, estado marital, emprego, estrato social, região geográfica, idade à menarca, paridade, número de abortos, uso de método anticoncepcional (MAC) hormonal, MAC não hormonal, laqueadura tubária, IMC, uso de terapia hormonal (TH), estado menopausal, tempo de menopausa, histerectomia, ooforectomia bilateral, hábito de fumar, número de cigarros e tempo de tabagismo.

Para identificar os fatores associados à intensidade das ondas de calor, a cor foi categorizada em branca e não branca, o estado marital em casada/amasiada e solteira e a paridade em nulípara e multípara. O IMC foi expresso em Kg/m² e categorizado em normal (18,5-24,9), sobrepeso (25,0-29,9) e obesidade ($\geq 30,0$). O estado menopausal foi definido segundo Jaszmann¹⁰: Pré-menopausa: ciclos menstruais regulares ou com padrão menstrual similar ao que elas tiveram durante a vida reprodutiva; Peri-menopausa: ciclos menstruais nos últimos 12 meses, mas com mudança do padrão menstrual quando comparado aos padrões anteriores;

Pós-menopausa: último período menstrual ocorreu há pelo menos 12 meses. A idade, menarca, tempo de menopausa, número de cigarros e tempo de tabagismo foram categorizadas de acordo com a mediana da população do estudo. As demais variáveis foram dicotomizadas em sim e não.

Para análise dos dados utilizou-se o programa SAS, versão 8.2. Inicialmente as variáveis foram estudadas de maneira descritiva por meio do cálculo de freqüências absoluta e relativa e, no caso das variáveis contínuas, através do cálculo da média, desvio-padrão e mediana. Para estudar a associação da variável dependente com as variáveis independentes, utilizou-se a razão de prevalência (RP). Estimou-se a RP da intensidade das ondas de calor para cada variável independente. Estas razões foram comparadas entre as respectivas categorias de cada variável independente com intervalos de confiança de 95% (IC 95%). Em uma segunda etapa, foi realizada a análise de regressão múltipla, a fim de identificar quais variáveis estariam, conjuntamente, associadas à intensidade das ondas de calor. Para isso utilizou-se o processo de seleção stepwise, que consiste em, a cada passo, eleger uma variável independente com maior evidência de explicar a dependente, verificando-se, posteriormente, se com a sua inclusão no modelo aquelas previamente escolhidas continuavam sendo significantes.

O protocolo deste estudo foi aprovado pela Comissão de Pesquisa do Departamento de Tocoginecologia e Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

RESULTADOS

As participantes deste estudo apresentaram mediana de idade de 51 anos. A cor/etnia, escolaridade, estado marital, emprego, classe social e região geográfica não se associaram à intensidade das ondas de calor (Tabela 1).

A mediana de idade à menarca foi de 13 anos. Em relação às características reprodutivas, paridade, métodos contraceptivos hormonais e não hormonais não se associaram à intensidade das ondas de calor (Tabela 2).

Aproximadamente 59% das mulheres com ondas de calor intensas não haviam utilizado terapia hormonal e 48% estavam na pós-menopausa. Na análise bivariada, o tempo de menopausa superior a 61 meses associou-se significativamente à ocorrência de ondas de calor de intensidade leve (RP: 0,49; IC 95%: 0,28-0,85) (Tabela 3). A história de tabagismo não se associou à intensidade das ondas de calor (Tabela 4).

A análise conjunta das variáveis mostrou que mulheres com tempo de menopausa superior a 61 meses (RP: 0,59; IC 95%: 0,39-0,88) apresentaram chance significativamente menor de apresentar ondas de calor intensas, enquanto o antecedente de ooforectomia bilateral (RP: 1,95; IC 95%: 1,08-3,50) associou-se significativamente à intensidade das ondas de calor (Tabela 5).

DISCUSSÃO

O objetivo desse estudo foi identificar os fatores associados à intensidade das ondas de calor em mulheres climatéricas. Apresenta algumas limitações como seu delineamento, um corte transversal, que possibilitou a identificação de fatores associados à intensidade das ondas de calor, porém sem determinar relações

de causalidade. Outra possível limitação refere-se à não avaliação de sintomas psicológicos e da qualidade de vida e suas correlações. Sabemos que os sintomas menopausais estão inter-relacionados, podendo ser classificados nos componentes vasomotores e psicológicos. O componente vasomotor está composto por ondas de calor e sudorese e o psicológico por depressão, nervosismo e irritabilidade¹⁵. Entretanto a literatura mostra que as ondas de calor, sintoma mais comum em mulheres ocidentais, têm a capacidade de gerar o efeito dominó, ou seja, um sintoma principal desencadeando outros componentes da síndrome climatérica.

Observou-se que o tempo de pós-menopausa inferior a 61 meses associou-se às ondas de calor de maior intensidade. Quando se realizou análise de regressão múltipla, ou seja, consideraram-se todas as variáveis em conjunto, além do tempo de menopausa, o antecedente de ooforectomia bilateral associou-se às ondas de calor mais intensas.

Esses resultados estão de acordo com os relatados em mulheres australianas, nas quais a intensidade dos sintomas vasomotores aumentou na pós-menopausa⁸. Nestas mulheres, as ondas de calor iniciaram-se dois anos antes da última menstruação, com intensidade máxima aos dois anos de pós-menopausa e só apresentando melhora significativa cinco a seis anos após a última menstruação. Importante destacar que na presente casuística o período exato de intensidade máxima das ondas de calor não pôde ser identificado. Este fato pode ser explicado pelo delineamento do estudo, um corte transversal, enquanto o estudo australiano foi de natureza prospectiva. Mesmo assim a constatação de que as ondas de calor são mais intensas nos primeiros cinco anos de pós-menopausa demonstra semelhança dos resultados.

O início súbito das ondas de calor após a ooforectomia bilateral está relacionado à diminuição dos esteróides sexuais. Outros autores também relataram uma associação entre ooforectomia e ondas de calor de maior intensidade¹³. Após a menopausa, os estrogênios são sintetizados a partir de androgênios por meio da conversão periférica, dessa forma, os níveis insuficientes de androgênios induzidos pela ooforectomia possivelmente agravam os sintomas climatéricos¹³, tornando-os mais intensos. Quando a menopausa ocorre naturalmente, as alterações nos níveis circulantes de esteróides sexuais e do hormônio folículo-estimulante são graduais, iniciando aproximadamente dois anos antes da última menstruação⁵. Esta diferença no declínio dos níveis de esteróides sexuais entre a menopausa cirúrgica e a natural pode explicar a intensidade das ondas de calor determinada pela menopausa cirúrgica, como demonstrado no presente estudo.

Quanto à cor/etnia não se observou associação com a intensidade das ondas de calor, provavelmente pela dificuldade de avaliação dessa variável em nosso meio. Cabe ressaltar que no presente estudo essa variável foi classificada segundo autodeclaração da participante. Importante também destacar que o papel da cor/etnia nos níveis hormonais durante a transição climatérica é pouco conhecido. O estudo SWAN, *Study of Women's Health Across the Nation*, não demonstrou diferença nos níveis de estradiol entre diversas etnias, porém verificaram-se diferenças nos níveis de hormônio folículo-estimulante e androgênios, mesmo quando se controlou por fatores confundidores. Segundo este estudo, as mulheres americanas afrodescendentes foram as que apresentaram os menores níveis de testosterona e de sulfato de dehidroepiandrosterona quando comparada à

caucasianas, hispânicas e orientais. Possivelmente por este motivo as afro-americanas foram as que reportaram maior prevalência de ondas de calor¹⁹.

Nessa casuística não se observou relação entre intensidade das ondas de calor e histerectomia. Os dados da literatura são conflitantes quanto à essa associação. Oldenhave et al.¹⁴ mostraram que mulheres com antecedente de histerectomia referiram sintomas climatéricos mais intensos que aquelas não histerectomizadas. Em estudo conduzido com 6917 mulheres suecas na pós-menopausa, com média de idade de 56 ± 3 anos, também não se observou essa associação¹³. É importante salientar que nem todos os estudos observaram relação entre histerectomia e ocorrência e intensidade das ondas de calor^{11,13}.

Outro fator cuja associação permanece controversa é o IMC. Li et al.¹³ descreveram uma associação entre alto IMC e maior prevalência e intensidade das ondas de calor, fato observado por outros autores¹⁹. Porém, alguns autores relataram que mulheres com menor IMC apresentam maior prevalência de ondas de calor^{6,9}. Schwingl et al.¹⁸ observaram que os efeitos de IMC baixo sobre o risco de apresentar ondas de calor estavam relacionados com o tabagismo, ou seja, o IMC baixo só associou-se às ondas de calor em mulheres tabagistas. Por outro lado, alguns estudos relataram aumento do risco de apresentar ondas de calor em mulheres com maior peso²¹. Outros pesquisadores não observaram associação entre IMC e ondas de calor²⁰, em concordância com os nossos dados.

Nesse estudo, o tabagismo não se associou à intensidade das ondas de calor. O tabagismo pode reduzir os níveis circulantes de estrogênio por meio da interação com o sistema enzimático do citocromo P450. Esse sistema é

responsável pelo metabolismo dos componentes químicos do fumo, bem como do estrogênio¹. Cassidenti et al.⁷ mostraram que, em usuárias de estrogênio oral, o metabolismo hepático do estrogênio estava aumentado quando essas usuárias eram fumantes. Os componentes químicos do cigarro podem reduzir a conversão de androgênios para estrogênios devido à inibição da aromatase², induzindo mutações ou destruindo os folículos ovarianos, ou ainda alterando indiretamente o metabolismo do estrogênio pela redução do peso corpóreo³. Permanece incerta a relação entre o número de cigarros consumidos por dia e a chance de apresentar um determinado sintoma menopausal.

O uso da terapia hormonal não influenciou a intensidade das ondas de calor. Esse resultado pode ser considerado como esperado, pois é provável que mulheres com ondas de calor intensas estivessem em uso da terapia hormonal no momento da entrevista. Verificou-se que usuárias e ex-usuárias apresentaram porcentagens semelhantes de ondas de calor intensas. Cabe destacar o grande percentual (58,8%) de mulheres que nunca utilizaram terapia hormonal e que relataram ondas de calor intensas, talvez demonstrando um equívoco na atenção à síndrome do climatério em nossa região. Um outro ponto que merece citação é que nessa mesma casuística, o uso de terapia hormonal associou-se à maior escolaridade e melhor estrato social¹⁶, sendo uma possível justificativa para a não associação dessas variáveis com a intensidade das ondas de calor.

Finalmente acreditamos que esse estudo poderá contribuir para a melhor assistência às mulheres durante o climatério, uma vez que foram identificados fatores que se associaram independentemente à intensidade das ondas de calor. Mulheres com tempo de menopausa de até cinco anos ou com o

antecedente de ooforectomia bilateral deverão ser alvo de intervenções que minimizem as repercussões destes fatores sobre as ondas de calor. Essas intervenções poderão incluir medidas farmacológicas e programas educacionais que esclareçam o conceito de menopausa e a melhor forma de vivenciar seus sintomas. Outro aspecto relaciona-se à mudança do estilo de vida, estimulando-se hábitos mais saudáveis como o abandono do tabagismo e do consumo de álcool e a prática de atividade física/exercícios físicos. Certamente essas medidas podem minimizar a ocorrência e a intensidade das ondas de calor, contribuindo para uma melhor qualidade de vida.

Estudos prospectivos que iniciem na pré-menopausa deverão avaliar a prevalência e a intensidade dos sintomas vasomotores, em especial das ondas de calor, e sua relação com a qualidade de vida. Deverão incluir também dosagens hormonais, ressaltando-se as concentrações séricas de estrogênios e androgênios e suas correlações com os sintomas psicológicos e vasomotores. A identificação dos fatores de risco para ondas de calor mais intensas contribuirá para a prevenção destes sintomas.

REFERÊNCIAS

1. Avis NE, Crawford S, Stellato R, Longcope C. Longitudinal study of hormone levels and depression among women transitioning through menopause. *Climacteric* 2001; 4: 243-9.
2. Barbieri RL, Mcshane PM, Ryan KJ. Constituents of cigarette smoke inhibit human granulosa cell aromatase. *Fertil Steril* 1986; 46: 232-6.

3. Blumberg G, Kaplan B, Rabinerson D, Goldman GA, Kitai E, Neri A. Women's attitudes towards menopause and hormone replacement therapy. *Int J Gynaecol Obstet* 1996; 54: 271-7.
4. Boulet MJ, Oddens BJ, Lehert P, Vemer HM, Visser A. Climacteric and menopause in seven South-east Asian countries. *Maturitas* 1994; 19:157-76.
5. Burger HG et al. Prospectively measured levels of serum follicle-stimulating hormone, estradiol, and the dimeric inhibins during the menopausal transition in a population-based cohort of women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84: 4025-30.
6. Campagnoli C, Morra G, Belforte P, Belforte L, Prelato Tousijn L. Climacteric symptoms according to body weight in women of different socio-economic groups. *Maturitas* 1981; 3: 279-87.
7. Cassidenti DL, Vijod AG, Vijod MA, Stanczyk FZ, Lobo RA. Short-term effects of smoking on the pharmacokinetic profiles of micronized estradiol in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163: 1953-60.
8. Dennerstein L, Guthrie JR, Taffe JR, Lehert P, Burger HG. In Schneider HPG, Naftolin F, editors. *Climacteric medicine – where do we go?* 1^a ed. London: Taylor & Francis; 2005. p. 27-35.
9. Erlik Y, Meldrum DR, Judd HL. Estrogen levels in postmenopausal women with hot flashes. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 403-7.
10. Jaszmann L. Epidemiology of climacteric and post-climacteric complaints. In: Van Keep PA, Lauritzen C, editors. *Ageing and estrogens* 3rd ed. Front Hormone Res. Basel: Karger, 1973; 2:22-34.

11. Kritz-Silverstein D, Goldani Von Muhlen, D, Barret-Connor E. Prevalence and clustering of menopausal symptoms in older women by hysterectomy and oophorectomy status. *J Wom Health Gender-Based Med* 2000; 9: 747-55.
12. Kronenberg F, Downey JA. Thermoregulatory physiology of menopausal hot flashes: a review. *Can J Physiol Pharmacol* 1987; 65:1312-24.
13. Li C, Samsioe G, Borgfeldt C, Lidfeldt J, Agardh CD, Nerbrand C. Menopause-related symptoms: what are the background factors? A prospective population-based cohort study of Swedish women (The Women's Health in Lund Area study). *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:1646-53.
14. Oldenhave A, Jaszmann LJ, Haspels AA, Everaerd WT. Impact of climacteric on well being. *Am J obstet Gynecol* 1993; 168: 772-80.
15. Pedro AO, Pinto-Neto AM, Costa-Paiva LHS, Osis MJD, Hardy EE. Síndrome do climatério: inquérito populacional domiciliar em Campinas, SP. *Rev Saude Publica* 2003;37:735-42.
16. Pinto-Neto AM, Pedro AO, Hardy E, Osis MJ, Costa-Paiva LH, Martinez EZ. Caracterização das usuárias de terapia de reposição hormonal do Município de Campinas, São Paulo. *Cad Saude Publica*. 2002;18:121-7.
17. Santos-Sá D, Pinto-Neto AM, Conde DM, Pedro AO, Oliveira SCM, Costa-Paiva LHS. Fatores Associados às Ondas de Calor em Mulheres Climatéricas: Inquérito Populacional Domiciliar. *RBGO* 2004; 26: 765-771.
18. Schwingl PJ, Hulka BS, Harlow SD. Risk factors for menopausal hot flashes. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 29-34.

19. Sherman S. Natural history of menopause studies and related efforts at the National Institute on Aging, NIH. In Schneider HPG, Naftolin F, editors. *Climacteric medicine – where do we go?* 1^a ed. London: Taylor & Francis; 2005. p. 16-26.
20. Staropoli CA, Flaws JA, Bush TL, Moulton AW. Predictors of menopausal hot flashes. *J Wom Health* 1998; 7: 1149-55.
21. Whiteman MK, Staropoli C, Langenberg P, Mccarter R, Kjerulff K, Flaws JA. Smoking, body mass, and hot flashes in mid-life women. *Obstet Gynecol* 2003; 101: 264-72.

Tabela 1. Características sociodemográficas, segundo a intensidade das ondas de calor (n=334)

Características	Ondas de calor				Análise bivariada	
	Intensas (n=131)		Leves (n=203)		RP*	IC 95% [#]
	n	%	n	%		
Idade (anos)						
≤51	65	49,6	92	45,3	ref	-
>51	66	50,4	111	54,7	0,90	0,64-1,41
Cor						
Branca	71	54,2	110	54,2	ref	-
Não-branca	60	45,8	93	45,8	1,00	0,71-1,41
Escolaridade						
Até primário	121	92,4	173	85,6	ref	-
Secundário ou universitário	10	7,6	29	14,4	0,62	0,33-1,19
Sem resposta	0		1			
Estado marital						
Casada/amasiada	92	70,2	142	70,0	ref	-
Solteira	39	29,8	61	30,0	0,99	0,68-1,44
Emprego						
Não	76	58,0	136	67,0	ref	-
Sim	55	42,0	67	33,0	1,26	0,89-1,78
Classe Social						
Classe A e B	18	13,7	40	19,7	ref	-
Classe C	56	42,7	82	40,4	1,31	0,77-2,22
Classe D e E	57	43,5	81	39,9	1,33	0,78-2,26
Região						
Sul e Sudeste	121	92,4	183	90,1	ref	-
Norte e Nordeste	8	6,1	16	7,9	0,84	0,41-1,71
Centro-Oeste	2	1,5	4	2,0	0,84	0,21-3,39

*RP: razão de prevalência; [#]IC95%: intervalo de confiança de 95%.

Tabela 2. Características reprodutivas, segundo a intensidade das ondas de calor (n=334)

Características	Ondas de calor				Análise bivariada	
	Intensas (n=131)		Leves (n=203)		RP*	IC 95% [#]
	n	%	n	%		
Menarca (anos)						
≤13	86	65,6	150	73,9	ref	-
>13	45	34,4	53	26,1	1,26	0,88-1,81
Paridade						
Nulípara	16	12,2	27	13,3	ref	-
Múltípara	115	87,8	176	86,7	1,06	0,63-1,79
Aborto						
0	92	70,2	123	60,6	ref	-
≥1	39	29,8	80	39,4	0,77	0,53-1,11
MAC** hormonal						
Não	40	30,5	83	40,9	ref	-
Sim	91	69,5	120	59,1	1,33	0,91-1,92
MAC** não hormonal						
Não	58	44,3	85	41,9	ref	-
Sim	73	55,7	118	58,1	0,94	0,67-1,33
Laqueadura tubária						
Não	53	40,5	89	43,8	ref	-
Sim	78	59,5	114	56,2	1,09	0,77-1,54
Índice de Massa Corpórea						
≤24,9	51	38,9	88	43,3	ref	-
25,0-29,9	49	37,4	67	33,0	1,15	0,78-1,70
≥30,0	31	23,7	48	23,6	1,07	0,68-1,67

*RP: razão de prevalência; #IC95%: intervalo de confiança de 95%.

**MAC: método anticoncepcional.

Tabela 3. Características referentes à menopausa, segundo a intensidade das ondas de calor (n=334)

Características	Ondas de calor				Análise bivariada	
	Intensas (n=131)		Leves (n=203)		RP*	IC 95% [#]
	n	%	n	%		
Uso de terapia hormonal						
Nunca usou	77	58,8	115	56,7	ref	-
Usa	30	22,9	45	22,2	1,00	0,65-1,52
Usou	24	18,3	43	21,2	0,89	0,57-1,41
Estado menopausal						
Pré-menopausa	26	19,8	37	18,2	ref	-
Perimenopausa	19	14,5	26	12,8	1,02	0,57-1,85
Pós-menopausa	63	48,1	104	51,2	0,91	0,58-1,44
Histerectomizada	23	17,6	36	17,7	0,95	0,54-1,66
Ooforectomia bilateral						
Não	116	89,9	191	96,0	ref	-
Sim	13	10,1	8	4,0	1,64	0,93-2,91
Não sabe/não lembra	2	-	4	-		
Tempo de menopausa (meses) ^{**}						
≤61	45	71,4	47	45,2	ref	-
>61	18	28,6	57	54,8	0,49	0,28-0,85

*RP: razão de prevalência; [#]IC95%: intervalo de confiança de 95%; ^{**}Somente mulheres na pós-menopausa.

Tabela 4. Distribuição das mulheres segundo a intensidade das ondas de calor e história de tabagismo (n=334)

Tabagismo	Ondas de calor				Análise bivariada	
	Intensas (n=131)		Leves (n=203)		RP*	IC 95% [#]
	n	%	n	%		
Hábito de fumar						
Nunca fumou	81	61,8	133	65,5	ref	-
Fumou no passado	17	13,0	30	14,8	0,96	0,57-1,61
Fuma atualmente	33	25,2	40	19,7	1,19	0,80-1,79
Número de cigarros**						
1-10	29	58,0	35	50,0	ref	-
>10	21	42,0	35	50,0	0,83	0,47-1,45
Tempo de tabagismo (meses)**						
1-20	27	54,0	33	47,1	ref	-
>20	23	46,0	37	52,9	0,85	0,49-1,49

*RP: razão de prevalência; [#]IC 95%: intervalo de confiança de 95%; **Somente mulheres que fumam ou que fumaram.

Tabela 5. Variáveis associadas à intensidade das ondas de calor. Análise de regressão múltipla (n=334)

Variáveis	Razão de Prevalência Ajustada*	IC 95% [#]
Tempo de menopausa (meses)*		
≤61	ref	-
>61	0,59	0,39-0,88
Ooforectomia bilateral		
Não	ref	-
Sim	1,95	1,08-3,50

*Ajustada por idade, cor, escolaridade, estado marital, emprego, estrato social, região geográfica, idade à menarca, paridade, número de abortos, uso de método anticoncepcional hormonal e não hormonal, laqueadura tubária, índice de massa corpórea, uso de terapia hormonal, estado menopausal, tempo de menopausa, histerectomia, ooforectomia bilateral, hábito de fumar, número de cigarros e tempo de tabagismo.

[#]IC 95%: intervalo de confiança de 95%.

4. Discussão

Os objetivos desses estudos foram identificar os fatores associados à presença e à intensidade das ondas de calor em mulheres climatéricas brasileiras residentes em Campinas. Quando se consideraram todas as variáveis, nenhuma se associou significativamente à presença das ondas de calor, porém a intensidade claramente foi associada ao tempo de pós-menopausa e ao antecedente de ooforectomia bilateral. Esses resultados estão de acordo com a literatura, que tem se preocupado com a identificação de fatores associados à presença e à intensidade das ondas de calor, uma vez que estas representam o principal incômodo referido pelas mulheres durante a transição menopausal, podendo iniciar a cascata de sintomas que constituem a síndrome climatérica.

Os estudos dos fatores de risco para ondas de calor em mulheres de meia-idade foram avaliados por Whiteman e colaboradores (2003a). Esses autores constataram através de revisão sistemática, que existem poucos estudos sobre o assunto. Destacaram as evidências associando o tabagismo como um importante fator relacionado tanto à presença quanto à intensidade das ondas de calor. Também mostraram associação com outros fatores de risco, tais como os níveis hormonais,

índice de massa corporal, os antecedentes de laqueadura tubária e de menopausa cirúrgica, bem como a cor/etnia, sendo as afrodescentes as mais afetadas.

Quanto a este último fator, cor/etnia, e sua associação com os sintomas menopausais, os estudos também são escassos, talvez por, só recentemente ter sido dada atenção ao estudo das variações interculturais na síndrome climatérica. Os sintomas relacionados à menopausa são observados em todas as regiões do mundo, apesar de uma proporção significativa de mulheres passarem pela menopausa com poucos sintomas. Também se sabe que as mulheres de países menos desenvolvidos vivenciam a menopausa de maneira semelhante às dos países desenvolvidos e industrializados, porém com variação na frequência e intensidade dos sintomas, destacando-se que a associação da frequência/intensidade dos sintomas com o estado menopausal é pouco consistente (Obermeyer, 2000). Segundo esse autor, essa baixa consistência decorre do fato de existirem muitos sintomas relacionados à menopausa, porém poucos são realmente específicos, entre estes as ondas de calor e os sintomas vaginais são os mais importantes. Em geral, os estudos demonstram associação positiva entre sintomas físicos e o hipoestrogenismo, decorrente da falência ovariana na pós-menopausa.

Os estudos apresentados nesta tese foram claros em verificar a associação do hipoestrogenismo agudo (ooforectomia bilateral) e o gradual (tempo de pós-menopausa) com a intensidade das ondas de calor. Esses resultados são compatíveis com a prática clínica, na qual se observa o impacto negativo desses fatores na qualidade de vida das mulheres.

Um outro ponto que deve ser lembrado é que quando se avalia a prevalência dos sintomas relacionados à menopausa tem-se dificuldade em associá-los claramente ao estado menopausal, como o relatado por Pedro e colaboradores (2003) em estudo com essa mesma população, no qual não se verificou mudanças na intensidade dos sintomas vasomotores nas diferentes fases do climatério. Cabe lembrar que a recomendação atual da indicação do uso de terapia hormonal deve ser baseada na presença de sintomas, principalmente sintomas vasomotores, especificamente das ondas de calor, de uma maneira individualizada, pois além da variação entre as culturas, existe variação importante entre as mulheres em uma mesma cultura. O fato é que o uso da terapia hormonal alivia as ondas de calor, melhorando a qualidade de vida, principalmente quando essas são de grande intensidade.

Esses fatos justificaram a realização destes dois estudos, que até onde se sabe, são os primeiros nacionais de base populacional. Além disso, a literatura internacional tem chamado a atenção para a importância das diferenças socioculturais relacionadas à vivência da transição menopausal. Verificou-se nesses dois estudos similaridades às relatadas em outras culturas/países, reforçando a necessidade de atenção individualizada à mulher climatérica, e que em relação às ondas de calor, mulheres com até cinco anos de pós-menopausa, e as com antecedente de menopausa cirúrgica foram as que apresentaram maior intensidade desse sintoma, sugerindo associação entre o hipoestrogenismo pós-menopausa com a intensidade das ondas de calor.

5. Conclusões

5.1. Artigo 1

Quando foram analisados os fatores em conjunto, nenhum se associou independentemente à presença de ondas de calor.

5.2. Artigo 2

O tempo de menopausa de até 61 meses e o antecedente de ooforectomia bilateral associaram-se independentemente às ondas de calor intensas.

6. Referências Bibliográficas

AVIS, N. E.; CRAWFORD, S.; STELLATO, R.; LONGCOPE, C. Longitudinal study of hormone levels and depression among women transitioning through menopause. **Climacteric**, 4: 243-9, 2001.

BARBIERI, R.L.; MCSHANE, P. M.; RYAN, K.J. Constituents of cigarette smoke inhibit human granulosa cell aromatase. **Fertil Steril**, 46: 232-6, 1986.

BARON, J.A.; LA VECCHIA, C.; LEVI, F. The antiestrogenic effect of cigarette smoking in women. **Am J Obstet Gynecol**, 162: 502-14, 1990.

BASLER, A.; ROHRBORN, G. Chromosome aberrations in oocytes of NMRI mice and bone marrow cells of Chinese hamsters induced with 3,4-benzpyrene. **Mutat Res**, 38: 327-32, 1976.

BIRGE, S.J. Is there a role for estrogen replacement therapy in the prevention and treatment of dementia? **J Am Geriatr Soc**, 44: 865-70, 1996.

BLUMBERG, G.; KAPLAN, B.; RABINERSON, D.; GOLDMAN, G.A.; KITAI, E.; NERI, A. Women's attitudes towards menopause and hormone replacement therapy. **Int J Gynaecol Obstet**, 54: 271-7, 1996.

- BOULET, M.J, ODDENS, B.J., LEHERT, P., VEMER, H.M., VISSER, A.
Climacteric and menopause in seven South-east Asian countries. **Maturitas**, 19:157-76, 1994.
- BURGER, H. G. The endocrinology of the menopause. **Maturitas**, 23: 129-36, 1996.
- BURGER, H.G. et al. Prospectively measured levels of serum follicle-stimulating hormone, estradiol, and the dimeric inhibins during the menopausal transition in a population-based cohort of women. **J Clin Endocrinol Metab**, 84: 4025-30, 1999.
- CAMPAGNOLI, C.; MORRA, G.; BELFORTE, P.; BELFORTE, L.; PRELATO TOUSIJN, L. Climacteric symptoms according to body weight in women of different socio-economic groups. **Maturitas**, 3: 279-87, 1981
- CASSIDENTI, D. L.; VIJOD, A. G.; VIJOD, M.A.; STANCZYK, F.Z.; LOBO, R.A. Short-term effects of smoking on the pharmacokinetic profiles of micronized estradiol in postmenopausal women. **Am J Obstet Gynecol**, 163: 1953-60,1990.
- CATTANACH, J.F.; MILNE, B.J. Post-tubal sterilization problems correlate with ovarian steroidogenesis. **Contraception**, 38:5-7,1988.
- COULTER, A.; MCPHERSON, K.; VESSEY, M. Do British women undergo too many or too few hysterectomies? **Soc Sci Med**, 27: 987-94, 1988.
- DAVIDSON, G.E.; DAWSON, G.W. The induction of somatic mutations in mouse embryos by benzo(a)pyrene. **Arch Toxicol**, 38:99-103,1977.
- DENNERSTEIN, L.; GUTHRIE, J.R.; TAFFE, J.R.; LEHERT, P.; BURGER, H.G. In Schneider HPG, Naftolin F, editors. **Climacteric medicine – where do we go?** 1^a ed. London: Taylor & Francis; 27-35, 2005.

ERLIK, Y.; MELDRUM, D.R.; JUDD, H.L. Estrogen levels in postmenopausal women with hot flashes. **Obstet Gynecol**, 59: 403, 1982.

FREEDMAN, R.R. Menopausal Hot Flashes. In: Lobo RA, Kelsey J, Marcus R, editors. *Menopause – Biology and Pathobiology* 1st ed. Academic Press; 215-27, 2000.

FREEMAN, E.W., SAMMEL, M.D., LIN, H., GRACIA, C.R., KAPOOR, S., FERDOUSI, T. The role of anxiety and hormonal changes in menopausal hot flashes. **Menopause**, 12(3): 258-66, 2005.

GENTILE, G.; KAUFMAN, S.; HELBIG, D. Is there any evidence for a post-tubal ligation syndrome? **Fertil Steril**, 69: 179, 1998.

GOLD, E.B.; STERNFELD, B.; KELSEY, J.L.; BROWN, C.; MOUTON, C.; REAME, N. et al. Relation to demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age. **Am J Epidemiol**, 152:463-73, 2000.

GRISSE, J. A.; FREEMAN, E. W.; MAURIN, E.; GARCIA-ESPANA, B.; BERLIN, J.A. Racial differences in menopause information and the experience of hot flashes. **J Gen Intern Med**, 14:98-103, 1999.

HARLAP, S. The benefits and risks of hormone replacement therapy: and epidemiologic overview. **Am J Obstet Gynecol**, 166: 1986-92, 1992.

JASZMANN, L. Epidemiology of climacteric and post-climacteric complaints. In: Van Keep PA, Lauritzen C, editors. *Ageing and estrogens* 3rd ed. Front Hormone Res. Basel: Karger, 1973; 2:22-34.

JOFFE, H.; HALL, J.E.; SOARES, C.N.; HENNEN, J.; REILLY, C.J.; CARLSON, K. et al. Vasomotor symptoms are associated with depression in perimenopausal women seeking primary care. **Menopause**, 9 (6):392-8, 2002.

KRITZ-SILVERSTEIN, D.; GOLDANI VON MUHLEN, D.; BARRET-CONNOR, E. Prevalence and clustering of menopausal symptoms in older women by hysterectomy and oophorectomy status. **J Wom Health Gender-Based Med**, 9: 747-55, 2000.

KRONENBERG, F., COTE, L.J., LINKIE, D.M., DYRENFURTH, I., DOWNEY, J.A. Menopausal hot flashes: thermoregulatory, cardiovascular, and circulating catecholamine and LH changes. **Maturitas**, 6:31-43, 1984.

KRONENBERG, F.; DOWNEY, J. Thermoregulatory physiology of menopausal hot flashes: a review. **Can. J. Physiol. Pharmacol**, 65: 1312-24, 1986.

KRONENBERG, F.; DOWNEY, J.A. Thermoregulatory physiology of menopausal hot flashes: a review. **Can J Physiol Pharmacol**, 65:1312, 1987.

KRONENBERG, F. Hot flashes: Epidemiology and physiology. **Ann NY Acad Sci**, 592: 52, 1990.

KRONENBERG, F. Hot Flashes. In: Lobo R.A., ed. Treatment of the postmenopausal women. Raven Press, 97-117, 1994.

KUPPERMAN, H.S., BLATT, M.H.G., WIESBADEN, H., FILLER, W. Comparative clinical evaluation of estrogen preparation by the menopausal and amenorrhoeal indices. **J Clin Endocrinol**, 13:688-703, 1953.

LEE, S.J.; KANIS, J.A. An association between osteoporosis and premenstrual symptoms and postmenopausal symptoms. **Bone Miner**, 24: 127-34, 1994.

LI, C., SAMSIOE, G., BORGFELDT, C., LIDFELDT, J., AGARDH, C.D., NERBRAND, C. Menopause-related symptoms: what are the background factors? A prospective population-based cohort study of Swedish women (The Women's Health in Lund Area study). **Am J Obstet Gynecol**, 189:1646-53, 2003.

LOCK, M.; KAUFERT, P.; GILBERT, P. Cultural construction of the menopausal syndrome: the Japanese case. **Maturitas**, 10: 317-32, 1988.

MATTISON, D. R. The mechanisms of action of reproductive toxins. **Am J Ind Med**, 4: 65-79, 1983.

MICHNOVICZ, J.J.; HERSHCOPF, R.J.; NAGANUMA, H.; BRADLOW, H.L.; FISHMAN, J. Increased 2-hydroxylation of estradiol as a possible mechanism for the anti-estrogenic effect of cigarette smoking. **N Engl J Med**, 315: 1305-9, 1986.

MILLER, H.G., LI, R.M. Measuring hot flashes: summary of a National Institutes of Health workshop. **Mayo Clin Proc**, 79(6):777-81, 2004.

MONTGOMERY, R. V.; LIMBACK, S.D.; ROBY, K.F. TERRANOVA, P.E. Tumor necrosis factor alpha inhibition of follicle-stimulating hormone-induced granulosa cell estradiol secretion in the human does not involve reduction of cAMP but inhibition at post-cAMP sites(s). **Endocrine**, 10:19-23, 1999.

OBERMEYER C.M. Menopause across cultures: a review of the evidence. **Menopause**, 7:184-92, 2000.

OLDENHAVE, A.; JASZMANN, L. J. B.; EVERAERD, W.T. A.M.; HASPELS, A.A. Hysterectomized women with ovarian conservation report more severe climacteric complaints than do normal climacteric women of similar age. **Am J Obstet Gynecol**, 168: 765-71, 1993.

OLDENHAVE, A.; JASZMANN, L.J.; HASPELS, A.A.; EVERAERD, W. T.
Impact of climacteric on well-being. **Am J obstet Gynecol**, 168: 772-80, 1993.

OVERLIE, I., MOEN, M.H., HOLTE, A., FINSET, A. Androgens and estrogens in relation to hot flushes during the menopausal transition. **Maturitas**, 41:69-77, 2002.

PEDRO A.O.; PINTO-NETO A.M.; COSTA-PAIVA L.H.S.; OSIS M.J.D.; HARDY E.E. Síndrome do climatério: inquérito populacional domiciliar em Campinas, SP. **Rev Saude Publica**, 37:735-42, 2003.

PEREIRA FILHO, A. S., SOARES, A.; PETEL, L.A.; RESENDE, E.G. A perimenopausa – Conceito, Diagnóstico e Tratamento. In: Fernandes C.E, ed. Menopausa Diagnóstico e Tratamento. Editora Segmento, 37-40, 2003.

PINTO-NETO, A.M.; Pedro, A.O.; HARDY, E.; OSIS, M.J.; COSTA-PAIVA, L.H.; MARTINEZ, E.Z. Caracterização das usuárias de terapia de reposição hormonal do Município de Campinas, São Paulo. **Cad Saude Publica**, 18:121-7, 2002.

PINTO-NETO, A.M., COSTA-PAIVA, L.H.S., FONSECHI-CARVASAN, G.A. Climatério: epidemiologia. In: Fernandes C.E, ed. Menopausa Diagnóstico e Tratamento. Editora Segmento, 21-9, 2003.

REBAR, R.W., SPITZER, I.B. The physiology and measurement of hot flushes. **Am J Obstet Gynecol**, 156:1284-8, 1987.

RILEY, E.H.; INUI, T.S.; KLEINMAN, K.; CONNELLY, M.T. Differential association of modifiable health behaviors with hot flashes in perimenopausal and postmenopausal women. **J Gen Intern Med**, 19:740-6, 2004.

SANTOS-SÁ, D.; PINTO-NETO, A.M.; CONDE, D.M.; PEDRO, A.O.; OLIVEIRA, S.C.M.; COSTA-PAIVA, L.H.S. Fatores Associados às Ondas de Calor em Mulheres Climatéricas: Inquérito Populacional Domiciliar. **RBGO**, 26: 765-771, 2004.

SAS software version 8.2. Cary: SAS Institute Inc.; 1999.

SCHNEIDER, H.P.G., ROSEMEIER, H.P., SCHNITKER, J., GERBSCH, S., TURCK, R. Application and factor analysis of the menopause rating scale (MRS) in a post-marketing surveillance study of Climen. **Maturitas**, 37:113-24, 2000.

SCHWINGL P. J.; HULKA, B.S.; HARLOW, S. D. Risk factors for menopausal hot flashes. **Obstet Gynecol**, 84: 29-34, 1994.

SEMMENS, J.P.; WAGNER, G. Estrogen deprivation and vaginal function in postmenopausal women. **JAMA**, 248:445-8, 1982.

SHAMSUDDIN, A. K.; GAN, R. Immunocytochemical localization of benzo(a)pyrene-DNA adducts in human tissues. **Hum Pathol**, 19: 309-15, 1988.

SHERMAN, S. Natural history of menopause studies and related efforts at the National Institute on Aging, NIH. In Schneider HPG, Naftolin F, editors. **Climacteric medicine – where do we go?** 1^a ed. London: Taylor & Francis; 16-26, 2005.

STAROPOLI, C.A.; FLAWS, J.A.; BUSH, T.L.; MOULTON, A.W. Predictors of menopausal hot flashes. **J Womens Health**, 7: 1149-55, 1998.

STEARNS, V.; BEEBE, K.L.; IYENGAR, M.; DUBE, E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopause hot flashes: a randomized controlled trial. **JAMA**, 289:2827-34, 2003.

VISVANATHAN, N.; WYSHAK, G. Tubal ligation, menstrual changes, and menopausal symptoms. **Journal of Women's Health & Gender-Based Medicine**, (9) 5: 521-7, 2000.

WESTHOFF, C.; GENTILE, G.; LEE, J.; ZACUR, H.; HELBIG, D. Predictors of ovarian steroid secretion in reproductive-age women. **Am J Epidemiol**, 144: 381-8, 1996.

WHITEMAN, M. K.; STAROPOLI, C.; LANGENBERG, P.; MCCARTER, R.; KJERULFF, K.; FLAWS, J.A. Smoking, body mass, and hot flashes in mid-life women. **Obstet Gynecol**, 101: 264-72, 2003.

WHITEMAN, M.K.; STAROPOLI, C.A.; BENEDICT, J. C.; BORGEEST, C.; FLAWS, J.A. Risk factors for hot flashes in midlife women. **J Womens Health**, 12(5): 459-72, 2003.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Research on the menopause. Geneva, W.H.O., Technical Report Series, 670p, 1981.

7. Bibliografia de Normatizações

FRANÇA, J.L.; BORGES, S.M.; VASCONCELLOS, A.C.; MAGALHÃES, M.H.A.
– **Manual para normatização de publicações técnico-científicas**. 4^a ed.,
Editora UFMG, Belo Horizonte, 1998. 213p.

Normas e procedimentos para publicação de dissertações e teses. Faculdade
de Ciências Médicas, UNICAMP. Ed. SAD – Deliberação CCPG-001/98
(alterada 2005).