

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
Curso de Pós-Graduação em Medicina:Clínica Médica

**Estudo Transversal de Base Populacional  
de Mulheres Climatéricas Pré e Perimenopáusicas  
da Cidade de Passo Fundo**

Karen Oppermann-Lisbôa

Tese de Doutorado

Porto Alegre, 1999

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
Curso de Pós-Graduação em Medicina:Clínica Médica

4

**Estudo Transversal de Base Populacional  
de Mulheres Climatéricas Pré e Perimenopáusicas  
da Cidade de Passo Fundo**

Karen Oppermann-Lisbôa

Tese de Doutorado

Porto Alegre, 1999

#### INFORMAÇÕES PARA CATÁLOGO

Oppermann-Lisbôa, Karen

Estudo Transversal de Base Populacional de Mulheres Climatéricas Pré e Perimenopáusicas da Cidade de Passo Fundo / Karen Oppermann-Lisbôa. Passo Fundo, 1999.

123 p.

Tese (Doutorado). Clínica Médica. Universidade Federal do Rio Grande do Sul

- |                             |  |                  |
|-----------------------------|--|------------------|
| 1. Climatério               | 2. Pré-Menopausa                       | 3. Perimenopausa |
| 4. Irregularidade Menstrual | 5. Medidas Ultra-Sonográficas Pélvicas |                  |
| 6. Morbidade Psiquiátrica   |  |                  |

Karen Oppermann-Lisbôa

Estudo Transversal de Base Populacional  
de Mulheres Climatéricas Pré e Perimenopáusicas  
da Cidade de Passo Fundo

Tese apresentada à Universidade Federal do Rio Grande do Sul  
como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em  
Medicina: Clínica Médica

ORIENTADORA: Prof. Dra. Poli Mara Spritzer

COORIENTADORA: Prof. Dra. Sandra Costa Fuchs

Tese de Doutorado

1999



ORIENTADORA:

Prof. Dra. Poli Mara Spritzer

Doutora pela Universidade de São Paulo- Ribeirão Preto

Professora Titular do Departamento de Fisiologia do Instituto de Ciências Básicas da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Coordenadora da Unidade de Endocrinologia Ginecológica, Serviço de Endocrinologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

COORIENTADORA:

Prof. Dra. Sandra da Costa Fuchs

Doutora em Medicina:Clínica Médica pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Pós doutorado na Johns Hopkins University, EUA.

Prof Adjunta do Departamento de Medicina Social da Faculdade de Medicina da UFRGS

*Para Hugo, parceiro de todas as horas,*

*Para meus queridos filhos*

*Frederico, Bernardo e Gustavo*

*que bravamente têm suportado a ausência da mãe.*

## **AGRADECIMENTOS**

À Prof. Dra. Poli Mara Spritzer por todos estes anos de atividades conjuntas, que resultaram neste trabalho e em várias incursões pela ciência a fora, agradeço a profunda amizade, confiança e tolerância.

À Prof. Dra. Sandra da Costa Fuchs, a quem tive a satisfação de melhor conhecer e de compartilhar de seus ensinamentos fundamentais à confecção deste trabalho. Agradeço sua disponibilidade, amizade e incansáveis incentivos para que esta pesquisa chegasse ao fim.

Ao Hugo Lisboa, meu marido e parceiro de todas as horas, pelo constante estímulo à realização deste projeto. Por "segurar" os guris, as viagens, os desânimos, a ausência. Por sempre acreditar na grandeza deste projeto e na minha capacidade.

Aos queridos acadêmicos, agora médicos, Marissandra Trentim, Rodrigo Rigo, Sharon Senger e ao atual doutorando Leandro Pacheco, pelo árduo trabalho executado pelas vilas e ruas de Passo Fundo. Pela disposição, caráter e competência da equipe sem a qual não teríamos alcançado nossos objetivos e por "vestirem a camiseta" até o final.

Ao colega Dr. Fernando Marcos dos Reis, pelos prestimosos ensinamentos na área de estatística e na manejo do programa SPSS, o que me possibilitou maior independência no estudo dos resultados. Valeu, amigo.

Ao bioquímico Francisco Lhullier, chefe do laboratório de radioimunoensaio do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, que realizou pessoalmente as dosagens hormonais. Obrigada por mais este trabalho.

Ao Dr. Fernando Barros pela introdução ao uso do Questionário de Morbidade Psiquiátrica, SRQ-20

À querida doutoranda Denusa Wiltgen, pelas horas dispensadas nos ensinamentos e execução das figuras desta tese, e, principalmente pela sua disposição, boa vontade e competência.

Ao Dr. Rudah Jorge, Diretor Clínico e Sr. Ilário Dedavi, Diretor Administrativo do Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo, pela possibilidade da realização dos exames clínicos e ultrasonográficos nesta entidade e pelo apoio pessoal recebido.

Ao publicitário Paulo Rogério Rodrigues, que me orientou na utilização dos critérios de classificação da Abipeme para a classificação socioeconômica da amostra estudada.

À secretária Lucimar Dalsasso Lima, pela tolerância e compreensão das intempéries do meu humor, principalmente neste último ano de trabalho. Agradeço a sua dedicação no que tange às correspondências, e formatação desta tese.

## SUMÁRIO

RESUMO .....	IX
ABSTRACT .....	XI
TRABALHOS ESCRITOS E APRESENTADOS COM DADOS DESTA TESE .....	XII
1 INTRODUÇÃO .....	1
2 REVISÃO DA LITERATURA .....	4
3 OBJETIVOS DO ESTUDO.....	15
3.1 Objetivo Geral.....	15
3.2 Objetivos Específicos .....	15
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	17
4.1 Delineamento .....	17
4.2 População do estudo.....	18
4.3 Amostragem e cálculo do tamanho da amostra .....	18
4.4 Variáveis em estudo .....	20
4.4.1 Sintomas climatéricos .....	20
4.4.2 Distúrbios menstruais.....	22
4.4.3 Dosagens hormonais .....	23
4.4.4 Exame ultra-sonográfico .....	26
4.4.5 Informativos clínicos.....	29
4.5 Equipe de trabalho.....	32
4.6 Implementação do estudo .....	33
4.7 Planejamento e análise estatística .....	33
4.8 Considerações éticas .....	36
5 RESULTADOS .....	38



<b>5.1 Descrição da amostra de estudada</b>	38
<b>5.2 Características gerais das mulheres climatéricas</b>	39
5.2.1 Características demográficas	39
5.2.2 Características socioeconômicas	40
5.2.3 Condições de saúde, hábitos de vida e doenças sistêmicas	41
5.2.4 Antecedentes ginecológicos e obstétricos	44
5.2.5 Administração de hormônios e consumo de drogas psico-ativas	47
5.2.6 Morbidade psiquiátrica: distúrbios psiquiátricos menores	48
<b>5.3 Sintomas climatéricos</b>	50
5.3.1 Sintomas climatéricos e Idade	56
5.3.2 Sintomas climatéricos e classe socioeconômica	56
5.3.3 Sintomas climatéricos e tabagismo	56
5.3.4 Sintomas climatéricos e índice de massa corporal	60
5.3.5 Sintomas climatéricos e morbididade psiquiátrica	60
<b>5.4 Distúrbios menstruais</b>	61
5.4.1 Distúrbios menstruais e subgrupos estudados	61
5.4.2 Características associadas com distúrbios menstruais: idade, índice de massa corporal e tabagismo	62
<b>5.5 Análise ultra-sonográfica</b>	64
5.5.1 Análise ultra-sonográfica pélvica e subgrupo estudado	65
5.5.2 Medidas ultra-sonográficas pélvicas e fases do ciclo menstrual	66
5.5.3 Análise ultra-sonográfica pélvica e idade	66
5.5.4 Achados ultra-sonográficos pélvicos e distúrbios menstruais	67
<b>5.6 Análise das dosagens hormonais</b>	69
5.6.1 Dosagens hormonais e subgrupos estudados	69
5.6.2 Dosagens hormonais e fases do ciclo menstrual	71
5.6.3 Dosagens hormonais, idade e IMC	72
5.6.4 Dosagens hormonais e sintomas climatéricos	75
5.6.5 Dosagens hormonais e distúrbios menstruais	79
5.6.6 Níveis hormonais e medidas ultra-sonográficas	79
<b>5.7 Associações independentes entre as variáveis em estudo e os desfechos clínicos: Índice climatérico modificado, Distúrbios menstruais e Medidas ultra-sonográficas pélvicas</b>	81

5.7.1 Índice climatérico modificado .....	82
5.7.2 Distúrbios menstruais.....	82
5.7.3 Medidas ultra-sonográficas .....	85
<b>6 DISCUSSÃO .....</b>	<b>87</b>
<b>7 CONCLUSÕES .....</b>	<b>109</b>
7.1 Prevalência de sintomas .....	109
7.2 Associações do índice climatérico modificado (ICM).....	110
7.3 Distúrbios menstruais.....	110
7.4 Medidas ultra-sonográficas pélvicas .....	111
7.5 Níveis hormonais .....	112
7.6 Prevalência e associações de distúrbios psiquiátricos menores .....	113
PERSPECTIVAS DO ESTUDO.....	114
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	115
ANEXOS .....	123

## RESUMO

O período do climatério tem sido objeto de estudo há muitos anos. Nesta fase, as mulheres apresentam alterações clínicas e endocrinológicas que podem interferir na qualidade de vida. Os estudos transversais de base populacional são geralmente empregados para planejamentos na área da saúde, podendo eventualmente auxiliar na determinação de metas terapêuticas. O presente estudo teve como objetivo principal determinar a prevalência de sintomas relacionados ao período do climatério pré e perimenopáusico e associá-los a variáveis clínicas, hormonais e ultra-sonográficas. A amostra estudada compreendeu 302 mulheres selecionadas aleatoriamente, moradoras do perímetro urbano da cidade de Passo Fundo, com idade entre 35 a 55 anos e que tivessem menstruado pelo menos uma vez nos últimos 12 meses. Realizou-se entrevista com 298 mulheres, em 142 coletaram-se amostras de sangue para dosagens hormonais e em 138 efetuou-se exame ultra-sonográfico pélvico. A prevalência de fogachos foi de 29,5%, de sudorese noturna 18,8%, e de vagina seca, 20,7%. A prevalência de irritabilidade foi 64,6%, nervosismo 64,3%, cansaço 64,1%, diminuição da memória 58,1%, cefaléia 57,0%, depressão 43,8%, tontura 43,6% e insônia 38,7%. Observou-se que mulheres com risco para distúrbios psiquiátricos menores apresentavam mais sintomas climatéricos. Os sintomas climatéricos, avaliados de forma isolada ou através do índice climatérico modificado de Kupperman e Blatt, não se associaram aos níveis de estradiol, FSH e LH, porém associaram-se com idade. Mulheres com idade  $\geq 48$  anos apresentaram mais sintomas do que as mulheres com idade  $< 48$  anos ( $p < 0,05$ ). Apesar da prevalência de sintomas climatéricos ser a mesma para usuárias ou não-usuárias de ACO, o uso deste

reduziu significativamente a prevalência de distúrbios menstruais. A prevalência de distúrbios menstruais na amostra de mulheres isentas de uso de hormônios (n=201) foi de 44,3% e para as usuárias de ACO foi de 17,5%. Entre as mulheres com distúrbios menstruais e isentas de uso de ACO, 20,3% apresentaram alterações da textura miometrial que poderiam justificar o sangramento. Da amostra total de mulheres, 21,3% apresentavam sangramento irregular proveniente de alterações hormonais características deste período e poderiam ser classificadas como perimenopáusicas. As mulheres com idade  $\geq 40$  anos e  $\geq 45$  anos apresentaram, respectivamente, níveis mais altos de FSH ( $p < 0,003$ ) e mais baixos de E2 ( $p < 0,01$ ). Mulheres com ciclos oligo-amenorreicos apresentaram endométrios mais delgados ( $p < 0,01$ ) e níveis baixos de E2 ( $p < 0,01$ ) e altos de FSH ( $p < 0,001$ ) comparadas às mulheres com ciclos menstruais regulares. Desta forma, sugere-se que mulheres que apresentem oligo-amenorréia no período pré-menopausa possam ser candidatas para reposição hormonal.



## ABSTRACT

The period of the climaterium has been studied for many years. In this period the women presented clinical and endocrinology changes which may modify their quality of life. The cross-sectional population based studies are generally used for health planning, with the possibility to contribute to the determination of therapeutical goals. The main objective of the present study was to determine the prevalence of symptoms related to the premenopause climacteric period and associate them to clinical, hormonal and ultrasonographic variables. We studied a random sample of 302 women who lived in the urban area of Passo Fundo. These women were 35 to 55 years old and have had at least one menstruation in the last 12 months. An interview was done with 298 women; in 142 of them blood samples were drawn for hormonal measurements and in 138 an ultrasonographic pelvic examination was performed. The prevalence of hot flushes was 29,5%, of night sweating 18,8% and of dry vagina 20,7%. The prevalence of irritability was 64,6%, nervousness 64,3%, tiredness 64,1%, decreasing memory 58,1%, headaches 57,0%, depression 43,8%, dizziness 43,6% and insomnia 38,7%. It was observed that women with a risk of minor psychiatric disturbances show more climacteric symptoms. The climacteric symptoms alone or evaluated by the climacteric index modified by Kupperman and Blatt, were not associated with the levels of estradiol, FSH and LH. Nevertheless, they were associated with age. Women over 48 years showed more symptoms than women under 48 years ( $p<0,05$ ). Although the prevalence of climacteric symptoms was the same for users or non-users of oral hormonal contraceptives (OHC), its use did reduce the prevalence of menstrual disturbances significantly. The prevalence of menstrual disturbances in the sample of the non-users of hormones ( $n=201$ ) was 44,3% and for the users, 17,5%. Among the women with menstrual disturbances, 20,3% showed changes in the miometrial texture which could explain the bleeding. In the total sample of all the women, 21,3% had irregular bleeding due to hormonal changes, which are considered features of the climacteric period and could be classified as perimenopausal. The women at the age of 40 and 45 had, respectively, higher levels of FSH ( $p<0,003$ ) and lower levels of E2 ( $p<0,01$ ). Oligo-amenorrheic women showed thinner endometrium ( $p<0,01$ ), lower levels of E2 ( $p<0,01$ ) and higher levels of FSH ( $p<0,001$ ), compared to women with regular menstrual cycles. This suggests that women who present oligo-amenorrhea in the premenopause may be candidates for hormonal reposition.

**TRABALHOS ESCRITOS E APRESENTADOS**  
**COM DADOS DESTA TESE**

1. OPPERMANN-LISBÔA K, FUCHS S, SPRITZER PM (1999). Premenopause cross sectional study: sexual hormones profile, age and body mass index. A population based study. *Gynecological Endocrinology* vol13 (suppl 2),171.
2. OPPERMANN-LISBÔA K, RIGO R, PACHECO L, SENGHER S, TRENTIM M, SPRITZER PM (1997) Perfil gineco-obstétrico e aspectos sócio-econômicos da mulher na pré-menopausa da cidade de Passo Fundo. *Reprodução e Climatério*, 12 (supl1):99:36.
3. OPPERMANN-LISBÔA K, RIGO R, SENGHER S, TRENTIM M, SPRITZER PM (1997). Achados ultra-sonográficos pélvicos associados a distúrbios menstruais em uma amostra de mulheres na pré-menopausa da cidade de Passo Fundo. *Reprodução e Climatério* 12 (supl 1),100:36.
4. OPPERMANN-LISBÔA K, TRENTIM M, RIGO R, SENGHER S, PACHECO L, FUCHS, S, SPRITZER PM (1998).Análise ultra-sonográfica pélvica numa amostra de mulheres climatéricas pré-menopáusicas: medidas uterina, endometrial e ovarianas e suas associações com idade, paridade, índice de massa corporal (IMC) e distúrbios menstruais. *Climatério e Menopausa*, 13 (supl1),001,36.
5. OPPERMANN-LISBÔA K, DENUSA WILTGEN, FUCHS SC, SPRITZER PM (1998). climatério pré-menopausa: estudo transversal com análise e dosagens hormonais, idade e índice de massa corporal (IMC) (1998) *Climatério e Menopausa*, 13 (supl1),002,36.

## PREMIAÇÕES

1. TRENTIM M, RIGO R, SENGHER S, PACHECO L, OPPERMANN-LISBÔA K (1996). Perfil Clínico e ultra-sonográfico pélvico da mulher na pré-menopausa da cidade de Passo Fundo: um estudo piloto -Trabalho classificado em 2º lugar durante a VI Semana Acadêmica promovida pelo Diretório Acadêmico Dr. Sabino Arias , Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo.
2. SENGHER S, TRENTIM M, RIGO R, PACHECO L, OPPERMANN-LISBÔA, K, SPRITZER PM (1997). Perfil gineco-obstétrico e aspectos sócio-econômicos da mulher na pré-menopausa da cidade de Passo Fundo - Trabalho classificado em 2º lugar durante a VII Semana Acadêmica de Medicina, promovida pelo Diretório Acadêmico Dr. Sabino Arias, Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo.



# 1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, a literatura médica e a farmacologia mundial vêm demonstrando especial atenção às mulheres climatéricas pré e pós-menopáusicas, uma vez que esta parcela da população tem crescido em velocidade maior que a população mais jovem (Diczfalusy, 1985).

O interesse médico por esta fase de vida das mulheres não é novo. Borner, em 1887, declarava "o climatério, ou, as assim denominadas mudanças de vida na mulher, apresenta, sem qualquer dúvida, um dos mais interessantes objetos de estudo oferecidos ao médico e especialmente ao ginecologista na prática da sua profissão. As manifestações deste período são tão variadas e mutáveis que o médico terá alcançado uma larga experiência por tê-las observado e aprendido a estimá-las todas..." (descrito por Haney, 1986).

A menopausa é um marcador de definidas alterações hormonais que podem se associar à sintomatologia diversa e a patologias conhecidas. Porém, o período que antecede à menopausa e que pode se iniciar já na década de 30 anos (Utian, 1987), caracterizado pelo declínio insidioso da função gonadal devido à perda de folículos ovarianos por atresia (Klein, 1998), ainda é pouco estudado. Nesta fase, os eventos clínicos e laboratoriais não são definitivos, ocorrendo flutuações dos níveis hormonais, modificações do ciclo menstrual, e,

sintomas como fogachos, sudorese noturna e alterações de humor podem ocorrer de forma ocasional inclusive nas mulheres com ciclos regulares.

Estes sintomas são indicativos da *transição menopausal*, que tipicamente começa com uma perda do padrão regular dos ciclos ovulatórios e que finda com a menopausa (Burger,1999). Apesar da fisiologia do climatério pré-menopáusico compreender um padrão menstrual irregular, os distúrbios a ele associados são as queixas mais preocupantes para as mulheres (McKinlay et al,1992). Este período de ciclos irregulares é também denominado de perimenopausa, o qual, segundo Treloar,1967, antecede a menopausa e é caracterizado por oligo-amenorréia evolutiva, portanto, compreendendo o início da irregularidade menstrual até 11 meses após a última menstruação. No estudo longitudinal com 2570 mulheres de Massachussets, McKinlay e colaboradores,1992, relataram que 90% das mulheres experimentam o período perimenopáusico, ou seja, padrões de sangramento menstrual irregular prévios à menopausa. Conforme o conceito utilizado por Treloar,1974, e McKinlay e colaboradores,1992, o período pré-menopáusico caracterizado por ciclos regulares seria o que antecede à *transição menopausal*.

A frequência de consultas ginecológicas devido ao sangramento anormal no período peri e pós menopausa está descrito em 69%, segundo Mencaglia e colaboradores, 1987. Deve-se considerar a possibilidade da presença de patologias orgânicas uterinas associadas ao sangramento vaginal anormal, pois estas apresentam seu pico de ocorrência nos anos perimenopáusicos.

As alterações pertinentes ao climatério podem influir na qualidade de vida, ocorrendo um aumento de morbidade psicológica associado a este período (Kulak Jr,1998).

Os sintomas relacionados ao climatério compreendem diferentes sistemas, o que dificulta a avaliação dos fatores etiológicos e associados. A prevalência de sintomas de instabilidade vasomotora, de atrofia urogenital, psicofisiológicos e inespecíficos modifica-se conforme a população estudada (Hunter,1992, Oldenhave et al,1993, McKinlay et al,1992, Boulet et al,1993, McCarthy,1994, Ismael,1994, Burger,1995, Morse et al,1998).

O fogacho é, possivelmente, o sintoma mais relatado na literatura. Está associado à diminuição dos níveis de estradiol, diminuição de beta-endorfinas e dopamina, aumento dos níveis de noradrenalina, modificações nos pulsos de GnRH e aumento de LH (Michell,1997, Faria Junior et al,1997). Informações sobre a prevalência deste sintoma em estudos realizados em países ocidentais indicam que em mulheres na pré e perimenopausa varia de 6 a 79% (Guthrie et al,1996, Oldenhave,1993). Diferentes delineamentos, faixas etárias e população estudadas podem originar prevalências tão discrepantes.

Estudos com sintomas psicofisiológicos e inespecíficos são difíceis de se analisar, pois, além da variabilidade típica nos níveis de estradiol e de gonadotrofinas, as queixas relacionadas ao comportamento poderiam ser explicadas pela interação de influências psicológicas, socioculturais e biológicas (Kaufert,1992), dificultando o manejo da sintomatologia do climatério.

De uma maneira geral, este trabalho se propôs a determinar a prevalência de sintomas relacionados ao período pré e perimenopáusico e correlacioná-los com achados ultra-sonográficos e níveis hormonais. Outrossim, o estudo das manifestações do climatério em uma amostra de mulheres do nosso meio poderia auxiliar na compreensão e manejo médico destas mulheres no período pré e perimenopáusico.



## 2 REVISÃO DA LITERATURA

A principal característica do período do climatério é a redução de folículos capazes de se maturar e manter esteroidogênese adequada, como consequência ao esgotamento da população folicular devido à atresia, ou por ovulação em um processo contínuo e incessante (Silva de Sá, 1993).

Embora o decréscimo da produção estrogênica seja o principal fenômeno relacionado ao período do climatério perimenopáusico (Speroff, 1994), inicialmente os sintomas estão mais relacionados à diminuição da secreção de progesterona pelos ovários (Kaufert et al, 1992). A redução nos níveis plasmáticos de progesterona ocorre como consequência da perda progressiva de ciclos ovulatórios (Michell, 1997). Embora nos anos pré-menopáusicos a ovulação possa ocorrer, os níveis de progesterona da fase lútea diminuem. Santoro e colaboradores, (1996), realizaram um estudo com seis mulheres pré-menopáusicas com idade  $\geq 47$  anos com dosagens urinárias diárias de LH, FSH, estrona conjugada e pregnanediol glucoronado durante seis meses e compararam às dosagens de um grupo de mulheres jovens (19 a 38 anos), e pós-menopáusicas. Descreveram que a secreção de FSH, LH e estrona conjugada foram maiores na amostra das mulheres perimenopáusicas comparada às jovens, e a excreção de pregnanediol na fase lútea foi menor para o grupo de mulheres perimenopáusicas comparadas às jovens. Este último achado pode estar diretamente relacionado à diminuição de ciclos ovulatórios desta fase do climatério, descritos em 60% dos ciclos no período de cinco a seis anos que antecede à menopausa e a 5% nos seis meses

prévios à menopausa (Michell,1997). Deste conceito também já compartilhavam Sherman e Koreman,(1975), e Reyes e colaboradores,(1977). Este grupo de pesquisadores descreveu, em um estudo com 58 mulheres entre vinte a cinquenta anos, que, nos anos pré menopáusicos há um aumento dos níveis de FSH e, embora mantendo-se a produção estrogênica e a ovulação, houve diminuição dos níveis de progesterona durante a fase lútea. Estes eventos foram relacionados à depleção dos folículos ovarianos e à má qualidade dos folículos que restaram.

O envelhecimento ovariano resulta da perda dos folículos pelo processo de atresia iniciado ainda na vida embrionária. A hipótese que a velocidade de depleção de oócitos está associada com a idade em que a mulher inicia o período da perimenopausa foi testada em um estudo com uma coorte de mulheres inglesas (Hardy e Kuh,1999). Os autores descreveram que mulheres multíparas iniciam a perimenopausa mais tardiamente, e mulheres submetidas à ooforectomia unilateral, mais precocemente. Encontraram evidências de que idade precoce da menarca e ciclos menstruais curtos estão associados à perimenopausa antecipada. Estes resultados reforçam a hipótese inicial de que a diminuição do número de oócitos esteja associada à idade da perimenopausa.

O marcador sentinela endocrinológico deste processo é o aumento do FSH (hormônio folículo-estimulante) monotrópico, associado ao declínio da secreção ovariana de inibina B (Klein e Soules,1998). A idade em que se iniciam as alterações hormonais do período do climatério não está completamente estabelecida, e provavelmente, dependa de eventos relacionados aos antecedentes ginecológicos conforme descrito por Hardy e Kuh, (1999), transcritos no parágrafo anterior deste texto. Reyes e colaboradores, (1977), MacNaughton e colaboradores,(1992), demonstraram que os níveis circulantes de inibina na fase folicular de mulheres pré-menopáusicas entre 45-49 anos são menores do que os níveis das mulheres



com idade <45 anos. Devido ao fato do estradiol não ter diminuído nas mesmas proporções da inibina, estes autores sugerem que a síntese destes dois hormônios resulte de funções separadas na célula da granulosa. Evidências atuais indicam que a inibina B é produzida pelo recrutamento dos folículos antrais, enquanto a inibina A é secretada primariamente pelo folículo dominante (Burger,1999). Por outro lado, este mesmo autor descreveu que os níveis de FSH iniciam a aumentar nas mulheres acima de quarenta anos.

Welt e colaboradores,(1999), em um estudo transversal e longitudinal em que foram comparados níveis hormonais de mulheres <35 anos com mulheres dos 35 a 46 anos, descreveram que o aumento da idade foi associado à diminuição de inibina A, inibina B e diminuição de progesterona na ausência de alterações nos níveis de E2. Referiram também que o "envelhecimento reprodutivo" é acompanhado da diminuição da inibina B que precede a diminuição da inibina A, ocorrendo ao mesmo tempo um aumento de E2. Estes eventos sugerem que o *feedback* negativo da inibina B seja o controlador mais importante no aumento dos níveis de FSH precocemente na pré-menopausa. Estes mesmos autores concluem que a diminuição da inibina B é o marcador mais precoce do declínio do número de folículos que ocorre durante os anos reprodutivos.

Da mesma forma, Faria Junior e colaboradores,(1997), descreveram que, na fase inicial do climatério, a diminuição das concentrações de inibina não se acompanha das alterações nos níveis de gonadotrofinas ou esteróides sexuais, devido à resposta inadequada do folículo e não da síntese reduzida destes moduladores, caracterizando uma insensibilidade ovariana às gonadotrofinas hipofisiárias.

Burger (1999), reforça estes relatos descrevendo que o declínio do número dos folículos resulta na diminuição da secreção de inibina B, ocorrendo um aumento nos níveis de FSH os quais mantêm inicialmente a função ovulatória. Quando o número de folículos diminui

suficientemente para tornar a ovulação um evento improvável, a inibina A e os níveis de estradiol diminuem profundamente, sucedendo-se a menopausa.

Os ciclos menstruais durante o menacme são caracterizados pela regularidade das menstruações e por um discreto e evolutivo encurtamento do ciclo. A média de duração do ciclo menstrual aos 15 anos é 35 dias; aos 25 anos, 30 dias e, na idade de 35 anos 28 dias (Munster et al, 1992). A diminuição da duração do ciclo menstrual deve-se ao encurtamento da fase folicular. Nas mulheres perimenopáusicas, a fase folicular é mais curta comparadas às jovens (Santoro et al, 1996). Devido ao aumento dos níveis de FSH, há maturação mais rápida do folículo com encurtamento da fase folicular do ciclo menstrual (Faria Junior et al, 1997).

Burger, (1996), refere que a alteração hormonal mais característica do período perimenopausa, que também denomina *transição menopausal* progressiva, é o aumento inconstante dos níveis de FSH. Descreve também que os níveis de estradiol e inibina apresentam grande variação quando observados em mulheres individualmente, porém permanecem relativamente preservados durante a fase folicular do ciclo até a *transição menopausal* tardia. A variabilidade no padrão hormonal deste período foi descrita também por Metcalf e colaboradores, (1981), em um estudo longitudinal com mulheres pré, peri e pós-menopáusicas, no qual os níveis hormonais de FSH, LH e E2 observados nas mulheres perimenopáusicas variaram inclusive na mesma mulher em diferentes momentos, entre níveis baixos de FSH a episódios indistinguíveis aos encontrados nas mulheres pós-menopáusicas.

De uma maneira geral, os episódios de sangramento vaginal irregulares nas mulheres pré-menopáusicas representam a maturação anormal dos folículos ovarianos com ou sem evidência de ovulação. Conforme Judd, (1994), a irregularidade menstrual das mulheres climatéricas não deve ser utilizada como marcador de deficiência estrogênica apesar da associação das modificações no padrão menstrual e alterações na secreção

hormonal. Por outro lado, Brambilla e colaboradores,(1994), relataram, através de um estudo longitudinal com 1550 mulheres americanas de Massachusetts, que o padrão menstrual de amenorréia de três a 11 meses e o aumento da irregularidade menstrual são os fatores marcadores do início do período perimenopáusico e, comparados a fogachos, idade, e outros fatores, são aqueles os mais fortemente associados a predizer a menopausa em um período de três anos.

Esta irregularidade menstrual, principalmente a poli-meno-metrorragia, também pode ser consequência da presença de miomatose uterina ou adenomiose, cuja prevalência é maior após quarenta anos de idade (Droegmueller,1997). Fibromas uterinos (=leiomiomas, tumor uterino benigno) ocorrem em 20 a 50% das mulheres, adenomiose (tecido endometrial ectópico, no interior do miométrio), em 40 a 60% das mulheres nesta faixa etária (Hall e Yoder,1994). Estas enfermidades uterinas nem sempre são causadoras de sangramento irregular, todavia são causas de anormalidades miometriais encontradas em exames ultra-sonográficos que podem associar-se ao sangramento anormal. Pressupõe-se que 30% das histerectomias são devido à miomatose uterina. Já a adenomiose geralmente é diagnosticada incidentalmente em espécimes cirúrgicas.

Neste mesmo estudo de Brambilla e colaboradores (1994), não se encontrou associação estatisticamente significativa entre fluxo menstrual variável ou intenso nas mulheres perimenopáusicas e menopausa dentro de três anos. Estes resultados reforçam o pressuposto de que outras causas que não as hormonais possam estar associadas à poli-menometrorragia.

A ultra-sonografia tem sido um dos exames mais utilizados na avaliação de sangramento uterino anormal. Dubinsky e colaboradores (1997), em um estudo prospectivo, compararam os resultados de biópsia endometrial negativas para patologias e ultra-sonografia



transvaginal em 302 mulheres com sangramento perimenopáusico. Os autores constataram que a ultra-sonografia transvaginal é um exame mais sensível em relação à biópsia endometrial na detecção de anormalidades uterinas, particularmente às extra-endometriais, e, por esta razão, deveria ser utilizado no *screening* inicial nas mulheres com sangramento anormal nesta fase.

O evento menopausa é considerado universal. Quanto ao climatério, Boulet e colaboradores,(1994), questionaram-se quanto à sua consistência nos países do sudeste asiático e realizaram um estudo sobre sintomas climatéricos e menopausa em sete destes países. A prevalência de sintomas vasomotores no período pré (3-29%) e perimenopáusico (20-60%) em alguns países foi menor do que a para países ocidentais. Por outro lado, a prevalência de sintomas atípicos foi maior do que a prevalência destes sintomas para países ocidentais. No estudo de McKinlay e colaboradores (1992), os autores encontraram uma prevalência de fogachos para mulheres pré-menopáusicas de 10%, prevalência semelhante à descrita para a população de base e de 50% para as mulheres perimenopáusicas. Oldenhave e colaboradores (1993), em um estudo com 5213 mulheres holandesas, descreveram para mulheres pré-menopáusicas uma prevalência de fogachos de 15,4% e de 70% para as mulheres perimenopáusicas.

A correlação entre fogacho e a redução de estrogênio é clinicamente evidente devido à efetividade do tratamento de reposição estrogênica na pós-menopausa e à ausência de fogachos em estados hipo-estrogênicos permanentes, como na disgenesia ovariana. O fogacho ocorre somente quando o estradiol é reduzido em relação aos níveis prévios. Esta associação está bem esclarecida para o período de climatério pós-menopáusico. Entretanto, para o período pré-menopáusico, no qual a secreção estrogênica apesar de variada é mantida, a relação estrogênio e fogachos perde a clareza. É possível que, neste período,

além da diminuição de estrogênios, a diminuição de progestogênios esteja implicada na gênese dos fogachos (Silva de Sá,1993), através da diminuição de beta-endorfinas e dopamina aumentando os pulsos de GnRH e LH (Filella,1993).

Há uma controvérsia na literatura em relação aos efeitos psicofisiológicos relacionados com o climatério. Kaufert et al,(1992), em seu trabalho, detectaram menos e não mais depressão nas mulheres da meia idade. Já Speroff,(1994), pensa que muitos dos problemas relacionados à menopausa são devidos às vicissitudes da vida, e não ao decréscimo da produção de esteróides ovarianos (principalmente estradiol). De qualquer forma, parece haver um aumento na frequência de queixas quanto à ansiedade, insônia, depressão, irritação, fadiga e dores articulares neste período.

Oldenhave e colaboradores,(1996), utilizaram uma classificação das queixas das mulheres climatéricas em típicas (fogachos, sudorese e secura vaginal) por serem relacionadas às alterações hormonais deste período, e atípicas (distúrbios do humor, alteração da memória, nervosismo, cansaço, cefaléia, insônia, incontinência urinária, artralgias, mialgias, secreção vaginal entre outros) por não haver fortes evidências de que sejam relacionadas às mudanças hormonais e por ocorrerem em mulheres não climatéricas.

Khan e colaboradores, (1994), acompanharam uma coorte de 247 mulheres inglesas e, destas, 46 atingiram a menopausa durante o estudo. Os autores descreveram que fogacho foi o único sintoma que teve seu escore aumentado de forma estatisticamente significativa quando comparado antes e após a menopausa. Os sintomas sudorese noturna e sensação de sufocamento correlacionaram-se com a idade. Por outro lado, os sintomas irritabilidade, depressão, excitabilidade, inabilidade para concentrar-se e mastalgia diminuíram significativamente e foram associados à menstruação e não à menopausa. Os autores

sugerem que fogachos, sudorese noturna e possivelmente sensação de sufocamento possam ser considerados verdadeiros sintomas menopáusicos.

A relação do climatério e sintomas psicofisiológicos como ansiedade, depressão, irritabilidade e fadiga não está bem estabelecida. Depressão tem sido relacionada com deficiência estrogênica. Mulheres na pós-menopausa têm níveis inferiores de beta-endorfina e beta-lipotrofina plasmáticas comparadas às mulheres em idade reprodutiva. Níveis diminuídos de endorfina têm sido associado com sintomas de depressão (Michell, 1997). Genazzani e colaboradores, (1988), demonstraram que a administração de estrogênios a mulheres na pós-menopausa aumenta os níveis destes peptídeos. No estudo transversal populacional com 1190 mulheres pós-menopáusicas com mais de cinquenta anos que viviam no Rancho Bernardo, California, os autores encontraram uma prevalência maior de depressão nas mulheres em uso de hormonioterapia de reposição, porém este achado poderia ser um viés de seleção de tratamento, ou seja, mulheres deprimidas fariam mais uso da terapia hormonal (Palinkas e Barret-Connor, 1992). Em outro estudo transversal do South-East England com 850 mulheres, os resultados indicaram que os sintomas vasomotores, insônia, depressão foram mais freqüentes nas mulheres peri e pós-menopáusicas comparadas às pré-menopáusicas. No estudo longitudinal com 56 mulheres desta amostra, houve um aumento significativo de sintomas vasomotores, insônia e depressão entre mulheres pré e peri/pós-menopáusicas. Encontraram que a variável depressão na pré-menopausa foi o principal fator relacionado à depressão na pós-menopausa. Não houve associação de fogachos com depressão, sugerindo que a variável deficiência estrogênica não seja intimamente relacionada à prevalência de depressão neste período. Os autores encontraram um aumento de irritabilidade nas mulheres perimenopáusicas, que poderia estar associada a flutuações hormonais e/ou irregularidades menstruais.



A utilização de índices menopáusicos tem auxiliado na avaliação da terapêutica para sintomas climatéricos. Classicamente tem-se utilizado o índice climatérico de Kupperman e Blatt, (1953), e posteriores modificações como a de Neugarten e Kraines utilizada por Fernandes e colaboradores, (1999). Estes índices climatéricos, também denominados índice menopausal, são empregados basicamente para comparação entre diferentes grupos de mulheres ou diferentes tratamentos e não para o diagnóstico de climatério.

A relação dos hormônios sexuais e da globulina carreadora dos hormônios sexuais (SHBG) com índice de massa corporal (IMC) e idade é objeto de estudo na literatura. Os níveis de estradiol são substancialmente diminuídos nas mulheres na pós-menopausa. Há, também, o conhecimento de que os níveis de estrogênios que prevalecem após a menopausa são determinados amplamente pela aromatização de androgênios, um processo que é proporcional à quantidade de gordura corporal (Vermuelen e Verdonck, 1979). Na fase de *transição menopausal*, quando os ciclos são irregulares, os eventos são variáveis e imprevisíveis, não ocorrendo um regular declínio nos estrogênios ou aumento nas gonadotrofinas (Burger, 1994). A sequência das modificações hormonais que ocorrem durante a transição de ciclos menstruais ovulatórios a irregulares e anovulatórios na pré-menopausa à completa amenorréia na pós-menopausa não está completamente elucidada.

O tabagismo tem sido associado à menopausa antecipada. No estudo longitudinal de Massachusetts em que foi avaliado a associação de tabagismo e idade da menopausa, obteve-se a mediana da idade de 50.2 anos para as mulheres tabagistas e 52.0 para as não-tabagistas. Esta diferença foi estatisticamente significativa. Neste mesmo estudo, os autores encontraram que mulheres fumantes têm um risco maior de terem um período perimenopáusicos mais precoce e de menor duração (McKinlay et al, 1992).

O estudo de Klinga e colaboradores, (1983), investiga a associação de obesidade e alterações nos níveis hormonais, comparando grupos de 186 mulheres saudáveis e 176 mulheres obesas com idade entre 41 a sessenta anos. Descreveram que para mulheres obesas o aumento de FSH iniciou-se quatro anos antes do que para as mulheres não obesas, assim como a diminuição de estrona (E1) e E2 foi significativamente mais precoce no grupo de mulheres obesas comparada às não-obesas. Por outro lado, é clássico o conhecimento na literatura de que as mulheres pós-menopáusicas obesas são menos predispostas a terem fogachos e outros sintomas de deficiência estrogênica, e de maior risco para desenvolverem hiperplasia endometrial e adenocarcinoma de endométrio (Michell,1997). Isto se deve ao aumento da taxa de conversão de androstenediona a estrogênio correlacionada ao peso corporal, devido provavelmente à habilidade do tecido adiposo aromatizar androgênios e à diminuição dos níveis de SHBG, resultando em um aumento na concentração de estrogênio livre (Speroff,1994). É possível que para mulheres pré-menopáusicas a relação IMC e hormônios seja diferente daquela descrita para mulheres pós-menopáusicas.

A globulina carreadora dos hormônios sexuais (SHBG) é a proteína ligadora dos esteróides sexuais de maior afinidade encontrada no soro humano. Os níveis de SHBG são diminuídos por androgênios e aumentados por estrogênios exógenos. Menos pronunciado, mas estatisticamente significativo, aumentos na SHBG são também induzidos por altos níveis de estrogênios endógenos, como ocorrem em ciclos induzidos ou em ciclos ovulatórios normais (Gershagen et al,1989). Se os níveis de SHBG são modulados pelas concentrações endógenas de estradiol, com a menopausa ou no período peri-menopáusico, esperar-se-ia uma diminuição de seus níveis. Gershagen e colaboradores, (1989), realizaram um estudo longitudinal com 17 mulheres com dosagens hormonais de SHBG, T, E2 e P antes e após a menopausa e constataram uma diminuição significativa de SHBG 2 a seis meses após a menopausa, com forte correlação com a diminuição dos níveis de estradiol. Estes resultados



sugerem que substanciais mudanças nos níveis de E2 endógenos, independente da direção, pode ter um papel fundamental na modulação dos níveis de SHBG. Já Franks, 1995, refere que o controle fisiológico da SHBG é mais dependente de fatores nutricionais, mediados pela insulina.

Bancroft e Cawood (1996), estudaram 141 mulheres dos quarenta aos sessenta anos, analisando os níveis de androgênios, estrogênios e SHBG num modelo de regressão múltipla com as variáveis independentes gonadotrofinas, IMC, estado menopausal e idade, apresentando como resultados uma correlação negativa do IMC e E2, positiva do LH e testosterona, e fortemente positiva da testosterona livre com IMC. Para a SHBG não encontraram associação com estado menopausal ou com androgênios, apenas uma associação fraca com E1. Consideraram que a administração exógena de estrogênios e androgênios mais do que a secreção endógena possa afetar os níveis de SHBG por efeito direto sobre o fígado. Detectaram, neste trabalho, uma associação mais forte e negativa da SHBG com IMC, sugerindo que o aumento de peso resulte em um aumento da resistência à insulina e que a conseqüente hiperinsulinemia impediria a síntese hepática de SHBG. Estes autores consideraram que hábitos de estilo de vida, como exercícios e tabagismo possam ter um papel sobre a produção hormonal, tornando o impacto da menopausa sobre estes hormônios ainda mais heterogêneos.

### **3 OBJETIVOS DO ESTUDO**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

Estimar a prevalência e os fatores associados aos sintomas climatéricos em mulheres pré e perimenopáusicas.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

→ Estimar a prevalência dos sintomas climatéricos medidos através de:

- a) sintomas de instabilidade vasomotora: fogachos, sudorese noturna;
- b) queixas de atrofia do epitélio urogenital: secura vaginal, dispareunia, disúria, infecção urinária de repetição;
- c) distúrbios psicofisiológicos: sintomas de irritabilidade, nervosismo, depressão e insônia;
- d) outros sintomas inespecíficos e atípicos: cefaléia, diminuição da memória, cansaço , tontura.

→ Avaliar a associação entre o Índice Climatérico Modificado de Blatt e Kupperman e idade, uso de anticoncepcional oral, terapia de reposição hormonal (TRH), status cirúrgico

(histerectomia prévia), Índice de Massa Corporal, tabagismo, níveis de estradiol (E2), hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo-estimulante (FSH).

- Avaliar os sintomas que compõem o Índice Climatérico Modificado comparando as correspondentes prevalências nos grupos de mulheres climatéricas e jovens.
- Descrever a prevalência dos distúrbios menstruais em mulheres usuárias ou não de ACO.
- Avaliar a associação de distúrbios menstruais com idade, IMC e ICM.
- Estabelecer a média de volume uterino, ovarianos e da espessura endometrial, comparando-os nos grupos usuárias ou não de ACO, em uso de TRH, e nas com histerectomia prévia.
- Estimar a associação das medidas ultra-sonográficas pélvicas com idade, paridade e IMC.
- Avaliar a associação de distúrbios menstruais com volume uterino, espessura endometrial, textura miometrial, volume ovarianos.
- Descrever os níveis de estradiol, LH, FSH, SHBG (globulina ligadora dos hormônios sexuais) e hormônio tireóide-estimulante (TSH) de mulheres pré e perimenopáusicas.
- Descrever a associação destes níveis hormonais com idade, IMC, padrão menstrual e com achados ultra-sonográficos pélvicos.
- Estimar a prevalência de distúrbios psico-emocionais em mulheres pré e perimenopáusicas aferidos através do Questionário de Morbidade Psiquiátrica (SRQ)

## **4 MATERIAL E MÉTODOS**

Neste estudo, investigaram-se hábitos de vida, nível socioeconômico, vida sexual, queixas climatéricas e menstruais, aspectos de saúde física e mental das mulheres climatéricas pré e perimenopáusicas moradoras da cidade de Passo Fundo, sendo o enfoque principal a detecção e análise de sinais e sintomas associados ao climatério.

Conceitualmente, climatério é o período de tempo em que a mulher passa pela transição do estágio reprodutivo, um período marcado pelo declínio da função ovariana, para os anos pós-menopáusicos (Speroff, 1994). Para a Sociedade Internacional do Climatério esta fase pode se iniciar tão precocemente quanto aos 35 anos (Long, 1994).

### **4.1 DELINEAMENTO**

O delineamento epidemiológico empregado foi um estudo transversal, no qual uma amostra de mulheres pré e perimenopáusicas foi avaliada simultaneamente para uso de anticoncepcionais orais (ACO), uso de TRH, distúrbios menstruais e presença de sintomas



climatéricos. Além da prevalência, o estudo se propôs a investigar a associação destes sintomas e dos hormônios ovarianos e/ou gonadotróficos com achados ultra-sonográficos pélvicos.

## **4.2 POPULAÇÃO EM ESTUDO**

Estudou-se uma amostra aleatória de mulheres residentes na zona urbana da cidade de Passo Fundo, com idade entre 35 e 55 anos. A população urbana feminina de Passo Fundo entre 35 a 55 anos é constituída por 16.958 mulheres (IBGE 1991), representando aproximadamente 22% da população (tabela 5.1).

Incluíram-se mulheres com idade entre 35 e 55 anos que tivessem menstruado espontaneamente pelo menos uma vez nos últimos 12 meses. Destas, as mulheres submetidas à pan-histerectomia ou à ooforectomia bilateral foram excluídas do estudo por não preencherem os critérios de classificação para definir pré-menopausa.

Mulheres submetidas à histerectomia sem ooforectomia bilateral entraram no estudo para serem analisadas à parte.

## **4.3 AMOSTRAGEM E CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA**

Utilizando-se a listagem de setores censitários do IBGE para a cidade de Passo Fundo, selecionou-se uma amostra aleatória por conglomerados (anexo1). Uma vez identificado o conglomerado, sorteou-se o ponto de partida e a seguir identificaram-se as participantes. Operacionalizou-se a seleção a partir dos 154 setores censitários da cidade de Passo Fundo, conforme o censo de 1991 (IBGE) e, em cada setor, demarcaram-se todos os

quarteirões. Cada esquina do quarteirão foi classificada como A, B, C, e D, seguindo-se a mesma ordem em todos quarteirões: da esquerda para a direita, e de baixo para cima. Foi sorteado um quarteirão por setor, e, uma esquina por quarteirão, que foi a escolhida para se iniciar a entrevista. Entrevistaram-se duas mulheres em cada quarteirão sorteado. Quando a esquina sorteada fora A ou B, a primeira mulher entrevistada foi encaminhada para coleta de sangue e exame ultra-sonográfico; quando a esquina sorteada fora C ou D, a segunda mulher entrevistada foi encaminhada para exames. A partir da esquina sorteada, investigou-se o quarteirão de casa em casa no sentido horário, até identificar-se uma mulher elegível. Uma vez encontrada, as duas próximas casas foram excluídas e a terceira seria incluída. Se houvesse mais do que uma mulher elegível por domicílio, aquela que fizesse aniversário na data mais próxima da data de aniversário do entrevistador foi a selecionada. Se a potencial participante não se encontrasse no domicílio, os entrevistadores retornavam à residência para entrevistá-la. No caso de um edifício de apartamentos ter sido sorteado, foi realizada apenas uma entrevista por edifício, sorteando-se o andar e o apartamento a ser investigado. Considerou-se perda a negativa da mulher em participar da entrevista ou realizar exame ultra-sonográfico, após três tentativas por parte da equipe entrevistadora.

Realizou-se o cálculo do tamanho da amostra utilizando-se o programa Epi -info a partir de uma população de 16.958 mulheres na faixa etária de 35 a 55 anos. No estudo de prevalência, estimou-se que 20% das mulheres apresentassem sintomas climatéricos aceitando-se um erro de 15%. A este total acrescentou-se 10% devido à ocorrência de potenciais perdas, resultando em uma amostra de 318 mulheres.

Para se testarem as associações propostas, fizeram-se algumas pressuposições, como por exemplo, considerou-se uma prevalência de textura miometrial heterogênea ao exame ultra-sonográfico em mulheres com distúrbio menstrual de 65%, sendo a razão entre não expostos:expostos 1,3:1, o que permitiu determinar uma razão de prevalência 1,9, tendo

poder de 85%, com um intervalo de confiança de 95%. O tamanho da amostra calculado foi 110 mulheres.

## 4.4 VARIÁVEIS EM ESTUDO

O principal enfoque deste trabalho foi investigar sintomas climatéricos, distúrbios menstruais e suas relações com níveis hormonais. Outras variáveis foram estudadas para determinar o perfil da amostra de mulheres pré e perimenopáusicas e para analisar associações destas variáveis com os sintomas climatéricos, distúrbios menstruais e medidas ultra-sonográficas da pelve.

O conjunto de variáveis que caracterizou o perfil da amostra foi denominado de informativos clínicos.

As variáveis do estudo foram investigadas através de um questionário padronizado (vide anexo 2), que incluía o nível socioeconômico, hábitos de vida, antecedentes gineco-obstétricos, características do ciclo menstrual, atividade sexual, sintomas climatéricos e psicofisiológicos, uso de hormônios e de medicamentos com ação no sistema nervoso central, distúrbios menstruais e psiquiátricos.

Os sinais e sintomas estudados referem-se ao período de três meses anterior à entrevista.

### 4.4.1 Sintomas climatéricos

Os *sintomas climatéricos* foram classificados em sintomas vasomotores, sintomas de atrofia do epitélio urogenital, sintomas psicofisiológicos, sintomas inespecíficos e atípicos.



Cada *sintoma climatérico* foi definido como estando presente ou não, e foram classificados pela participante como leve, moderado ou intenso.

Entre os *sintomas vasomotores* avaliou-se a presença de *fogachos*, definido pelo enrubescimento de início súbito da pele sobre a cabeça, pescoço e tronco, acompanhados de uma sensação de calor intenso sobre o corpo com duração variável de segundos a alguns minutos, raramente durante uma hora; *sudorese noturna* caracterizada pela presença de umedecimento da região cervical e/ou facial que pode ocorrer na conclusão do fogacho, e ser a única queixa relacionada pela mulher (Speroff, 1994).

Entre as *alterações atróficas do trato genital* analisaram-se queixas de *vagina seca*, ou seja, sensação de ressecamento da mucosa vaginal atrofica (Utian, 1987) e *dispareunia*, dor durante o coito.

Investigaram-se também queixas relacionadas às alterações atróficas do trato urogenital como *disúria*, dor ou dificuldade no ato do esvaziamento vesical (Presti et al, 1996) *infecções urinárias de repetição*, caracterizada por mais do que três episódios de infecção por ano (Oldenhave et al, 1993).

Estudaram-se *sintomas psicofisiológicos* como *insônia*, identificada pela dificuldade em conciliar ou manter o sono, ou de sono não restaurador, ocorrendo três ou mais vezes por semana, no mínimo durante um mês (DSM III R D S.); *irritabilidade*, pela menor tolerância às frustrações triviais do dia-a-dia, *nervosismo*, decorrente de sentimento de apreensão difuso e desagradável acompanhado por uma ou mais sensações físicas e *depressão*, sensação psicopatológica de tristeza (Kaplan, 1990).



Outros *sintomas inespecíficos ou atípicos* como *diminuição da memória*, ou seja, capacidade diminuída de trazer de volta à consciência informações previamente armazenadas no cérebro, (Kaplan,1990), *cansaço*, sensação de enfraquecimento e a perda da sensação de bem estar, tipicamente encontrada em pessoas física e mentalmente saudáveis (Adams,1977), *tontura*, sensação de desequilíbrio e *cefaléia*, dores localizadas na cabeça (Adams,1977), também foram avaliadas.

Analisaram-se os *sintomas climatéricos* individualmente e em conjunto através da variável denominada Índice Climatérico Modificado de Kuppermann e Blatt. O índice compreendeu o somatório de 10 variáveis acima relacionadas classificadas de 0 a 3, conforme a presença e a intensidade dos sintomas, sendo 0 para ausente, 1 para leve, 2 para moderado e 3 para intenso. A estas variáveis foram conferidos valores ponderados, os quais foram: fogachos (4), sudorese noturna (4), vagina seca (3), insônia (2), diminuição da memória (2), nervosismo (2), depressão (1), tontura (1), cansaço (1), e cefaléia (1).

#### 4.4.2 Distúrbios menstruais

O ciclo menstrual foi classificado como *regular* quando obedecia a um padrão de frequência menstrual com variação de até cinco dias e com duração e intensidade de fluxo menstrual de sete dias com perda total de volume sangüíneo não maior que 80 ml (Halberg et al,1996), ou seja, em torno de cinco absorventes por dia nos três primeiros dias e em torno de três absorventes nos demais dias. *Ciclo irregular* foi definido quando não obedecia a este padrão. A presença de distúrbios menstruais baseou-se na informação da mulher sobre ciclos menstruais irregulares que apresentassem alterações na frequência e/ou na intensidade do fluxo menstrual, sendo classificados como: *polimenorréia*, fluxo menstrual em intervalos menores de 21 dias; *oligomenorréia*, menstruações em intervalos maiores que 35 dias;

*menorragia*, aumento do fluxo menstrual em quantidade e/ou duração em intervalos regulares, *metrorragia*, fluxo e duração excessivos em intervalos irregulares, *amenorréia*, ausência de menstruação por três e não mais de 12 meses, e, *manchas*, sangramento em pequenas quantidades durante o ciclo menstrual (uso de um forro ou menos por episódio), (Speroff, 1994).

#### 4.4.3 Dosagens hormonais

Cento e quarenta mulheres coletaram amostras de sangue para análise dos hormônios *17-beta-estradiol*, *LH*, *FSH*, *SHBG* e *TSH*. Estas amostras foram coletadas no mesmo dia do exame ultra-sonográfico, no período da tarde (16h às 18h) e anotava-se o dia do ciclo em que as mulheres estavam. O agendamento dos exames foi realizado de acordo com o dia da entrevista, na mesma semana ou na semana seguinte, para diminuir a possibilidade de perdas. Por esta razão, os exames foram realizados em diversas fases do ciclo, e não apenas na fase folicular. Coletavam-se 10 ml de sangue em veia periférica, o qual era centrifugado para posterior congelamento do soro sobrenadante.

O *17-beta-estradiol* (E2) foi medido através do kit Coat-A-Coat, Diagnostic Products Corporation, fase sólida, radioimunoensaio, com sensibilidade de 20,0 pg/mL. Em relação à precisão, os coeficientes de variação (cv) intra-ensaio (intra) e entre-ensaio (entre) estão descritos na tabela 4.1. Os valores normais para o *17-beta-estradiol* estão descritos na tabela 4.2.

O *hormônio luteinizante*(LH) foi medido através do kit Maiacclone da Biodata (ensaio imunorradiométrico, fase sólida magnética), com duplicatas, com sensibilidade 0,15 mUI/ml. Os valores dos cv intra e entre-ensaio estão descritos na tabela. Os valores normais para mulheres estão representados na tabela 4.2.

O *hormônio folículo-estimulante (FSH)* foi medido através do kit Maiacclone da Biodata (ensaio imunorradiométrico, fase sólida), com duplicatas, com sensibilidade 0,25 mIU/ml. Os valores dos cv intra e entre-ensaio estão descritos na tabela 4.1. Os valores normais para mulheres estão descritos na tabela 4.2.

A *proteína ligadora dos hormônios sexuais (SHBG)* foi medida através do kit Immulite DPC, ensaio de fase sólida, por enzima quimiluminescente imunométrica. A sensibilidade do Kit segundo o fabricante é de 0,2 nmol/L. Os valores normais para mulheres não grávidas estão descritos na tabela 4.3.

O *hormônio estimulante da tireóide (TSH)* foi aferido através do kit Immulite terceira geração DPC, ensaio de fase sólida, por enzima quimiluminescente imunométrica. A sensibilidade do kit é 0,002  $\mu$ UI/ml. Em relação ao padrão de precisão, para a dose de 3,6 uUI/ml o coeficiente de variação (cv) intra-ensaio foi de 3,3%, e, para a dose de 4,15 o coeficiente de variação entre-ensaio foi de 9%. Os valores normais para o *TSH* estão descritos na tabela 4.3.

Tabela 4.1

*Padrão de precisão das dosagens de E2, LH, e FSH*

Padrão de	E2 (pg/ml)		LH	FSH
precisão			(mUI/ml)	(mUI/ml)
CV intra				
dose baixa	41,0	12%	2,1	1,5
			14%	12,5%
dose média	104,0	6%	24,3	12,3
			7%	7,8%
dose alta	310,0	7,9%	50,8	33,5
			9%	5,3%
CV intra				
dose baixa	43,0		2,0	1,8
		19,8%	8%	16,1
dose média	110,0		22,5	13,0
		7,9%	10%	10,6
dose alta	301,0	10,1	52,2	32,1
			12%	6,0

Diagnostic Products Corporation, Biodata



Tabela 4.2

*Valores normais dos hormônios E2, LH, e FSH.*

Fases do ciclo menstrual	E2 (pg/ml)	LH (mUI/mL)	FSH (mUI/mL)
Fase folicular	20 - 250	1,8 - 13,4	3 - 12
Pico ovulatório	120 - 375	15,6 - 78,9	8 - 22
fase lútea	20 - 260	0,7 - 19,4	2 - 12
pós-menopausa	ND - 14	10,8 - 61,4	35 - 151

Diagnostic Products Corporation, Biodata

Tabela 4.3

*Valores normais dos hormônios SHBG e TSH*

Classificação	SHBG (nmol/L)	TSH (μUI/mL)
Mulheres não grávidas	18- 114	
Eutireoide		0,4 - 4,0
Hipertireoidismo		< 0,01
Hipotireoidismo		7,1

Diagnostic Products Corporation

#### 4.4.4 Exame ultra-sonográfico

A ultra-sonografia pélvica foi realizada em uma amostra aleatória da população estudada, preferencialmente por via transvaginal e, se não fosse possível, por via abdominal. Durante o exame foram avaliados: o *volume uterino* através das medidas de seus diâmetros (longitudinal, antero-posterior e látero-lateral), e cálculo do volume segundo a fórmula volume

= L x AP x LL x 0,52 (Bailão, 1991), a *textura miometrial*, classificando-se como homogênea ou heterogênea e, o *endométrio*, avaliando - se sua *espessura*; os *ovários*, com a medida de seus *diâmetros* e *volumes* (conforme acima descrito), identificando-se *formações císticas ou sólidas* diversas. Consideraram-se para registro as imagens císticas e/ou sólidas, conceituando-se como cisto as de 2,5cm ou mais no maior diâmetro, visualizadas em ovários aumentados (Filly, 1994).

As medidas ovarianas, uterinas e endometriais consideradas normais estão representadas na tabela 4.4. e 4.5 (Bailão 1991).

Este exame foi realizado com um aparelho da marca Tosbe - Toshiba, com um transdutor vaginal 5,0 MHz nas ultra-sonografias transvaginais ou com transdutor linear 3,5 MHz nas ultra-sonografias por via abdominal, nas dependências do Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo.

Foram determinadas a data da última menstruação (DUM), ou seja, o primeiro dia da última menstruação anteriormente ao exame, para melhor análise dos resultados hormonais e ultra-sonográficos segundo a época do ciclo menstrual.

Identificaram-se as fases do ciclo menstrual como *folicular* sendo do 1<sup>o</sup> ao 10<sup>o</sup> dia do ciclo, *peri-ovulatória* do 11<sup>o</sup> ao 17<sup>o</sup> dia e *lútea* do 18<sup>o</sup> dia em diante.

Tabela 4.4

*Medidas ultra-sonográficas do útero e ovários: valores normais*

Classificação	Útero (cm3)	Ovários (cm3)
Paridade 0	25 a 90	3 a 9
Paridade I e II	até 140	3 a 9
Paridade III	até 160	3 a 9
Paridade IV	até 180	3 a 9
Menopausa	20 a 70	1 a 5

(Bailão, 1991)

Tabela 4.5

*Medida a espessura endometrial: valores normais*

Fases	Espessura (mm)
Menstrual	1 a 5
Proliferativa precoce	4 a 7
Proliferativa tardia	6 a 13
Peri-ovulatória	7 a 15
Lútea precoce	8 a 17
Lútea tardia	7 a 14
Pós-menopausa	até 4

(Bailão, 1991)

#### 4.4.5 Informativos clínicos

Entre os informativos clínicos investigaram-se características demográficas, socioeconômicas, reprodutivas e comportamentais; passado mórbido, uso de medicamentos com efeito no sistema nervoso central e distúrbios psiquiátricos.

Entre as características demográficas e socioeconômicas investigaram-se:

*Idade:* idade em anos no dia da entrevista;

*Cor da pele:* foi classificada conforme a opinião do entrevistador como branca, parda e preta;

*Nível socioeconômico:* utilizou-se a classificação da Associação Brasileira dos Institutos de Pesquisa do Mercado (Abipeme) (anexo 3), que identifica classes A, B, C, D e E. Esta classificação baseia-se em dez variáveis selecionadas: nível de educação do chefe-de-família, número de carros no lar, posse de máquina de lavar roupa e de vídeo-cassete, número de televisão a cores, número de banheiros, posse de aspirador de pó, posse de refrigerador, empregada doméstica mensalista, número de aparelhos de rádio. Este critério de classificação sócio-econômica foi testado por Mendes de Almeida e Wickerhauser,(1991), obtendo um coeficiente de correlação com renda familiar de 0,71, e com Status (por definição, componente principal que explica a maior parte da variância conjunta de renda, nível profissional e nível educacional), 0,96 ( Mendes de Almeida e Wickerhauser, 1991).

*Escolaridade:* as mulheres foram classificadas como analfabetas, completado a 5ª série, concluído 1º, 2º grau , ou um curso universitário;

*Atividade profissional:* as mulheres foram classificadas conforme trabalhassem ou não, pelo tipo de profissão que exerciam e conforme o vínculo de trabalho em *proprietárias, funcionárias, profissionais liberais* ou *inativas*;

Entre as características reprodutivas estudaram-se:



*Idade da menarca*: idade em que ocorreu a primeira menstruação da mulher;

*História obstétrica*: número de gestações de partos vaginais ou cesáreos e de abortos.

*Anticoncepção*: emprego de método contraceptivo nos últimos três meses.

*Taxa de fecundidade*: número médio de filhos por mulher (Rocha, 1996)

*Atividade sexual*: *vida sexual ativa* foi definida por uma ou mais relações sexuais nos últimos três meses; *inativa* se não houve pelo menos uma relação sexual. Também avaliou-se a qualidade das relações sexuais a partir da informação das participantes sobre se consideravam as *relações sexuais prazerosas ou não*;

*Cirurgias pélvicas e ginecológicas*: questionou-se sobre a realização e o tipo de cirurgias pélvicas a que as mulheres tinham se submetido previamente;

*Hormonioterapia*: perguntou-se sobre o uso de medicação hormonal relacionada aos *esteróides sexuais*, tipo, dose e tempo de uso. Sempre que possível confirmaram-se as informações verbais com as caixas dos medicamentos disponíveis no domicílio.

Entre as características relacionadas ao comportamento, estudaram-se:

*Tabagismo*: considerou-se como *tabagista* a mulher que fumasse mais do que cinco cigarros ao dia, há trinta dias ou mais (Hijjar e Costa e Silva, 1991);

*Atividade física* : investigou-se a prática de atividades físicas definindo-se as mulheres como: *sedentárias*, aquelas com atividade física esporádica; *praticante* as que praticam alguma atividade física pelo menos três vezes por semana por mais de trinta minutos e as *atletas* com atividade física seis vezes por semana. Trabalhos domésticos não foram considerados como atividade física.

Entre as características mórbidas, investigaram-se:

*Passado mórbido:* diagnósticos prévios de diabetes, hipertensão e dislipidemias;

*Pressão arterial:* a pressão arterial foi medida com esfigmomanômetro em um dos membros superiores, com as mulheres na posição sentada após um período de repouso de no mínimo cinco minutos, no domicílio por ocasião da visita domiciliar, em apenas uma ocasião. O braço ficou apoiado em uma superfície dura com a palma da mão virada para cima. Na aferição da pressão arterial, o mostrador permaneceu preso ao manguito.

A *pressão arterial sistólica* foi considerada o primeiro som audível seguido de outro som similar, após a inflação do manguito até o desaparecimento dos sons de Korotkoff.

A *pressão arterial diastólica* foi definida no último batimento audível antes do desaparecimento dos sons. Se os batimentos persistiram até zero, o som que iniciou o abaixamento foi a *pressão diastólica*.

*Peso e altura:* aferiram-se estas medidas nas mulheres que foram submetidas às dosagens hormonais e exame ecográfico. As aferições foram realizadas nos indivíduos descalços e sem roupas pesadas. O peso foi medido com balança da marca Filizola com sensibilidade de cem gramas. A altura, através de estadiômetro acoplado à balança, em cm. Calculou-se o Índice de Massa Corporal (IMC) através da equação  $\text{Peso/Altura}^2$  e, considerou-se *excesso de peso* ou *sobre-peso*  $\text{IMC} > 25 \text{ kg/m}^2$  e, *obesidade*  $> 30 \text{ kg/m}^2$  (Abraham, 1983).

Entre as características relacionadas ao consumo de medicamentos que atuam no sistema nervoso central e distúrbios psiquiátricos, estudaram-se:

*Medicamentos que atuem no SNC:* investigou-se sobre o uso de drogas *anti-depressivas, ansiolíticos e indutores do sono*;

*Distúrbios psiquiátricos não psicóticos:* utilizou-se o Questionário SRQ (Self-Report Questionnaire) constituído por vinte questões com respostas sim e não sobre *sintomas de tristeza, de nervosismo e de dores no estômago, cefaléia, prazer nas atividades diárias, frequência de choro e de tomadas de decisões, tremores nas mãos, ato de assustar-se com*

*facilidade, padrão do apetite, qualidade do sono, frequência de embaralhamento de idéias, sentimento de serventia* (anexo 4). O questionário SRQ, originalmente, foi constituído por 24 questões divididas em dois grupos, sendo as primeiras vinte designadas para a detecção de distúrbios não-psicóticos e as outras quatro para rastrear doenças psicóticas em clínicas de atendimento primário. No Brasil, foi previamente utilizado por Busnello et al,(1983), e validado num estudo comparativo ao CIS (Clinical Interview Schedule,Goldberg e Blackwell,1974), realizado em São Paulo, por Williams e Mari,(1986). O ponto de corte para caracterizar risco de distúrbio psiquiátrico não psicótico (distúrbios psico-emocionais), em mulheres, foi entre sete e oito com sensibilidade de 86%, especificidade de 77%, e, valor preditivo positivo de 83%. No presente estudo definiu-se que um escore  $\geq 8$  indica risco para a presença de morbidade psiquiátrica.

## 4.5 EQUIPE DE TRABALHO

A equipe de trabalho foi a mesma durante todo o estudo. Constou de quatro acadêmicos de Medicina da Universidade de Passo Fundo e da autora. O grupo de acadêmicos foi treinado para a realização das entrevistas, seleção das participantes, coleta e congelamento das amostras de sangue, para o preenchimento dos protocolos e digitação dos dados. As entrevistas foram realizadas nos domicílios nos fins-de-semana, para poder-se encontrar as mulheres sorteadas em casa. O trabalho de campo foi realizado por toda a equipe. As reuniões de grupo eram semanais, nas quais resolviam-se eventuais problemas e traçavam-se metas para a próxima semana de trabalho.

Os exames ultra-sonográficos foram realizados pela autora e um acadêmico participava, registrando as variáveis estudadas no protocolo.



## 4.6 IMPLEMENTAÇÃO DO ESTUDO

Após o treinamento da equipe, realizou-se um estudo piloto que se iniciou em julho de 1995, em 14 setores censitários, com o sorteio de 56 mulheres pré-menopáusicas com idade entre 35 e 55 anos. Desta amostra foram excluídas duas mulheres submetidas à pan-histerectomia.

No estudo piloto, as mulheres foram submetidas ao exame ultra-sonográfico pela autora e, a seguir, por outro ultra-sonografista para um controle da variação inter-observador, tanto em relação às medidas como na avaliação da textura miometrial. Em relação à textura miometrial, houve concordância na classificação em 83% dos casos e, quanto aos volumes uterinos e ovarianos houve uma diferença entre 5 e 10%. A partir do estudo piloto, o exame ultra-sonográfico foi realizado apenas pela autora.

Em janeiro de 1996, iniciaram-se as entrevistas com as demais mulheres participantes do estudo, finalizando-se em fevereiro de 1997.

## 4.7 PLANEJAMENTO E ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis quantitativas contínuas e discretas foram testadas quanto à sua distribuição em relação à curva normal através de histogramas. As variáveis *idade*, *menarca*, *Índice climatérico modificado*, *Índice de massa corporal*, *SRQ*, *volumes uterino*, *ovarianos direito e esquerdo*, *TSH*, *SHBG* tiveram uma distribuição normal.

Criou-se a variável categórica *ICM* inferior, baseando-se no percentil 75, sendo categorizada em inferior ao percentil 75 e *ICM* igual ou superior ao percentil 75 para



possibilitar sua avaliação como variável dicotômica dependente em modelo de regressão logística.

As variáveis *espessura endometrial*, LH, FSH *estradiol* tiveram uma distribuição diferente da normal, e, para estas foram usados testes não paramétricos para amostras independentes, análise de variância de Kruskal-Wallis H. e o teste de comparação múltipla de Dunn. O teste de correlação de Spearman foi empregado na análise de variáveis com distribuição diferente da normal.

Os resultados dos níveis de *estradiol*, *gonadotrofinas* e *espessura endometrial* foram apresentados sob forma mediana (Md) e amplitude (a).

Para as variáveis com distribuição normal utilizaram-se o teste t de Student para dois grupos e a análise de variância com comparação múltipla pelo teste de Student-Newman-Keuls. Os resultados foram apresentados como média e desvio-padrão. Também foi utilizado o teste de correlação de Pearson para avaliação de associação entre variáveis com distribuição normal.

Utilizou-se regressão múltipla sempre que se desejou conhecer a relação de uma variável dependente com distribuição normal em relação a outras variáveis independentes.

Para as variáveis qualitativas, aplicou-se o teste de qui-quadrado e regressão logística para determinar uma relação de dependência de uma variável dicotômica em relação a outras.

Os dados foram armazenados em um banco de dados Excel e analisados no programa Statistical Package for Social Science (SPSS), versão 6.0 para Windows 95.

Sendo os sintomas climatéricos e os distúrbios menstruais os principais enfoques desta tese, decidiu-se analisar a amostra de mulheres pré e perimenopáusicas conforme o

"status clínico-hormonal". Criaram-se as categorias *uso de anticoncepcionais orais (ACO)*, *uso de terapia de reposição hormonal (TRH)*, (considerou-se o uso de estrogênios, progestogênios ou associações), de *histerectomias (Histerec)* prévias, (devido às alterações vasculares que poderiam interferir na secreção hormonal) e mulheres que não se enquadrassem em nenhuma destas classificações (denominado grupo *Neutro*). Esta classificação, conforme o "status clínico-hormonal", tornou-se necessária uma vez que os grupos potencialmente são diferentes em relação aos desfechos clínicos estudados. Por esta razão, parte da análise dos resultados está apresentada com resultados para cada um destes subgrupos, denominados como *Neutro, ACO, TRH e Histerectomizadas*.

Julgou-se fundamental ter um outro grupo de comparação constituído de mulheres entre vinte a 34 anos para avaliar a presença ou não dos sintomas climatéricos, e, principalmente, para servir de referência para a análise do Índice Climatérico Modificado de Kupperman e Blatt. Selecionou-se uma amostra aleatória de cinquenta mulheres, nos 154 setores censitários nos moldes da amostra de mulheres pré-menopáusicas, descritos no capítulo de Material e Métodos. Aplicou-se o mesmo questionário padronizado utilizado para investigar o grupo de mulheres entre 35 e 55 anos. Este grupo mais jovem foi denominado *grupo Jovem*.

Em virtude das coletas hormonais terem ocorrido em diferentes fases do ciclo, considerou-se para análise fase proliferativa o período entre o 1º e 10º dia do ciclo menstrual, fase peri-ovulatória do 11º ao 17º dia e lútea a partir do 18º dia do ciclo menstrual.

Um estudo como este, que se propõe a investigar uma série de associações, trabalha com um grande número de variáveis, tornando-se difícil determinar o efeito independente de algumas exposições. Assim, optou-se por realizar o ajuste para os fatores identificados como potenciais confundidores das associações testadas.

Calcularam-se razões de produtos cruzados (OR) brutas e ajustadas para os fatores de confusão, com seus respectivos intervalos de confiança. Testou-se a significância das associações através de *likelihood ratio test*. Consideraram-se como estatisticamente significativas as razões de produtos cruzados cujo valor p fosse igual ou menor do que 0,05 (bicaudal) e o intervalo de confiança não incluísse a unidade. Consideraram-se como representando risco, as razões de produtos cruzados superiores a 1, e como representando proteção, as menores do que 1.

Uma vez que este é um estudo transversal que usa a razão de prevalência como medida de efeito e a regressão logística, usada na análise multivariada, oferece resultados em razões de produtos cruzados, optou-se por manter os resultados sob a forma de razões de produtos cruzados. Se houver interesse, é possível transformar as razões de produtos cruzados em razões de prevalência, usando-se a fórmula:  $RPC/1+P$  ( $RPC-1$ ), onde  $RPC$  =razão de produtos cruzados,  $P$ =prevalência do desfecho no grupo de referência.

#### 4.8. CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este estudo foi planejado considerando-se as Orientações Éticas Internacionais para Pesquisa Biomédica Envolvendo Pessoas Humanas, definidas pelo Conselho para Organizações Internacionais de Ciências Médicas em colaboração com a Organização Mundial da Saúde,(...), adotadas da Declaração de Helsinki, 1964:

“...é a missão do médico salvaguardar a saúde do povo; seu conhecimento e consciência são dedicados à realização desta missão;”



...o propósito da pesquisa biomédica, envolvendo pessoas humanas deve ser para o avanço no diagnóstico, procedimentos profiláticos e terapêuticos e na compreensão da etiologia e patogênese da doença.”

“...no campo da pesquisa biomédica, uma distinção fundamental deve ser reconhecida entre pesquisa médica em que o objetivo é essencialmente diagnóstico ou terapêutico para o paciente, e, naquela em que o objetivo essencial é puramente científico, sem implicação direta diagnóstica ou terapêutica ao sujeito da pesquisa.”

O desenho desta tese foi para a realização de diagnósticos. Utilizou-se um questionário, exame físico, coleta de sangue e exame radiológico.

De acordo com as Normas de Pesquisa em Saúde, 1988, o questionário utilizado no trabalho é considerado pesquisa sem risco, dispensando-se a obtenção do Consentimento Pós-Informação. O exame físico e a coleta de sangue são considerados pesquisa de risco mínimo e, o exame ultra-sonográfico pesquisa com risco maior que mínimo. A Comissão de Ética do Hospital São Vicente de Paulo Passo Fundo, analisou o projeto e autorizou ambos os procedimentos com o Consentimento Pós-Informado oral.

Embora o objetivo maior nesta pesquisa fosse o diagnóstico, algumas mulheres participantes foram encaminhadas a serviços especializados após o questionário realizado, inclusive a procedimentos cirúrgicos conforme o resultado do exame ultra-sonográfico. Esta postura adotada no decorrer do estudo vem de acordo com a Declaração de Helsinki (International Ethical Guidelines, 1993): “o médico pode combinar pesquisa com cuidados profissionais.... o objetivo sendo a aquisição de novos conhecimentos médicos.....*a dimensão da pesquisa médica somente é justificada pelo potencial valor diagnóstico ou terapêutico para o paciente*”.



## **5 RESULTADOS**

### **5.1 DESCRIÇÃO DA AMOSTRA ESTUDADA**

No período de julho de 1995 a fevereiro de 1997, foram selecionadas aleatoriamente 302 mulheres residentes na zona urbana de Passo Fundo, conforme descrito no item 4.3 de Material e Métodos. Destas, 298 mulheres foram entrevistadas, 142 coletaram amostras sangüíneas, mediram o peso corporal e a altura e 138 realizaram o exame ultra-sonográfico pélvico, sendo 137 pela técnica endovaginal e uma por transabdominal. Quatro mulheres recusaram-se em participar, representando 1,3% de perdas.

A amostra de mulheres jovens selecionadas aleatoriamente (Material e Métodos item 4.7) resultou em uma sub-amostra de 45 participantes utilizadas como referência para o estudo dos sintomas climatéricos entre mulheres de vinte a 34 anos.

Os resultados serão apresentados, sempre que a autora julgar necessário, de acordo com os sub-grupos classificados, conforme o status clínico-hormonal como Neutro (n=201), as que fossem isentas de uso de hormônios e não hysterectomizadas, ACO (n=57) as em uso de

anticoncepcionais orais, TRH (n= 23) as em uso de hormonioterapia de reposição e Histerec (n=17) as submetidas à histerectomia.

## 5.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS DAS MULHERES CLIMATÉRICAS

### 5.2.1 Características demográficas

Comparando-se a amostra estudada com a população feminina entre 35 e 55 anos, da cidade de Passo Fundo, identifica-se, na tabela 5.1, que uma menor proporção de mulheres entre cinquenta e 55 anos foi incluída no estudo. Possivelmente, devido a maior prevalência de mulheres desta faixa etária na pós-menopausa.

Tabela 5.1

*Distribuição etária da população feminina de Passo Fundo*

*(censo do IBGE, 1991) e na amostra estudada.*

Idade (anos)	População		Amostra	
	N	%	N	%
35 –39	5803	34,2	111	36,7
40 –44	4511	26,6	89	29,4
45 –49	3584	21,1	72	23,8
50 –55	3060	18,0	30	9,9
Total	16958		302	

A média de idade das mulheres foi  $42,2 \pm 5,0$  anos sendo a moda 38,0 anos e a mediana 42,0 anos. Em relação à cor da pele, 85% das mulheres eram brancas, 10,7% mistas e 3,8% pretas. A maioria das mulheres eram casadas (71,4%).

Destaca-se, na tabela 5.2, que a média de idade para o grupo ACO foi menor do que nos demais grupos e a média do grupo TRH e Histerec foi maior do que no grupo Neutro.

Tabela 5.2

*Dados clínicos entre os grupos da amostra estudada*

Grupo	Idade ( $X \pm DP$ )	Menarca ( $X \pm DP$ )	Número gestações (moda)	PA (mmHg) (média)	Índice de massa corporal(Kg/m <sup>2</sup> ) ( $X \pm DP$ )
Neutro (n=201)	$41,9 \pm 4,6$	$13,0 \pm 1,6$	3	134/87	$27,2 \pm 4,8$
ACO (n=57)	$39,3 \pm 4,1^{**}$	$13,3 \pm 1,6$	2	136/91	$26,8 \pm 3,7$
TRH (n=23)	$47,8 \pm 3,9^*$	$13,0 \pm 1,7$	3	138/92	$27,3 \pm 4,4$
Histerec (n=17)	$46,7 \pm 5,2^*$	$14,4 \pm 2,1^{**}$	2	129/89	$25,9 \pm 7,2$
Total (n=298)	$42,2 \pm 5,0$	$13,2 \pm 1,6$	2	134/89	$27,1 \pm 4,7$

Neutro: sem ACO, sem TRH não hysterectomizadas; ACO: em uso de anticoncepcionais orais; TRH: em uso de hormonioterapia de reposição; Histerec: mulheres hysterectomizadas.

\* $p < 0,05$  em relação aos grupos Neutro e ACO

\*\*  $p < 0,05$  em relação aos demais grupos

## 5.2.2 Características socioeconômicas

Considerando-se a classe social pelos critérios da Abipeme, 3,4% das mulheres pertenciam à classe A; 19,9% à B; 41% à C, 25,7% à D, e 10,0% à classe E. Destaca-se, na

figura 5.1 a semelhança da amostra com a população passo-fundense quanto à distribuição de classes.

Em relação à escolaridade, 71,5% das mulheres completaram a 5ª série, 10,1% terminaram o primeiro grau, 4,0% concluíram o segundo grau, e 10,7% concluíram o curso universitário. A prevalência de mulheres analfabetas foi de 3,7%.

Considerando-se a ocupação e o tipo de vínculo de trabalho, 47% das mulheres eram inativas, 35% assalariadas, 16% autônomas e 2% proprietárias.

### 5.2.3 Condições de saúde, hábitos de vida e doenças sistêmicas

Oitenta e seis por cento da amostra estudada era constituída por mulheres sedentárias e 14% praticavam algum tipo de atividade física. Vinte e nove por cento eram tabagistas.

Aproximadamente 18% informaram ser hipertensas, 6,4 % ter alterações no metabolismo dos lipídios e 2,4% eram diabéticas.

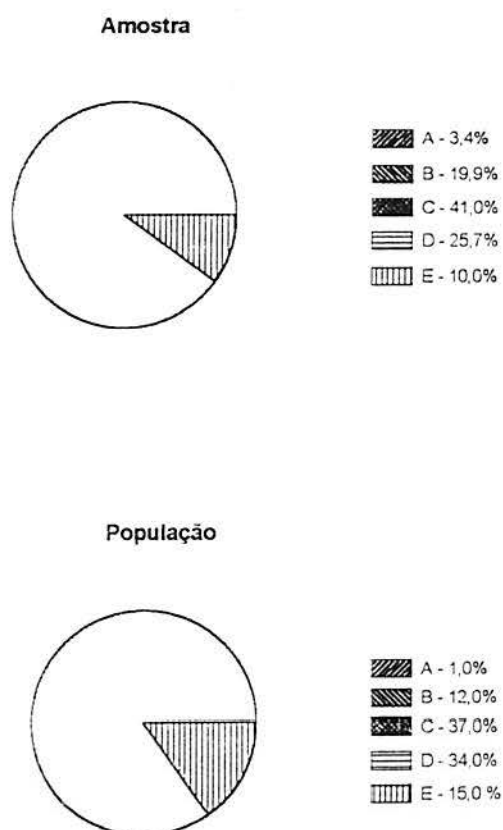
A média do índice de massa corporal para toda a amostra foi  $27,1 \pm 4,7$  Kg/m<sup>2</sup>; 38,7% das mulheres apresentavam sobrepeso e 25,4% eram obesas. Como pode ser visto, na tabela 5.2, não houve diferença estatisticamente significativa do IMC entre os subgrupos estudados.

A média da pressão arterial foi 134/88 mmHg, sendo que 53,4% apresentavam pressão arterial  $\geq 140/90$  mmHg e para 14,4% das mulheres a pressão arterial foi  $\geq 160/95$  mmHg, caracterizando-as como hipertensas, segundo o critério do Ministério da Saúde



(Normas de pesquisa em saúde, 1988). Não houve diferença estatisticamente significativa na média da pressão arterial nos subgrupos estudados (tabela 5.2).

**Fig 5.1 - Distribuição das classes socioeconômicas na amostra e na população de Passo Fundo**



#### 5.2.4 Antecedentes ginecológicos e obstétricos

A média de idade da menarca para toda a amostra foi de  $13,2 \pm 1,6$  anos. Destaca-se, na tabela 5.2, que para o grupo de mulheres histerectomizadas a menarca foi mais tardia,  $14,4 \pm 2,1$  anos ( $p < 0,05$ ). As mulheres apresentaram uma média de  $2,8 \pm 1,6$  gestações, a moda foi de duas gestações e a taxa de fecundidade foi 1,1. Considerando-se globalmente todas as gestações, 61% evoluíram para parto normal, 25% para parto cesareano e 14% para abortos. Destaca-se que não houve diferenças estatisticamente significativas na moda de gestações, no tipo de parto, na frequência de abortos entre os subgrupos de mulheres histerectomizadas, usuárias ou não de ACO, e em terapia de reposição hormonal.

Considerando-se os métodos anticoncepcionais, os mais frequentemente utilizados foram ligadura tubária (37%), pílula anticoncepcional (19,6%) e 31% não utilizavam método contraceptivo (fig 5.2).

Destaca-se que 5,6% das mulheres eram histerectomizadas. Entre as participantes não histerectomizadas, 61% apresentavam ciclos menstruais regulares, 26% irregulares. Na tabela 5.3 estão descritas as cirurgias ginecológicas realizadas, salientando-se que a histerectomia total ou parcial foi a mais frequente (17 casos) seguida de ooforectomia unilateral (15 casos).

**Fig 5.2 - Métodos anticoncepcionais utilizados pelas mulheres climatéricas do estudo**

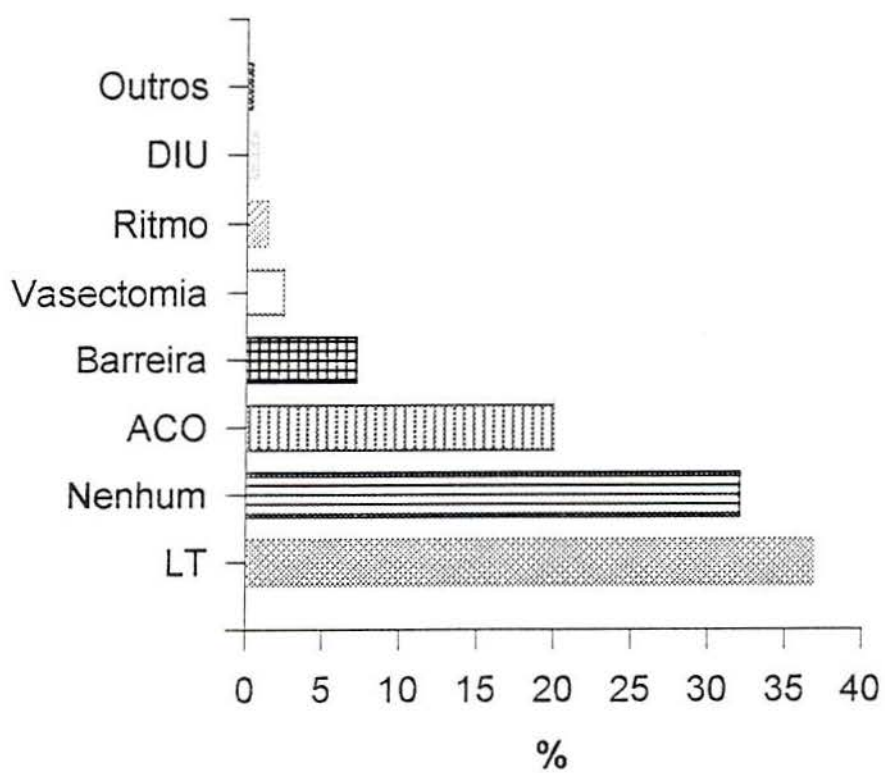




Tabela 5.3

*Frequência e tipo de cirurgias ginecológicas*

TIPO	N	%
Nenhuma	261	88,4
Histerectomia parcial	5	1,7
Histerectomia total	7	2,0
Ooforectomia unilateral	10	3,3
Histerectomia parcial e ooforectomia unilateral	1	0,3
Histerectomia total e ooforectomia unilateral	4	1,3
Outras	9	3,0
Total *	297	100,0

N=297 porque uma mulher não soube informar o tipo de cirurgia realizada

Examinando-se o comportamento sexual, 81,2 % das mulheres referiram ter vida sexual ativa e, destas, 77,4% consideraram suas relações sexuais prazerosas. Investigando-se a associação entre idade e padrão de atividade sexual, identificou-se uma tendência das mulheres com 45 anos ou mais referirem menos prazer nas suas relações sexuais comparativamente às mulheres entre 35 e 39 e 40 e 44 anos (  $\chi^2=6,98$ , GL=3,  $p=0,07$ ). Na tabela 5.4, observa-se que o uso de hormônios de reposição, de anticoncepcionais orais e a realização de histerectomias prévias não se associaram significativamente com o padrão de atividade sexual.

Tabela 5.4

*Atividade sexual conforme os grupos estudados*

Subgrupos	Sem atividade	Sem prazer	Com prazer	Total
Neutro	39	35	127	201
ACO	4	13	40	57
TRH	7	3	13	23
Histerec	4	4	9	17
Total	54	55	189	298
<hr/>				
$\chi^2$ (entre as com e sem atividade sexual)=8,44		GL = 6	p= 0,21	
$\chi^2$ (entre as com atividade sexual )= 0,8		GL = 3	p= 0,84	

### 5.2.5. Administração de hormônios e consumo de drogas psico-ativas

Excetuando-se as participantes usuárias de pílula como método anticoncepcional, 25 mulheres utilizavam tratamento de reposição hormonal. Destas, 23 fazem parte do grupo TRH e duas são mulheres histerectomizadas em terapia de reposição hormonal. Considerando-se estas 25 mulheres, 5,8% faziam uso de associações de estrogênios e progestogênios, 2,9% usavam progestogênios isoladamente, e 0,5% estrogênios exclusivamente, e para 1,2% delas não se pôde determinar o tipo de hormônio.

Investigando-se o consumo de outros medicamentos, identificou-se que 8,2% das mulheres faziam uso de medicação com ação no sistema nervoso central, sendo mais freqüentemente mencionados: ansiolíticos (2,4%), indutores do sono (2,0%), antidepressivos (1,3%), e associações medicamentosas (2,5%).

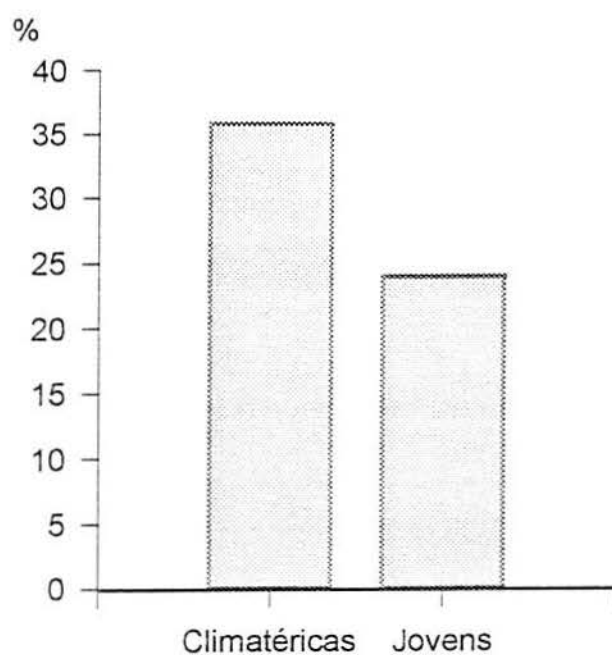
### 5.2.6 Morbidade psiquiátrica: distúrbios psiquiátricos menores

Ao investigarem-se distúrbios psiquiátricos menores, através do *Self Report Questionnaire*, identificou-se que 35,8% das mulheres climatéricas obtiveram escore maior ou igual a oito e foram consideradas de risco para apresentar distúrbios psiquiátricos não psicóticos.

Comparando-se esta prevalência com a detectada no grupo de mulheres de referência (24%), identifica-se uma tendência a que as mulheres climatéricas apresentem maior prevalência de distúrbios não psicóticos ( $\chi^2=2,6$ ,  $p=0,03$ ), representado na figura 5.3.

Comparando-se a prevalência de escores  $\geq 8$  nos subgrupos de mulheres climatéricas, não se detectaram diferenças estatisticamente significativas, sendo 38% para o subgrupo Neutro, 31,6% para ACO, 22,7% para TRH e 41,2% para histerectomizadas ( $\chi^2=2,71$ ,  $p=0,44$ ).

**Fig 5.3 - Self Report Questionnaire - 20 (SRQ - 20): prevalência de mulheres com escores > 8 no grupo climatéricas e jovens**



$\chi^2 = 2,6$  ;  $p=0,103$



### 5.3 SINTOMAS CLIMATÉRICOS

Avaliaram-se os *sintomas climatéricos* através da prevalência de cada sintoma e do índice climatérico modificado de Kupperman e Blatt (ICM) nos subgrupos Neutro, ACO, TRH, Histerectomizadas e, grupo Jovem.

Também foram investigadas as associações destes sintomas com idade, nível sócio-econômico, tabagismo, índice de massa corporal e escores do SRQ-20.

#### *Sintomas vasomotores e de atrofia urogenital*

Entre os sintomas vasomotores *fogacho* foi o mais freqüentemente mencionado (29,5%), seguindo-se *sudorese noturna* (18,8%).

Em relação às queixas associadas à atrofia do epitélio uro-genital, 20,7% das participantes referiram *secura vaginal*, 13,5% *disúria*, 13,0% *dispareunia*, e 11,9% *infecção urinária de repetição*.

A prevalência de *sintomas vasomotores* e de queixas associadas à *atrofia do epitélio uro-genital* foi semelhante nos subgrupos Neutro, ACO, TRH e Histerectomizadas (tabela 5.5).

#### *Sintomas psicofisiológicos*

*Imitabilidade* (64,6%) e *nervosismo* (64,3%) foram os sintomas psicofisiológicos mais freqüentemente mencionados, seguindo-se por *depressão*, (43,8%) e *insônia* (38,7%).

Observa-se na tabela 5.5 que a prevalência de *insônia* foi maior no grupo Neutro comparativamente ao grupo ACO ( $p < 0,05$ ), *imitabilidade* foi mais freqüente no grupo de

mulheres histerectomizadas comparadas com o grupo Neutro e a prevalência de *depressão* foi maior no grupo Neutro do que no grupo de mulheres histerectomizadas.

#### *Sintomas inespecíficos*

Entre os sintomas inespecíficos, descritos na tabela 5.5, *cansaço* foi o mais prevalente (64,1%), seguindo-se de *diminuição da memória* (58,1%), *cefaléia* (57,0%) e *tontura* (43,6%). Não houve diferença estatisticamente significativa de prevalência de sintomas inespecíficos entre os subgrupos estudados.

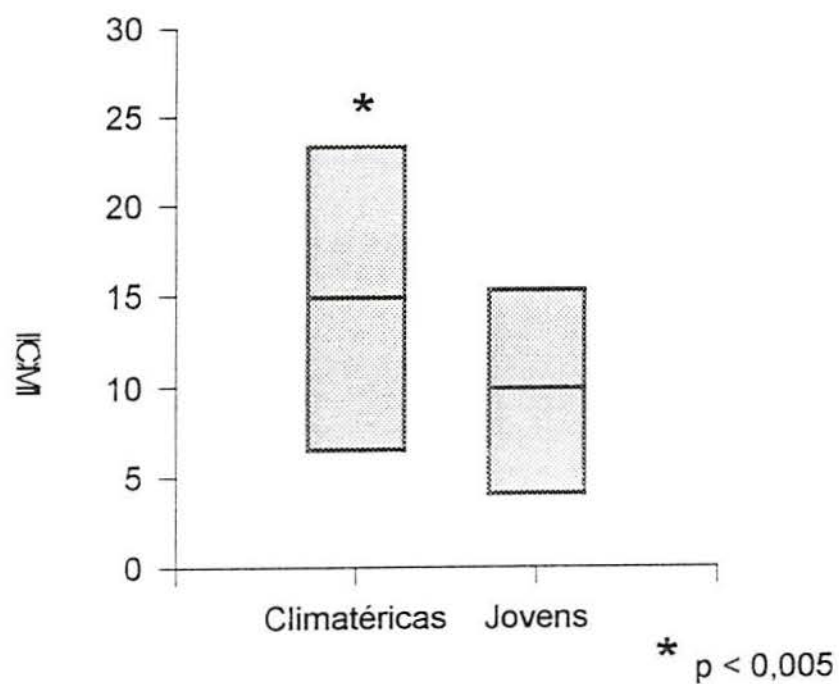
#### *Índice climatérico modificado*

A figura 5.4 apresenta as médias do escore do Índice Climatérico Modificado na amostra de mulheres climatéricas pré e perimenopáusicas e na amostra de mulheres jovens. Destaca-se que, no primeiro, a média foi  $14,9 \pm 11,2$  e, no grupo jovem, foi  $9,6 \pm 7,5$ , diferença esta estatisticamente significativa ( $p < 0,005$ ).

Comparando-se os escores médios de ICM entre os subgrupos Neutro, ACO, TRH e Histerectomizadas (figura 5.5), através da análise de variância, não se identificaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, mas as médias diferiram significativamente daquela do grupo jovem ( $15,3 \pm 11,2$ ;  $13,4 \pm 10,5$ ;  $15,4 \pm 13,0$ ;  $14,2 \pm 11,6$ , respectivamente).

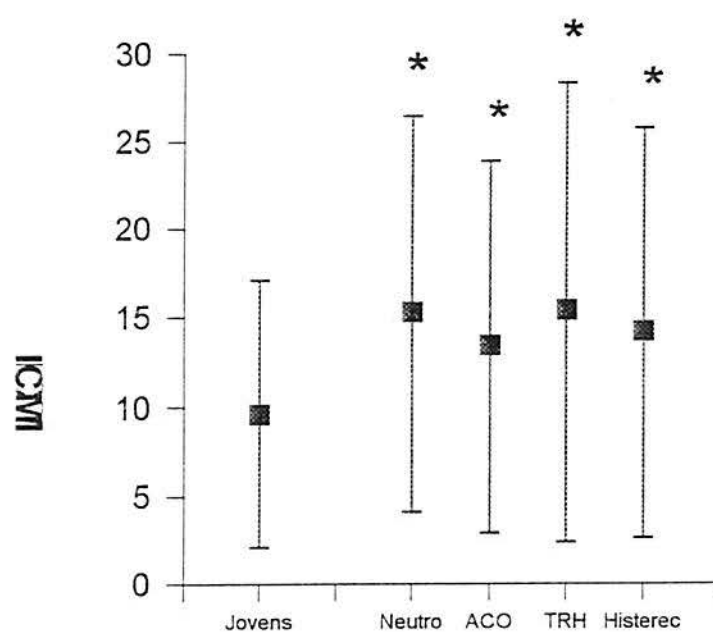


**Fig 5.4- Índice climatérico modificado de Kupperman e Blatt nas mulheres climatéricas e jovens (média+/-DP)**





**Fig 5.5. - Índice climatérico modificado nos grupos:  
Jovem, Neutro, ACO, TRH, Histerectomizadas (média e DP)**



\*  $p < 0,005$ , vs Jovens

Comparando-se cada uma das variáveis que compõe o ICM entre as mulheres climatéricas e jovens através do teste do qui-quadrado, destaca-se maior prevalência dos sintomas vasomotores *sudorese noturna* e *fogachos*, assim como de sintomas inespecíficos *cansaço* e *diminuição da memória* entre as mulheres climatéricas.

Tabela 5.6

*Prevalência de sintomas climatéricos entre mulheres jovens e climatéricas*

Sintomas	Mulheres climatéricas %	Mulheres Jovens %
Fogachos	29,5 *	8,0
Sudorese noturna	18,8**	8,0
Vagina seca	20,7	14,0
Nervosismo	64,3	73,8
Insônia	38,7	37,9
Depressão	43,8	40,7
Cefaléia	57,0	52,0
Tontura	43,6	30,3
Diminuição da memória	58,1***	22,4
Cansaço	64,1****	43,7
<hr/>		
* $\chi^2=10,6$	GL=3	p=0,013
** $\chi^2=7,83$	GL=3	p=0,049
*** $\chi^2=23,09$	GL=3	p=0,00004
**** $\chi^2=10,65$	GL=3	p=0,013

### 5.3.1 Sintomas climatéricos e idade

Na figura 5.6 observa-se uma correlação positiva fraca ( $r=0,12$ ), porém estatisticamente significativa ( $p=0,038$ ), entre ICM e idade nas mulheres climatéricas pré e perimenopáusicas.

A fim de melhor caracterizar a associação entre idade e índice climatérico modificado, identificaram-se dois grupos etários 35-47 anos e  $\geq 48$  anos como discriminatórios. Na figura 5.7 destaca-se que as participantes com 48 anos ou mais apresentavam maior média no ICM (18,3) do que as mais jovens (14,2), sendo esta diferença estatisticamente significativa.

Investigando-se a associação entre idade e a intensidade de cada sintoma climatérico, identifica-se, na figura 5.8, uma correlação positiva estatisticamente significativa com *fogachos*  $r=0,17$  ( $p<0,05$ ) e *diminuição da memória*  $r=0,22$  ( $p<0,0001$ ).

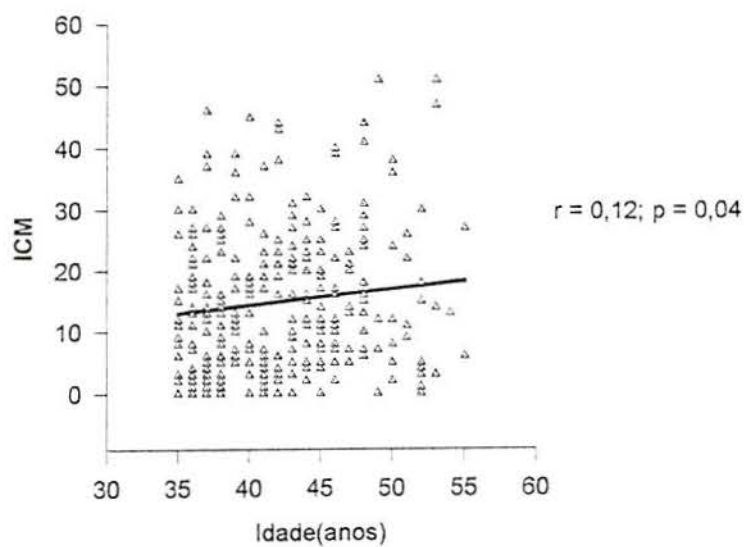
### 5.3.2 Sintomas climatéricos e classe socioeconômica

Investigou-se a associação entre a presença de sintomas climatéricos e classe socioeconômica através do teste qui-quadrado, identificando-se que as mulheres da classe alta referem *fogachos* ( $p=0,000315$ ), *infecção urinária de repetição* ( $p=0,014$ ) mais freqüentemente do que as da classe baixa.

### 5.3.3 Sintomas climatéricos e tabagismo

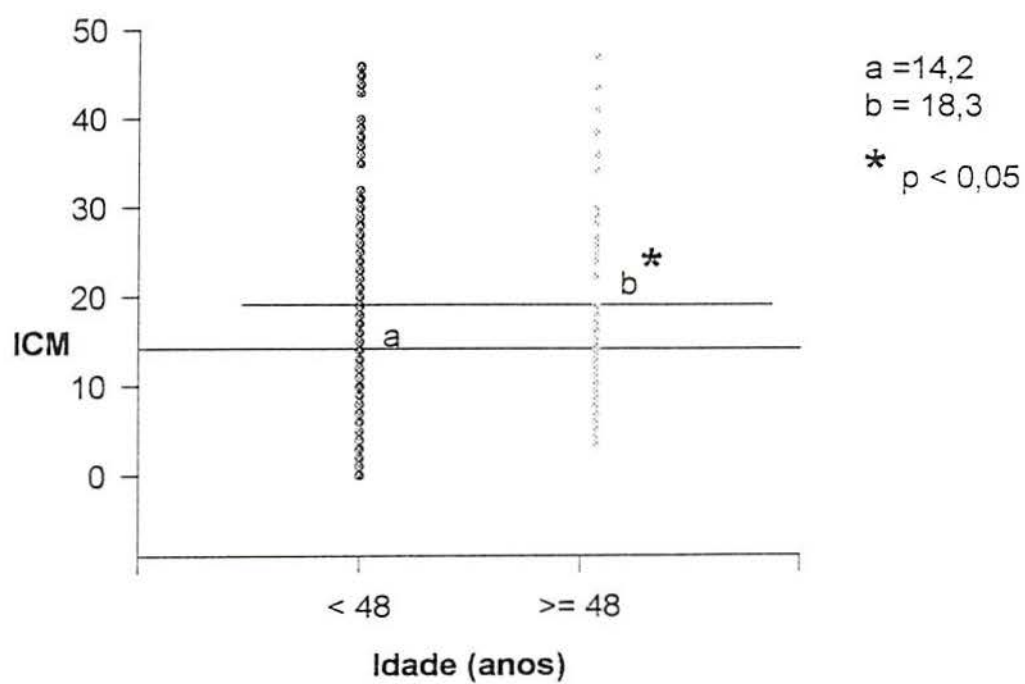
Entre os sintomas climatéricos, apenas *cansaço* associou-se com tabagismo ( $p=0,00304$ ). Entretanto, não se detectou associação entre ICM e tabagismo ( $p=0,2729$ ) na amostra de mulheres climatéricas.

**Fig 5.6 - Correlação entre índice climatérico modificado e idade na amostra de mulheres climatéricas**

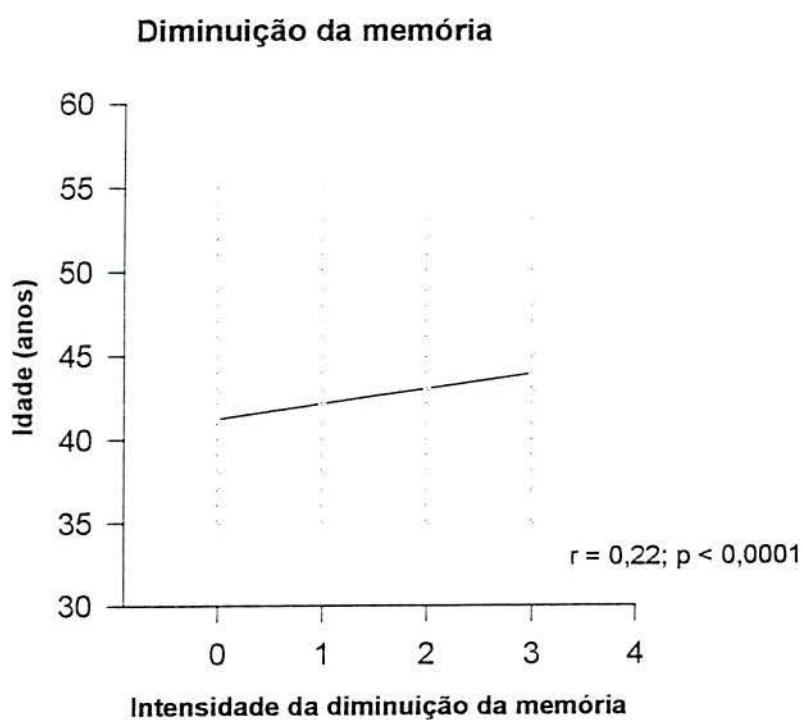
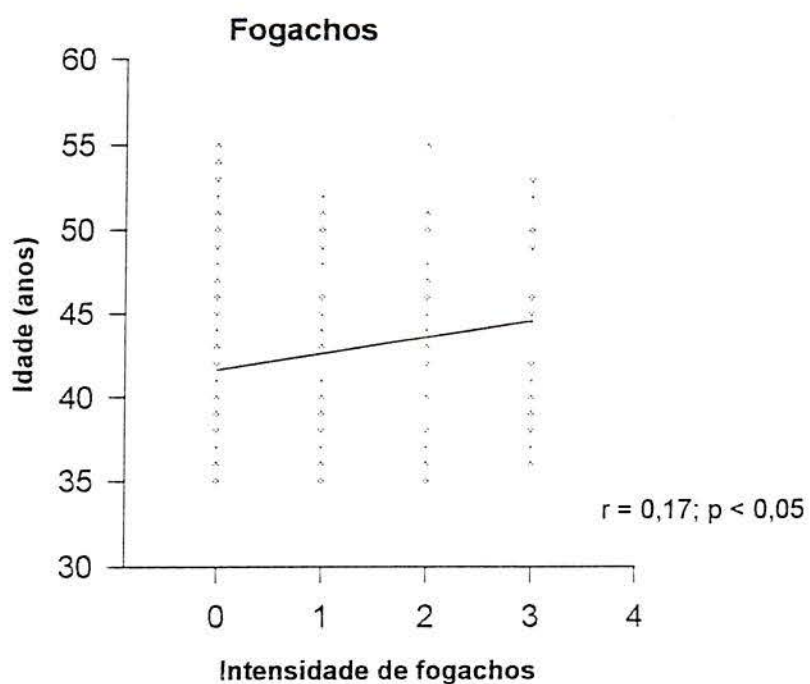




**Fig 5.7 - Distribuição e média do índice climatérico modificado segundo a faixa etária de mulheres pré e perimenopáusicas**



**Fig 5.8 - Correlação entre intensidade dos sintomas climatéricos e idade**



### 5.3.4 Sintomas climatéricos e índice de massa corporal

Na tabela 5.7 comparam-se as médias do índice climatérico modificado conforme o índice de massa corporal através da análise de variância. As médias do ICM foram semelhante nas mulheres com peso adequado, com sobrepeso e obesas.

Tabela 5.7

*Índice climatérico modificado: distribuição conforme o índice de massa corporal*

IMC (kg/m <sup>2</sup> )	ICM ( $\bar{x} \pm DP$ )	N
$\leq 25$	$13,2 \pm 11,2$	51
26-30	$17,5 \pm 13,3$	55
$>30$	$15,6 \pm 10,4$	36

p=0,172

### 5.3.5 Sintomas climatéricos e Morbidade psiquiátrica

A fim de melhor caracterizar a associação entre índice climatérico modificado e morbidade psiquiátrica, analisou-se o ICM como variável dependente num modelo de regressão linear, sendo idade e escores de SRQ (categorizados em  $\geq 8$ ) as variáveis independentes. Os resultados apresentados na tabela 5.8 sugerem que há uma associação independente entre ICM e idade, assim como entre ICM e distúrbios psiquiátricos menores, sendo mais intensa a associação com o último.

Tabela 5.8

*Associação do ICM com idade e escores SRQ  $\geq 8$* 

Variável	B	DP	Valor p
Idade	0,296	0,11	0,008
SRQ $\geq 8$	12,17	1,15	<0,00001

## 5.4 DISTÚRBIOS MENSTRUAIS

Entre 281 mulheres que ainda menstruavam, excluindo-se as 17 mulheres hysterectomizadas, a prevalência de queixas de distúrbio menstrual foi 38,5%. Os distúrbios menstruais mais frequentemente mencionados foram oligomenorréia (29,0%) e menorragia (25,2%). Na tabela 5.9 destaca-se que apenas nove mulheres referiram dois distúrbios concomitantes.

### 5.4.1 Distúrbios menstruais e Subgrupos estudados

A fim de caracterizar se os distúrbios menstruais são mais freqüentes entre mulheres não usuárias de hormônios, investigou-se a associação entre a presença de distúrbio e os subgrupos neutro, usuárias de anticoncepcionais orais, e em terapia de reposição hormonal (tabela 5.9). No grupo de mulheres isentas de hormonioterapia (Neutro), detectou-se uma prevalência de distúrbios menstruais de 44,3%, prevalência significativamente maior ( $p=0,05$ ) do que a identificada em mulheres do subgrupo ACO (17,7%).



Tabela 5.9

*Frequência de distúrbios menstruais em mulheres climatéricas pré e perimenopáusicas segundo o grupo*

Presença e tipo de distúrbio	Neutro (N=201)		ACO (N=57)		TRH (N= 23)	
	N	%	N	%	N	%
Nenhum	112	55,7*	47	82,5	15	65,2
Polimenorréia	16	8,0	1	1,8	1	4,3
Oligomenorréia	23	11,4	5	8,8	3	13,0
Amenorréia	11	5,5	-	-	2	8,7
Metrorragia	7	3,5	-	-	1	4,3
Menorragia	23	11,4	3	5,3	1	4,3
Manchas	1	0,5	-	-	-	-
Associação de dois distúrbios **	8	4,0	1	1,8	-	-

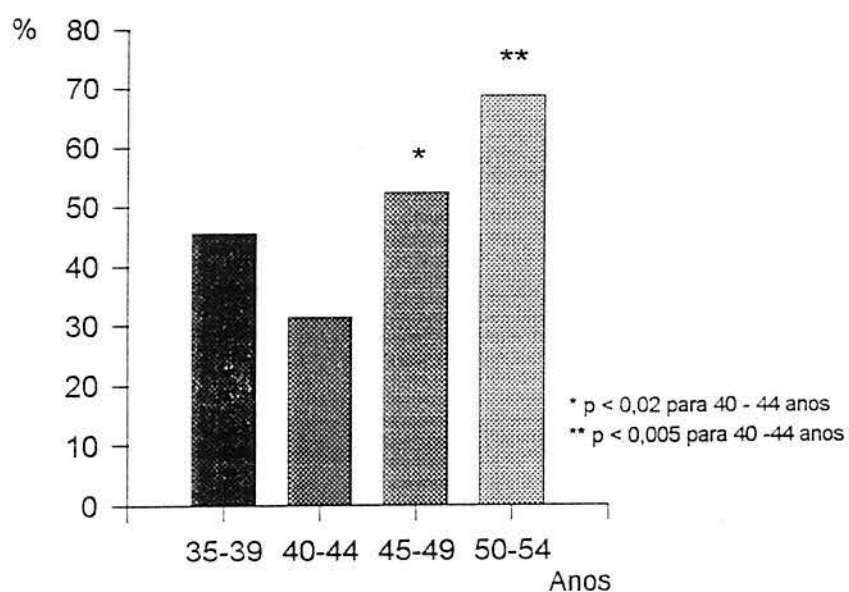
\*Grupo Neutro em relação ao ACO:  $\chi^2=20,90$  G.L.=12 p=0,05

\*\*Combinação de oligomenorréia e menorragia, ou polimenorréia e menorragia, ou oligomenorréia e manchas, ou menorragia e metrorragia, ou menorragia e manchas.

#### 5.4.2 Características associadas com distúrbios menstruais: Idade, Índice de Massa Corporal e Tabagismo

Observou-se uma correlação positiva fraca ( $r=0,17$ ), estatisticamente significativa ( $p=0,002$ ), entre intensidade dos distúrbios menstruais e idade. Destaca-se, na figura 5.9, que a prevalência de distúrbios menstruais foi significativamente maior nos grupos etários 45-50 e 50-55 anos do que no grupo 40-44 anos ( $p=0,02$  e  $p=0,005$ , respectivamente). Não houve associação estatisticamente significativa entre distúrbios menstruais e índice de massa corporal ( $p=0,11$ ), assim como entre distúrbios menstruais e tabagismo ( $p=0,11$ ).

**Fig. 5.9 - Prevalência de distúrbios menstruais segundo a faixa de mulheres climatéricas pré e perimenopáusicas**



## 5.5 ANÁLISE ULTRA-SONOGRÁFICA

Cento e trinta e oito mulheres submeteram-se à ultra-sonografia pélvica, 137 pela técnica endovaginal e uma pela pélvica transabdominal. Para o cálculo da espessura endometrial não se utilizou o dado adquirido pela técnica transabdominal

O grupo de participantes hysterectomizadas que foi submetido ao exame ultra-sonográfico foi constituído por três mulheres, sendo visualizado apenas um ovário em cada uma delas com os seguintes volumes: ovário esquerdo, 3,3, 16 cm<sup>3</sup> (cisto anecóico de nove cm<sup>3</sup>) e ovário direito 4,8 cm<sup>3</sup>. Como consequência deste reduzido número de mulheres, não foram feitas comparações com outros grupos.

Globalmente, a média de volume uterino foi  $97,4 \pm 43,2$  cm<sup>3</sup>, de ovário direito  $5,8 \pm 3,2$  cm<sup>3</sup>, do ovário esquerdo  $6,3 \pm 4,9$  cm<sup>3</sup> e a mediana da espessura endometrial foi 6,7 mm (1,0-23,0) (tabela. 5.10).

Ao se investigarem a presença de cistos e massas ovarianas, detectaram-se 15 mulheres com volumes ovarianos aumentados com imagens císticas, sendo que em duas delas ambos os ovários estavam aumentados. Entre os 17 ovários com imagens císticas, 11 cistos situavam-se no ovário esquerdo, 13 eram imagens císticas anecóicas, e quatro apresentavam imagens heterogêneas de conteúdo misto. Do total das 138 mulheres que foram submetidas ao exame ultra-sonográfico, 12,3% apresentaram cistos ovarianos em ovários aumentados de volume, e 2,8% das mulheres apresentaram cistos de conteúdo misto. Nenhuma das mulheres com imagens de cistos ovarianos era usuária de ACO.

### 5.5.1 Análise ultra-sonográfica pélvica e Subgrupo estudado

Identifica-se, na tabela 5.10, que o volume uterino das usuárias de ACO foi significativamente menor em relação aos demais subgrupos de mulheres ( $p < 0,05$ ). A mediana da espessura endometrial foi significativamente menor no grupo ACO, assim como no grupo TRH, comparativamente ao Neutro. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto aos volumes ovarianos.

Tabela 5.10

*Medidas ultra-sonográficas pélvicas de uma amostra de mulheres climatéricas pré e perimenopáusicas*

Grupo	N	Volume uterino (cm3) X ± DP	Espessura endometrial(mm) Md-a@	Volume ovD (cm3) X ± DP	Volume ovE (cm3) X ± DP
Neutro	101	103,5 ± 44,7	8,5 (1,2-3,0)	6,0 ± 2,9	5,5 ± 2,7
ACO	23	69,8 ± 26,7*	2,5*** (1,7-17,0)	4,6 ± 3,4	4,5 ± 3,8
TRH	11	100,0 ± 37,5	5,7** (2,0-9,8)	4,3 ± 1,3	3,3 ± 1,6
Total	135	97,9 ± 43,2	6,9 (1,2-23,0)	5,6 ± 3,0	5,1 ± 3,0

Md-a@ Mediana e amplitude

\*  $P < 0,05$  para os grupos controle e TRH, Student-Newman-Keuls

\*\*  $p < 0,05$  para o grupo Neutro, Kruskal-Wallis, Dunn.

\*\*\*  $P < 0,001$  para o grupo Neutro, Kruskal-Wallis, Dunn

Uma vez que a administração de hormonioterapia pode afetar a avaliação ultra-sonográfica pélvica, os resultados descritos a seguir serão apresentados apenas em relação ao grupo Neutro.



### 5.5.2 Medidas ultra-sonográficas pélvicas e Fases do ciclo menstrual

Comparando-se as medidas realizadas em diferentes fases do ciclo menstrual, em mulheres isentas de hormonioterapia, detectou-se que a espessura endometrial foi significativamente menor na fase folicular comparada à fase peri-ovulatória e lútea ( $p=0,05$ ). Os dados estão descritos na tabela 5.11.

Tabela 5.11

*Medidas ultra-sonográficas pélvicas nas diferentes fases do ciclo menstrual*

Fases do ciclo	N	Volume uterino (cm <sup>3</sup> ) ( $\bar{X} \pm DP$ )	Espessura endometrial (mm) (Md-a)	Volume Ov D cm <sup>3</sup> ( $\bar{X} \pm DP$ )	Volume Ov E (cm <sup>3</sup> ) ( $\bar{X} \pm DP$ )
Folicular	29	111,8 $\pm$ 47,4	6,3 (1,2-12,0)*	5,7 $\pm$ 2,7	5,1 $\pm$ 3,0
Peri-ovulatória	34	109,7 $\pm$ 39,3	10,0 (1,6-18,0)	7,0 $\pm$ 3,4	7,3 $\pm$ 5,7
Lútea	38	92,7 $\pm$ 46,5	10,0 (1,3-23,0)	6,1 $\pm$ 3,1	7,6 $\pm$ 5,2

\*  $P=0,05$  para as fases peri-ovulatória e lútea, Kruskal-Wallis, Dunn.

### 5.5.3 Análise ultra-sonográfica pélvica e Idade

Nas análises seguintes, excluíram-se as pacientes com cistos nos ovários.

Na tabela 5.12, comparam-se as medidas ultra-sonográficas pélvicas com grupos etários através de ANOVA. Destaca-se que os volumes ovarianos e a espessura endometrial diminuíram significativamente com o aumento da idade ( $p<0,05$ ).

Tabela 5.12

*Medidas ultra-sonográficas pélvicas em relação à classe de idade numa amostra de mulheres climatéricas isentas de uso de hormônios*

Faixa etária (anos)	N	Volume uterino (cm3) (média±DP)	Espessura endometrial (mm) (Md-a)	Volume ovD (cm3) (média± DP)	Volume ovE (cm3) (média ± DP)
35-39	36	103,9 ± 42,9	10,5(2,0-18,0)	7,0 ± 3,0**	6,6 ± 3,1***
40-44	37	113,1 ± 51,1	8,5 (2,0-23,0)	5,6 ± 2,4	5,1 ± 1,7
45-49	22	91,8 ± 35,6	6,9 (1,2 -14,0)	5,6 ± 3,2	4,5 ± 2,4
50-55	6	86,0 ± 36,7	3,7 (1,6-9,6)*	3,3 ± 1,3	3,3 ± 2,6
TOTAL	101	103,6 ± 44,8	6,9(1,2-23,0)	6,0 ± 2,9	5,5 ± 2,7

\*p<0,05 para o grupo 35-39 anos, Kruskal -Wallis, Dunn.

\*\*p<0,05, para o grupo 50-55 anos, Student-Newman-Keuls.

\*\*\*p<0,05 para o grupo 50-55 anos e para o grupo 40-44 anos, Student-Newman-Keuls.

#### 5.5.4 Achados ultra-sonográficos pélvicos e Distúrbios menstruais

Investigaram-se os volumes uterino e ovarianos, a espessura endometrial, e a textura miometrial nas mulheres isentas de hormonioterapia com e sem distúrbios menstruais. Considerando-se que as alterações hormonais e características uterinas sejam semelhantes, entre mulheres com ciclos oligomenorreicos e amenorréia, bem como entre as com polimenorréia, menorragia e metrorragia, em outro grupo, definiram-se estas duas categorias mantendo as sem distúrbio como grupo de comparação.

Não foi possível detectar uma associação entre distúrbios menstruais e diferentes fases do ciclo em que foram realizados os exames ultra-sonográficos e as coletas de sangue ( $\chi^2=4,42$  gl=4 p=0,35).

Destaca-se na tabela 5.13, que a espessura endometrial foi significativamente menor no grupo com oligo-amenorréia ( $p<0,05$ ) comparativamente aos demais. Identificou-se uma tendência de que no grupo de mulheres com oligo-amenorréia o volume uterino e ovariano esquerdo fossem menores do que nos grupos sem distúrbio e com poli-meno-metrorragia. Na tabela 5.14, observa-se que em relação à textura miometrial, houve uma prevalência maior de miométrios heterogêneos no grupo poli-meno-metrorragia do que nos grupos com oligo-amenorréia ( $p<0,05$ ) e sem distúrbio ( $p<0,005$ ).

Tabela 5.13

*Medidas ultra-sonográficas em relação à presença de distúrbios menstruais numa amostra de mulheres climatéricas isentas de uso de hormônios*

Distúrbio menstrual	N	Volume uterino(cm3) (média± DP)	Espessura endometrial(mm) (Md a)	Volume ov D (cm3) (média±DP)	Volume ov E(cm3) (média±DP)
Sem distúrbio	58	105,5 ± 48,2	9,0 (1,3-23,0)	6,1 ± 3,0	5,6 ± 2,2
Oligo-amenorréia	13	89,6 ± 47,1	4,6(1,2-12,0)***	6,3 ± 2,7	3,9 ± 4,2
Poli-meno-metrorragia	30	105,8 ± 36,3	9,6 (2,0-16,0)	4,7 ± 2,9	5,7 ± 2,8
Total	101	103,5 ± 44,7	8,5 (1,2-23,0)	6,0 ± 2,9	5,5 ± 2,7

\* $p<0,01$ , em relação ao grupo poli-meno-metrorragia,

\*\* $p<0,05$  para o grupo sem distúrbio, Kruskal-Wallis, Dunn.

Tabela 5.14

*Distribuição percentual dos tipos de textura miometrial conforme a presença de distúrbios menstruais no grupo de mulheres isentas de hormônio (Neutro)*

Textura miometrial	Sem distúrbio	Oligo-amenorréia	Poli-meno- metrorragia	Total (N - %)
Homogênea	39	7	10	56 59,6%
Heterogênea	16	3	19*	38 40,4
N	55	10	29	94 100,0%
* $\chi^2 = 10,4$ GL=1 $p < 0,005$ , para o grupo sem distúrbio				
e $\chi^2 = 3,81$ GL=1 $p = 0,050$ , para o grupo oligo-amenorréia				

## 5.6 ANÁLISE DAS DOSAGENS HORMONAIS

Analísaram-se 132 amostras de sangue das 142 coletadas uma vez que em dez amostras a quantidade de soro congelado foi insuficiente ou houve erro de identificação.

### 5.6.1. Dosagens Hormonais e Subgrupos Estudados

A coleta de sangue para as dosagens hormonais foi realizada em diferentes fases do ciclo porém distribuíam-se de forma semelhante nos subgrupos analisados ( $\chi^2=3,22, gl=4, p=0,521$ ).

Os resultados descritos na tabela 5.15 referem-se às quatro mulheres hysterectomizadas que coletaram amostras sangüíneas. devido à impossibilidade de definição do dia do ciclo menstrual e pela perda do parâmetro menstruação para classificar as mulheres como pré ou pós-menopáusicas.



Tabela 5.15

*Níveis de E2, FSH, LH, SHBG, e TSH em quatro mulheres histerectomizadas*

Participante	E2 (pg/ml)	FSH (mUI/ml)	LH (mUI/ml)	SHBG (nmol/l)	TSH (μUI/ml)
1	120,81	2,6	3,3	50,7	1,01
2	20,00	26,3	5,0	60,0	3,97
3	31,40	113,8	33,5	50,2	1,33
4	-	25,9	10,4	-	1,53
Total	31,4(20-20,8)@	26,1(2,6-113,8)	7,7(3,3-33,5)	53,6 ± 5,5#	1,9 ± 1,3

@ Mediana (amplitude)

# Média e desvio padrão

Na tabela 5.16 estão descritos os níveis de estradiol (E2), hormônio luteinizante (LH) hormônio folículo-estimulante (FSH), proteína ligadora dos hormônios sexuais (SHBG) e hormônio estimulante da tireóide (TSH) nos subgrupos Neutro, usuárias de ACO e TRH. Destaca-se que a mediana dos níveis de E2 e FSH foram significativamente menores no grupo de mulheres usuárias de ACO, e a média no nível de TSH foi maior no grupo ACO ( $p < 0,05$ ). No estudo das dosagens de TSH, detectaram-se 4 mulheres (3,1%) com níveis acima de 7,1 μUI/mL, considerado como indicador de hipotireoidismo.

Tabela 5.16

*Níveis hormonais da amostra de mulheres no climatério pré e perimenopáusico conforme fossem usuárias ou não de hormonioterapia*

Sub- grupo	N	E2 pg/ml (Md- a)	FSH mUI/ml (Md-a)	LH mUI/ml (Md -a)	SHBG nmol/L (média±DP)	TSH μUI/ml (média±DP)
Neutro	93	80,7(20,0-374,2)	6,6 (1,1-10,4)	4,1 (0,2-53,1)	58,1± 25,8	1,7 ± 1,0
ACO	22	20,0 (20,0-78,7) *	4,7(0,8-49,6) **	1,8 (0,1-14,5)	60,3± 46,4	2,7± 2,3**
TRH	13	79,7 (20,0-268,6)	14,8 (2,6-63,5)	5,7 (2,1-23,6)	59,6 ±20,5	2,4± 2,8
Total	128	76,3 (20,0-374,2)	6,6(0,8-101,4)	3,4 (0,1-53,1)	58,5 ± 27,9	1,9 ± 1,6

\*p <0,05 na comparação dos subgrupos Neutro e TRH Kruskal-Wallis, Dunn.

\*\*p<0,01 em relação aos grupos Neutro e TRH, Kruskal-Wallis, Dunn.

*As análises que seguem basearam-se apenas nas mulheres pertencentes ao grupo Neutro.*

### 5.6.2 Dosagens Hormonais e Fases do Ciclo Menstrual

Entre as dosagens hormonais segundo as fases do ciclo menstrual, destaca-se na tabela 5.17, que os valores medianos do nível de E2 foram significativamente menores na fase folicular do que nas demais fases. Os valores medianos dos níveis de FSH e LH apresentaram variações segundo a fase do ciclo menstrual, mas estas diferenças não foram estatisticamente significativas. O mesmo ocorreu com o valor médio de SHBG

durante o ciclo menstrual. Por outro lado, o valor médio de TSH foi semelhante em todos os períodos do ciclo.

Tabela 5.17

*Níveis de E2, FSH, LH, SHBG e TSH conforme a fase do ciclo menstrual numa amostra de mulheres climatéricas pré e perimenopáusicas isentas de uso de hormônios (grupo Neutro)*

Fases do	N	E2 pg/ml	FSH m	LH m	SHBG	TSH
Ciclo		(Md-a)	UI/ml	UI/ml	nmol/L	μUI/ml
Menstrual			(Md-a)	(Md-a)	(média±DP)	(média±DP)
Folicular	26	46,8(20,0-276,0)*	10,0 (1,5-51,6)	3,5 (0,2-11,6)	59,4 ± 20,3	1,7 ± 0,7
Peri-ovulatória	30	82,0(20,0-268,6)	5,2 (1,1-60,9)	4,9 (0,8-53,1)	50,4 ± 21,7	1,8 ± 0,8
Lútea	34	94,6(20,0-374,6)	4,9 (1,5-101,4)	4,0 (0,3-51,4)	70,3 ± 35,3	1,7 ± 1,3
Total	90	80,7(20,0-374,6)	6,6 (1,1-101,4)	4,0 (0,3-53,1)	58,7 ± 27,0	1,7 ± 1,0

\*p<0,01 para a fase lútea, e p<0,05 para fase peri-ovulatória, Kruskal-Wallis, Dunn.

### 5.6.3 Dosagens hormonais, Idade e IMC

Observa-se, na tabela 5.18, que os níveis de FSH, LH e E2 associaram-se com Idade e IMC. O nível de FSH correlacionou-se positiva e significativamente com Idade e IMC. Este efeito tornou-se mais evidente ao se correlacionar o nível de FSH com o IMC corrigido para a idade. Para o LH, as correlações com idade e IMC foram fracas e estatisticamente não significativas.

Para o E2 verificou-se uma correlação negativa estatisticamente significativa com Idade e com IMC, sendo que o efeito da idade está associado ao IMC.

Tabela 5.18

*Correlação de Spearman entre os níveis de FSH, LH e estradiol com idade e índice de massa corporal (IMC)*

Hormônios	Idade		IMC		IMC corrigido para idade	
	r	valor p	r	valor p	r	valor p
FSH	0,37	0,0001	0,24	0,021	0,43	0,0001
LH	0,13	NS	0,15	NS	0,07	NS
E2	-0,24	0,040	-0,28	0,015	-0,08	NS

Identificou-se uma correlação negativa ( $r=-0,42$ ) e estatisticamente significativa ( $p<0,0001$ ) entre IMC e SHBG. Observa-se, na tabela 5.19, que ao compararem-se as médias de SHBG entre as categorias do IMC encontrou-se que níveis significativamente maiores da SHBG para as mulheres com  $IMC \leq 25$ .

Também encontrou-se uma correlação positiva fraca, porém significativa entre IMC e idade ( $r=0,21$ ,  $p=0,032$ )

Tabela 5.19

*Níveis de SHBG conforme o índice de massa corporal numa amostra de mulheres climatéricas na pré e perimenopausa*

IMC Kg/m <sup>2</sup>	N	SHBGnmol/L ( $\bar{X} \pm DP$ )
$\leq 25$	28	$68,1 \pm 23,7^*$
$>25$ e $\leq 30$	33	$57,5 \pm 29,2$
$>30$	27	$47,5 \pm 26,7$

\* $p<0,05$  em relação às obesas, Student-Keuls-Newman



Na tabela 5.20 compararam-se os valores medianos dos níveis de E2, FSH, e LH com a faixa etária das participantes. Salienta-se que embora tenha-se encontrado uma correlação significativa entre idade e IMC, detectou-se que as médias do IMC foram semelhante nas diferentes faixas etárias (dados não demonstrados).

Destaca-se, entre as mulheres isentas de hormonioterapia, que os níveis de estradiol foram significativamente menores na faixa etária de 50-55 anos comparativamente às faixas etárias de 35-39 e 40-44 anos ( $p < 0,05$ ). Por outro lado, o nível de FSH foi significativamente maior nas mulheres com 45-49 anos ou 50-55 anos do que entre mulheres de 35 - 39 e 40 - 44 anos. Os níveis de LH e SHBG não se modificaram significativamente segundo os grupos etários.

Tabela 5.20

*Níveis de E2, FSH, LH e SHBG de acordo com a faixa etária de uma amostra de mulheres climatéricas pré e perimenopáusicas isentas de uso de hormônio*

Faixa etária(anos)	N	E2 pg/ml (Md-a)	FSH mUI/ml (Md a)	LH mUI/ml (Md a)	SHBG nmol/L (X ± DP)
35-39	33	81,4(26,3-268,6)	4,9(1,4-17,4)	3,2(0,2-53,1)	58,1 ± 24,2
40-44	34	88,8(20,0-374,6)	7,1(1,1-36,2)	3,5(0,3-36,4)	56,1 ± 21,9
45 -49	20	66,6(20,0-276,0)	9,1(3,1-101,4)***	5,3(1,5—51,4)	66,5 ± 35,6
50 -55	6	20,0(20,0-80,8)*	27,5 (3,8-60,9)**	7,9(2,0-19,3)	43,9 ± 9,9
Total	93	80,7(20,0-374,6)	6,6(1,1-101,4)	4,0(0,2-53,1)	58,1 ± 25,9

\* $p < 0,05$  em relação às classes 35-39 e 40-44 anos, Kruskal-Wallis, Dunn.

\*\* $p < 0,05$  em relação à classe 35-39 anos.

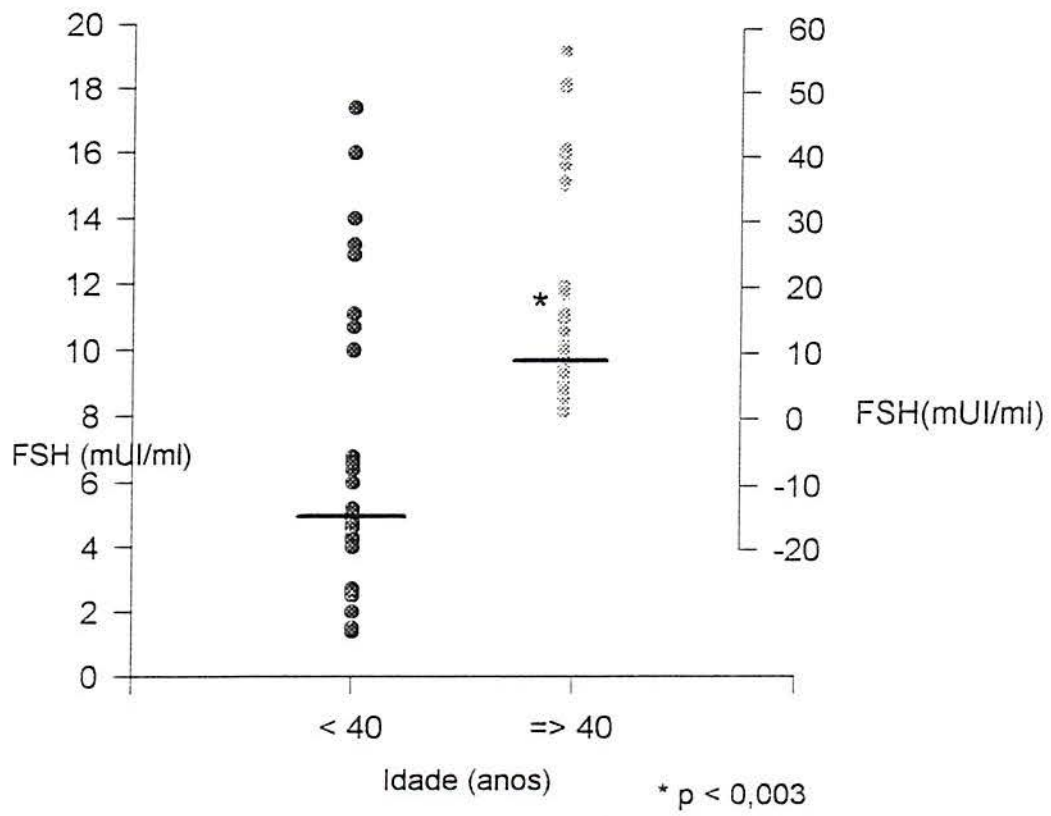
\*\*\* $p < 0,01$  em relação à classe 35-39 anos e  $p < 0,05$  à classe 40-44 anos, Kruskal-Wallis, Dunn.

Com o objetivo de caracterizar os níveis de estradiol e gonadotrofinas nas mulheres climatéricas pré e perimenopáusicas e sua associação com idade, investigou-se um ponto de corte na idade que permitisse discriminar dois grupos em relação aos níveis medianos destes hormônios. As medianas foram analisadas através do teste de Mann-Whitney U para amostras independentes. Para o FSH, o ponto de corte discriminatório foi  $\geq 40$  anos (8,6 e 4,9,  $p < 0,003$ ) para o E2 e LH foi  $\geq 45$  anos, sendo as medianas do LH 6,7 e 3,4,  $p < 0,05$  e para estradiol 51,3 e 83,6,  $p < 0,01$ . Estes resultados estão descritos nas figuras 5.10, 5.11 e 5.12 respectivamente.

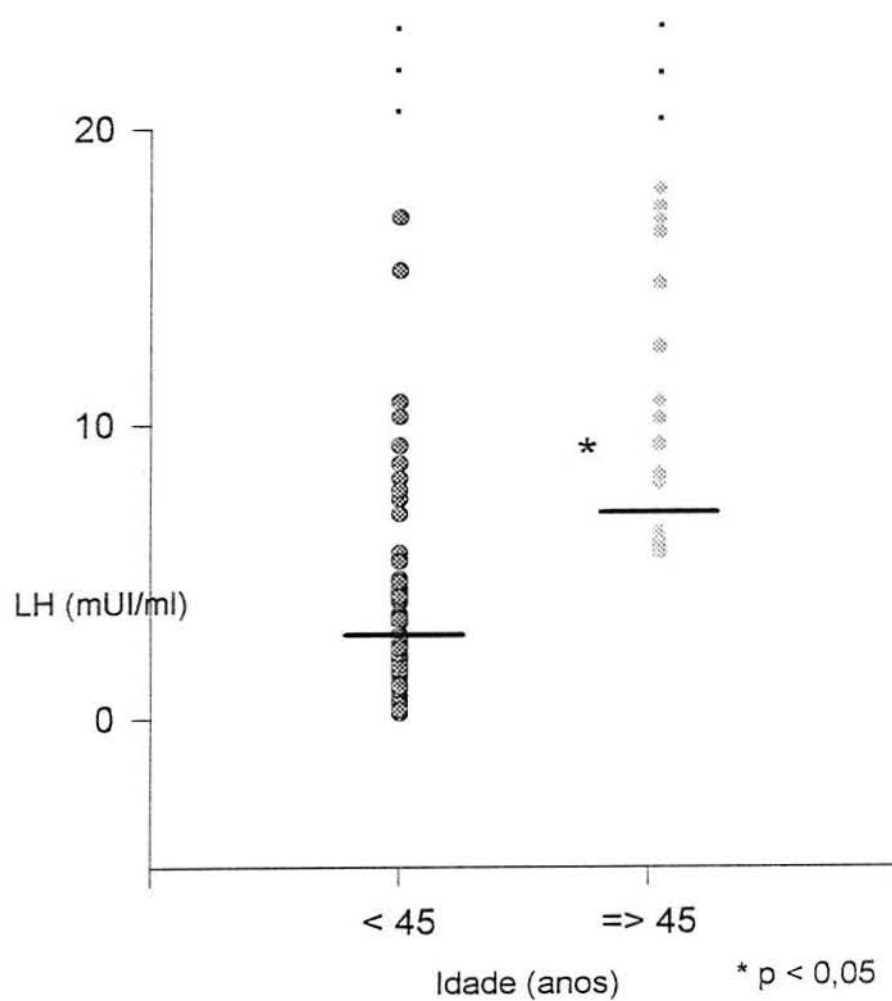
#### 5.6.4 Dosagens hormonais e Sintomas climatéricos

Investigaram-se possíveis associações entre estradiol, gonadotrofinas e sintomas climatéricos ou ICM, porém não foram encontradas associações significativas.

**Fig 5.10 - Níveis de FSH e faixa etária de mulheres climatéricas pré e perimenopáusicas**

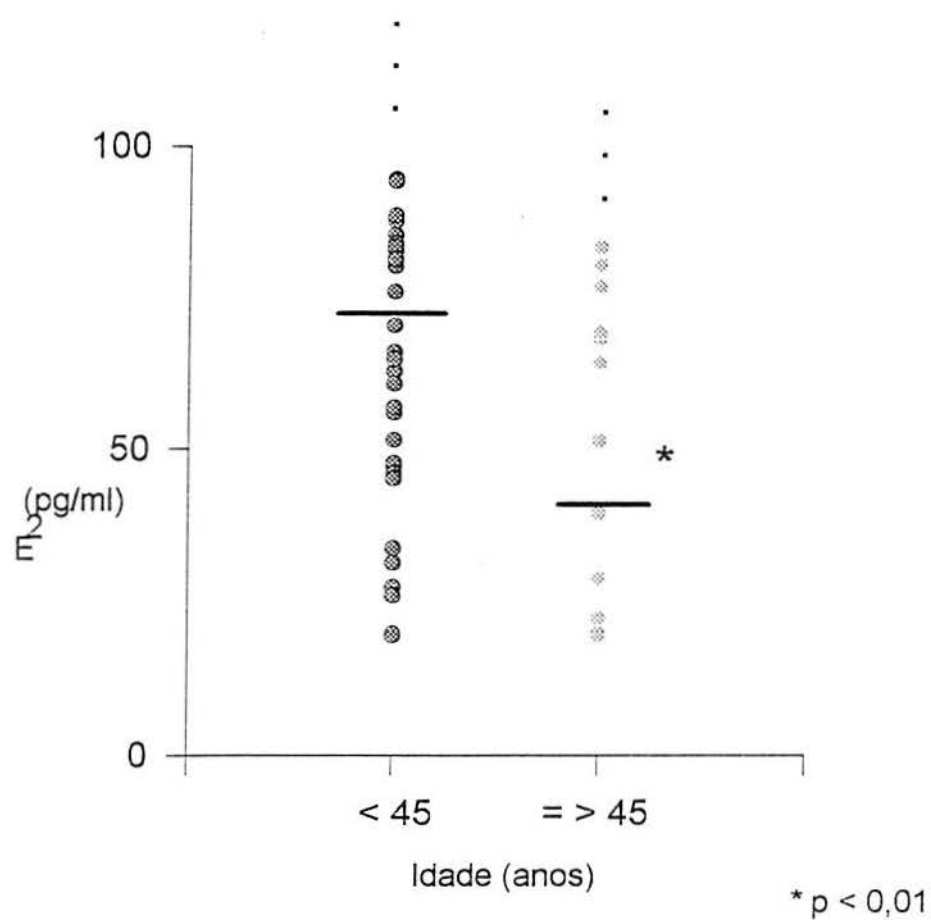


**Fig 5.11 - Níveis de LH e faixa etária de mulheres climatéricas pré e perimenopáusicas**





**Fig 5.12 - Níveis de  $E_2$  e faixa etária de mulheres climatéricas pré e perimenopáusicas**



### 5.6.5 Dosagens hormonais e Distúrbios menstruais

Nas participantes isentas de terapia hormonal avaliou-se a associação entre níveis hormonais e distúrbios menstruais, descritas na tabela 5.21. Destaca-se que as participantes caracterizadas como oligo-amenorreicas apresentaram valores medianos de estradiol significativamente menor, e de FSH significativamente maior do que as mulheres sem distúrbio menstrual.

Tabela 5.21

*Níveis hormonais, presença e tipo de distúrbio menstrual em uma amostra de mulheres climatéricas pré e perimenopáusicas isentas de hormonioterapia.*

Distúrbio	N	E2 pg/ml	FSH mUI/ml	LH mUI/ml	SHBG nmol/L
Menstrual		Md (a)	Md (a)	Md (a)	(média ± DP)
Sem distúrbio	54	81,4(20-374,5)	5,4 (1,1-101,4)	3,4 (0,5-51,4)	59,1 ± 24,0
Oligo-amenorréia	12	22,4 (20,0-268,2)*	24,8 (3,8-60,9)**	4,4 (0,2-45,9)	55,8 ± 28,5
Poli-meno-metrorragia	26	83,6(20,0-214,9)	6,8 (1,4-56,5)	7,9 (2,2-53,1)	58,7 ± 29,5

\*p<0,01, para o grupo sem distúrbio, e, 0,05 para o grupo poli-meno-metrorragia, Kruskal-Wallis, Dunn.

\*\* p<0,01 em relação ao grupo sem distúrbio, Kruskal-Wallis, Dunn.

### 5.6.6 Níveis hormonais e Medidas ultra-sonográficas

Analisando-se nas tabelas 5.22 e 5.23 as medidas ultra-sonográficas pélvicas em relação aos níveis de estradiol (  $\leq 20,0$  ou  $>20,0$  pg/ml) e de FSH (  $<35,0$  ou  $\geq 35,0$  mUI/ml), destaca-se que a espessura endometrial e o volume ovariano direito foram significativamente menores nas mulheres com estradiol  $\leq 20,0$  pg/ml. Salienta-se, ainda,

que as mulheres com nível de FSH  $\geq 35$  mUI/ml apresentaram espessura endometrial significativamente menor do que as com níveis inferiores.

Tabela 5.22

*Nível de estradiol  $\leq$  ou  $> 20.0$  pg/ml e medidas ultra-sonográficas pélvicas em mulheres climatéricas isentas de uso de hormônios*

Estradiol Pg/ml	N	Volume uterino cm3 (média $\pm$ DP)	Espessura endometrial mm (Md-a)	Volume OvD cm3 (média $\pm$ DP)	Volume OvE cm3 (média $\pm$ DP)
$\leq 20,0$	9	69,7 $\pm$ 42,0	4,6 (1,2-11,0)*	3,0 $\pm$ 0,9**	4,0 $\pm$ 4,5
$> 20,0$	60	106,3 $\pm$ 47,5	9,4 (2,0-23,0)	6,4 $\pm$ 3,3	6,8 $\pm$ 4,7

\*p<0,05, Mann-Whitney U-Wilcoxon

\*\*p<0,01, t para 2 amostras independentes.

Tabela 5.23

*Nível de FSH e medidas ultra-sonográficas pélvicas em uma amostra de mulheres climatéricas na pré e perimenopausa isentas de uso de hormônios*

FSH mUI/ml	N	Volume uterino cm3 (média $\pm$ DP)	Espessura endometrial mm (Md-a)	Volume Ov D cm3 (média $\pm$ DP)	Volume Ov E cm3 (média $\pm$ DP)
$<35,0$	77	106,5 $\pm$ 45,6	9,0(2,0-23,0)	6,2 $\pm$ 3,1	6,9 $\pm$ 4,6
$\geq 35,0$	8	67,5 $\pm$ 36,6	2,0(1,2-11,0)*	3,7 $\pm$ 2,1	4,5 $\pm$ 4,5

\*p<0,01, Mann-Whitney U-Wilcoxon

## **5.7 ASSOCIAÇÕES INDEPENDENTES ENTRE AS VARIÁVEIS EM ESTUDO E OS DESFECHOS CLÍNICOS:**

### **ÍNDICE CLIMATÉRICO MODIFICADO, DISTÚRBIOS MENSTRUAIS E MEDIDAS ULTRASONOGRÁFICAS PÉLVICAS**

#### **5.7.1 Índice climatérico modificado**

Considerando-se que a presença de sintomas climatéricos, avaliada através do índice climatérico modificado, poderia ser afetada pelos níveis hormonais, tanto quanto pela idade, investigou-se a existência de uma associação independente. Na tabela 5.24 descrevem-se as associações brutas e ajustadas entre índice climatérico modificado, categorizado em menor e superior ou igual ao percentil 75, nível de FSH, estradiol e idade.

Destaca-se que idade se associou com índice climatérico modificado, sendo que as mulheres com 48 anos ou mais apresentam um risco aproximadamente duas vezes maior de ter um índice climatérico anormal comparativamente às mais jovens. Entretanto, este efeito não é independente dos níveis de FSH e estradiol. Os níveis de estradiol e FSH não se associaram com o ICM.



Tabela 5.24

*Associações entre índice climatérico modificado e idade, FSH e estradiol*

	OR (IC95%)@	OR (IC)#
Idade (anos)		
<48	1,0	1,0
≥48	2,3 (1,2-4,4)	1,7 (0,5-5,2)
p	0,01	0,4
FSH (mUI/ml)		
<35,0	1,0	1,0
≥35,0	1,2 (0,4-4,0)	1,5 (0,3-7,1)
p	0,6	0,6
Estradiol (pg/ml)		
<20,0	1,0	1,0
≥20,0	1,3 (0,4-4,2)	0,9 (0,2-4,0)
p	0,7	0,9

@ OR bruta

# OR ajustada

### 5.7.2 Distúrbios menstruais

Na tabela 5.25, apresentam-se as associações entre distúrbios menstruais e idade, índice climatérico modificado, textura miometrial e nível de FSH. Considerando-se a presença de distúrbios menstruais como variável dependente, analisou-se, em um modelo de regressão logística, sua associação independente com idade ≥45 anos, ICM >p75, textura miometrial heterogênea e nível de FSH ≥35.

A análise bruta mostrou uma associação estatisticamente significativa entre distúrbio menstrual e idade, índice climatérico modificado, textura miometrial e nível de FSH. Na análise ajustada para os fatores de confusão, identificou-se uma associação independente entre distúrbios menstruais e ICM, textura miometrial e FSH. Portanto, mulheres que apresentam maior número de sintomas, independentemente da textura miometrial e dos níveis de FSH, mais freqüentemente apresentam distúrbios menstruais do que as mulheres com menor número de sintomas. Destaca-se, ainda, que o nível de FSH manteve-se fortemente associado com a presença de distúrbios menstruais, mesmo após o controle para fatores de confusão.

Tabela 5.25

*Associação entre distúrbios menstruais e idade, textura miometrial, FSH, e ICM em uma amostra de mulheres climatéricas pré e perimenopáusicas isentas de uso de hormônios (n=210)*

	OR (IC95%)@	OR (IC95%)#
Idade (anos)		
<45	1,0	1,0
≥45	2,1 (1,3-3,5)	1,4 (0,5-3,9)
P	0,003	0,5
ICM (percentil)		
<75	1,0	1,0
≥75	5,0 (2,9-8,8)	3,4 (1,3-9,0)
P	<0,00001	0,01
Textura miometrial		
Homogênea	1,0	1,0
Heterogênea	3,0 (1,4-6,4)	3,7 (1,5-9,6)
P	0,006	0,006
FSH (mul/ml)		
<35	1,0	1,0
≥35	9,1 (2,5-34,1)	8,3 (1,7-41,7)
P	0,001	0,01

@ OR bruta

# OR ajustada para as variáveis apresentadas na tabela

### 5.7.3 Medidas ultra-sonográficas

Uma vez que Idade, IMC, paridade, níveis de E2, FSH e LH poderiam afetar o volume uterino, a espessura endometrial, e os volumes ovarianos direito e esquerdo, analisaram-se estas variáveis dependentes, levando em conta potenciais fatores de confusão. Os resultados estão descritos na tabela 5.26.

As variáveis independentes mais fortemente associadas ao volume uterino foram paridade, seguindo-se do IMC. O FSH apresenta uma associação negativa, porém significativa com volume uterino, ou seja, quanto maior o nível de FSH, menor o volume uterino. Por outro lado, neste modelo, idade e o nível de estradiol não se associaram significativamente com volume uterino.

Observa-se, igualmente, maior espessura endometrial em mulheres com menor nível de FSH, independentemente de idade, e dos níveis de LH e estradiol. As demais variáveis, estradiol, LH e idade não se associaram com espessura endometrial. A variável IMC não foi incluída por não apresentar associação e inclusive desestabilizar o modelo de regressão múltipla.

Em relação ao volume ovariano, identificaram-se associações diferentes com os ovários direito e esquerdo. Possivelmente, devido a um menor número de ovários estudados à esquerda (excluíram-se da análise as mulheres com imagens císticas nos ovários). O volume ovariano direito associou-se significativamente com o nível de FSH de forma inversa. O volume do ovário esquerdo associou-se significativamente com o nível de estradiol, independentemente dos níveis de FSH, LH e idade.



Tabela 5.26

*Regressão múltipla das variáveis dependentes volume uterino, espessura endometrial, volumes ovarianos D e E com idade, FSH, LH estradiol, IMC e paridade*

	B	SE B	Sig
Volume uterino			
IMC	2,906082	1,086	0,009
Paridade	9,257196	3,463	0,001
FSH	-0,982811	0,450	0,033
E2	-0,008406	0,083	0,920
idade	-1,228095	1,350	0,367
Espessura endometrial			
FSH	-0,120036	0,066	0,040
E2	0,0114488	0,008	0,163
LH	0,061871	0,074	0,360
Idade	-0,090789	0,127	0,479
Volume ovário D			
FSH	-0,120938	0,058	0,043
E2	-0,010735	0,090	0,233
LH	0,204513	0,151	0,183
Idade	-0,154574	0,104	0,142
Volume ovário E			
FSH	-0,0105023	0,046	0,819
E2	0,018288	0,008	0,021
LH	-0,091953	0,111	0,417
Idade	-0,15578814	0,092	0,097

## 6 DISCUSSÃO

Os resultados de estudos de prevalência com base populacional são, geralmente, empregados no planejamento de programas na área de saúde pública e para investigar a etiologia de doenças de início insidioso e de longa duração (Kelsey et al,1986). Frequentemente este tipo de delineamento inclui uma amostra da população geral, o que permite a generalização dos resultados. Deve-se destacar a originalidade do presente estudo, no Brasil, que incluiu uma amostra com base populacional para avaliar a prevalência de sintomas climatéricos, distúrbios menstruais e achados ultra-sonográficos pélvicos em mulheres pré-menopáusicas entre 35 e 55 anos, moradoras da cidade de Passo Fundo. Para tanto, incluíram-se mulheres usuárias de anticoncepcional oral, em terapia de reposição hormonal e mulheres histerectomizadas, tendo-se, porém, o cuidado de separar a amostra em subgrupos, evitando-se potenciais vieses na interpretação dos resultados.

Comparando-se a amostra com a população de Passo Fundo, observa-se a semelhança na distribuição etária, exceto na faixa acima de 49 anos que foi selecionada em menor proporção. Possivelmente deva-se aos critérios de elegibilidade que excluíam mulheres na pós-menopausa. A proporção de mulheres brancas e casadas também corresponde àquela descrita para a população de Passo Fundo.

A distribuição das características *socioeconômicas* mostra que mulheres de todas as classes sociais foram estudadas, predominando as da classe C. Destaca-se que, aproximadamente, metade das mulheres estudadas eram trabalhadoras assalariadas e cerca de um terço não havia completado o primeiro grau.

Em relação às *condições de saúde e hábitos de vida*, identificou-se que 86% das mulheres eram sedentárias e 64% apresentavam sobrepeso ou obesidade, caracterizando-se a presença de potenciais fatores de risco para doenças preveníveis (Schmidt e Duncan, 1996). A prevalência de sedentarismo foi similar à detectada por Achutti e Achutti em 1994, em um estudo transversal de base populacional, realizado no Rio Grande do Sul, entre mulheres com idade de 35 a 55 anos. No presente estudo, a prevalência de tabagismo (29%), também se assemelhou à descrita por aqueles autores (32%).

Em relação à *presença de doenças sistêmicas*, 53,4% das participantes apresentavam pressão arterial sistêmica  $\geq 140/90$  mmHg e 14,4% pressão  $\geq 160/95$  mmHg; 2,4% eram diabéticas; 38,7% apresentavam sobrepeso e 25% eram obesas. Comparativamente a outros estudos, esta amostra apresentou maior prevalência de hipertensão do que a detectada em estudo realizado em Porto Alegre, respectivamente 29,8%, e 12,9%, segundo os critérios tensionais acima citados (Fuchs et al, 1994); maior prevalência de obesidade (25,4% versus 12%, em estudo brasileiro) (Schmidt e Duncan, 1996) e menor prevalência de sobrepeso (38,7% versus 48%, em estudo brasileiro) e de diabetes melito (2,4% versus 7,6%, em estudo brasileiro) (Schmidt e Branchtein, 1998). Estas diferenças podem ser devidas à faixa etária, uma vez que os estudos citados incluíram adultos maiores de 18 anos e, no primeiro, também foram investigados homens.



Em relação aos *antecedentes ginecológicos e obstétricos*, a taxa de fecundidade (1,1%) foi mais baixa do que as taxas descritas para a região Sul e para o Brasil, 2,1% e 2,3%, respectivamente (IBGE,1996). É possível que as participantes deste estudo tivessem maior acesso aos meios de planejamento familiar, embora cerca de 20% das mulheres com vida sexual ativa e útero intacto, não fizessem uso de métodos contraceptivos. Em relação aos métodos anticoncepcionais, salienta-se que 19,6% faziam uso de contraceptivos orais. Esta prevalência é semelhante à encontrada em faixas etárias mais jovens, nas quais o contraceptivo oral é o método indicado como primeira escolha (Ortho,1993). Apesar de não ser o método anticoncepcional preferencial para mulheres com idade superior a 35 anos, estes resultados concordam com o aumento na prevalência de uso em mulheres entre 40-44 anos, quaduplicado nos anos de 1990 a 1993 (Ortho,1993). Esta modificação de conduta possivelmente seja consequência da disponibilidade de pílulas contraceptivas de última geração, com dosagens hormonais mais baixas. Por outro lado, a prevalência de esterilização feminina, através de ligadura tubária (37%), é semelhante à descrita em outros estudos com mulheres da mesma faixa etária (Rocha et al,1996), e maior do que a prevalência relatada para a região Sul do Brasil (29,0%)(IBGE,1996).

Em relação à *sexualidade*, a maioria das mulheres que referiram ter vida sexual ativa consideravam-na prazerosa. Embora a percepção de vida sexual prazerosa seja subjetiva, detectou-se uma tendência que as mulheres mais velhas referissem menos prazer do que as mais jovens. Contudo, não houve associação do prazer nas relações sexuais com o uso de hormonioterapia de reposição, de anticoncepcionais orais ou a realização de histerectomia prévia. Estudos que investigam o grau de satisfação sexual e o status menopausal têm encontrado resultados controversos. Estudo longitudinal de Dennerstein e colaboradores, (1997), na cidade de Melbourne, com mulheres pré e pós-menopáusicas, não detectou associação entre status menopausal, níveis hormonais, idade e atividade sexual, exceto pela



associação negativa entre estradiol e vagina seca/dispáreunia. Da mesma forma, um estudo inglês com 56 mulheres não identificou diferença no grau de satisfação sexual comparando os anos pré e pós-menopáusicos (Hunter, 1992). Por outro lado, Hallstrom, (1977), em um estudo com oitocentas mulheres suecas entre 38 e 54 anos, encontrou diminuição do interesse sexual, na frequência das relações sexuais e na capacidade de orgasmo associados ao estado menopausal. Em 1998, Beirão de Almeida e colaboradores, em um estudo que incluiu mulheres pós-menopáusicas, identificaram associação estatisticamente significativa entre diminuição da libido, da frequência das relações sexuais e do prazer nas mulheres com 55 anos ou mais, porém, estas mulheres não tinham relacionamento harmônico com seus parceiros.

Quanto ao uso de *medicações psico-ativas*, a prevalência de uso de indutores do sono (2,0%) foi inferior à descrita para a população geral (5-10%) (Guimarães, 1998). Considerando-se que a prevalência de depressão na população adulta varia de 13 a 20% (Santos e Lejderman, 1996), salienta-se o uso reduzido de antidepressivos (1,3%).

Em relação aos *sintomas climatéricos*, um dos principais enfoques deste trabalho, caracterizou-se a prevalência de sintomas em uma amostra representativa da população de mulheres pré-menopáusicas da cidade de Passo Fundo. Dentre os *sintomas climatéricos vasomotores e de atrofia urogenital*, identificou-se que fogacho (29,5%), secura vaginal (20,7%) e sudorese noturna (18,8%) foram os mais prevalentes. Os sintomas vasomotores e de atrofia urogenital são os considerados típicos do climatério (Oldenhave, 1993). Oldenhave e colaboradores (1993), em um estudo transversal de base populacional, com 5 213 mulheres holandesas entre 39 e sessenta anos, descreveram uma prevalência de fogachos de 15,4% em mulheres com ciclos regulares, variando de 33,6 a 80,0% naquelas com ciclos irregulares, dependendo do tempo de amenorréia. Neste mesmo trabalho, os autores salientaram a

presença de sudorese noturna na ausência de fogachos. Estudo australiano, realizado em 1996, com 453 mulheres entre 48 e 59 anos, descreveu uma prevalência de fogachos de 6% em mulheres pré-menopáusicas e de 26% nas perimenopáusicas (Guthrie, 1996). Os autores definiram o período pré-menopáusico como sendo aquele com ciclos regulares e o perimenopáusico aquele com ciclos irregulares. Comparações com o presente estudo tornam-se difíceis pelas diferenças nas faixas etárias, e pelos resultados separados em relação ao climatério peri e pré-menopáusico.

Deve-se destacar que a prevalência dos *sintomas vasomotores* e de *atrofia vaginal* foi semelhante nos subgrupos estudados. Esperar-se-ia que as mulheres usuárias de ACO apresentassem menos queixas climatéricas do que as demais, uma vez que estariam recebendo hormônios com atuação sobre o centro termo-regulador e trato urogenital. Haveria a possibilidade destes sintomas manifestarem-se na semana de intervalo entre dois ciclos de contraceptivos orais, uma vez que não foi questionada a fase do ciclo em que surgiram as queixas. Para as mulheres em terapia de reposição hormonal, a prevalência destes sintomas poderia ser semelhante à prevalência nas não usuárias, uma vez que a causa do uso seriam os próprios sintomas e o tempo de uso da hormonioterapia de reposição não ter sido suficiente para debelá-los.

A avaliação dos *sintomas psicofisiológicos e inespecíficos* deve ser mais cautelosa uma vez que estes sintomas recebem influências de fatores ambientais e emocionais podendo inclusive relacionarem-se entre si. Destes sintomas, a irritabilidade, o nervosismo e o cansaço foram os mais prevalentes (64,6, 64,4 e 64,1%, respectivamente), seguidos de diminuição da memória (58,1%) e de cefaléia (58%). No estudo de base populacional de Oldenhave e colaboradores, 1993, a análise dos sintomas climatéricos típicos e atípicos em 2 177 mulheres pré-menopáusicas identificou que entre os sintomas atípicos, nervosismo e



cansaço, eram os mais prevalentes e apresentavam uma associação positiva com os sintomas vasomotores.

Os sintomas fogacho e infecção urinária de repetição foram mais prevalentes nas classes mais altas. Estudos em países orientais e ocidentais (Boulet et al,1994) detectaram uma associação entre desemprego e baixo nível de educação com queixas climatéricas. Na interpretação dos resultados, o autor inferiu que uma proporção das queixas de sintomas climatéricos devia-se a fatores culturais. É possível que, no presente estudo, as mulheres pertencentes à classe socioeconômica mais alta pudessem distinguir e registrar os sintomas climatéricos mais facilmente.

Optou-se por utilizar um *índice climatérico* para facilitar as comparações entre os grupos estudados e as variáveis associadas. Modificou-se o índice climatérico de Kupperman e Blatt, denominado neste estudo de Índice Climatérico Modificado (ICM), devido à necessidade de se estudarem outros sintomas (Oldenhave et al,1993, McKinlay et al,1992, Boulet et al,1994, McCarthy,1994), além dos referidos no índice clássico (Kupperman et al, 1953). O índice climatérico modificado incluiu sintomas como vagina seca, sudorese noturna e diminuição da memória e excluiu sintomas ósteo-musculares, parestesia, palpitação e zumbido. Oldenhave e colaboradores,(1993), descreveram maior prevalência de sudorese noturna não precedida por fogacho em amostra de mulheres pré-menopáusicas, comparativamente às mulheres pós-menopáusicas. Este achado reforçou sua inclusão e conseqüente modificação no índice de Kupperman e Blatt.

Embora o ICM não tenha sido ainda validado como instrumento de avaliação, foi utilizado em um grupo de mulheres jovens, com idade entre vinte e 34 anos para servir como referência na comparação com a amostra em estudo. Além disso, analisaram-se também os sintomas climatéricos individualmente. A prevalência de fogacho na amostra de mulheres

jovens foi de 8%. Hunter,(1992), detectou uma prevalência de fogacho de 18<sup>a</sup>%, baseando-se em uma amostra de 58 mulheres entre 25 a 35 anos.. Interpretou este achado considerando que algumas mulheres poderiam ter o sistema termo-regulador menos estável e estariam mais predispostas a apresentarem sintomas vasomotores durante o climatério. McKinlay e colaboradores, 1992, por outro lado, descreveram uma prevalência de fogachos de 10% para a população controle para as mulheres pré, peri e pós-menopáusicas.

Ao se investigarem os sintomas climatéricos com idade, identificou-se que ICM, fogacho e diminuição da memória foram os que se associaram significativamente com idade. Estudo transversal, com 247 mulheres inglesas pré-menopáusicas, em que foram investigados sintomas psico-emocionais e vasomotores (Khan et al,1994), detectou associação entre idade e fogachos, sudorese e sensação de sufocamento. No estudo transversal de Oldenhave e colaboradores,1993, os autores examinaram o efeito da idade sobre sintomas climatéricos atípicos. Após o ajuste para sintomas vasomotores este efeito desapareceu.

Comparando-se os sintomas que compõem o ICM nos grupos de mulheres climatéricas e jovens, identificou-se que fogacho, sudorese noturna, cansaço e diminuição da memória foram os sintomas mais fortemente associados com o período do climatério. Por outro lado, vagina seca, nervosismo, insônia, depressão tontura e cefaléia não se associaram com o período do climatério. Nos chama a atenção que a queixa vagina seca tenha prevalência semelhante nos grupos climatéricas e jovens. Seria interessante realizar um estudo com um número maior de mulheres jovens para estimar-se apropriadamente a prevalência deste sintoma.

Mais recentemente, tem sido estudada a relação entre menopausa, reposição estrogênica e função cognitiva na mulher. Kampen e Sherwin, (1994), descreveram que o uso



de estrogênio melhorou significativamente o desempenho nos testes de memória. Paganini-Hill e Henderson, (1994), em estudo transversal, identificaram que as mulheres usuárias de reposição estrogênica apresentavam menor risco de desenvolver doença de Alzheimer e naquelas com a doença diagnosticada havia melhora da função cognitiva.

Em relação aos sintomas climatéricos e *morbidade psiquiátrica*, investigou-se uma associação que não está completamente entendida. Utilizou-se um teste de rastreamento de distúrbios psiquiátricos não psicóticos a fim de detectar a prevalência destes distúrbios na população de mulheres climatéricas. Busnello e colaboradores,(1983), utilizaram esse mesmo teste, confirmando o diagnóstico em 99% dos casos. Estes autores investigaram 242 adultos de ambos os sexos, e encontraram 33,5% de escores  $\geq 8$ , resultado semelhante ao detectado nas mulheres climatéricas do presente estudo, 35,8%.

Apesar de significância limítrofe, encontrou-se maior prevalência de possíveis distúrbios psico-emocionais nas mulheres climatéricas comparativamente às mais jovens. O uso de anticoncepcional oral, de terapia de reposição hormonal e de histerectomia prévia não interferiu na prevalência de distúrbios psico-emocionais.

Os resultados deste estudo indicam que mulheres pré-menopáusicas com distúrbios psico-emocionais são as que apresentam maior número de sintomas climatéricos e este efeito é independente da idade. No estudo longitudinal de Hunter,(1992), a autora descreveu, entre outros achados, que depressão no período pré-menopáusico é fator de risco para depressão no período pós-menopáusico e que mulheres deprimidas poderiam vivenciar a menopausa mais negativamente e necessitar de mais cuidados médicos do que mulheres menos deprimidas. Por outro lado, Palinkas e Barret-Connor, (1992), em um estudo transversal, avaliaram a associação entre reposição estrogênica e depressão em mulheres pós-

menopáusicas, sugerindo que os sintomas físicos climatéricos seriam a causa dos sintomas psicofisiológicos.

Existe consenso de que os maiores níveis de estrona encontrados na pós-menopausa e relacionados à obesidade contribuem para a redução dos episódios de fogachos nas mulheres obesas pós-menopáusicas (Mishell, 1997). Na amostra de mulheres pré e perimenopáusicas estudadas não se encontrou associação entre sintomas climatéricos e índice de massa corporal. Esta relação tem sido mais freqüentemente descrita para mulheres no período pós-menopáusicas. Erlik e colaboradores, (1982), identificaram que mulheres pós-menopáusicas com fogachos tinham índice de massa corporal menor e níveis mais baixos de estrona e estradiol circulantes. Guthrie e colaboradores, (1996), estudando mulheres australianas entre 48 e 59 anos, referiram menores valores de IMC no grupo de mulheres pós-menopáusicas com fogachos comparadas às sem fogachos. Uma explicação inclui as diferenças nas taxas de conversão da androstenediona em estrona que para as mulheres pós-menopáusicas magras é 1,5% e para as obesas 7% (Michell, 1997). O estudo de Longcope e Baker, (1993), avaliou a relação entre idade, peso e *status menopausal* com a aromatização e interconversão de androgênios e estrogênios. Os autores descreveram a idade como o fator mais fortemente relacionado à aromatização de androgênios (androstenediona em estrona e testosterona em estradiol) e *status menopausal* o mais fortemente relacionado à interconversão entre androgênios (testosterona em androstenediona e vice-versa). É possível que a relação da taxa de conversão para mulheres magras e obesas seja diferente conforme a idade e status menopausal.

Outrossim, no presente estudo, não foi possível identificar uma associação entre distúrbios menstruais e IMC, achado semelhante ao descrito por Burger e colaboradores (1995), e Guthrie e colaboradores (1996).

Considerando-se os resultados desta investigação em mulheres pré e perimenopáusicas, a obesidade não parece interferir na prevalência de sintomas climatéricos e no surgimento de distúrbios menstruais.

Neste estudo, as mulheres não foram estudadas separadamente conforme a classificação pré ou perimenopáusicas, conforme descrito por McKinlay et al,(1992) e Michell,(1997), uma vez que esta classificação pressupõe a presença de distúrbio menstrual como característica da fase perimenopausa. A prevalência de adenomiose, miomatose uterina e de hiperplasias endometriais é maior na faixa etária dos quarenta aos cinquenta anos e é conhecida a associação destas alterações uterinas e distúrbio menstrual (Hall e Yoder,1994). Uma vez que um dos objetivos deste estudo foi o de verificar a associação entre distúrbios menstruais e volume e textura miometrial, preferiu-se não utilizar a classificação perimenopáusica que englobaria também as mulheres com alterações anatômicas, prejudicando a avaliação etiológica do distúrbio menstrual.

As queixas de irregularidades menstruais, além dos sintomas climatéricos, são características do período pré-menopáusico. Nesta pesquisa, a prevalência de distúrbios menstruais para as mulheres com útero intacto foi de 38,5%. McKinlay e colaboradores,(1992), identificaram que fluxos menstruais freqüentes e profusos intercalados com períodos de amenorréia são referidos mais freqüentemente e apresentam maior desconforto do que fogachos para mulheres perimenopáusicas. Destaca-se que, neste estudo de McKinlay et al,(1992), e de Burger,(1995) e Guthrie,(1996), não foram consideradas as alterações miometriais que pudessem estar associadas ao sangramento irregular. No presente estudo, realizou-se ultra-sonografia pélvica a fim de avaliar achados ultra-sonográficos associados à irregularidade menstrual neste período.



Considerando-se os subgrupos estudados, entre as mulheres usuárias de contraceptivos orais observou-se menor prevalência de irregularidades menstruais, bem como volume uterino e espessura endometrial significativamente menores comparando-se com as mulheres isentas de uso de hormônios. Não se detectaram cistos ovarianos neste grupo. Estes achados uterinos sugerem que os contraceptivos orais previnem a ocorrência de distúrbios menstruais e de cistos ovarianos. As referências na literatura corroboram nossos resultados. Rabe e colaboradores (1997) compararam o efeito endometrial e ovariano do uso de sete diferentes contraceptivos orais com um grupo controle composto por mulheres não-usuárias e descreveram que a espessura endometrial foi significativamente menor nas mulheres usuárias de ACO.

Nos estudos de base populacional de Burger,(1996), e nos de Guthrie e colaboradores,(1996) a prevalência de distúrbios menstruais para mulheres não usuárias de hormônios gonadais e com idade  $\geq 45$  anos, variou de 73 a 80%. No presente estudo, entre as mulheres isentas de uso de hormônios, a prevalência de distúrbios menstruais foi de 44,3% e, comparando-se a prevalência de irregularidades menstruais entre os diferentes grupos etários, identificou-se que as mulheres acima de 45 anos tinham significativamente mais queixas menstruais do que as mulheres entre 40 e 45 anos.

Em relação às *medidas ultra-sonográficas pélvicas*, identificou-se que mulheres entre cinquenta e 55 anos apresentaram volumes ovarianos e espessura endometrial menores do que os observados em mulheres entre 35 e 39 anos. Este resultado está de acordo com o trabalho de René Gross e colaboradores (1997), no qual foram avaliados o volume de 157 ovários através de ultra-sonografia, paquimetria e volume líquido deslocado pelo órgão. Estes autores identificaram volumes ovarianos no maior percentil para mulheres com idade de até 39 anos, diminuindo progressivamente até os 65 anos. Da mesma forma, Wehba e



colaboradores, 1996, avaliaram 98 mulheres na pós-menopausa e descreveram que o volume ovariano diminuiu significativamente no primeiro ano pós-menopausa, quando comparado ao volume de mulheres no menacme. Além disso, identificaram que não há diferença de volumes entre o ovário direito e esquerdo. Neste trabalho, também não foi detectada diferença significativa entre os ovários.

Uma vez que a espessura endometrial e a textura miometrial estão relacionadas com a presença de distúrbios menstruais e, considerando-se que os exames ultra-sonográficos foram realizados em diferentes fases do ciclo menstrual, investigou-se se havia diferença no número de exames ultra-sonográficos nas diferentes fases do ciclo, entre mulheres com e sem distúrbios menstruais. A distribuição dos exames nas diferentes fases do ciclo não diferiu entre as mulheres com e sem distúrbio menstrual, controlando-se então este potencial fator de confusão.

Entre as mulheres que realizaram ultra-sonografia endovaginal, 42,6% apresentaram alguma forma de distúrbio menstrual e, nestas, 19 (48,7%), o sangramento irregular poderia se justificar pelo achado de textura miometrial heterogênea, permanecendo as demais com diagnóstico de sangramento disfuncional próprio do período perimenopáusico (51,3% das mulheres com sangramento e 21,3% da amostra total de mulheres). Estes resultados estão de acordo com o detectado por Goldstein e colaboradores, (1997), que avaliaram 473 mulheres perimenopáusicas que apresentavam meno e/ou metrorragia através de ultra-sonografia endovaginal. Os autores detectaram apenas 21% de anormalidades anatômicas que pudessem justificar o sangramento. Entretanto, estes autores consideraram apenas lesões miometriais focais ou endometriais, o que conferiu maior especificidade ao diagnóstico de anormalidades anatômicas, comparativamente à avaliação de texturas miometriais homo ou heterogêneas realizadas neste trabalho.

No grupo de mulheres que apresentavam oligo-amenorréia, a espessura endometrial foi menor do que no grupo de mulheres com poli-meno-metrorragia ou sem distúrbio. Este achado poderia estar associado a hipoestrogenismo e ciclos anovulatórios (Letterie, 1998), os quais aumentam até 95% nos seis meses prévios à menopausa (Rannevik et al, 1995).

O efeito do tabagismo sobre a função ovariana tem sido objeto de estudo na literatura. Os estudos de Hammond, (1961), Olsen e colaboradores, (1983), e Baird e Wilcok, (1985), descreveram um aumento de irregularidade menstrual e infertilidade entre as fumantes. McKinlay (1985), em uma coorte de 2 570 mulheres climatéricas de Massachusetts, identificou a menopausa mais precoce e o período perimenopáusico menor em mulheres fumantes. No estudo longitudinal de Brambilla e colaboradores (1994), os autores descreveram que para as mulheres tabagistas havia um risco duas vezes maior de entrarem na menopausa em quatro anos comparadas às não tabagistas. No presente estudo, não se detectou associação entre tabagismo e os principais sintomas climatéricos. Também não se encontrou associação entre irregularidade menstrual e tabagismo, nem mesmo controlando-se para a idade da participante. Estes achados sugerem que o tabagismo não teve efeito sobre a prevalência de sintomas climatéricos e distúrbio menstrual para as mulheres pré-menopáusicas. É possível que, em um estudo longitudinal, as alterações do tabagismo sobre a incidência de sintomas e de distúrbios menstruais possam se manifestar.

Esta pesquisa se propôs a estudar a prevalência de sintomas climatéricos em uma amostra aleatória de mulheres pré-menopáusicas, e para tanto foram incluídas as mulheres histerectomizadas que não tinham sido submetidas à ooforectomia bilateral. Neste grupo de mulheres, poderia haver alguma que pudesse ser considerada pós-menopáusica, uma vez que se perdeu o parâmetro das menstruações ocorridas no últimos 12 meses. Mesmo assim

se preferiu correr este risco a deixar de serem examinadas, já que representam 5,6% das mulheres entre 35 e 55 anos da cidade de Passo Fundo. Considerando-se que uma das quatro mulheres hysterectomizadas que foram sorteadas para dosagens hormonais poderia ser classificada como pós-menopáusia (nº 3), devido aos níveis altos de gonadotrofinas, poder-se-ia projetar que quatro das 17 mulheres hysterectomizadas eram pós-menopáusicas, resultando então 1,3% da amostra total do estudo. Ponderando-se que 99% da amostra se enquadraria no conceito de pré-menopausa e que muitas das análises dos resultados foram realizadas apenas com o grupo Neutro, acredita-se que este potencial viés não tenha afetado a interpretação dos resultados.

Comparando-se as *dosagens hormonais* nos subgrupos estudados, observaram-se níveis de E2 e gonadotrofinas significativamente menores no grupo de mulheres usuárias de ACO comparados às mulheres em terapia de reposição hormonal e às isentas de uso de hormônios. Estes achados estão de acordo com os descritos por Aden e colaboradores,(1998), e estão diretamente relacionados ao tempo de uso, segundo Jung-Hoffmann e colaboradores,(1988). Dibbelt e colaboradores,(1991), relataram um aumento dos níveis de SHBG de 200% em mulheres usuárias de contraceptivos orais de baixa dosagem, assim como os trabalhos de Jung-Hoffmann e colaboradores,(1988), e Aden e colaboradores,(1998), apontaram um aumento de 100 a 300% em relação aos níveis prévios. Nestes estudos, os níveis de SHBG permaneceram aumentados em 100% em relação aos níveis basais na semana de intervalo de uso dos contraceptivos orais. No presente estudo, os níveis desta proteína carreadora foram semelhantes entre os subgrupos estudados, porém, no grupo usuárias de ACO, houve uma maior dispersão dos valores, o que pode ter contribuído para este resultado.



A média dos níveis de TSH foi maior para o grupo de mulheres usuárias de ACO comparadas às demais. O efeito dos estrogênios, se existente, sobre o nível de TSH é controverso na literatura (Sarne e Refetoff, 1995). Tem sido relatada maior resposta de TSH ao TRH em mulheres acima dos quarenta anos comparada a dos homens (Sawin et al, 1978). Já, Speroff (1994), sugere que esta resposta mais intensa do TSH sobre o TRH em mulheres e usuárias de ACO deva-se aos estrogênios que aumentam o conteúdo de receptores hipofisiários de TRH.

Há um aumento na frequência de hipotireoidismo associado ao incremento da idade e é mais freqüente em mulheres (Robuschi et al, 1987). Detectou-se evidência de tireoidite em 45% ou mais das mulheres com idade igual ou superior a sessenta anos (Speroff, 1994). Identificou-se que 3,2% das mulheres apresentavam níveis de TSH compatíveis com hipotireoidismo, similar ao descrito (2 a 4%) para mulheres pós-menopáusicas mais idosas (Speroff, 1994).

Considerando-se o ciclo menstrual das mulheres não-usuárias de hormônios, o nível de estradiol foi significativamente menor na fase folicular comparativamente às fases peri-ovulatória e lútea. No estudo de MacNaughton e colaboradores, (1992), os autores analisaram os níveis hormonais de FSH, inibina, LH e E2 nas fases proliferativas e lúteas de 27 mulheres entre vinte a 49 anos. Para as participantes desse estudo com idade semelhante às da presente pesquisa, os níveis de estradiol foram menores e os níveis de FSH foram maiores na fase folicular em relação à lútea. Os resultados deste estudo apontam uma tendência dos níveis de FSH serem mais elevados na fase folicular. Não houve diferença significativa nos níveis de LH nas diferentes fases do ciclo menstrual, fato que pode estar associado aos já reduzidos ciclos ovulatórios nas mulheres durante o período que antecede a menopausa (Mishell, 1997).



O aumento das gonadotrofinas, principalmente de FSH anos antes da menopausa é descrito por vários autores (Reyes et al, 1977, Metcalf et al, 1981, Burger et al, 1995), inclusive em mulheres que ainda apresentam ciclos regulares. Por outro lado, existem controvérsias sobre a diminuição dos níveis de E2 em mulheres pré-menopáusicas que apresentam ciclos regulares. MacNaughton e colaboradores,(1992), relataram a diminuição de E2 a partir dos 38 anos. Nesse mesmo trabalho, os autores calcularam idades denominadas “de mudança” para cada hormônio, baseando-se em uma linha de regressão num gráfico de dispersão, sendo de 42,97 anos para o FSH e de 37,90 anos para o E2. No presente estudo, estimaram-se pontos de corte para a idade pela qual se poderiam diferenciar dois grupos de mulheres pré-menopáusicas em relação às medianas de FSH, E2 e LH. Para o FSH a idade foi  $\geq 40$ , para o E2 e para o LH a idade foi  $\geq 45$  anos. Interessante salientar que ao se empregar a mesma técnica no cálculo do ponto de corte, se observou que primeiramente houve a distinção dos grupos para o FSH (quarenta anos), após para o E2 e LH (45 anos) e, por último, a diferenciação dos grupos para o Índice Climatérico Modificado (48 anos). Assim, as modificações hormonais parecem iniciar-se anos antes dos sintomas típicos do climatério (Michell, 1997).

Os níveis de SHBG não foram significativamente diferentes durante as fases do ciclo menstrual. Plymate e colaboradores,(1985), observaram um aumento crescente de SHBG da fase proliferativa à lútea e, embora não possa ser excluído o efeito da progesterona, os autores consideraram a elevação da SHBG mais relacionada às modificações dos níveis de E2. No estudo longitudinal de Gershagen e colaboradores,(1989), no qual foram avaliados os níveis de SHBG durante a peri e pós-menopausa, os resultados excluíram um papel importante da progesterona no controle da SHBG, e evidenciaram o efeito da diminuição dos níveis de E2 na

modulação dos níveis de SHBG, uma vez que a diminuição significativa dos níveis de SHBG só ocorreu na pós- menopausa.

Corroborando o que está estabelecido na literatura, Longcope e colaboradores (1987), encontraram uma correlação negativa e estatisticamente significativa entre peso e SHBG, ou seja, os níveis desta proteína estão diminuídos em pacientes obesas (Glass et al,1977). O aumento de peso resulta em graus de resistência à insulina com conseqüente hiperinsulinismo (Franks, 1995). Estudos *in vitro* indicam que ambos, insulina e IGF1, inibem diretamente a secreção de SHBG pelas células hepáticas. No presente estudo, detectou-se uma correlação negativa entre SHBG e IMC. Bancroft e Cawood,(1996), em um estudo transversal com 141 mulheres entre 40 a 60 anos, não encontraram associação do SHBG com idade ou com status menopausal, porém, a associação negativa com IMC foi evidenciada.

No presente estudo, detectou-se uma correlação negativa e fraca porém significativa de E2 com idade e IMC. Estudos com mulheres pós-menopáusicas,(Vermuelen,1980; Cauley et al,1989), têm correlacionado positivamente a quantidade de gordura corporal, com E2 e E1. A aromatização de androgênios em estrogênios que primariamente ocorre em tecidos extra-esplâncnicos, tem sido correlacionada mais com idade do que com IMC, peso ou status menopausal (Longcope e Baker,1993). Bancroft e Cawood,(1996), usando um modelo de regressão múltipla, também identificaram uma correlação negativa do E2 com IMC. Os autores consideraram que a complexa inter-relação entre androgênios, estrogênios e peso corporal poderiam justificar estes achados diferentes daqueles descritos nos estudos acima relacionados em mulheres pós-menopáusicas. Há também, a possibilidade de que durante o menacme a conversão periférica não traga tanta repercussão em relação à produção ovariana de E2, diminuindo então o papel da obesidade encontrado na pós-menopausa. Burger e colaboradores,(1995), em um estudo transversal com 380 mulheres pré-menopáusicas, com



idade entre 45 a 55 anos, também identificaram correlações negativas do E2 com IMC e idade. Klinga e colaboradores,(1983), estudaram a influência da obesidade sobre alguns hormônios em 186 mulheres controles e em 176 mulheres obesas no período peri e pós-menopáusico, com resultados do FSH aumentado e E2 e E1 diminuídos significativamente nas mulheres obesas em relação às não-obesas. Sugerem que o aumento da conversão de androgênios em estrogênios pelo tecido adiposo pode não ser detectado nas concentrações séricas periféricas.

No estudo atual, os níveis de FSH se associaram diretamente com idade e IMC. Bohlke e colaboradores,(1998), estudaram a variação do LH em relação ao IMC em um estudo transversal com mulheres pré-menopáusicas. Identificaram que em mulheres com excesso de peso ( $IMC > 27,1$ ) os níveis de LH foram significativamente menores do que entre as mulheres com  $IMC \leq 20,4$ . Estes autores sugerem que os limites de normalidade do LH devam ser ajustados para mulheres com excesso de peso.

No presente estudo, nas mulheres que apresentavam irregularidades menstruais, o subgrupo com ciclos oligo-amenorreicos exibiu níveis de E2 significativamente mais baixos e de FSH mais altos do que as demais participantes. O estudo de Burger e colaboradores,(1995), também detectou níveis de E2 significativamente mais baixos no grupo de mulheres que apresentava ciclos oligo-amenorreicos. Metcalf e colaboradores,(1982), realizaram um estudo longitudinal com 8 mulheres acompanhadas do período perimenopáusico ao pós-menopáusico constatando que os níveis hormonais de FSH, LH e E2 imediatamente após a menopausa são semelhantes aos detectados nos ciclos longos das mulheres peri-menopáusicas. Considerando-se que as anormalidades miométriais ultra-sonográficas foram mais prevalentes no grupo com menometrorragia, e que as mulheres com oligo-amenorréia apresentaram níveis hormonais mais próximos aos detectados na pós-menopausa, sugere-se que mulheres com

ciclos oligo-amenorreicos possam ser o grupo mais próximo da menopausa, e talvez apresentar outros riscos associados a este evento.

Os dados na literatura apontam para uma oscilação na secreção de esteróides gonadais e de gonadotrofinas neste período perimenopáusico. Hee J e colaboradores,(1993), acompanharam quatro mulheres na perimenopausa e seis mulheres com falência ovariana temporária, e descreveram que, nas duas amostras, ocorreram mudanças súbitas com elevações transitórias de FSH e LH e diminuição de INH e E2, semelhante às encontradas na pós-menopausa, seguindo-se de normalização das dosagens hormonais que alcançaram níveis detectados em idade reprodutiva. Burger e colaboradores,(1995), referem que não somente os níveis de FSH podem retornar ao normal após atingirem padrões pós-menopáusicos como as alterações de fluxo e frequência dos ciclos menstruais podem normalizar-se após um período alterado. Metcalf e colaboradores,(1981), sugerem que eventos endometriais relacionados à sensibilidade ao estrogênio mais do que a determinação de níveis hormonais sejam os responsáveis pela cessação das menstruações na menopausa.

Os resultados do presente estudo em relação à associação dos níveis hormonais de E2 e FSH com as medidas pélvicas ultra-sonográficas sugerem que haja uma diminuição da espessura endometrial e dos volumes ovarianos relacionados ao hipoestrogenismo ( $E2 \leq 20$ ) e hipergonadotrofismo ( $FSH \geq 35$ ), associados clinicamente a ciclos oligo-amenorreicos.

Este estudo investigou associações entre um grande número de variáveis, o que poderia dificultar a determinação do efeito independente de algumas exposições sobre os desfechos. Desse modo, avaliaram-se os principais fatores em estudo, levando-se em conta variáveis que pudessem ser confundidoras nas associações testadas, utilizando-se modelos multivariados.



Para os *sintomas climatéricos*, optou-se por verificar a associação do índice climatérico modificado com idade e níveis de E2 e de FSH considerados alterados para mulheres no climatério pré-menopáusico. Nas mulheres climatéricas deste estudo, não foram evidenciadas associações estatisticamente significativas dos sintomas climatéricos com E2 e FSH. Estes resultados diferem dos detectados por Oldenhave e colaboradores, 1993, que identificaram serem as mulheres que menstruam e apresentam fogachos as que têm níveis mais elevados de FSH do que mulheres que não apresentam fogachos. Guthrie e colaboradores, (1996), também descreveram uma associação significativa entre frequência de fogachos e níveis de FSH e E2 em mulheres pré-menopáusicas. No presente estudo, não foram avaliadas a intensidade ou a frequência dos sintomas, apenas a presença deles, o que pode ter contribuído para a ausência da associação entre sintomas e hormônios. Por outro lado, a fisiologia dos fogachos, representante típico dos sintomas climatéricos, não está totalmente compreendida. Aparentemente, origina-se no hipotálamo e são desencadeados pelo declínio dos estrogênios. Neste estudo, a prevalência de fogachos foi 29,5% e, embora não tenha sido constatada associação direta dos fogachos com níveis baixos de E2, detectou-se associação de fogachos com idade. É possível que entre fogachos e níveis de hormônios se encontrem outras variáveis que interfiram na relação sintomas-hormônios. Poderiam ser variáveis comportamentais e culturais uma vez que a prevalência de sintomas climatéricos em populações pré e pós - menopáusicas diferem conforme os países estudados (Boulet, 1994) e segundo a frequência de queixas pré-menstruais nos anos reprodutivos (Guthrie et al, 1996).

*Irregularidades ou distúrbios menstruais* são muito frequentes no período do climatério pré-menopáusico. O estudo longitudinal realizado em Massachussets, através do seguimento de 2 570 mulheres durante cinco anos, identificou que 90% das mulheres apresentavam irregularidades menstruais por tempo variável, antes da menopausa. Neste estudo, utilizou-se o conceito de transição menopausal ou perimenopausa para as mulheres que apresentavam

irregularidades menstruais (McKinlay et al, 1992). No presente trabalho, detectaram-se 21,3% de mulheres que apresentavam irregularidades menstruais sem achados ultra-sonográficos que o justificassem, sendo classificadas como perimenopáusicas.

Com o objetivo de avaliarem-se de forma independente os fatores em estudo que no transcorrer deste trabalho mostraram-se associados a distúrbios menstruais, criou-se um modelo de regressão logística. Das variáveis analisadas, nível de FSH  $\geq 35,0$  mUI/ml foi a mais fortemente associada a distúrbios menstruais, seguida por textura miometrial heterogênea e sintomas climatéricos. No estudo realizado por McKinlay e colaboradores, (1992), foi descrito que a taxa de fogachos estava relacionada à duração do período de irregularidades menstruais.

Considerando-se a textura miometrial heterogênea, ou seja, independentemente de outras variáveis analisadas neste modelo, as mulheres com textura heterogênea no miométrio apresentaram um risco aproximadamente de quatro vezes maior de ter distúrbios menstruais.

Na investigação ultra-sonográfica, clínica e hormonal das mulheres climatéricas pré-menopáusicas, utilizando-se como variável dependente as medidas ultra-sonográficas pélvicas, identificaram-se as seguintes associações significativas:

Para o volume uterino a variável clínica paridade foi a mais fortemente associada, seguida pelo IMC e de forma negativa e fraca pelos níveis de FSH. As tabelas atuais com medidas ultra-sonográficas normais são relacionadas à paridade da mulher. Os resultados deste estudo sugerem que, para mulheres entre 35 e 55 anos, também seja considerado o IMC e os níveis de FSH na determinação de valores normais para o volume uterino.

Para a espessura endometrial a variável que apresentou uma associação estatisticamente significativa e negativa foi o nível de FSH. Não se detectou associação entre

espessura endometrial e IMC. No trabalho japonês de Douchi T e colaboradores,(1998), em que foram analisadas através de ultra-sonografia endovaginal 212 mulheres pós-menopáusicas com endométrios histologicamente normais, encontrou-se uma associação positiva e significativa da espessura endometrial e IMC, mas não com idade. Comparando-se os resultados deste trabalho com o daquele autor, mais do que o IMC, o perfil hormonal pré-menopáusico parece estar associado mais fortemente à espessura endometrial. Para as mulheres pós-menopáusicas, em que sabidamente há uma maior conversão periférica estrogênica, a associação do IMC poderia ser mais evidente.

Atualmente, para a avaliação da espessura endometrial examina-se a fase do ciclo menstrual e a identificação das pacientes como pré ou pós-menopáusicas. Considerando-se que o FSH possa estar elevado nos anos pré-menopáusicos, sugere-se que, para as mulheres que apresentam níveis de FSH elevados, o valor da normalidade da espessura endometrial seja menor do que para as mulheres com níveis normais, aumentando-se assim, a possibilidade de diagnosticar patologias endometriais.

Não foi possível estabelecer o papel da Idade, dos hormônios gonadotróficos e estradiol na avaliação dos volumes ovarianos.



## 7 CONCLUSÕES

A análise dos dados do presente trabalho com mulheres climatéricas pré e perimenopáusicas, permitiu concluir que:

### 7.1. PREVALÊNCIA DE SINTOMAS

Os sintomas climatéricos mais prevalentes foram:

- ◇ sintomas de instabilidade vasomotora: fogachos, seguido por sudorese noturna;
- ◇ sintomas de atrofia urogenital: secura vaginal;
- ◇ sintomas psicofisiológicos: irritabilidade e nervosismo;
- ◇ sintomas inespecíficos e atípicos: cansaço e diminuição da memória.



## **7.2 ASSOCIAÇÕES DE SINTOMAS E DO ÍNDICE CLIMATÉRICO MODIFICADO (ICM)**

- ◇ Dos sintomas que compõem o ICM, fogachos, sudorese noturna, cansaço e diminuição da memória foram os mais fortemente associados ao período do climatério. Secura vaginal, nervosismo, insônia, depressão, tontura e cefaléia não se associaram ao período do climatério.
- ◇ Mulheres pré e perimenopáusicas apresentaram significativamente mais sintomas após 48 anos de idade;
- ◇ O uso de contraceptivos orais não modificou a prevalência de fogachos ou o ICM nas mulheres pré e perimenopáusicas;
- ◇ A obesidade não interferiu na prevalência de sintomas;
- ◇ Mulheres tabagistas não apresentaram mais sintomas climatéricos do que as que não fumam;
- ◇ Os sintomas climatéricos não se associaram com os níveis de E2, LH e FSH nas mulheres pré e perimenopáusicas.

## **7.3 DISTÚRBIOS MENSTRUAIS**

- ◇ A prevalência de distúrbios menstruais nas mulheres pré-menopáusicas não usuárias de hormônios foi de 44,3%.
- ◇ Nas mulheres com idade entre 35 e 55 anos, o uso de contraceptivos orais reduziu a prevalência de distúrbios menstruais a qual foi de 17,5%.

- ◇ A prevalência de mulheres climatéricas que se encontravam no período perimenopáusico, ou seja, com sangramento irregular conseqüente às mudanças hormonais, foi de 21,3%;
- ◇ Mulheres com idade igual ou maior de 45 anos apresentaram significativamente mais distúrbios menstruais do que as mulheres com idade entre quarenta a 44 anos;
- ◇ A obesidade não se associou com distúrbios menstruais;
- ◇ Níveis de  $FSH \geq 35,0$  mUI/ml, textura miometrial heterogênea e  $ICM \geq 22,5$  (percentil 75) foram fatores associados ao sangramento irregular nas mulheres entre 35 a 55 anos;
- ◇ Mulheres climatéricas pré-menopáusicas com oligo-amenorréia apresentaram níveis baixos de E2 e altos de FSH. Sugere-se que estas mulheres sejam monitoradas para a possibilidade de iniciar-se terapia de reposição hormonal.

## 7.4 MEDIDAS ULTRA-SONOGRÁFICAS PÉLVICAS

Nas mulheres climatéricas pré e perimenopáusicas as associações com medidas ultra-sonográficas foram:

- ◇ Paridade e obesidade determinaram maior volume uterino;
- ◇ Níveis de FSH associaram-se negativamente com volume uterino e espessura endometrial. Mulheres com idade entre cinquenta e 55 anos apresentaram volumes ovarianos e espessura endometrial menores do que as com 35 a 39 anos. Sugere-se que para as mulheres que apresentem níveis  $\geq 35$  mUI/ml ou idade acima de cinquenta anos seja revisado o limite da normalidade para a espessura endometrial;

- ◇ Das mulheres com distúrbios menstruais e isentas de uso de hormônios, 48% apresentaram achados ultra-sonográficos que poderiam justificar o sangramento anormal. Sugere-se que o exame ultra-sonográfico endovaginal seja utilizado no rastreamento de patologias uterina antes de se considerar o sangramento irregular um evento associado às alterações hormonais deste período.

## 7.5 NÍVEIS HORMONAIS

As associações encontradas no presente estudo com níveis hormonais, para a amostra de mulheres climatéricas pré e perimenopáusicas, foram:

- ◇ Os níveis de SHBG não se associaram à idade, porém, associaram-se de forma negativa com IMC;
- ◇ Os níveis de E2 diminuíram significativamente com a idade e com o IMC, porém, a associação mais forte foi com IMC;
- ◇ Os níveis de FSH aumentaram significativamente com a idade e com o IMC, porém, a associação mais forte foi com a idade;
- ◇ Os níveis de FSH são maiores, significativamente nas mulheres com quarenta ou mais anos comparadas às mulheres com 35 a 39 anos;
- ◇ Os níveis de LH são maiores e de E2 são menores, significativamente, nas mulheres com 45 ou mais anos comparados às mulheres entre 35 a 44 anos;
- ◇ A prevalência de hipotireoidismo entre as mulheres climatéricas pré e perimenopáusicas foi de 3,2%.

## **7.6 PREVALÊNCIA E ASSOCIAÇÕES DE DISTÚRBIOS PSIQUIÁTRICOS MENORES**

- ◇ 35,8% da amostra estudada foram consideradas de risco para apresentar distúrbio psiquiátricos menores
- ◇ Mulheres climatéricas pré e perimenopáusicas com maior risco para morbidade psiquiátrica apresentam mais sintomas climatéricos.



## PERSPECTIVAS DO ESTUDO

O presente estudo cumpriu a etapa de estabelecer prevalências de sintomas climatéricos e distúrbios menstruais em uma amostra de mulheres pré e perimenopáusicas, bem como determinar as associações com variáveis clínicas, hormonais e ultra-sonográficas pélvicas.

Planeja-se continuar o estudo com uma coorte em que as mulheres participantes do estudo transversal seriam a amostra observada. O estudo desta coorte investigaria a variação da sintomatologia, bem como estabeleceria a incidência do evento menopausa neste grupo de mulheres.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABRAHAM S, CARROL MD, NAJJAR MF, ROBINSON F. (1983). Obese and overweight adults in the United States: vital health and statistics. US DHHD, Publication No(PHS)83 - 1680 PHS NCHS , series 11, No 230. Washington DC, US Government Printing Office.
2. ACHUTTI A, ACHUTTI VR (1994). Fatores de risco para aterosclerose. Elementos para descrição da situação no Rio Grande do Sul. *Arq Bras Cardiol*, 63:427-432 .
3. ADAMS, RD,LASSITUDE AND ASHENIA (1977). In: Principles of Internal Medicine Thorn GW et al ,eds, McGraw-Hill Book Company 8th ed, 72.
4. ADEN U, JUNG-HOFFMANN C, KUHL H (1998). A randomized cross-over study on various hormonal parameters of two triphasic oral contraceptives. *Contraception* 58(2):75-81
5. AETIUS OF AMIDA. Translated from the Latin edition of Cornarius (1542) by Ricci JV. Philadelphia: Blakiston, 1950.
6. BAILÃO L.. A.; BONILLA-MUSOLES, F.; MACHADO, L.E.; RIZZI, M. C. S.(1991). Ultrasonografia transvaginal, Diagnosis, Ribeirão Preto.
7. BAIRD DD, WILCOX AJ (1985). Cigarette smoking associated with delayed conception. *J Am Med Assoc* 253:2979-83.
8. BANCROFT J, CAWOOD EHH (1996), Androgens and the menopause; a study of 40-60-year-old women. *Clin Endocrinol* 45, 577-587.
9. BEIRÃO DE ALMEIDA A, BEIRÃO DE ALMEIDA S, ASQUIDAMINI S, HEINRICHS K, FOSSATI L, RODRIGUES DA SILVEIRA R (1998). Menopausa e sexualidade. *Reprod Climat - Anais do 18º Congresso brasileiro de Reprodução Humana* 13 (1),64.
10. BENEDETTO C; GIAROLA M; MAROZIO L; ZONCA M; MICHELETTI L. (1993). Pre-menopausal disfunctional menometrorrhagia: therapeutic approach. *Minerva Ginecol* 45 (5): 223-33.
11. BENNINGTON JL, FERGUSON,BR, HARBER SL (1968). Incidence and relative frequency of benign and malignant ovarian neoplasm. *Obstet Gynecol* 32:627.
12. BOULET MJ, ODDENS BJ, LEHERT P, VEMER HM, VISSER A (1994). Climateric and menopause in seven south-east Asian countries, *Maturitas* 19, 157-76.
13. BOHLKE K, CRAMER DW, BARBIERI RL (1998). Relation of luteinizing hormone levels to body mass index in premenopausal women. *Fertil Steril*, 69(3), 500-4.

14. BRAMBILLA DJ, MCKINLAY SM, JOHANNES CB (1994). Defining the perimenopause for application in epidemiologic investigations. *Am J Epidemiol*, 140(12),1091-5.
15. BURGER HG. The menopausal transition (1996). *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*, 10(3):347-59.
16. BURGER HG (1999) The inhibins and the menopausal transition. *Gynecol Endocrinol* 13 suppl 2.
17. BURGER HG, DUDLEY EC, HOPPER JL, SHELLEY JM, GREEN A, SMITH A, DENNERSTEIN L, MORSE C (1995). The Endocrinology of the menopausal transition: a cross-sectional study of a population-based sample. *J clin Endocrinol Metab* 80(12),3537-3545.
18. BUSNELLO, E L., LIMA, B. & BERTOLETE, J. M. (1983). Aspectos interculturais de classificação e diagnóstico. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 32: 207-10.
19. CAULEY JA, GUTAI JP, KULLER LH, LEDONNE D, POWELL JG (1989). The epidemiology of serum sex hormones in postmenopausal women. *Am J Epidemiol*, 129:1120-1131.
20. COLOMBAT DE LISERE M (1845). Treatise on the diseases of females. Translated by Meigs CD, Blanchard L. Philadelphia: Lea.
21. DENNERSTEIN L, DUDLEY EC, HOPPER JL, BURGER H (1997). Sexuality, hormones and the menopausal transition *Maturitas* 26(2):83-93.
22. DICZFALUSY D (1985). Menopause, developing countries and the 21 st century. *Acta Obstet Gynecol Scand (Suppl)* 134:45.
23. DOUCHI T, YOSHINAGA M, KATANOZAKA M, MITANI M, NAGATA Y (1998). Relationship between body mass index and transvaginal ultrasonographic endometrial thickness in postmenopausal women *Acta Obstet Gynecol Scand*, 77 (9):905-908.
24. DROEGEMUELLER W (1997). Benign gynecologic lesions In: Comprehensive Gynecology, Michell Jr DR, Stenchever MA, Droegemueller W, Herbst AL (eds) Mosby-Year Book, Inc, St Louis, Missouri, 3 ed, 467-516.
25. DSM-III-R - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 3. ed., rev. ( Current Classification of Mental Disorders 1987).
26. ERLIK Y, MELDRUM DR, JUDD HL (1982). Estrogen levels in postmenopausal women with hot flushes *Obstet Gynecol* 59:403.
27. FARIA JUNIOR S, WEHBA S, MARQUES DE OLIVEIRA V, ALDRIGHI JM, ROUCOURTS (1997). Endocrinológico ovário no climatério perimenopáusico. *Reprod Climat*, 12(1),79-81.
28. FERNANDES CE, WEHBA S, MELO NR, MACHADO RB, ROUCOURT S (1999). Abordagem clínica na mulher no climatério. *Femina*, 27(2),121-30.
29. FILELLA MC (1993). Aspectos clínicos en la menopausia In:Palacios S(ed) Climaterio e Menopausia, Mirpal, Madrid, 1. ed. 64-8.
30. FILLY RA (1994). Ovarian masses...what to look for....what to do In: Callen PW (ed) Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology, W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, 3rd ed, 625-640.
31. FRANKS S (1995). Polycystic ovarian syndrome. *N Eng J Med*, 333, 853-861.



32. FUCHS FD, MOREIRA LB, MORAES RS, BREDEMEIER M, CARDOZO SC (1994). Prevalência de hipertensão e fatores associados na região urbana de Porto Alegre *Arg Bras Cardiol*, 63, 473-9.
33. GENAZZANI AR, PETRAGLIA F, FACCHINETTI F (1988). Steroid replacement treatment increases  $\beta$ -endorphin and  $\beta$ -lipotropin plasma levels in postmenopausal women. *Gynecol Obstet Invest* 294:1261.
34. GERSHAGEN S, DOEBERL A, JEPPSSON S, RANNEVIK G (1989). Decreasing serum levels of sex hormone-binding globulin around the menopause and temporary relation to changing levels of ovarian steroids, as demonstrated in a longitudinal study. *Fertil Steril*, 51(4): 616-21.
35. GLASS AR, SWERDLOFF RS, BRAY GA, DAHMS WT, QTKINSON RL (1977). Low serum testosterone and sex-hormone-binding-globulin in massively obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 45:1211-1219.
36. GOLDBERG, D. P. & BLACKWELL B (1970) Psychiatric illness in general practice: a detailed study using new methods of case identification. *Brit Med J* 11, 439-43.
37. GOLDSTEIN SR, ZELTSER I, HORAN CK, SNYDER JR, SCHWARTZ LB (1997). Ultrasonography-based triage for perimenopausal patients with abnormal uterine bleeding. *Am J ObstetGynecol*, 177(1):102-108.
38. GROSS R, MAUAD FILHO F, AYRES CE, BARACCHINI JÁ, FERREIRA AC (1997). Volume ovariano de acordo com o desenvolvimento do ciclo genital da mulher. *GO ATUAL* 6,64-66.
39. GUIMARÃES FS (1998) Hipnóticos e ansiolíticos In: Fuchs FD, Wanmacher L (eds), Farmacologia Clínica - Fundamentos da Terapêutica Racional 2ª ed, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 360-370.
40. GUTHRIE JR, DENNERSTEIN L, HOPPER JL, BURGER,HG (1996). Hot flushes, menstrual status, and hormone levels in a population-based sample of midlife women. *Obstet Gynecol*, 88(3):437-442.
41. HALBERG L, HOGDAHL A, NILSSON L, RYBO G (1996). Menstrual blood loss- a population study, *Acta Obstet Gynecol Scand* ,45:320.
42. HALL DA, YODER IC (1994). Ultrasound evaluation of the uterus In: Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology, Callen PW (ed),W.B. Saunders company, Philidalphia, Pennsylvania, 3 ed, 586-614.
43. HANKINSON SE, COLDITZ GA, HUNTER DJ (1992). A quantitative assessment of oral contraceptive use and risk of ovarian cancer. *Obst gynecol* 80:708.
44. HAMMOND EC (1961). Smoking in relation to physical complaints, *Arch Environ Health* 3:28-46.
45. HARDY R, KUH D (1999). Reproductive characteristics and the age at inception of the perimenopuase in a British Natuional Cohort. *Am J Epidemiol*, 149(7), 612-620.
46. HEE J, MACNAUGHTON J, BANGAH M, BURGER HG (1993). Perimenopausal patterns of gonadotrophins, immunoreactive inhibin, oestradiol and progesterone. *Maturitas*, 18(1), 9-20.



47. HIJJAR MA, COSTA E SILVA VL (1991). Epidemiologia do tabagismo no Brasil. *JBM*, 60(1/2), 50-70.
48. HUNTER M (1992). The South-East England longitudinal study of climateric and post-menopause, *Maturitas* 14:117-126.
49. IBGE-Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (1996): <http://www.ibge.gov.br>
50. INTERNATIONAL ETHICAL GUIDELINES FOR BIOMEDICAL RESEARCH INVOLVING HUMAN SUBJECTS - Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS), 47-50, Geneva, 1993.
51. ISMAEL NN (1994). A study on the menopause in Malaysia. *Maturitas* 19:205-9.
52. JNC-V- The Fifth Report of the Joint National on Detection, Education, and Treatment of High Blood Pressure (Arch Intern Med 1993;153-4)
53. JUDD HL. (1994). Menopause & postmenopause. In: Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment, Pernoll ML (ed), Appleton & Lange, Norwalk, Connecticut, 7ed, 1061-83.
54. JUNG-HOFFMANN C, HEIDT F, KUHLE H (1988). Effect of two oral contraceptives containing 30 microgram ethinylestradiol and 75 micrograms gestodene or 150 micrograms desogestrel upon various hormonal parameters. *Contraception* 38(6):593-603.
55. KAPLAN HI, SADOCK BJ. Compêndio de Psiquiatria, Artes Médicas, Porto Alegre, 2a ed, 1990.
56. KAMPEN DL, SHERWIN BB (1994). Estrogen use and verbal memory in healthy postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 83:979.
57. KAUFERT PA, GILBERT P, TATE R (1992). The Manitoba Project: a re-examination of the link between menopause and depression. *Maturitas*, 14:143-55.
58. KELSEY J, THOMPSON WD, EVANS AS (1986). Cross sectional and other types of studies In: Methods in observational epidemiology. Oxford University Press, New York, cap 8, 187-211.
59. KHAN AS, PACE JE, COX ML, GAU DW, COX SAL, HODKINSON HM (1994). Climateric symptoms in healthy middle-aged women. *BJCP*, 48(5), 240-42.
60. KLEIN NA, SOULES MR (1998). Endocrine changes of the perimenopause. *Clin Obstet Gynecol*, 41(4), 912-20.
61. KUPPERMAN HS, BLATT MH, WEISBADER H, FILLER W. (1953). Comparative clinical evaluation of estrogenic preparation by the menopausal and amenorrhea indices. *J Clin Endocrinol*, 6:688-703.
62. KUTTENN F, SPRITZER P, MALET C, MAUVAIS-JARVIS P (1986). Estradiol and progesterone interaction on their target tissues. Implications on replacement therapy for menopause. In Courtois Y; Forette B.; Kuole P., eds. Modern Trends in aging research. John Libbey Eurotext Ltd London, 147: 101-08.
63. LANES AF, BIRMANN B, WALTER AM, SINGER S (1992). Oral contraceptive type and functional ovarian cysts. *Am J Obstet Gynecol* 166:956

64. LETTERIE GS (1998). A regimen of oral contraceptives restricted to the periovulatory period may permit folliculogenesis but inhibit ovulation. *Contraception* 57(1):39-44.
65. LISBÔA HRK, GROSS JL (1994). Bócio endêmico na cidade de Passo Fundo. Tese de Mestrado. Universidade Federal do Rio Grande do Sul.
66. LONG CA. (1994). Menopause. In: Manual of Clinical Problems in Obstetrics and Gynecology. Rivlin ME e Martin RW (eds), Little, Brown and Company, Boston, 4 ed, 406-09.
67. LONGCOPE C, BAKER S (1993). Androgen and estrogen dynamics: relationships with age, weight and menopausal status, *J Clin Endocrinol Metab* 76(3):601-4.
68. LONGCOPE C, HUI SL, JOHNSTON JR CC (1987). Free estradiol, free testosterone, and sex hormone binding globulin in peri-menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*, 64:513-18.
69. MACNAUGHTON J, BANAH M, MCCLOUD P, HEE J, BURGER H (1992). Age related changes in follicle stimulating hormone, luteinizing hormone, oestradiol and immunoreactive inhibin in women of reproductive age. *J Endocrinol*, 36(4) 339-45.
70. MCCARTHY T (1994). The prevalence of symptoms in menopausal women in the Far East: Singapore segment, *Maturitas* 19:199-204.
71. MCKINLAY J, MCKINLAY SM, BRAMBILLA D (1987). The relative contributions of endocrine changes and social circumstances to depression in mid-aged women. *J Health Soci Behav* 28:345-56.
72. MCKINLAY SM, BIGANO NL, MCKINLAY JB (1985). Smoking and age at menopause. *Ann Intern Med* ,103:350.
73. MCKINLAY SM, BRAMBILLA DJ, POSNER JG (1992). The normal menopause transition. *Am J Hum Biol*, 4,37-64.
74. MCKINLAY SM, BRAMBILLA DJ, POSNER JG (1992). The normal menopause transition. *Maturitas*,14: 103 -15.
75. MENDES DE ALMEIDA P, WICKERHAUSER H (1991). O critério ABA/ABIPEME- em busca de uma atualização Marplan Brasil, São Paulo, pp 04-29.
76. MERZ E, TESANIC-MIRIC D, BAHLMANNF, WEBER G, WELLEK S (1996). Sonographic size of uterus and ovaries in pre- and postmenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol* 7(1):38-42.
77. METCALF MG, DONALD RA, LIVESEY JH (1981). Pituitary-ovarian function in normal women during the menopausal transition. *Clin Endocrinol (Oxf)* 14(3):245-55.
78. MICHELL JR DR (1997). Menopause In: Comprehensive Gynecology Michell Jr DR, Stenchever MA, Droegemueller W, Herbst AL (eds) Mosby-Year Book, Inc, St Louis, Missouri, 3 e, 1159-98.
79. MUNSTER K, SCHMIDT L, HELM P (1992). Length and variation in the menstrual cycle: a cross-sectional study from a Danish country. *Br J Obstet Gynecol* 99,422.
80. NORMAS DE PESQUISA EM SAÚDE (1988). Resolução nº1, Conselho Nacional de Saúde.



81. NORMAS TÉCNICAS PARA O PROGRAMA NACIONAL DE EDUCAÇÃO E CONTROLE DA HIPERTENSÃO (PNECHA) (1988). Serie A: Normas e Manuais Técnicos, 47 Brasília, 88.
82. OLDENHAVE A, JASZMANN LJB, HASPELS AA, EVVERAERD WTHAM (1993). Impact of climateric on well-being, *Am J Obstet Gynecol*, 168:772-80.
83. OLSEN J, RACHOOTIN P, SCHIODT AV, DAMBSO N (1983). Tobacco use, alcohol consumption and infertility. *Int J Epidemiol*, 12(2): 179-84.
84. ORTHO PHARMACEUTICAL CORPORATION (1993). Annual birth control study In: Speroff L, Glass Rh, Kase Ng.(1994) Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility, Williams and Wilkins, 5 ed., Baltimore, Maryland, USA, pp 690-1.
85. PAGANINI-HILL A, HENDERSON VW (1994). Estrogen deficiency and risk of Alzheimer's disease in women. *Am J Epidemiol* 40:256.
86. PALINKAS LA, BARRET-CONNOR E (1992). Estrogen use and depressive symptoms in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*, 80(1):30-6.
87. PLYMATE SR, MOORE DE, CHENG CY, BARDIN CW, SOUTHWORTH MB, LEWINKI MJ (1985). Sex hormone-binding changes during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*, 61:993.
88. PRESTI, JC, STOLLER ML, CARROL, PR (1996). Urology. In: Current Medical Diagnosis and Treatment, Tierney LM, McPhee SJ and Papadakis M A, eds, Lange Medical Publications, 35th ed, pp 823-57.
89. RABE T, NITSCHKE DC, RUNNEBAUM B (1997). The effect of monophasic and triphasic oral contraceptives on ovarian function and endometrial thickness. *Eur J Contracept Reprod Health Care*, 2(1):39-51.
90. RANNEVIK G, JEPSSON S, JOHNNELL O et al (1995). A longitudinal study of the perimenopausal transition: altered profiles of steroid and pituitary hormones, SHBG and bone mineral density. *Maturitas* 21:103.
91. REYES FI, WINTER JS, FAIMAN C (1977). Pituitary-ovarian relationships preceding the menopause. I. A cross sectional study of serum follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone, prolactin, estradiol, and progesterone levels. *Am J Obstet Gynecol*, 129(5),557-64.
92. ROBUSCHI G, SAFRAN M, BRAVERMAN LE, GNUDI A, ROTI E (1987). Hypothyroidism in the elderly, *Endocrine Rev* 8:142.
93. ROCHA ML, OPPERMAN-LISBÔA K, GIUGLIANI ERJ (1996). Planejamento familiar In: Duncan B, Schmidt MI, Giugliani ERJ. (eds) Medicina Ambulatorial: Condutas Clínicas em Atenção Primária. 2ª edição, Artes Médicas, Porto Alegre, pp 175-82.
94. SANTORO N, BROWN JR, ADEL T, SKURNICK JH (1996). Characterization of reproductive hormonal dynamics in the perimenopause. *J Clin Endocrinol Metab* 81(4):1495-501
95. SANTOS MJP, LEJDERMAN F (1996). Depressão e risco de suicídio In: Duncan B, Schmidt MI, Giugliani ERJ. (eds) Medicina Ambulatorial: Condutas Clínicas em Atenção Primária. 2ª ed, Artes Médicas, Porto Alegre, 550-6.
96. SARNE DH, REFETTOFF S (1995). Thyroid function tests In: DeGroot LJ et al (eds) Endocrinology, 3 ed., W.B. Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania, pp 649.



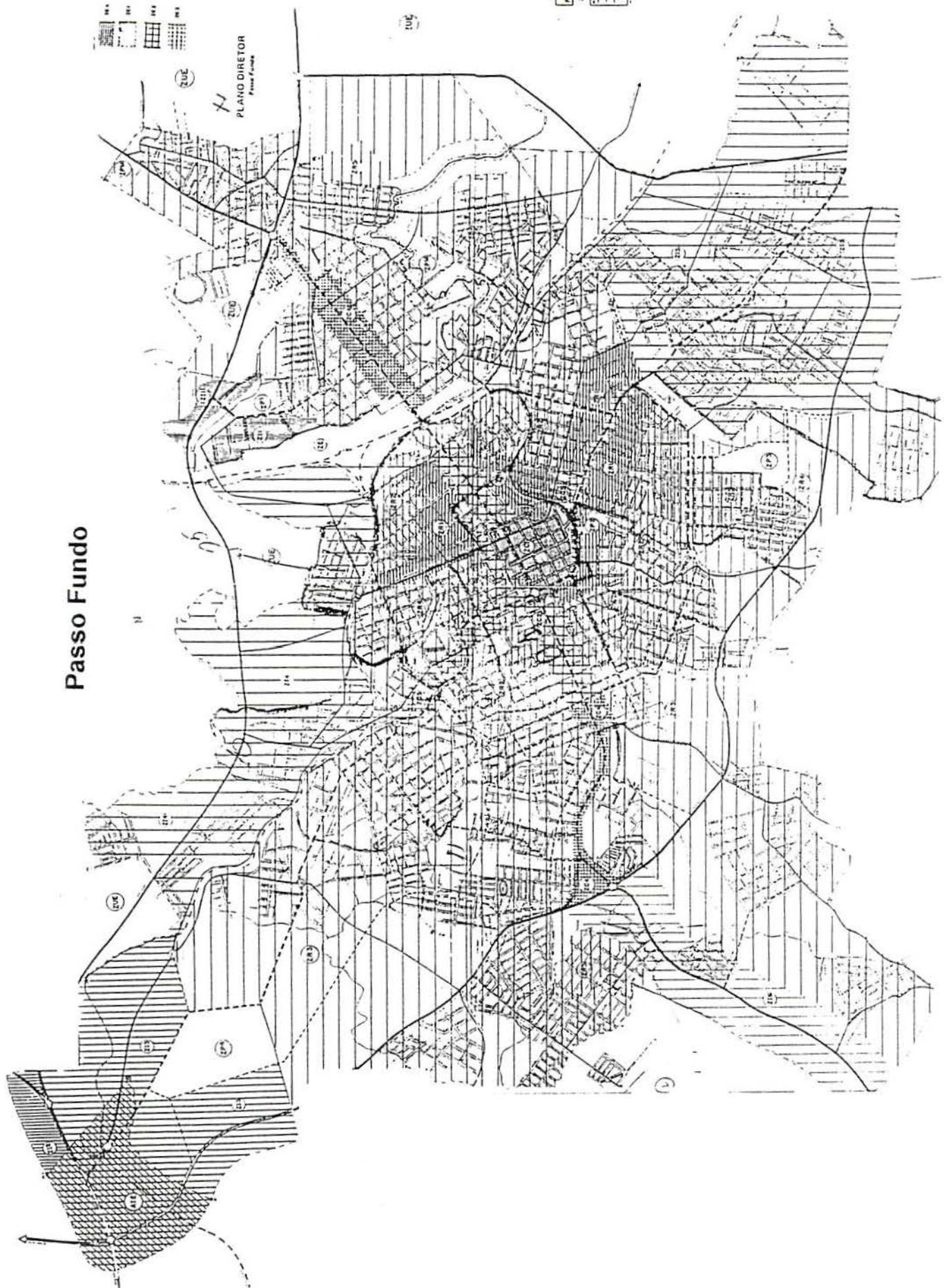
97. SAWIN CT, HERSHMAN JM, BOYD AE (1978). The relationship of changes in serum estradiol and progesterone during the menstrual cycle to the thyrotropin and prolactin responses to thyrotropin-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 47:1296-302.
98. SCHMIDT MI, BRANCHTEIN L (1998). Antidiabéticos In: Fuchs FD, Wanmacher L (eds) *Farmacologia Clínica-Fundamentos da Terapêutica Racional*, 2ª ed, Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 550-650.
99. SCHMIDT MI, DUNCAN BB (1996). Proteção à saúde do adulto In: Duncan B, Schmidt MI, Giugliani ERJ. (eds) *Medicina Ambulatorial: Condutas Clínicas em Atenção Primária*. 2ª ed, Artes Médicas, Porto Alegre, pp 255-310.
100. SCHMIDT MI, DUNCAN BB (1996). Obesidade In: Duncan B, Schmidt MI, Giugliani ERJ. (eds) *Medicina Ambulatorial*; 2. ed, Artes Médicas, Porto Alegre, pp 280-86.
101. SHERMAN BM, KOREMAN SG (1975). Hormonal characteristics of the human menstrual cycle throughout reproductive life. *J Clin Invest*, 55:699.
102. SILVA DE SÁ MF (1993). Climatério.O que acontece? In: Sociedade Brasileira de Climatério (ed), *Saúde e Bem Estar*, São Paulo, 19-23.
103. SPEROFF L, GLASS RH, KASE NG. (1994). Menopause and postmenopausal hormone therapy. In: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Williams and Willkins, 5 ed., Baltimore, Maryland, USA, pp 583-649
104. SPEROFF L, GLASS RH, KASE NG. (1994). Use of contraception, Sterilization, and Abortion In: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Williams and Willkins, 5 ed., Baltimore, Maryland, USA, pp 687-714.
105. SPEROFF L, GLASS RH, KASE NG. (1994). Clinical Assays In: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Williams and Willkins, 5 ed., Baltimore, Maryland, USA, pp 967-89.
106. SPEROFF L, GLASS RH, KASE NG. (1994). Reproductio and the Thyroid In: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*, Williams and Willkins, 5 ed., Baltimore, Maryland, USA, pp 667-84.
107. TRELOAR AE, BOYNTON RE, BEHN BG, BROWN BW (1967). Variation of the human menstrual cycle trough reproductive life. *Intern J Fertil*, 12:77-126.
108. TRELOAR AE (1974). Menarche, menopause and intervening fecundability. *Hum Biol*, 46,89-107.
109. UTIAN W H. Overview on menopause (1987) *Am .J Obstet Gynecol*;156:1280-3.
110. VERMUELEN A, VERDONCK (1979) Factors affecting sex hormone levels in postmenopausal women. *J Ster Bioch* ,11:899-904.
111. VERMUELEN A(1980) Sex hormone status of postmenopausal women. *Maturitas*, 2:81-9.
112. VILLORIA EF & TRAMULLAS AR (1993). Menopausia y sociedad. In: PALACIOS (ed) *Climaterio y menopausia* Mirpal, San Bernardo, Madrid.pp.1-8.
113. WELT CK, MCNICHOLL DJ, TAYLOR AE, HALL JE (1999). Female reproductive aging is marked by decreased secretion of dimeric inhibin, *J Clin Endocrinol Metab*, 84(1),105-11
114. WEHBA S, FERNANDES CE, FERREIRA JÁ, AZEVEDO LH, MACHADO RB, LUNARDELLI JL, LIMA SR, IWAMOTO V (1996). Transvaginal ultrasonography assessment of ovarian volumes in postmenopausal women. *Rev Paul Med*, 114(3),1152-5



115. WILLIAMS P, MARI JJ (1986) A validity study of psychiatric screening questionnaire(SRQ) in primary care in the city of Sao Paulo. *Bri J Psych* , 1:8,23.

## ANEXOS

## PLANO DIRETOR



## Anexo 2

### PERFIL CLÍNICO, HORMONAL E ULTRA-SONOGRÁFICO PÉLVICO DA MULHER PRÉ MENOPÁUSICA DA CIDADE DE PASSO FUNDO

#### Anexo 1

Questionário a ser aplicado à população do estudo

#### IDENTIFICAÇÃO:

Nº \_\_\_\_\_

Idade:

Raça:

Endereço:

Tel:

Qual o último curso ESCOLAR que você COMPLETOU?

Nenhum/Primário ( )

Ginásio/1º Grau ( )

Científico/2º Grau ( )

Superior ( )

Atividade Profissional:

do lar ( )

doméstica diária ( ) doméstica 2x semana ( )

turno integral ( )

comércio ( )

liberal ( )

turno parcial ( )

Casada ( )

Solteira ( )

Viúva ( )

Separada ( )

Amigada ( )

Qual o ÚLTIMO CURSO escolar que o CHEFE DA SUA FAMÍLIA frequentou?

\_\_\_\_\_  
\_COMPLETOU esse curso? (sim) (não)

( vide anexo1)

Classe sócio-econômica: \_\_\_\_\_ Soma=\_\_\_\_\_

#### ***Dados gineco-endócrinos e hábitos de vida:***

Paridade: G\_\_\_\_\_ P\_\_\_\_\_ C\_\_\_\_\_ A\_\_\_\_\_

Menarca: \_\_\_\_\_ anos. ( ) Menopausa natural: \_\_\_\_\_ anos. ( )

Menopausa artificial: \_\_\_\_\_ anos.



Ciclo menstrual: REGULAR ( ) IRREGULAR ( )  
Atividade sexual: INATIVA ( ) ATIVA ( )  
com prazer ( ) sem prazer ( )

Filhos em casa: ( ) SIM NÃO ( )  
Métodos anticoncepcionais: ( ) barreira ( ) DIU ( ) est. fem.  
( ) esterilização masc. ( ) ritmo ( ) AO ( )  
nenhum

Distúrbios menstruais: NÃO ( ) SIM ( ) POLIMENORRÉIA ( )  
OLIGOMENORRÉIA ( ) AMENORRÉIA ( )  
METRORRAGIA ( ) MENORRAGIA ( ) MANCHAS ( )

Uso de hormônios: NÃO ( ) SIM ( ) Qual: \_\_\_\_\_  
Dosagem: \_\_\_\_\_. Tempo  
de uso: \_\_\_\_\_.

Cirurgias pélvicas ginecológicas: NÃO ( ) SIM ( )  
HISTERECTOMIA PARCIAL ( ) TOTAL ( )  
PAN-HISTERECTOMIA ( ) OOFORECTOMIA U ( )  
OOFORECTOMIA B ( ) OUTRAS:

---

Sintomas típicos\*: FOGACHOS ( ) DISPAREUNIA ( ) VAGINA SECA ( )

SUDORESE NOTURNA ( )

Sintomas psicofisiológicos: INSÔNIA ( ) IRRITABILIDADE ( )  
NERVOSISMO ( ) DEPRESSÃO ( )

Sintomas atípicos\*: CEFALÉIA ( ) TONTURA ( )  
DIMINUIÇÃO DA MEMÓRIA ( ) DISÚRIA ( )  
INF. URINÁRIA REPETIÇÃO ( ) CANSAÇO ( )

\* Para estes sintomas serão usados a seguinte classificação ponderada:

Ausente ( 0 ), leve ( 1 ), moderado ( 2 ), e severo ( 3 ).

Uso de drogas relacionadas ao SNC: NÃO ( ) SIM ( )  
ANSIOLÍTICOS ( ) IND SONO ( ) ANTIDEPRESSIVOS ( )

Atividade física: SEDENTÁRIA ( ) PRATICANTE ( ) ATLETA ( )  
 Tabagista: SIM ( ) NÃO ( ) (mais de 5 cigarros /dia por mais de 30 dias)  
 Diabetes: SIM ( ) NÃO ( )  
 Hiperlipidemia: SIM ( ) NÃO ( ) Hipertensão: SIM ( ) NÃO ( )

**Dados do exame físico e ultra-sonografia pélvica**

DATA: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

PESO: \_\_\_\_ Kg. ALTURA: \_\_\_\_ m.

Dia do ciclo: \_\_\_\_ dia. DUM: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

US TV ( ) US ABDOMINAL ( ) DATA - US: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_.

Volume ovariano D: X X = ; Volume ovariano E: X X =

Presença de cistos ovarianos: NÃO ( ) SIM ( )

SÓLIDO ( ) CÍSTICO ( ) MISTO ( ) VOLUME : \_\_\_\_ cm.

OUTRAS: \_\_\_\_.

Medidas uterinas: \_\_\_\_ X \_\_\_\_ X \_\_\_\_ cm Volume

uterino: \_\_\_\_ cm<sup>3</sup>

Espessura endometrial: -----

Textura miometrial: HOMOGÊNEA ( ) ADENOMIOSE ( ) MIOMAS ( )

HETEROGÊNEA ( )

QUESTIONÁRIO SRQ -20

1. A Sra. tem dores de cabeça freqüentemente?	(1) SIM	(2) NÃO
2. A Sra. tem falta de apetite?	(1) SIM	(2) NÃO
3. A Sra. dorme mal?	(1) SIM	(2) NÃO
4. A Sra. se assusta com facilidade?	(1) SIM	(2) NÃO
5. A Sra. tem tremores nas mãos?	(1) SIM	(2) NÃO
6. A Sra. se sente nervosa, tensa ou preocupada?	(1) SIM	(2) NÃO
7. A Sra. tem má digestão	(1) SIM	(2) NÃO
8. A Sra. sente que suas idéias ficam embaralhadas de vez em quando?	(1) SIM	(2) NÃO
9. A Sra. tem se sentido triste ultimamente?	(1) SIM	(2) NÃO
10. A Sra. tem chorado mais do que de costume?	(1) SIM	(2) NÃO
11. A Sra. consegue sentir prazer nas suas atividades diárias?	(1) SIM	(2) NÃO
12. A Sra. tem dificuldades em tomar decisões?	(1) SIM	(2) NÃO
13. A Sra. acha que seu trabalho diário é penoso, e lhe causa sofrimento?	(1) SIM	(2) NÃO
14. A Sra. acha que tem papel útil na sua vida?	(1) SIM	(2) NÃO

15.A Sra. tem perdido interesse pelas coisas?	(1) SIM	(2) NÃO
16.A Sra. se sente uma pessoa de valor?	(1) SIM	(2) NÃO
17.A Sra. alguma vez pensou em acabar com a vida?	(1) SIM	(2) NÃO
18.A Sra. sente alguma coisa desagradável no estômago?	(1) SIM	(2) NÃO
19.A Sra. se sente cansada o tempo todo?	(1) SIM	(2) NÃO
20.A Sra. cansa com facilidade?	(1) SIM	(2) NÃO

Anexo 1

Na sua casa tem: Aparelho de video cassete ( ) 10

Máquina de lavar roupa ( ) 08

Geladeira ( ) 07

Aspirador de pó ( ) 06

Automóvel? Quantos? \_\_\_\_\_( )

TV colorida? Quantas? \_\_\_\_\_( )

Banheiros? Quantos? \_\_\_\_\_( )

Empregada mensal? \_\_\_\_\_( )

Radio ( menos do carro) \_\_\_\_\_( )

### Anexo 3

**Tabela 2 – Os pesos atribuídos aos itens componentes da escala E10C**

		Número de itens possuídos					
	nenhum	1	2	3	4	5	6 e mais
Carros possuídos	0	4	9	13	18	22	26
TV a cores	0	4	7	11	14	18	22
Banheiros	0	2	5	7	10	12	15
Empregada Mensal	0	5	11	16	21	26	32
Rádios	0	2	3	5	6	8	9

---

**Posse de ...**

Máquina de lavar – 8 pontos  
VCR – 10 pontos  
Aspirador de pó – 6 pontos  
Geladeira - 7 pontos

---

**Educação do Chefe-de-família**

- Analfabeto ou primário incompleto	0 pontos
- Primário	5 pontos
- Ginásio	10 pontos
- Colegial	15 pontos
- Superior	21 pontos

**Tabela 6**  
**Os pontos de corte que definem as classes**

	<u>ABA/ ABIPEME</u>	<u>E10C 4 CLASSES</u>	<u>E10C 5 CLASSES</u>
CLASSE A	35+	78+	89+
CLASSE B	21-34	51-77	59-8
CLASSE C	10-20	27-50	35-58
CLASSE D	5-9	0-26	0-19