

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



Tese de doutorado

**Idade da menarca, composição corporal e fatores de risco cardiometabólicos
em mulheres adultas jovens: análises nas Coortes de Nascimento de Pelotas
de 1982 e 1993.**

Susana Bubach

Pelotas

2017

Susana Bubach

Idade da menarca, composição corporal e fatores de risco cardiometabólicos em mulheres adultas jovens: análises nas Coortes de Nascimento de Pelotas de 1982 e 1993.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Epidemiologia

Orientador: Prof. Dr. Bernardo Lessa Horta

Pelotas

2017

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas

Catálogo na Publicação

B917i Bubach, Susana

Idade da menarca, composição corporal e fatores de risco cardiometabólicos em mulheres adultas jovens : análises nas coortes de nascimento de Pelotas de 1982 e 1993. / Susana Bubach ; Bernardo Lessa Horta, orientador.

— Pelotas, 2017.

203 f. : il.

Tese (Doutorado) — Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pelotas, 2017.

1. Epidemiologia. 2. Menarca. 3. Fatores de risco. 4. Doenças cardiovasculares. 5. Composição corporal. I. Horta, Bernardo Lessa, orient. II. Título.

CDD : 614.4

Elaborada por Elionara Giovana Rech CRB: 10/1693

SUSANA BUBACH

**Idade da menarca, composição corporal e fatores de risco cardiometabólicos
em mulheres adultas jovens: análises nas Coortes de Nascimento de Pelotas
de 1982 e 1993.**

Banca examinadora:

Prof. Dr. Bernardo Lessa Horta (orientador)

Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Fernando César Wehrmeister

Universidade Federal de Pelotas

Prof.^a Dr.^a Mariângela Freitas da Silveira

Universidade Federal de Pelotas

Prof.^a Dr.^a Janaina Vieira dos Santos Motta

Universidade Católica de Pelotas

Dedico este trabalho a minha filha Sofia, ao meu marido Fabricio e a minha família.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por iluminar meu caminho, me proteger, dar conforto e força nos momentos de cansaço, tristeza e insegurança, e colocar pessoas adoráveis em minha vida, que contribuíram para a realização deste sonho.

A minha família, pais, irmãos, sobrinhos, cunhados, sogra, primos, tios, bisavós, que sempre me apoiaram e tentaram me transmitir paciência e sanidade nas dificuldades e incertezas que a vida e a academia proporcionam.

Ao meu amor, Fabricio, companheiro e amigo, que me incentivou e apoiou em todos os sentidos, para que meus dias de estudo, cuidados com nossa filha Sofia e estadia em Pelotas, fossem os mais felizes e agradáveis possíveis.

A minha filha Sofia, um presente de Deus em minha vida, que trouxe esperança e coragem, a cada movimento dentro do meu útero, abraços, sorrisos e beijos, para que eu seguisse com minha jornada.

Ao meu orientador, professor Bernardo, por todo o conhecimento transmitido, pelos conselhos profissionais e pessoais, por entender meus anseios e aprender a lidar com eles, pelo suporte e ampla disponibilidade de orientação, pela paciência e persistência em me ensinar o raciocínio epidemiológico, para que eu pudesse desenvolver este trabalho. Muito obrigada!

A banca examinadora, pelas relevantes contribuições para aprimoramento deste trabalho.

A minha querida e eterna professora Elizabete que há tantos anos me incentiva pessoal e profissionalmente, dando coragem nos melhores e mais difíceis momentos.

A Ethel e Gladys pelo apoio e incentivo, estreitando meu caminho em busca do tão desejado doutorado em epidemiologia.

As minhas amigas de longa data Claudia, Gisele Patrícia e Rafaela, distantes ou próximas sempre me apoiaram.

A Gerda, Eugênia e família, e a toda Comunidade São José, em nome do Padre Natalino, que me acolheram como uma filha/irmã e trouxeram um pouco de fraternidade familiar e espiritual em minha estadia em Pelotas.

Aos colegas da Diretoria de Desenvolvimento Institucional da reitoria do IFSul-Pelotas e a professora Doralisse do CAVG-Pelotas, que acolheram a mim, Fabricio e Sofia, fazendo com que nos tornássemos parte da comunidade Pelotense.

Aos meus alunos e aos colegas de trabalho do CEUNES/UFES, que apoiaram minha qualificação, em especial aos docentes Andreia, Jerusa e Alexandre que deram todo o suporte para meu afastamento.

Aos meus colegas de doutorado e do Dinter, em especial à Adriana, Ana Daniela, Ana Luiza, Ana Paula, Andreia, Franciele, Keila, Leonardo, Mara, Marcia, Maria Carolina, Romildo e Wanessa, que tornaram meus dias mais divertidos e prazerosos.

A Barbara, Christian, Fernando Hartwing, Isabel, Juliana Vaz e Maria Carolina, pela paciência e ajuda em meus estudos.

Ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, professores, pesquisadores, funcionários, colaboradores e as equipes de trabalho das Coortes de Pelotas, pelo aprendizado, cordialidade e suporte.

Ao professor Pedro Hallal, pela oportunidade de aprendizado no subestudo de morbimortalidade infantil e nos acompanhamentos perinatal e aos 3 meses da Coorte de 2015 de Pelotas.

A todos os participantes das Coortes de Pelotas, pelos anos de disponibilidade, contribuindo para melhoria da pesquisa e assistência à saúde ao longo do ciclo vital.

E a todos aqueles que nominalmente não foram citados, mas que contribuíram indiretamente para a realização deste trabalho, meus sinceros agradecimentos!

“Quando uma criatura humana desperta para um grande sonho e sobre ele lança toda a força de sua alma... Todo o universo conspira a seu favor!”
(Johann Goethe)

Resumo

BUBACH, Susana. **Idade da menarca, composição corporal e fatores de risco cardiometabólicos em mulheres adultas jovens: análises nas Coortes de Nascimento de Pelotas de 1982 e 1993.** 2017. Tese (Doutorado). Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. Universidade Federal de Pelotas (UFPel).

A menarca, primeiro sangramento genital, representa um marco no processo de maturação sexual feminino, por estar relacionada a modificações estruturais e comportamentais. A idade de sua ocorrência é influenciada por aspectos genéticos, ambientais, pessoais e de composição corporal. A mudança na composição corporal, em decorrência da menarca, pode ter consequências tanto na adolescência quanto na idade adulta. Evidências sugerem que a menarca precoce estaria associada a maior adiposidade corporal, e, conseqüentemente, elevaria o risco de doenças crônicas, tais como, câncer de mama e útero, diabetes e doenças cardiovasculares. A presente tese tem por objetivo analisar a influência da idade da menarca na composição corporal e na ocorrência de fatores de risco cardiometabólicos para doenças cardiovasculares, entre mulheres adultas jovens. Três artigos compõe a tese. No primeiro artigo, avaliou-se a associação entre a idade da menarca e a composição corporal na adolescência e na idade adulta, nas coortes de 1982 e 1993. Também, procedeu-se o ajuste para a composição corporal na infância (1982, aos 4 anos) e na pré-puberdade (1993, aos 11 anos) a fim de verificar se a composição corporal na infância e adolescência confundiam a associação entre idade da menarca e composição corporal adulta. Os resultados na coorte de 1982 indicaram que mulheres com idade da menarca <12 anos apresentam maior adiposidade, contudo, na coorte de 1993, essa associação está fortemente relacionada a composição corporal na infância tardia, sugerindo que a idade da menarca é um marcador da adiposidade na pré-puberdade. O segundo artigo, avaliou a associação entre menarca precoce e hipertensão arterial e pressão arterial sistólica e diastólica através de revisão sistemática e meta-análise. Apesar da grande heterogeneidade entre os estudos, os resultados sugerem que a menarca precoce está associada a hipertensão em mulheres adultas. O terceiro artigo examinou a associação entre a idade da menarca e fatores de risco cardiometabólicos e mensurou o efeito indireto da composição corporal na idade adulta, nas participantes da coorte de 1982. Análise de mediação utilizando o procedimento *G-computation* foi realizada, ajustando para fatores de confusão na relação mediador-desfecho e interação entre exposição e mediador. A idade da menarca <12 anos esteve associada a maiores médias dos fatores de risco cardiometabólicos (pressão arterial diastólica, velocidade da onda de pulso, colesterol total, LDL colesterol, triglicérides), sendo que a maior parte deste efeito é mediado pela composição corporal na idade adulta. Assim, essa tese evidencia que intervenções focadas em diminuir a adiposidade na idade adulta, irão reduzir em grande parte os efeitos da menarca precoce no risco cardiovascular.

Palavras-chave: menarca; fatores de risco; doenças cardiovasculares; composição corporal; fatores de confusão; análise estatística

Abstract

BUBACH, Susana. **Age at menarche, body composition and cardiometabolic risk factors among young adult women: evaluation in the 1982 and 1993 Pelotas birth cohorts.** 2017. Thesis (Doctoral Thesis). Postgraduate Program in Epidemiology. Federal University of Pelotas (UFPel).

Menarche, the first genital bleeding, represents a landmark in the process of female sexual maturation because it is related to structural and behavioral modifications. The age of its occurrence is influenced by genetic, environmental, personal and body composition aspects. Changes in body composition due to menarche can have consequences both in adolescence and in adulthood. Evidence suggests that early menarche would be associated with increased body adiposity, and would therefore raise the risk of chronic diseases such as breast and uterine cancer, diabetes and cardiovascular disease. The present thesis aims at evaluating the influence of age at menarche on body composition and the occurrence of cardiometabolic risk factors for cardiovascular diseases among young adult women. Three articles compose the thesis. In the first article, the association between age at menarche and body composition in adolescence and adulthood in the cohorts of 1982 and 1993 was evaluated. In this manuscript, the estimates were adjusted for body composition in childhood (1982 cohort, at the age of 4) and pre-puberty (1993, at the age of 11) in order to assess whether body composition in childhood and adolescence confounded the association between age at menarche and adult body composition. The results in the 1982 cohort indicated that women <12 years of age have higher adiposity, however, in the 1993 cohort, this association is strongly related to body composition in late childhood, suggesting that the age at menarche is a marker of pre-puberty adiposity. The second article was a systematic review and meta-analysis on the association of early menarche with hypertension, and systolic and diastolic blood pressure. In spite of the great heterogeneity among the studies, the results suggest that early menarche is associated with a high odds hypertension in adulthood. The third article examined the association between age at menarche and cardiometabolic risk factors and measured the indirect effect of body composition. Mediation analysis using the G-computation procedure was performed. Age at menarche <12 years of age was associated with higher means of cardiometabolic risk factors (diastolic blood pressure, pulse wave velocity, total cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides), and most of this association is mediated by body composition in adulthood. Thus, this thesis shows that interventions focused on decreasing adiposity in adulthood will greatly reduce the effects of early menarche on cardiovascular risk.

Key-words: menarche; risk factors; cardiovascular diseases; body composition; confounding factors; statistical analysis

Sumário

APRESENTAÇÃO	11
PROJETO DE PESQUISA	12
1. INTRODUÇÃO	16
2. JUSTIFICATIVA.....	20
3. REVISÃO DE LITERATURA.....	22
3.1 Idade da menarca e composição corporal.....	22
3.1.1 Índice de Massa Corporal	22
3.1.2 Circunferência da Cintura.....	23
3.1.3 Massa gorda/composição corporal.....	24
3.1.4 Gordura visceral.....	24
3.2 Idade da menarca e fatores de risco cardiometabólicos	24
3.2.1 Pressão arterial/hipertensão.....	24
3.2.2 Colesterol total	26
3.2.3 Colesterol-HDL.....	26
3.2.4 Colesterol-LDL	26
3.2.5 Triglicerídeos.....	27
3.2.6 Glicemia de jejum/glicose.....	27
3.2.7 Hemoglobina glicada (Hbg).....	27
3.2.8 Diabetes melitus tipo 2 (DM2)	27
3.2.9 Resistência à insulina/HOMA.....	28
3.2.10 Proteína C reativa/Inflamação.....	28
3.2.11 Espessura da camada íntima-média da carótida	29
4. MARCO TEÓRICO	44
5. OBJETIVOS.....	50
5.1 Geral.....	50
5.2 Específicos	50
6. HIPÓTESES	51
7. MÉTODOS.....	52
7.1 Delineamento	52
7.1.1 A Coorte de 1982	52
7.1.1.1 Acompanhamento aos 30 anos da Coorte de 1982.....	52
7.1.2 A Coorte de 1993	53
7.1.2.1 Acompanhamento aos 18 anos da Coorte de 1993.....	54
7.2 População alvo.....	54

7.2.1	CrITÉRIOS de inclusão.....	54
7.2.2	CrITÉRIOS de exclusão.....	54
7.3	Cálculo do poder estatístico	55
7.4	Definio dos desfechos	57
7.4.1	Composio corporal:	57
7.4.2	Fatores de risco cardiometabólicos:.....	57
7.5	Variáveis.....	59
7.5.1	Exposio principal:	59
7.5.2	Fatores de confusão:.....	59
7.5.3	Fator mediador	60
7.5.4	Fatores de confusão da associao entre exposio e mediador (Post-confounders)	60
7.6	Coleta de dados	60
7.6.1	Instrumentos:.....	60
7.7	Controle de qualidade	61
7.8	Análise dos dados	62
7.9	Aspectos ticos	65
8.	CRONOGRAMA	66
9.	DIVULGAO DOS RESULTADOS	66
10.	ORÇAMENTO/FINANCIAMENTO.....	66
	MODIFICAÇÕES NO PROJETO DE PESQUISA	79
	TRABALHO DE CAMPO	82
	ARTIGO 1 – Impact of the age at menarche on body composition in adulthood: results from two birth cohort studies	84
	ARTIGO 2 – Early menarche and blood pressure in adulthood: systematic review and meta-analysis.	105
	ARTIGO 3 – Idade da menarca e risco cardiometabólico: composio corporal adulta como mediador.....	133
	COMUNICADO  IMPRENSA	156
	CONCLUSES GERAIS.....	158
	ANEXO	159
	Instruções de publicao aos autores para submissão do ARTIGO 3	159
	APÊNDICE	164

APRESENTAÇÃO

Este trabalho representa o volume final de Tese de Doutorado, regido de acordo com as normas do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL), Rio Grande do Sul, Brazil, constando: projeto de pesquisa, qualificado em 04 de novembro de 2014; modificações incorporadas ao projeto de pesquisa, baseada nas sugestões da banca de qualificação; três artigos de pesquisa, sendo dois com dados originais das Coortes de Pelotas (1982 e 1993) e um de revisão; trabalho de campo das atividades desenvolvidas nos acompanhamentos perinatal, 3 meses e no sub-estudo de morbimortalidade perinatal da Coorte de Pelotas de 2015; nota à imprensa com resumo dos resultados da tese.

No que concerne aos três artigos, o primeiro, intitulado *Impact of the age at menarche on body composition in adulthood: results from two birth cohort studies*, foi publicado na *BMC Public Health*. O segundo artigo, *Early menarche and blood pressure in adulthood: systematic review and meta-analysis*, foi submetido à revista *Atherosclerosis*. O terceiro e último artigo, *Composição corporal média e associação entre idade da menarca e os fatores de risco cardiometabólicos? Uma análise na Coorte de Nascimento de Pelotas de 1982*, está formatado nas normas da revista *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, cuja as instruções para os autores se encontra nos anexos deste trabalho.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA
DOUTORADO EM EPIDEMIOLOGIA



PROJETO DE PESQUISA

**Idade da menarca, composição corporal e fatores de risco cardiometabólicos,
em mulheres adultas jovens: análises nas Coortes de Nascimentos de Pelotas
de 1982 e de 1993.**

Doutoranda: Susana Bubach

Orientador: Bernardo Lessa Horta

04 DE NOVEMBRO DE 2014

RESUMO

A menarca, primeiro sangramento genital, representa um marco no processo de maturação feminino, por estar relacionada a modificações estruturais e comportamentais. A idade de sua ocorrência é influenciada por aspectos genéticos, ambientais, pessoais e de composição corporal. A mudança na composição corporal, em decorrência da menarca, pode ter consequências tanto na adolescência quanto na idade adulta. A menarca precoce estaria associada a maior adiposidade corporal, e, conseqüentemente, elevaria o risco de doenças crônicas, tais como, câncer de mama e útero, diabetes e doenças cardiovasculares. A presente tese pretende analisar a influência da idade da menarca na composição corporal e na ocorrência de fatores de risco cardiometabólicos para doenças cardiovasculares, entre mulheres adultas jovens, participantes da coorte de nascimentos de Pelotas de 1982 e de 1993. Em 1982 e em 1993, todos os nascimentos ocorridos em Pelotas foram identificados, e os recém-nascidos de famílias que residiam na área urbana foram avaliados e as mães entrevistadas. Esta população tem sido acompanhada em diferentes momentos ao longo do seu desenvolvimento. Em 2012-13, a mais recente avaliação na Coorte de 1982, foram entrevistados 3701 pessoas, que somadas aos 325 óbitos ocorridos entre os participantes da coorte, representam uma taxa de acompanhamento de 68,1%. Na Coorte de 1993, em 2011-12, foram avaliados 4106 pessoas, identificados 164 óbitos, sendo a taxa de acompanhamento de 81,3%. Na visita, os participantes foram avaliados e examinados. Os exames incluíram análises bioquímicas nas amostras de sangue, avaliação da composição corporal, da velocidade da onda de pulso e da espessura do complexo médio intimal-carotídeo, sendo esses dois últimos avaliados somente nos participantes de 1982. Na presente tese serão desenvolvidos três artigos, sendo um de revisão e dois originais. A análise dos dados será feita de acordo com a natureza das variáveis de exposição e desfecho, usando regressão linear ou de Poisson. Também será realizada análise de mediação, utilizando G-fórmula, para estimar os efeitos direto, indireto e total.

Descritores: Menarca; Fatores de Risco; Doenças Cardiovasculares; Composição Corporal; Fatores de Confusão; Análise Estatística

Artigo 1 - revisão: Associação entre idade da menarca e pressão arterial: quais as evidências?

Artigo 2 – original: A idade da menarca influencia na composição corporal de mulheres adultas jovens?

Artigo 3 – original: A composição corporal media a associação entre idade da menarca e fatores de risco cardiometabólicos? Um análise na Coorte de Nascimento de Pelotas de 1982.

TERMOS E ABREVIATURAS

DCV – doenças cardiovasculares

DM – Diabetes Melitus

DM2 – Diabetes Melitus tipo 2

DP – Desvio Padrão

ECIMT – Espessura da Camada Íntima-média da Artéria Carótida

ELSA – Estudo Longitudinal de Saúde Adulta

FSH - Hormônio Folículo Estimulante

GnRH - Hormônio Liberador de Gonadotrofina

Hbg – Hemoglobina glicada ou glicohemoglobina

HDL – High-Density Lipoprotein (Lipoproteína de alta densidade)

HOMA – Homeostasis Model Assessment

IMC – Índice de Massa Corporal

LDL – Low-Density Lipoprotein (Lipoproteína de baixa densidade)

LH - Hormônio Luteinizante

NHS – Nurses Health Study

PCR – Proteína C Reativa

RCQ – Razão Cintura Quadril

RO – Razão de odds

SHHG - Sistema Hipotálamo-Hipófise-Gônadas

SSE – Situação Socioeconômica

WHO – World Health Organization

1. INTRODUÇÃO

A menarca, primeiro sangramento menstrual, representa um marco no processo de maturação feminino, surgindo na fase tardia da puberdade (Tanner, 1981), período marcado por modificações na estrutura corporal e sexual (Whaley; Wong, 1999; Cameron; Demerath, 2002; Dixon, Ahmed; 2007). Neste período ocorre intenso crescimento linear (Lourenço; Queiroz, 2010), com aquisição de metade da massa óssea (Mantoanelli, 2002), aumento do peso corporal e deposição de gordura (Guyton; Hall, 1998).

No que diz respeito às mudanças na composição corporal por conta da maturação, evidências sugerem que ocorre aumento de gordura entre a pré-menarca e a menarca (Wilson et al., 1984; Sherar; Baxter-Jones; Mirwald, 2007), e que o índice de massa corporal (IMC) aumenta entre 0,5 a 1,3 kg/m², com o avanço nos cinco estágios de Tanner de maturação sexual (Díaz et al., 1996). Esse acúmulo de gordura periférica na puberdade, é decorrente da ação dos estrógenos, que promovem deposição de gordura nos tecidos subcutâneos, principalmente na região glúteo-femural (Guyton; Hall, 1998).

As alterações hormonais em consequência da maturação sexual advêm, em média, cerca de dois anos antes da primeira menstruação, surgindo os primeiros pelos corporais, por ação dos hormônios adrenais (Aires, 2008). Concomitante ou posterior, ocorre ativação da função ovariana, através do Sistema Hipotálamo-Hipófise-Gônadas (SHHG). Gradativamente o SHHG aumenta a amplitude e frequência dos pulsos do Hormônio Liberador de Gonadotrofina (GnRH), que estimula e eleva as secreções do Hormônio Luteinizante (LH) e do Hormônio Folículo Estimulante (FSH) (Aires, 2008). Bandini e colaboradores (2008) observaram que entre 1 a 3 anos antes da menarca a taxa de FSH era de 2,5 mIU/ml (DP:1,4), passando a 3,9 mIU/ml (DP:1,6) na menarca, e reduzindo a 2,7 mIU/ml (DP:1,7) após 3 anos (Bandini et al., 2008). O FSH e o LH estimularão os ovários a produzir estrogênio e progesterona (Aires, 2008; Molina, 2009).

Em relação a idade da menarca, evidências sugerem que há tendência secular de redução. MacDowell e colaboradores (2007), observaram, nos Estados Unidos, que a idade da menarca passou de 13,3, para mulheres nascidas antes de 1920, para 12,4,

nas nascidas entre 1980 e 1984 ($p < 0,001$). Tendência similar foi observada em outros países, tanto nos de alta, como naqueles de baixa e média renda (Hwang et al., 2003; Harris et al., 2008; MacDowell; Brody; Hudghes, 2007; Keiser-Schrama; Mul, 2001; Belachew et al., 2011; Malina et al., 2004; Duarte, 1993).

Essas mudanças na idade da menarca poderiam estar associadas ao desenvolvimento de doenças crônicas e agravos em longo prazo, como doença cardiovascular (DCV) (Frontini et al., 2003; Remsberg et al., 2005; Lakshman et al., 2009; Jacobsen et al., 2009; He et al., 2010). Uma coorte iniciada em 1974 (Jacobsen et al., 2009), acompanhada por 12 anos, identificou em mulheres americanas (média 55,1; 26-101 anos), Adventistas do Sétimo Dia, diminuição média de 6% (IC95% 1,2;10,6; $p < 0,01$) na mortalidade por doença isquêmica do coração, entre a menor e maior categoria na idade da menarca (<12 anos; >15 anos).

A menarca precoce também estaria relacionada ao aumento nos níveis dos fatores de risco para DCV, tais como pressão arterial, níveis de hemoglobina glicada (Hbg) e dislipidemia. Além disso, a menarca precoce estaria associada a diabetes melitus tipo 2 (DM2) (Mueller et al., 2014), eventos cardiovasculares (Lakshman et al., 2009; Ong et al., 2011), síndrome metabólica, câncer de mama e de útero (Raitakari et al., 2003; Golub et al., 2008; Sloboda et al., 2011). A definição de menarca precoce ainda não é consenso. No entanto, a maioria dos estudos epidemiológicos (Kirchengast et al., 1998; Adair; Gordon-Larsen, 2001; Frontini et al., 2003; Pierce; Leon, 2005; Remsberg et al., 2005; Mesa, 2006; Labayen et al., 2009; He et al., 2010; Stockl et al., 2011; Akter et al., 2012; Dreyfus et al., 2012; Al-Awadlhi et al., 2013; Elks et al., 2013), utilizam como referência a idade igual e inferior a 11 anos, pois a ocorrência da menarca nesse período pode indicar alterações endócrino-metabólicas e impacto ao desenvolvimento estrutural adequado para idade, podendo interferir na saúde dessas mulheres (Monte et al., 2001).

Duas explicações poderiam justificar a associação entre idade da menarca e fatores de risco cardiometabólicos.

A primeira é que essa associação seria mediada pela composição corporal na vida adulta. Metanálise relatou que a idade da menarca anterior a 12 anos, estava associada a maior IMC na vida adulta, aumentando o risco de obesidade (RO global= 2,00; IC95%: 1,79;2,24) (Prentice; Viner, 2013).

Essa associação entre as alterações corporais causadas pela idade da menarca e adiposidade, sugere que um dos caminhos para a relação entre menarca precoce e risco de DCV na vida adulta seja a composição corporal. Bleil e colaboradores (2013) observaram que após ajuste para IMC na idade adulta, a associação com os fatores de risco cardiometabólicos (colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos, glicose de jejum, insulina e hipertensão) desapareceu ($\beta_{\text{bruto}}=-0,18$; $\beta_{\text{ajustado}}=-0,03$; $p=0,38$).

Entretanto, outras pesquisas falharam em identificar a composição corporal na idade adulta como um mediador na associação entre idade da menarca e fatores de risco cardiometabólicos. Na coorte de Fels, Remsberg e colaboradores (2005) observaram que independente do ajuste para gordura corporal, a menarca precoce estava associada a elevada PA sistólica ($\beta_{\text{bruto}}:-1,24$; $\beta_{\text{ajus}}:-1,21$) e diastólica ($\beta_{\text{bruto}}:-0,86$; $\beta_{\text{ajus}}:-1,23$), e intolerância à glicose ($\beta_{\text{bruto}}:0,85$; $\beta_{\text{ajus}}:0,71$). Também, estudo realizado na China (Feng et al., 2008), com mulheres na faixa etária entre 25 e 64 anos, verificou que a idade da menarca estava associada a resistência à insulina ($\beta_{\text{bruto}_{\log}}:-0,023$; $\beta_{\text{ajus}_{\log}}:-1,38$, $p<0,001$), triglicerídeos ($\beta_{\text{bruto}_{\log}}:-0,013$; $\beta_{\text{ajus}_{\log}}:-0,008$, $p=0,01$), PA sistólica ($\beta_{\text{bruto}}:0,22$; $\beta_{\text{ajus}}:0,375$, $p=0,001$), mesmo após ajuste para IMC na idade adulta.

Além da mediação pela composição corporal, outra explicação para a associação entre idade da menarca e fatores de risco cardiometabólicos, seria o confundimento pela adiposidade na infância. O aumento do IMC ao longo da infância causaria modificações hormonais acelerando a maturação, e esse excesso de peso se manteria até a vida adulta, ocasionando alterações nos fatores de risco cardiometabólicos (Joshi et al., 2014). Lee e colaboradores (2007) identificaram no estudo nacional sobre saúde da criança e desenvolvimento humano, o efeito gradativo do peso sobre a menarca, em meninas americanas. A razão de odds de ter menarca precoce aumentava, em média, 1,45 aos 3 anos (IC95%:1,10;1,93), 1,50 aos 4 anos (IC95%:1,14;1,97), e 1,85 entre 6 - 7 anos (IC95%:1,38;2,47), a cada incremento em uma unidade de z-escore de IMC.

Por outro lado, outros estudos encontraram resultados diferentes, como por exemplo o realizado na coorte de Aberdeen por Pierce e Leon (2005). Os autores identificaram que a relação inversa entre idade da menarca e IMC adulto era atenuada, mas

mantinha-se mesmo após ajuste para IMC avaliado entre 4 a 6 anos (β bruto:-0,64; β ajus:-0,57;IC95%:-0,71;-0,43).

2. JUSTIFICATIVA

A mortalidade por DCV tem aumentado globalmente. Em 2008, atingiu 17,3 milhões de pessoas, representando 30% de todas as mortes no mundo, com previsão de aumento para 23,3 milhões até 2030 (Mathers; Loncar, 2006; WHO, 2011). Mais de 80% destes óbitos, concentram-se em países de média e baixa renda, e acomete semelhantemente ambos os sexos (WHO, 2011). As principais causas de mortes entre mulheres mudaram ao longo das décadas, saindo de condições pertinentes ao parto e puerpério para as relacionadas as doenças crônicas, como por exemplo diabetes, hipertensão, HIV, câncer (AbouZahr, 2014). No Brasil, em 2010, 34,2% dos óbitos em mulheres foram devidos às doenças do aparelho circulatório (Ministério da Saúde, 2012). Evidências têm sugerido relação inversa entre idade da menarca e fatores de risco cardiometabólicos (Feng et al., 2008; Stockl et al., 2011).

No que diz respeito a associação entre idade da menarca e fatores de risco cardiometabólicos, um possível mecanismo seria através da adiposidade, pois maior risco de obesidade na idade adulta é encontrado nas mulheres com idade da menarca precoce (Prentice; Viner, 2013).

Porém, os estudos que avaliaram a composição corporal como fator mediador, apresentaram resultados controversos. Em alguns, o ajuste para IMC na vida adulta reduziu fortemente o coeficiente de regressão, enquanto que em outros, esta mudança foi pequena ou não ocorreu. Ainda, esses estudos não utilizaram técnicas mais apropriadas para medir a composição corporal, utilizando, em sua maioria, o IMC. Isto pode ser uma das explicações para a heterogeneidade nos resultados.

Além disso, os métodos usados nas análises de mediação não controlaram para confundimento na relação entre exposição e mediador, nem para interação entre a exposição e o mediador (Richiardi; Belloc; Zugna, 2013). Essas limitações das análises tradicionais, também não permitem estimar os efeitos indiretos de associações com mediadores.

Além disso, outra questão controversa evidenciada pelos estudos na associação entre idade da menarca e fatores de risco cardiometabólicos é que a adiposidade na infância poderia confundir essa associação, não se sabendo se o efeito seria da idade da menarca ou da composição corporal alterada antes da sua ocorrência. Nesse caso, a

idade da menarca seria um marcador de risco do ganho de peso em excesso na infância. Isso ocorreria por ação endócrina do tecido adiposo, ativando precocemente o SHHG e antecipando a maturação sexual (Mainieri et al., 2010). Essa abreviação da idade da primeira menstruação, indicaria uma alteração metabólica, que levaria ao desenvolvimento de DCV (Charalampopoulos et al., 2014). Contudo, poucos estudos conseguiram analisar longitudinalmente a repercussão desse efeito da adiposidade ao longo da infância sobre a maturação.

Deste modo, na avaliação dos fatores de confusão e mediadores envolvidos na associação entre idade da menarca e fatores de risco cardiometabólicos é importante utilizar medidas mais precisas da composição corporal, que forneçam estimativas da adiposidade corporal e da sua localização. Isso poderia contribuir na prevenção de doenças e agravos cardiometabólicos com impacto à saúde da mulher.

3. REVISÃO DE LITERATURA

A revisão de literatura foi realizada na base de dados Pubmed sem restrição ao ano de publicação. Foram incluídos artigos publicados em português e inglês, que avaliaram a associação da idade da menarca com a composição corporal e fatores de risco cardiometabólicos. Foram excluídos estudos que analisaram patologias específicas, como síndrome dos ovários policísticos, hirsutismo, hiperandrogenia, lúpus, anorexia, osteoartrite, osteoporose, fibrose cística, câncer de mama, diabetes melitus tipo 1, ou gestantes, mulheres na menopausa ou em reposição hormonal; atletas; usando terapia medicamentosa, que interfira no processo de maturação (hipoglicemiantes orais, insulina, corticoides, etc.). Três estudos foram excluídos por terem sido publicados em língua diferente do inglês e português (Polonês, Espanhol e Mandarim).

Para cada termo da composição corporal e fatores de risco cardiometabólicos foi realizada uma busca independente, retirando as duplicatas somente ao final. Isso fez com que o valor apresentado nas Tabelas 1 e 2 fosse diferente do resultado final de 32 artigos, pois muitos deles estão repetidos nas sínteses dos termos de composição corporal e dos fatores de risco cardiometabólicos. O Quadro 1 apresenta uma breve descrição dos 32 estudos utilizados na revisão de literatura.

3.1 Idade da menarca e composição corporal

A busca bibliográfica utilizou os seguintes termos: (menarche AND body mass index); (menarche AND body composition); (menarche AND fat mass); (menarche AND waist circumference); (menarche AND visceral fat). A Tabela 1 apresenta o número de artigos identificados em cada uma das buscas bibliográficas.

3.1.1 Índice de Massa Corporal

Vinte e um estudos relacionaram a idade da menarca ao índice de massa corporal, sendo que todos encontraram associação inversa significativa, ou seja, quanto menor a idade da menarca maior o IMC. A idade da menarca considerada como precoce variou entre 8 e ≤ 12 anos. Metanálise que incluiu cinco artigos em mulheres com idade superior a 25 anos (Prentice; Viner, 2013) observou uma razão de odds

agrupada de 2,00 (IC95%: 1,79;2,24) para obesidade entre as com menarca precoce (<12 anos versus ≥12 anos). Outro estudo (Al-Awadhi et al., 2013) utilizou percentil de IMC acima de 95%, para estabelecer a presença de obesidade e encontrou resultados similares.

Tabela 1 – Estratégia de busca realizada em base de dados Pubmed, em 08 agosto de 2014.

Termos de busca Pubmed	Base de dados	Excluído titulo	Excluído abstract	Excluído Texto	Total	Inclusão avulsa ^b	Final
menarche AND body mass index	1221	1203	1	2	15	6	21
menarche AND body composition	359	307	34	13 ^a	5	0	5
menarche AND fat mass	292	248	34	4	6	0	6
menarche AND waist circumference	79	57	13	2	7	5	12
menarche AND visceral fat	12	8	2	1	1	0	1
TOTAL	1963	1823	84	22	34	11	45

^aTrês excluídos por serem em outra língua; ^bInclusão de artigos encontrados fora da revisão (referência ou relevância)

3.1.2 Circunferência da Cintura

Doze artigos avaliaram a associação entre a idade da menarca a circunferência da cintura (cm), sendo que em um deles utilizou a circunferência abdominal para estimar a adiposidade central (Remsberg et al., 2005). Desses estudos, 10 observaram decréscimo de circunferência da cintura com o incremento da idade da menarca, e dois, não relataram diferença na circunferência da cintura, entre as categorias de idade da menarca (Akter et al., 2012; Stockl et al., 2012). A magnitude da associação variou entre 0,016 (IC95%: -0,023;-0,009; Bleil et al. 2013) e 1,77 cm na circunferência da cintura (Kivimaki et al., 2008), a cada incremento em um ano na idade da menarca. A RO de ter maior circunferência da cintura entre as mulheres com menarca precoce (9 a <12,5 anos) variou entre 1,15 (Heys et a., 2007) a 1,94 (Chen et al., 2012), em relação as com menarca entre >12 e ≤14,5 anos. Após ajustes para idade, raça, escolaridade, atividade física, paridade, houve incremento na medida de associação entre circunferência da cintura e a idade da menarca. Sugerindo, portanto, que a redução na idade da menarca aumenta a circunferência da cintura.

3.1.3 Massa gorda/composição corporal

Oito estudos relacionaram a idade da menarca a massa gorda corporal, cinco usaram DXA (Dual energy X-ray absorptiometry), um tomografia computadorizada (Triksudanathan et al., 2013), e outro usou a equação de Brook, para estimar a massa gorda (Labayen et al., 2009). Quatro de seis artigos identificados na revisão realizada por Prentice e Viner (2013) observaram associação inversa entre percentual de gordura corporal e idade da menarca. Os efeitos brutos sobre a massa gorda com o incremento na idade da menarca variaram entre -0,318 (Feng et al., 2008) e -2,78 (Triksudanathan et al., 2013).

3.1.4 Gordura visceral

Um artigo relacionou a gordura visceral com a idade da menarca (Triksudanathan et al., 2013). Houve redução no volume de gordura visceral com o incremento das categorias (≤ 10 ; 11; 12; 13; 14; ≥ 15 anos) de idade da menarca ($p < 0,0001$). O aumento em uma categoria na idade da menarca reduziu o volume de gordura visceral, em média, 55,7cm³.

3.2 Idade da menarca e fatores de risco cardiometabólicos

A Tabela 2 mostra o número de artigos identificados nas diferentes estratégias de busca.

3.2.1 Pressão arterial/hipertensão

Ao todo foram encontrados 10 estudos. Desses, três eram transversais (Londe et al., 1975; Stockl et al., 2011; Akter et al., 2012), sendo que em apenas um, realizado com adolescentes, foi verificada correlação negativa entre a idade da menarca e PAS. Os outros sete eram coortes e cinco identificaram associação inversa entre idade da menarca e PAS (Heys et al., 2007; Kivimaki et al., 2008; Lakshman et al., 2009; Boyne et al., 2014; Remsberg et al., 2005), e três com a PAD (Heys et al., 2007; Kivimaki et al., 2008; Lakshman et al., 2009).

No estudo de Heys e colaboradores (2007), após ajuste para idade, escolaridade e paridade, foi observado aumento na razão de odds, para pressão arterial elevada, nas

mulheres com menarca precoce (<12,5 anos) em relação as com menarca tardia (≥14 anos) (RObruto:1,11; ROajust:1,34; IC95%: 1,09-1,65).

No que diz respeito a mediação pela composição corporal na idade adulta, dois estudos controlaram para o IMC (Boyne et al., 2014) e outros fatores, como RCQ, circunferência da cintura, síndrome metabólica, insulina e HOMA-IR (Kivimaki et al., 2008), sendo que o efeito da idade da menarca sobre a PAS reduziu e, em um dos estudos, perdeu a significância.

Tabela 2 – Estratégia de busca realizada em base de dados Pubmed, em 08 agosto de 2014.

Termos de busca Pubmed	Base de dados	Excluído título	Excluído Abstract	Excluído Texto	Total	Inclusão avulsa ^b	Final
menarche AND hypertens*	145	111	11	21 ^a	2	0	2
menarche AND inflammat*	115	97	9	8	1	0	1
menarche AND glucose	109	74	7	19	9	0	9
menarche AND insulin resistance	108	83	4	16	5	0	5
menarche AND blood pressure	88	31	30	19 ^a	8	0	8
menarche AND cholesterol	81	51	7	17	6	1	7
menarche AND fasting glucose	51	27	3	12	9	0	9
menarche AND diabetes mellitus, type 2	40	25	3	6	6	1	7
menarche AND triglycerides	41	26	4	6	5	3	8
menarche AND cholesterol, HDL	31	19	2	7	3	6	9
menarche AND hemoglobin A, glycosylated	27	23	2	1	1	1	2
menarche AND cholesterol, LDL	22	13	2	4	3	1	4
menarche AND HOMA	19	9	4	3	3	0	3
menarche AND mediation analysis	4	3	1	0	0	0	0
menarche AND C-reactive protein	13	3	3	4	3	0	3
menarche AND carotid intima media	2	2	0	0	0	1	1
menarche AND pulse wave velocity	1	1	0	0	0	0	0
TOTAL	897	598	92	143	64	14	78

^aTrês excluídos por serem em outra língua; ^bInclusão de artigos encontrados fora da revisão (referência ou relevância)

3.2.2 Colesterol total

Sete estudos avaliaram a associação entre colesterol total e idade da menarca. Lakshman e colaboradores (2009) observaram associação inversa entre colesterol total e idade da menarca. Pierce e colaboradores (2010) verificaram que o colesterol aos 53 anos se associou inversamente com a idade da menarca (β :-0,05), mas o efeito foi atenuado após ajuste para IMC (β :-0,03) ou circunferência da cintura (β :-0,03). Em outros quatro estudos, não foi encontrada associação significativa entre o colesterol e a idade da menarca, sendo que em três destes estudos o colesterol total foi maior nas com menarca precoce. As evidências sugerem que existe uma relação inversa entre idade da menarca e colesterol total, e a adiposidade é um mediador dessa associação.

3.2.3 Colesterol-HDL

Nove estudos avaliaram a relação entre idade da menarca e colesterol HDL, e sete encontraram associação positiva (Remsberg et al., 2005; Heys et al., 2007; Feng et al., 2008; Lakshman et al., 2009; Pierce et al., 2010; Akter et al., 2012), e os outros dois não encontraram associação entre as taxas de HDL e idade da menarca (Kivimaki et al., 2008; Stockl et al., 2011). O efeito da menarca sobre o HDL variou entre 0,01 (Pierce et al., 2010) e 0,007 (Feng et al., 2008) para o aumento em um ano na idade da menarca. Em dois estudos (Feng et al., 2008; Akter et al., 2012), após ajustes para fatores comportamentais e socioeconômicos e IMC, a associação entre HDL e idade da menarca foi um pouco atenuada, mas o intervalo de confiança continuou sem englobar a referência. As evidências sugerem que o incremento na idade da menarca está positivamente associado com as taxas de HDL.

3.2.4 Colesterol-LDL

Quatro estudos analisaram os níveis de colesterol LDL de acordo com a idade da menarca. Pierce e colaboradores (2010) verificaram associação negativa (β :-0,03), que foi atenuada ao ajustar para IMC (β :-0,01) e circunferência da cintura (β :-0,02). Por outro lado, Remsberg e colaboradores (2005) reportaram associação positiva (β :0,11), enquanto outros dois estudos não identificaram qualquer evidência de associação entre as médias de LDL (mmol/L) e categorias de idade da menarca. Em vista do pequeno número de estudos e dos resultados divergentes, não se pode concluir sobre a existência de associação.

3.2.5 Triglicerídeos

Oito artigos avaliaram a associação entre triglicerídeos e a idade da menarca, sendo que sete (Remsberg et al., 2005; Heys et al., 2007; Kivimaki 2008; Lakshman et al., 2009; Stockl et al., 2011; Akter et al., 2012; Mueller et al., 2014) observaram associação negativa. Um estudo observou que a associação desapareceu após ajuste para IMC na idade adulta. As evidências sugerem que a idade da menarca está relacionada aos níveis de triglicerídeos.

3.2.6 Glicemia de jejum/glicose

Dez estudos avaliaram a relação entre idade da menarca e glicose/glicemia em jejum. Em oito verificou-se que a glicemia estava inversamente relacionada com a idade da menarca (Frontini et al., 2003; Heys et al., 2007; Feng et al., 2008; Chen et al., 2011; Stockl et al., 2011; Stockl et al., 2012; Akter et al., 2012; Boyne et al., 2014). Seis desses estudos observaram associação, mesmo após ajuste para variáveis pessoais e comportamentais (Heys et al., 2007; Chen et al., 2011; Stockl et al., 2011; Akter et al., 2012; Stockl et al., 2012; Boyne et al., 2014). Enquanto que três também ajustaram para IMC, atenuando a associação, mas que se manteve inversa (Stockl et al., 2011; Boyne et al., 2014; Stockl et al., 2012). As evidências sugerem que há relação inversa entre os níveis de glicemia/glicose e a idade da menarca, e que parte desse efeito é mediado pela composição corporal.

3.2.7 Hemoglobina glicada (Hbg)

Dois estudos identificaram redução significativa na média (Lakshman et al., 2009) e na proporção (Mueller et al., 2014) de Hbg com o avanço das categorias de menarca. Por outro lado, dois outros estudos não verificaram diferenças entre as categorias de idade da menarca.

3.2.8 Diabetes melitus tipo 2 (DM2)

Oito artigos examinaram a relação entre idade da menarca e DM2, e todos encontraram associação inversa. Dreyfus e colaboradores (2012) identificaram diferenças na associação de menarca precoce com DM2 entre mulheres brancas (RO:1,72; IC95%: 1,32;2,25) e afro-americanas (RO: 1,13; IC95%: 0,84;1,51) com menarca precoce. No entanto, após ajuste para fatores pessoais (idade, escolaridade,

raça, tabagismo, etc.) e adiposidade, apenas as mulheres brancas mantiveram o risco (RObrancas:1,41; ROafro:0,94).

Metanálise realizada por Janghorbani e colaboradores (2014) encontrou um odds agrupado de 1,22 (IC95%: 1,17;1,28) para DM2 nas mulheres com menarca precoce (<12 anos).

3.2.9 Resistência à insulina/HOMA

Todos os cinco estudos observaram relação inversa entre a idade da menarca e o índice de resistência à insulina HOMA-IR (Boyne et al., 2014), mesmo após ajuste para idade (Chen et al., 2012; Feng et al., 2008), raça (Chen et al., 2012; Frontini et al., 2003), escolaridade (Chen et al., 2012), atividade física (Chen et al., 2012; Feng et al., 2008). Kivimaki e colaboradores (2008) observaram aumento da HOMA-IR à medida que reduz a categoria de idade da menarca ($\leq 11,9$ anos = 2,19; ≥ 14 anos = 1,5; ptrend<0,0001).

Chen e colaboradores (2012) observaram que a associação negativa entre idade da menarca e HOMA-IR era similar entre Afro-americanas (β :-0,064) e caucasianas (β :-0,073).

Na maioria dos estudos, após ajuste para composição corporal, a magnitude das associações diminuiu, sugerindo que a composição corporal é um mediador da associação entre idade da menarca e resistência à insulina.

3.2.10 Proteína C reativa/Inflamação

Quatro estudos avaliaram a relação entre proteína C reativa/inflamação com a idade da menarca.

Clancy e colaboradores (2013) estudaram amostra de 25 mulheres em área rural na Polônia e observaram correlação negativa entre a proteína C reativa (PCR) e a idade da menarca ($p=0,03$). Contudo, este artigo avaliou a PCR por meio da urina, diferente de outras investigações que utilizaram amostra de sangue.

Em uma coorte de adultos no Brasil, a PCR foi mais elevada nas mulheres com menarca precoce (<11 anos) e tardia (17-18anos), em relação à categoria de referência (13-14 aos) (Mueller et al., 2014).

3.2.11 Espessura da camada íntima-média da carótida

Somente um artigo foi encontrado (Kivimaki et al., 2008). A medida foi realizada por meio de ultrassom, e a média foi discretamente maior entre as mulheres com idade da menarca ≤ 11 anos ($\mu=0,585$) e a menor ($\mu=0,579$) entre as com mais de 14 anos, mas o teste de tendência não foi significativo ($p=0,54$).

Quadro 1 – Sumário das características dos estudos identificados na revisão de literatura.

Autor/Ano	País	Título	Faixa etária (anos)	N	Tipo estudo	Idade da menarca (coleta/análise)	Variáveis de ajuste	Desfechos	Principais Resultados
Adair; Gordon - Larsen, 2001	EUA	Maturational Timing and Overweight Prevalence in US Adolescent Girls	12-18	6507	Transversal (base escolar)	Recordatório/ categórica (precoce: ≤11; média: 11-13; tardia: ≥14 anos)	Idade, raça, nascer nos EUA, renda, escolaridade materna, local de residência, obesidade dos pais	IMC: obeso>85%	A razão de odds (RO) de ter obesidade entre as com menarca precoce foi de 1,98(IC95%:1,52;2,57), pós ajuste para variáveis pessoais (renda, escolaridade, etc.).
Ahn et al., 2013	Koreia	Age at menarche in the Korean female: secular trends and relationship to adulthood body mass index	≥15	9757	Transversal (base populacional)	Recordatório/ contínua (10 a 19 anos)	Idade	Peso, altura, IMC	Na análise de regressão, ajustado para idade, o IMC mostrou associação negativa entre idade da menarca e IMC atual (β :-0.109;IC95%:-0,150;-0,069;p<0,01).
Akter et al., 2012	Índia	Association of age at menarche with metabolic syndrome and its components in rural Bangladesh women	15-75	1423	Transversal (base populacional)	Recordatório/ categórica (<12; 12-13; >13 anos); menarca >16 anos foi excluída	Idade, escolaridade, situação marital, tabagismo, uso de contraceptivos, paridade	Glicose de jejum, HDL, triglicéridos, PAS, PAD, peso, altura, IMC, CC	Na análise entre idade da menarca e componentes da SM, CC e PA não se associaram. Após ajuste, as mulheres com menarca precoce (<12 anos) tem um risco de 1,97(1,36-2,84) e 1,71(1,12-2,60) em relação as com menarca tardia (>13 anos) de ter triglicéridos elevado e HDL baixo, respectivamente. O risco de SM é maior nas com menarca precoce em relação as com tardia (ptrend=0,03). Menarca precoce é fator de proteção para alta glicose de jejum (RO=0,65; IC95%0,46-0,93), versus >13 anos.

Quadro 1 – Continuação

Autor/ Ano	País	Título	Faixa etária (anos)	N	Tipo estudo	Idade da menarca (coleta/ análise)	Variáveis de ajuste	Desfechos	Principais Resultados
Al-Awadhi et al., 2013	Kuwait	Age at menarche and its relationship body mass index among adolescent in Kuwait	15-19	1250	Transversal (base escolar)	Recordatório/ contínua/ categórica (<12; 12-<13; ≥13 anos)	Local de residência, viver com os pais, atividade física, limitações para atividade física, dieta	Peso, altura, IMC	A prevalência de sobrepeso e obesidade é maior na categoria de menarca precoce (<12 anos), com tendência decrescente (ptrend=0,001) em relação as demais (12-<13; ≥13 anos).
Bleil et al., 2013	EUA	Childhood adversity and pubertal timing: understanding the origins of adulthood cardiovascular risk	25-45	650	Transversal	Recordatório/ contínua	Idade, raça, escolaridade, tabagismo, uso contraceptivo oral, paridade	Colesterol total, HDL, LDL, triglicérides, glicose e insulina em jejum, hipertensão, CC, IMC, RCQ	Menarca precoce está associada ao risco cardiovascular, mesmo após ajuste: CC= β : -0,154; p<0,001; RCQ= β : -0,045; p=0,195; MC= β : -0,203; p<0,001; insulina= β : -0,154; p<0,001; glicose= β : -0,084; p<0,031; triglicérides= β : -0,072; p<0,057; LDL= β : -0,066; p<0,092; HDL= β : 0,080; p<0,035; Colesterol total= β : -0,038; p<0,325; hipertensão= β : -0,177; p<0,102.
Boyne et al., 2014	Jamaica	The effect of earlier puberty on cardiometabolic risk factors in Afro-Caribbean children	0-12,8	259 (140 meninas)	Coorte	Relato-avaliação do estágio/ contínua	Idade na visita, IMC e comprimento ao nascer, IMC atual, crescimento durante a infância (até 8 anos)	Glicose, insulina, HOMA-IR, colesterol total, HDL (NÃO JEJUM), triglicérides, colesterol, pressão arterial sistólica	Insulina (β = -0,04), HOMA-IR (β = -0,05), colesterol total (β = -0,02), HDL (β = -0,04), triglicérides (β = 0,02), glicose (β = -0,23; p<0,01) e PAS (β = -0,18; p<0,05) estão associados a idade da menarca, mas somente os dois últimos fatores foram significativos. Após ajuste para IMC atual, altura, IMC ao nascer e crescimento na infância, apenas a glicose de jejum permaneceu associada. A cada aumento em um ano na idade da menarca a glicose reduz em 0,3 mmol/L (p<0,001).

Quadro 1 – Continuação

Autor/ Ano	País	Título	Faixa etária (anos)	N	Tipo estudo	Idade da menarca (coleta/ análise)	Variáveis de ajuste	Desfechos	Principais Resultados
Chen et al., 2012	EUA	Age at Menarche and Metabolic Markers for Type 2 Diabetes in Premenopausal Women: The BioCycle Study	18-45	260	Coorte adultos	Recordatório/contínua /categórica (tercil= 9-12: precoce; >12- <14: referência; 14-16 anos: tardia)	Idade, raça, escolaridade, atividade física	Insulina sérica, Proteína C reativa, glicose jejum, resistência à insulina, secreção de insulina	A menarca precoce (9-12; versus >12-<14 anos) está associada a fatores metabólicos desfavoráveis relacionados ao desenvolvimento da DM2.
Clancy et al., 2013	Polônia	Relationships Between Biomarkers of Inflammation, Ovarian Steroids, and Age at Menarche in a Rural Polish Sample	20-40	25	Transversal	Recordatório/contínua		Proteína C reativa (urinária), IMC, CC, RCQ, %gordura corporal, peso corporal	A PCR foi negativamente associada a idade da menarca ($R^2=0,18$; $p=0,03$); A idade da menarca e o estradiol foram os melhores preditores da PCR urinária ($R^2=0,52$; $p=0,0001$). A PCR não foi associada ao IMC ($p=0,8$), peso corporal ($p=0,95$), percentual de gordura corporal ($p=0,8$), CC ($p=0,81$), RCQ ($p=0,60$), idade ($p=0,31$).
Dreyfus et al., 2012	EUA	Age at menarche and risk of type 2 diabetes among African-American and white women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study.	45-65	8710	Coorte adultos	Recordatório/contínua/categórica (≤ 11 ; 12; 13; 14 ; ≥ 15 anos)	Idade, escolaridade, raça, centro, história familiar de diabetes, tabagismo, uso de contraceptivos orais, IMC aos 25 anos; altura, CC e IMC no baseline.	Glicemia	Menarca precoce (8-11; versus 13 anos) aumenta a chance de DM2, entre mulheres brancas (RO:1,72;IC95%:1,32;2,25) e afro-americanas (RO:1,13;IC95%:0,84;1,51). Após ajuste para fatores de confusão e adiposidade, o risco de DM2 nas mulheres com menarca precoce manteve-se apenas entre as brancas (RObrancas:1,41;IC95%:1,05;1,89; ROafro:0,94;IC95%:0,68;1,30)

Quadro 1 – Continuação

Autor /Ano	País	Título	Faixa etária (anos)	N	Tipo estudo	Idade da menarca (coleta/ análise)	Variáveis de ajuste	Desfechos	Principais Resultados
Elks et al., 2013	Suíça, Dinamarca, Holanda, Alemanha, Inglaterra, França, Itália, Espanha	Age at Menarche and Type 2 Diabetes Risk The EPIC-InterAct study	0-65	9590	Caso-coorte	Recordatório/ contínua/ categórica (8-11;12;13;14; ≥15 anos)	Idade entrada no estudo, data de nascimento, centro; tabagismo, atividade física, abuso de álcool, escolaridade, idade da gestação, paridade, contraceptivos orais, reposição hormonal, CC, IMC (20 e 50 anos)	DM2	CC, IMC adulto e aos 20 anos estão inversamente relacionados com a idade da menarca ($p<0,001$). Há redução em 0,32 kg/m ² com o incremento em um ano na idade da menarca (IC95%:-0,38;-0,27). A menarca precoce (8-11 anos=RH:1,64; <12 anos=HR:1,20) aumenta o risco de DM2 significativamente ($p<0,001$). Todos os ajustes atenuaram as associações de menarca precoce com DM2, mas ainda foi observada significância estatística.
Feng et al., 2008	China	Effects of age at menarche, reproductive years, and menopause on metabolic risk factors for cardiovascular diseases	25-64	9097	Transversal (base familiar)	Recordatório/ categórica (percentil): inferior a 25% = precoce; entre 25 e 75% = intermediária superior a 75% =tardia)	Idade, atividade física, IMC	Glicemia, triglicerídeos, colesterol total, HDL, LDL, resistência à insulina (HOMA-IR), PAS, PAD, CC, IMC, massa gorda total, massa gorda abdominal, %gordura total, %gordura abdominal, SM.	Há associação significativa entre idade da menarca, composição corporal e fatores de risco metabólicos. A idade da menarca se associou inversa e significativamente ao IMC= β :-0,127(0,02); CC= β :-0,355(0,057); glicemia: β : -0,007(0,006); massa gorda total= β :-0,318(0,037); massa gorda abdominal= β :-0,036(0,004); gordura total= β :-0,501(0,047); GA= β :-0,715(0,066); HOMA-IR(log)= β :-0,023(0,004); triglicerídeos(log)= β :-0,013(0,003) ($p<0,001$); e ao aumento de HDL= β : 0,007(0,003) ($p<0,006$); excluindo o efeito da idade. Não houve associação com colesterol total. A associação da HOMA-IR (log)= β :-1,38(0,004) ($p<0,001$) e triglicerídeos(log)= β :-0,008(0,003) ($p=0,01$) foi atenuada após ajuste para IMC, e os demais não mostram associação.

Quadro 1 – Continuação

Autor/ Ano	País	Título	Faixa etária (anos)	N	Tipo estudo	Idade da menarca (coleta/ análise)	Variáveis de ajuste	Desfechos	Principais Resultados
Frontini et al., 2003	EUA	Longitudinal changes in risk variables underlying metabolic Syndrome X from childhood to young adulthood in female subjects with a history of early menarche: The Bogalusa Heart Study	05-37	1479	Coorte	Relato/ categórica: <12 anos; ≥12 anos	Idade, raça	Glicose em jejum, insulina, resistência a insulina (HOMA-IR), altura, peso, IMC, prega cutânea do tríceps, SM	IMC, prega do tríceps, insulina e HOMA-IR ($p<0,001$), apresentaram maiores médias entre as com menarca antes dos 12 anos. Na avaliação longitudinal, o decréscimo nas taxas de glicose foi menor (β : -0,21; $p=0,006$); e o incremento do IMC foi maior (β : 0,50; $p=0,002$), naquelas com menarca precoce, em relação as demais. A prevalência de múltiplos fatores de risco na mulher adulta foi maior nas com menarca precoce ($p<0,01$). Os níveis médios de lipídeos e lipoproteínas, e de PA, foram semelhantes entre o grupo de menarca precoce (<12 anos) e a referência (≥ 12 anos), na infância, adolescência e adulto.
Gustafsson; Hammarström, 2012	Suécia	Socioeconomic disadvantage in adolescent women and metabolic syndrome in mid-adulthood: An examination of pathways of embodiment in the Northern Swedish Cohort	16	399	Coorte	Recordatório/ contínua/ categórica (<12 anos; 12-13 anos; 13-14 anos; >14 anos).	Situação sócio-econômica	Glicose jejum, triglicerídeos, HDL, PA, CC, SM	A menarca antes dos 12,5 anos foi associada a SM e seus componentes; A prevalência de SM é maior na menarca anterior aos 12 anos, em relação as outras categorias. Há pouca diferença na relação entre SM aos 43 anos e IM, após ajuste para situação socioeconômica (SSE) aos 16 anos (RObruto=1,37; ROajust=1,35; IC95%: 1,08; 1,68).

Quadro 1 – Continuação

Autor/ Ano	País	Título	Faixa etária (anos)	N	Tipo estudo	Idade da menarca (coleta/ análise)	Variáveis de ajuste	Desfechos	Principais Resultados
Harris et al., 2008	Canadá	Age at menarche in the Canadian population: secular trends and relationship to adulthood BMI	≥15 anos	8080	Transversal (base populacional)	Recordatório/ contínua/ categorica (<8;9;10;11;12;13;14;15;16;17;>18 anos)	Idade, etnia, energia diária despendida, consumo diário total de frutas e legumes	IMC	O IMC diminui com o aumento das categorias de idade da menarca. O aumento em um ano na idade da menarca, reduz o IMC em 0,414 (IC95:0,497;0,331). Após ajuste para co-variáveis, houve maior redução do IMC (β :-0,508;IC95%:0,780;0,236)
He et al., 2010	EUA	Age at Menarche and Risk of Type 2 Diabetes: Results From 2 Large Prospective Cohort Studies	34-59 NHS 26-46 NHSII	101415 NHS; 100547 NHSII	Coorte de adultos	Recordatório/ categórica (\leq 11; 12; 13; 14; \geq 15 anos)	1º: idade, peso ao nascer, amamentação, classe social dos pais, raça, história familiar diabetes, imagem corporal percebida aos 10 anos; 2º: atividade física, dieta, álcool, fumo, hipertensão, hipercolesterolemia, fatores reprodutivos; 3º: IMC 18 anos; 4º: IMC adulto	DM2	No Nurses Health Study (NHS) a menarca precoce (\leq 11anos) aumentou o risco de diabetes tipo 2 (RR=1,34;IC95%:1,26;1,42) em relação a IM média (13 anos). Ao realizar os ajustes, o efeito da associação entre IM e DM foi atenuado, após ajuste para IMC adulto o RR foi de 1,02 (IC95%:0,95-1,10). No NHSII a menarca precoce (\leq 11anos) aumentou o risco de DM2 (RR=1,98;IC95%:1,79;2,2) em relação a IM média (13 anos), sendo que nesta coorte em que as mulheres eram mais jovens, o risco foi maior. Ao realizar os ajustes, o efeito da associação entre IM e DM2 foi atenuado, mas se manteve significativo, mesmo ajustando para IMC adulto (baseline), RR:1,15 (IC95%:1,02-1,29).

Quadro 1 – Continuação

Autor/Ano	País	Título	Faixa etária (anos)	N	Tipo estudo	Idade da menarca (coleta/ análise)	Variáveis de ajuste	Desfechos	Principais Resultados
Heys et al., 2007	China	Age of Menarche and the Metabolic Syndrome in China	50	7108	Coorte	Recordatório/ categórica (<12,5 anos; 12,5 - <14,5 anos; ≥14,5 anos).	Idade, escolaridade, paridade	Síndrome Metabólica	Menarca precoce (<12,5 anos versus ≥14 anos) aumentou o RO de síndrome metabólica (RObruto:1,30; ROajust:1,49; IC95%:1,22-1,82), obesidade central (RObruto:1,15; ROajust:1,35;IC95%:1,10-1,65), pressão arterial elevada (RObruto:1,11; ROajust:1,34; IC95%:1,09-1,65), glicemia elevada (RObruto:1,38; ROajust:1,40;IC95%:1,15-1,71), triglicérides elevado (RObruto:1,29; ROajust:1,36;IC95%:1,12-1,67).
Janghorbani et al., 2014		Systematic review and meta-analysis of age at menarche and risk of type 2 diabetes		10	Revisão sistemática e metanálise			DM2	Em 10 estudos (3 transversais e 7 coortes) com 315428 indivíduos e 22085 casos de DM2. Entre as mulheres com menarca precoce o risco de ter DM2 é 1,22 vezes em relação a idade média e tardia (IC95%:1,17; 1,28), com consistência entre estudos americanos e europeus.
Kirchengast et al., 1998	Austria	Impact of the age at menarche on adult body composition in healthy pre- and postmenopausal women	18-67	459	Transversal	Recordatório / categórica (<12;12-14;>14 anos)		Massa gorda nos braços, tronco, pernas, cabeça; massa gorda total, Índice de distribuição de gordura (IDG)	Menarca <12 anos maiores médias (em kg) e percentuais de massa gorda, em comparação as outras categorias (12-14;>14 anos), sem significância apenas para a cabeça e braço, em percentual. O IDG foi menor que 1 em todas as categorias de idade da menarca sem diferenças importantes ente elas. O Índice de distribuição de gordura menor que 1 indica presença de distribuição ginecóide da gordura corporal.

Quadro 1 – Continuação

Autor/ Ano	País	Título	Faixa etária (anos)	N	Tipo estudo	Idade da menarca (coleta/análise)	Variáveis de ajuste	Desfechos	Principais Resultados
Kivimaki et al., 2008	Finlândia	Association of age at menarche with cardiovascular risk factors, vascular structure, and function in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns study	03-39	794	Coorte	Relato/contínua/ categórica (<12; 12-12,9; 13- 13,9; ≥14 anos)	Idade e IMC, CC, RCQ, PA, insulina, HOMA-IR, SM (adultos)	PA sistólica, PA diastólica, colesterol total, HDL, LDL, triglicérides, glicose, insulina, HOMA-IR, espessura camada íntima média da carótida. Infância: peso e altura ao nascer, IMC pré e pós- menarca; Adulto: IMC, CC, RCQ, altura. Dilatação da arterial braquial mediada pelo fluxo, SM	A média da PA sistólica e PA diastólica adulta inversamente associada com idade da menarca (PA sistólica-ptrend:0,02). Também houve tendência de redução nas médias do IMC, CC, RCQ, insulina, HOMA-IR e síndrome metabólica. Na análise multivariada, após ajuste para idade e demais fatores risco, verificou-se que cada incremento em 1 ano na IM, o IMC adulto reduz em 0,1 kg/m ² (βbruto: -0,81; βajust:-0,1; IC95%:-0,19;-0,001). RCQ (βbruto:- 0,006; βajust:-0,000;IC95%:- 0,002;0,002); PA(βbruto:-1,07; βajust:-0,24;IC95%:-0,99;0,5); CC (βbruto:-17,77; βajust:0,52; IC95%:- 1,24;2,29); insulina (βbruto:-0,6; βajust:0,001;IC95%:-0,059;0,061); HOMA-IR (βbruto:-0,155; βajust:- 0,002;IC95%:-0,017;0,013); SM (βbruto:-0,022; βajust:0,008;IC95%:- 0,01;0,026).

Quadro 1 – Continuação

Autor/ Ano	País	Título	Faixa etária (anos)	N	Tipo estudo	Idade da menarca coleta/ análise	Variáveis de ajuste	Desfechos	Principais Resultados
Labayen et al., 2009	Espanha	The effect of early menarche on later body composition and fat distribution in female adolescents: role of birth weight	13-18,5	788	Transversal	Recordatório/ categórica (precoce: <12; média/tardia: ≥12 anos)		Índice de massa livre de gordura; Índice de massa gorda; %massa gorda; massa magra	Na regressão linear: IMC (z-score): - 0.063(IC95%:-0,107,-0,019); Índice de massa livre de gordura:-0,082 (IC95%:- 0,132;-0,031);Índice de massa gorda:- 0,041(IC95%:-0,129;0,046); cintura:0,000(IC95%:-0,002;0,001), cintura/altura:-0,002(IC95%:- 0.004;0,000)
Lakshman et al., 2009	Inglaterra	Early age at menarche associated with cardiovascular disease and mortality	40-79	16716	Coorte	Recordatório/ contínua/ categórica (8-11; 12; 13; 14; 15-16 anos)	Idade, escolarida de, ocupação, atividade física, tabagismo, álcool, contracepti vos orais, reposição hormonal, paridade	PAS, PAD, colesterol, HDL, LDL, triglicerídeos, Hbg, hipertensão, diabetes (não especificou tipo), IMC, CC, cintura, altura. Mortalidade por todas as causas, e específicas por DCV, DCC, infarto, câncer	Houve redução nas médias de IMC, cintura, PAS, PAD, triglicerídeos (ptrend<0,001), colesterol (ptrend=0,024), Hbg (ptrend=0,011), com o aumento na idade da menarca. Isso também ocorre para a prevalência de hiperlipidemia (ptrend=0,038), hipertensão (ptrend<0,001), obesidade (IMC≥30kg/m ² , CC (≥80cm). No caso da altura (ptrend<0,001) e do HDL (ptrend=0,035) a tendência foi de incremento, com o aumento da idade da menarca. Por outro lado, menarca <12 anos aumenta o risco de hipertensão (RO/HR=1,25); diabetes (RO/HR=1,41); obesidade (RO/HR=1,93); CC ≥80cm (RO/HR=1,57), com ajuste para fatores socioeconômicos e comportamentais. Com novo ajuste para obesidade e CC ≥80cm, o efeito da menarca <12 anos sobre a hipertensão (1,13;IC95%1,02- 1,24) e diabetes (1,18;0,98-1,42) diminuiu.

Quadro 1 – Continuação

Autor/ Ano	País	Título	Faixa etária (anos)	N	Tipo estudo	Idade da menarca (coleta/ análise)	Variáveis de ajuste	Desfechos	Principais Resultados
Londe et al., 1975	EUA	Blood pressure and puberty	12-14	189	Transversal	Recordatório/ categórica (10; 11; 12; 13; 14 anos)		PAS, PAD, peso, altura, dosagem LH, FHS, estágio desenvolvimento puberal	A idade da menarca se correlacionou negativamente a PA sistólica e diastólica.
Mueller et al., 2014	Brasil	Earlier age at menarche is associated with higher diabetes risk and cardiometabolic disease risk factors in Brazilian adults: Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil)	35-74	8075	Coorte	Recordatório/ categórica (<11; 11-12; 13-14; 15-16; 17-18anos)	Centro e idade de entrada no estudo, raça/cor, escolaridade materna, história de diabetes nos pais, relatos do peso ao nascer e IMC aos 20 anos	Glicose e insulina em jejum, Hbg, triglicerídeos, HDL, PCR, DM2, CC, IMC, ALT, glicose pós-prandial	A menarca <11 anos aumentou o risco de DM2 (RR=1,26; IC95%:1,07-1,49), mesmo após ajuste para fatores de confusão. Entre as pessoas que não faziam uso de medicamentos para DM, o aumento na idade da menarca reduziu as médias de Hbg (p < 0,001), triglicerídeos (p<0,001), CC (p<0,001) e IMC (p<0,001). A PCR foi maior tanto nas mulheres com menarca <11 anos quanto nas com menarca entre 17-18anos. As categorias <11 anos e 11-12 anos (p<0,01), tiveram maiores médias de IMC.
Pierce et al., 2012	Inglaterra	The role of BMI across the life course in the relationship between age at menarche and diabetes, in a British Birth Cohort	0-53	5362 (mulheres último acomp: 1724)	Coorte de nascimentos (1ª semana de março 1946)	Recordatório/ continua	IMC aos 2, 7, 15 anos, adulto (20-26-36-43)	Colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos (não jejum), IMC, peso, altura	O aumento na idade da menarca reduz a ocorrência de diabetes (RR=0,72), porém, o ajuste para IMC adulto, atenua a associação (RR=0,86; IC95%:0,63-1,18). Ao analisar a associação entre diabetes e idade da menarca, ajustando para IMC a associação também foi atenuada(RRb=0,79;RRimc7anos=0,87;RRimc15anos=0,92;RRimc7+15anos=0,92;RRimcAdulto=0,92;RRimcAdulto+7+15anos=0,94).

Quadro 1 – Continuação

Autor/ Ano	País	Título	Faixa etária (anos)	N	Tipo estudo	Idade da menarca (coleta/ análise)	Variáveis de ajuste	Desfechos	Principais Resultados
Pierce et al., 2010	Inglaterra, Escócia, País de Gales	Role of lifetime body mass index in the association between age at puberty and adult lipids: findings from men and women in a British birth cohort	0-53	5362 (mulheres último acomp: 999)	Coorte de nascimentos (1ª semana de março 1946)	Recordatório/ continua	IMC, CC, altura aos 53 anos; IMC aos 7 anos, IMC aos 11 anos	Colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos	A idade da menarca se associou negativamente aos triglicerídeos ($\beta = -2,97$; $p = 0,02$), colesterol total ($\beta = -0,05$), e LDL ($\beta = -0,03$), e positivamente ao HDL ($\beta = 0,01$). Ao ajustar para IMC, CC e altura aos 53 anos, os efeitos foram atenuados [triglicerídeos (β ajustado p/ imc: $-0,27$; β ajustado p/ cc: $-0,82$; β ajustado p/ alt: $-2,40$), o colesterol total (β ajustado p/ imc: $-0,03$; β ajustado p/ cc: $-0,03$; β ajustado p/ alt: $-0,04$), LDL (β ajustado p/ imc: $-0,01$; β ajustado p/ cc: $-0,02$; β ajustado p/ alt: $-0,02$), HDL (β ajustado p/ imc: $0,10$; β ajustado p/ cc: $0,00$; β ajustado p/ alt: $0,01$)]. Em novo ajuste para IMC aos 7 e 11 anos, as associações entre idade da menarca e fatores de risco aos 53 anos foram atenuadas e perderam significância [triglicerídeos ($\beta = -2,61$; $\beta_{imc7} = -2,60$; $\beta_{imc11} = -1,83$), colesterol total ($\beta = -0,05$; $\beta_{imc7} = -0,05$; $\beta_{imc11} = -0,05$), LDL ($\beta = -0,03$; $\beta_{imc7} = -0,04$; $\beta_{imc11} = -0,03$), HDL ($\beta = 0,02$; $\beta_{imc7} = 0,01$; $\beta_{imc11} = -0,01$)]. Exceção para o IMC aos 53 anos, que manteve a associação com a menarca, após ajuste para IMC aos 11 anos.
Pierce; Leon, 2005	Escócia	Age at menarche and adult BMI in the Aberdeen Children of the 1950s Cohort Study	0-52	12150 (mulheres: 5874)	Coorte de nascimentos	Recordatório/ contínua/ categórica (<12; 12; 13; 14; ≥ 15 anos)	Idade, classe social, consumo de álcool, tabagismo, paridade	IMC	A idade da menarca se associou inversamente ao IMC em escore z na infância (4 a 7 anos) e ao IMC adulto (45-52 anos). Há tendência de decréscimo nas médias de IMC adulto (45-52 anos), com aumento das categorias de idade da menarca ($p < 0,001$).

Quadro 1 – Continuação

Autor/ Ano	País	Título	Faixa etária (anos)	N	Tipo estudo	Idade da menarca (coleta/ análise)	Variáveis de ajuste	Desfechos	Principais Resultados
Prentice; Viner, 2013		Pubertal timing and adult obesity and cardiometabolic risk in women and men: a systematic review and meta-analysis	≥ 25	48 estudos	Revisão sistemática e Metanálise	Recordatório adulto (36 estudos) e na adolescência		Glicose de jejum, Hbg, insulina, HOMA-IR, triglicerídeos, colesterol, LDL, HDL, DM2, PAS, PAD, SM, IMC, CC, RCQ, %gordura corporal, pregas cutâneas. Morbi-mortalidade CVC	10 estudos: Menarca precoce (<12 anos versus ≥12 anos) foi associada com aumento do IMC adulto, com a média da diferença padronizada de 0,34kg/m ² (IC95% 0,33-0,34), embora com alta heterogeneidade (I ² =92%). Menarca tardia (≥15 anos versus <15 anos) esteve associada com redução do IMC adulto, com a média da diferença padronizada de -0,24kg/m ² (IC95% -0,30;-0,19), e heterogeneidade elevada (I ² =71%); No total de 10 estudos, 6 reportaram associação inversa com CC e IM; 6 estudos: 4 mostraram associação entre % de gordura corporal e IM.
Remsberg et al., 2005	EUA	Early Menarche and the Development of Cardiovascular Disease Risk Factors in Adolescent Girls: The Fels Longitudinal Study	08-21	391	Coorte (Sub-amostra de mulheres brancas)	Recordatório/ contínua/ categórica: menarca precoce (≤11,9 anos; abaixo percentil 25%); média (>11,9-≤13,2; entre 25 e 75%); tardia (>13,2; superior a 75%)	Idade	Insulina sérica, glicose, razão glicose/insulina (RGI), triglicerídeos, colesterol total, HDL, LDL, PA sistólica e diastólica, CA, massa gorda total, massa magra, %gordura total	Após ajuste para a idade, o aumento na PAS se associa a menarca precoce (-0,97;p<0,01) e ao aumento da massa magra (0,20;p<0,0001). Resultado semelhante foi verificado com a circunferência abdominal, menarca precoce (-1,57;p<0,0001) e ao aumento da massa magra (0,55;p<0,0001). Não houve associação entre mudança nos níveis de insulina, glicose, RGI, PA diastólica, triglicerídeos, colesterol total, HDL e LDL. A idade da menarca é um importante fator que explica a variação das várias medidas da composição corporal, sendo que a menarca precoce se relaciona a altos níveis desses componentes.

Quadro 1 – Continuação

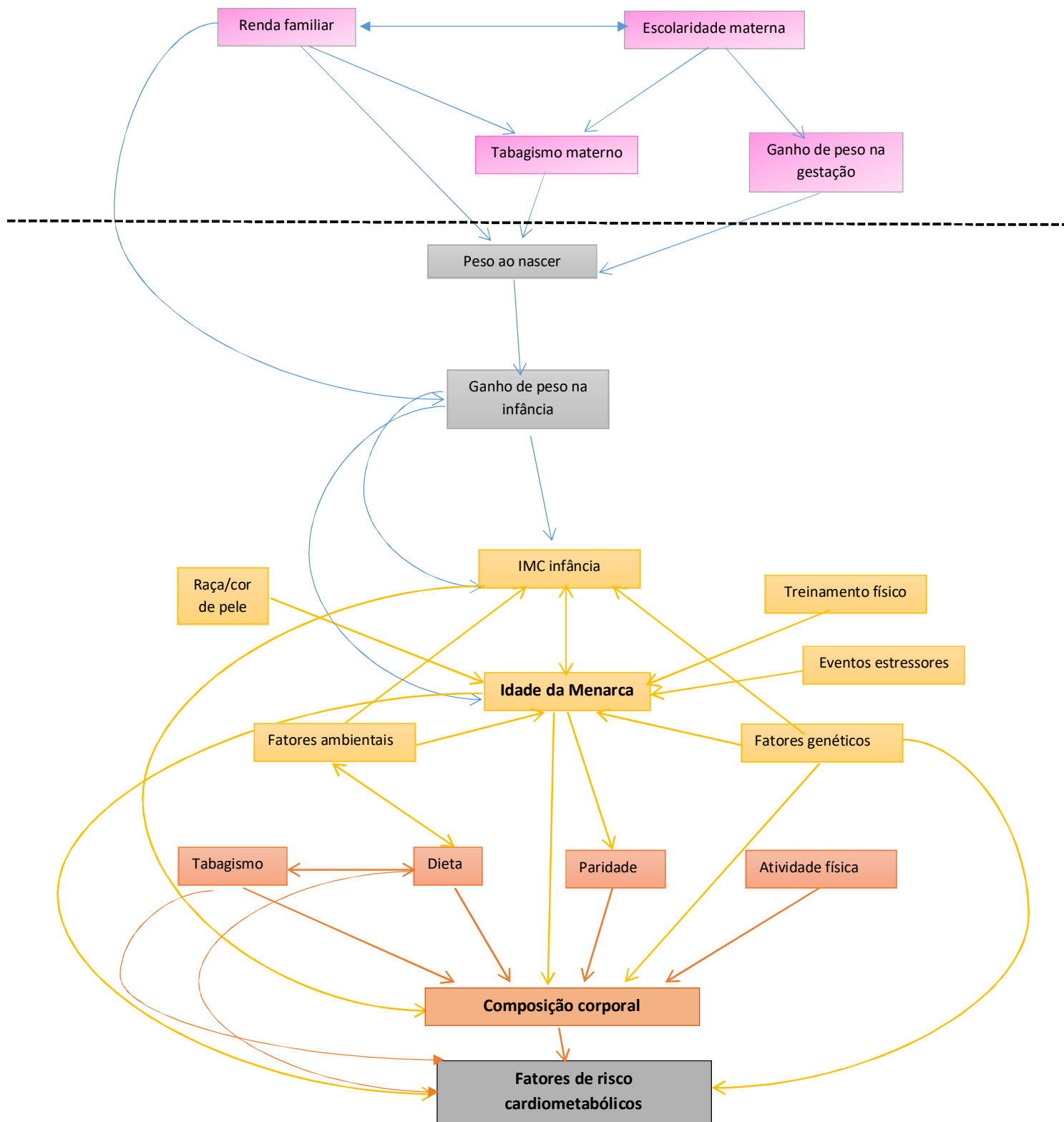
Autor/ Ano	País	Título	Faixa etária (anos)	N	Tipo estudo	Idade da menarca (coleta/ análise)	Variáveis de ajuste	Desfechos	Principais Resultados
Stockl et al., 2011	Alemanha	Age at menarche and its association with the metabolic syndrome and its components: results from the KORA F4 study	25-74	1536	Transversal (base populacional)	Recordatório/ contínua/ categórica (<12 anos; 12-15 anos; >15 anos).	Idade, tabagismo, consumo de álcool, atividade física, paridade, reposição hormonal, contraceptivos orais, IMC aos 25 anos, mudança de IMC desde os 25 anos	Glicose jejum, teste de intolerância à glicose (TIG), triglicerídeos, HDL, PA, IMC, CC, SM	Idade da menarca inversamente associada ao IMC ($p<0,001$), CC ($p=0,002$), glicose ($p=0,003$) e TIG ($p=0,009$), mesmo ajustando para fatores de confusão. Contudo, não houve associação entre PA, triglicerídeos e HDL. Menarca precoce está associada a SM, mesmo ajustando para confundimento, sendo mediada parcialmente pelo IMC aos 25 anos. Menarca após 15 anos não se mostrou associada a nenhum fator.
Stockl et al., 2012	Alemanha	Age at menarche is associated with prediabetes and diabetes in women (aged 32–81 years) from the general population: the KORA F4 Study	32-81	1503	Coorte adultos	Recordatório/ categórica (<12; 12-15; >15 anos)/ contínua	Ano de nascimento, escolaridade, situação marital, menopausa, paridade, álcool, tabagismo atual, atividade física no lazer, hipertensão atual, IMC atual, IMC aos 25 anos	Glicemia em jejum, glicose pós-prandial, Hbg, HDL, triglicerídeos	A glicemia foi negativamente associada com a menarca, reduzindo $0,007\text{mmol/l}$ ($\text{IC95\%}:-0,011;-0,002$), para cada acréscimo em um ano na idade da menarca. Ajuste para IMC atual, manteve a direção da associação [$-0,004\text{mmol/l}$ ($\text{IC95\%}:-0,008;0,001$)]. Resultado semelhante foi encontrado ajustando para IMC aos 25 anos. A cada aumento na idade da menarca reduz o risco de pré-diabetes+diabetes ($\text{RR1}:0,88;\text{RR2}:0,89;\text{IC95\%}:0,83-0,95$), pré-diabetes ($\text{RR1}:0,91;\text{RR2}:0,92;\text{IC95\%}:0,85;0,99$) ou diabetes ($\text{RR1}:0,83;\text{RR2}:0,84;\text{IC95\%}:0,73-0,98$), ajustando: (1) variáveis de confusão, e (2) IMC atual. Resultados semelhantes foram encontrados no ajuste para IMC aos 25 anos.

Quadro 1 – Continuação

Autor/ Ano	País	Título	Faixa etária (anos)	N	Tipo estudo	Idade da menarca (coleta/ análise)	Variáveis de ajuste	Desfechos	Principais Resultados
Trikudanathan et al., 2013	EUA	Association of Female Reproductive Factors with Body Composition: The Framingham Heart Study	40 ou mais	1456	Coorte de adultos	Recordatório/ categórica (≤ 10 ; 11; 12; 13; 14; ≥ 15 anos)	Idade de realização da tomografia, coorte, tabagismo, ingestão de álcool, índice de atividade física, reposição hormonal, menopausa	CC, IMC, gordura subcutânea total e gordura visceral total	Todas as mediadas de adiposidade (IMC, CC, gordura subcutânea total e gordura visceral total) apresentaram associação com a idade da menarca ($p < 0,0001$), mesmo após ajuste para confundidores. Para cada aumento em um ano na idade da menarca, há redução, em média, de 0,6 kg/m ² de IMC, 1,3 cm de CC, 55,7 cm ³ de GVT, e 136 cm ³ de GST. No entanto, ao realizar novo ajuste com o IMC, o efeito de CC, GST e GVT (β : -55,7; β ajus: -2,78) foram atenuados ($p > 0,7$).
Wang et al., 2006	EUA	Genetic and environmental correlations between obesity phenotypes and age at menarche	31-64	2667	Transversal	Recordatório/ continua		IMC, massa gorda, massa magra	Menarca precoce (<12 anos) mostrou correlação com os componentes da composição corporal: massa magra (r: -0,058); massa gorda (r: -0,231); IMC (r: -0,257).

Abreviaturas: CC: circunferência da cintura;; DM: diabetes melitus; DM2: diabetes melitus tipo 2; DP: desvio padrão; DVC: doenças cardiovasculares; Hbg: hemoglobina glicada; HDL: *high-density lipoprotein*; HOMA-IR: *Homeostasis Model Assessment*- resistência à insulina; IDG: índice de distribuição de gordura; IM: idade da menarca; IMC: índice de massa corporal; ECIMT: espessura da camada íntima-média da artéria carótida; LDL: *low-density lipoprotein*; PA: pressão arterial; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; RO: Razão de odds; SM: síndrome metabólica; TIG: teste de intolerância à glicose.

4. MARCO TEÓRICO



No presente modelo teórico os determinantes distais que podem interferir na idade da menarca estão divididos nos concernentes à mãe e à criança. Em relação à mãe, cita-se renda familiar, escolaridade materna, IMC gestacional e tabagismo materno.

A renda familiar, refletindo a situação socioeconômica (SSE), tanto no nascimento quanto nos primeiros anos de vida, pode interferir na idade da menarca, relacionado as condições de alimentação e de vida, como local de moradia, tamanho da família, entre outros (Yermachenko; Dvornyk, 2014). Em países de alta renda, a redução na idade da menarca foi mais pronunciada (Parent et al., 2003; Pierce; Leon, 2005). Situação semelhante é encontrada em países em desenvolvimento, como no caso do Brasil, que a redução na idade da menarca advém tanto da melhoria nas condições nutricionais de crianças e adolescentes, como também, pela alta prevalência de obesidade, mesmo entre os de baixa renda (Vittale et al., 2003).

Ainda, a idade tardia da mãe está associada a maior risco de pré-eclâmpsia e baixo peso (Heffner, 2004), que podem levar a menarca precoce (Morris et al., 2010).

O excesso de ganho de peso na gestação é outra variável que está relacionada a idade da menarca. A associação entre ganho de peso gestacional e idade da menarca foi observada em duas coortes americanas, mesmo após ajuste para fatores de confusão. Deardorff e colaboradores (2013) observaram que o excesso de peso antes (HR=1,20; IC95%:1,06;1,36) e durante a gestação (HR=1,13; IC95%:1,01;1,27) estavam associados a menarca precoce, e esta associação não era mediada pelo peso ao nascer e IMC pré-puberal. Outro estudo (Boynton-Jarrett et al., 2011) constatou que ganhar mais do que 18kg na gestação aumentava a chance de ter menarca precoce (RO:1,27; IC95%:1,06;1,54).

O tabagismo materno na gravidez estaria associado a antecipação da idade da menarca na coorte de ALSPAC, pois o fumo na gestação reduziu em 0,26 meses (IC95%: -0,39;-0,13) a idade da menarca das filhas (Maisonet et al., 2010).

Em relação aos determinantes distais da idade da menarca, mas relacionados à criança, Morris e colaboradores (2010), em 48.079 mulheres inglesas, verificaram que a cada incremento em 500 gramas de peso ao nascer a idade da menarca aumentava em 1,24 meses (IC95%: 1,10;1,37; p<0,001), com ajuste para variáveis materna e da infância. Em outro estudo longitudinal, com dois grupos de acompanhamento em

gerações diferentes, 1976 e 1989, com enfermeiras americanas, verificou-se que o menor peso ao nascer e o maior peso aos 10 anos estavam relacionados a menarca inferior a 12 anos (He et al., 2010). Este resultado sugere que a aceleração no ganho de peso estaria relacionada a menarca precoce. Outra pesquisa também identificou resultado semelhante sobre o rápido ganho de peso. Em ALSPAC (Ong et al., 2009), o ganho de peso rápido entre 0 e 9 meses de idade se associava ao sobrepeso aos 10 anos (RO: 1,48; IC95%: 1,26-1,60) e a menarca precoce (RO: 1,34; IC95%: 1,21-1,49).

O IMC na infância tardia também estaria associado a idade da menarca. Normalmente na pré-menarca as meninas precisam adquirir certa adiposidade para menstruarem. Isso embasou a teoria de Frish e Revelle (1971) de que haveria um peso crítico, em torno de 48kg, e um percentual de gordura de 17% (Frish; MacArthur, 1974) que a menina deveria atingir na pré-puberdade, para ativar o SHHG, para indução da menarca. Apesar da teoria de peso e gordura mínimos para maturação não ter sido confirmada por estudos subsequentes, tem sido relatada uma associação inversa entre IMC na infância precoce e idade da menarca (Salsberry et al., 2009).

Alguns mecanismos tentam justificar essa relação entre adiposidade na infância e idade da menarca, um deles é que o tecido adiposo tem função endócrina e aumentaria a produção de precursores de estrógeno. Esse excesso de hormônio ativaria SHHG, modulando a produção e secreção de hormônios envolvidos na maturação (Mainieri et al., 2010), levando a menarca precoce.

Outro mecanismo seria através do metabolismo da insulina, uma vez que tanto o aumento na secreção de insulina quanto a resistência à insulina se relacionam ao acréscimo de peso, principalmente nas mulheres com obesidade androide (Tillin et al., 2013). Nesse caso, a menarca ocorreria por um mecanismo, relacionado a glicose, uma vez que tratamentos à base de insulina atrasam a puberdade e a menarca (Ibanez et al., 2006a; Ibanez et al., 2006b).

O desenvolvimento da puberdade e da menarca diferem entre raças/etnias (Anderson et al., 2003). Na coorte de Bogalusa, a menarca precoce (<12 anos) foi mais frequente entre as meninas negras do que nas brancas (Freedman et al., 2003). Em outra coorte americana (Reagan et al., 2012), também foi observado que as afroamericanas apresentavam maior frequência de menarca precoce. Essas diferenças podem ser

devido à maior resposta a presença de insulina nas meninas negras, que causa aumento no IGF-1 (Fator de crescimento semelhante a insulina tipo1) e promove a maturação sexual e óssea mais precoce (Whaley; Wong, 1999).

O treino físico intenso está associado ao atraso na menarca, uma vez que é necessária certa adiposidade para sua manifestação, e pessoas que realizam exercício físico vigoroso tendem a ter menor percentual de gordura corporal (Bacchi et al., 2013). O treinamento físico suprime a secreção hipotalâmica do GnRH, responsável pela ativação da função ovariana (Aires, 2008), que causa razão negativa entre gasto energético e ingestão calórica, fazendo com que a prevalência de amenorreia (ausência de menstruação) seja maior em atletas (Eliakim; Beyth, 2003). Apesar da atividade física ser importante para o desenvolvimento da criança e adolescência, evidências mostram que as do tipo vigorosas a intensas estão relacionadas ao atraso da menarca (Moisan et al., 1991).

No tocante aos fatores geográficos, o fator mais estabelecido de influência sobre a menarca é a luminosidade, a fotoestimulação inibe o SHHG, mediado pelo circuito da melatonina, sendo a menarca mais frequente no inverno do que no verão (Karapanou; Papadimitriou, 2010).

No que concerne aos fatores genéticos, nos últimos anos tem aumentado o número de investigações sobre seu efeito sobre a idade da menarca (Dvornyk; Ul-Haq, 2012). O interesse se justifica pela identificação de genes relacionados a maturação sexual, como RORA, LIN28B, ZNF483, entre outros (Elks et al., 2010; Demerath et al., 2013).

No entanto, a relevância dos fatores genéticos isoladamente na causa da menarca ainda é modesta. Tem se verificado que esses genes também podem atuar em outros sistemas orgânicos, como por exemplo a variação genética do gene LIN28B, que apesar de estar associado a menarca precoce e o desenvolvimento das mamas na puberdade, também se relaciona ao aumento do IMC nas mulheres tanto na adolescência como na fase adulta (Ong et al., 2011). Entretanto, ainda não se conhece exatamente os mecanismos de ação desses genes na antecipação da menarca.

No que concerne aos aspectos pós-menarca, que podem modificar o efeito dos fatores de risco cardiometabólicos, há dois caminhos possíveis. Um em que a menarca pode ter efeito direto nos fatores de risco, e o outro, indireto, passando pela composição

corporal, que influenciaria os fatores cardiometabólicos. Considerando esse segundo caminho, há aspectos que também podem modificar a composição corporal da mulher adulta, como a dieta, tabagismo, atividade física e paridade.

A dieta pode influenciar a composição corporal, pois a elevada ingestão de gordura trans (Koh-Banerjee et al., 2003) e de carboidratos simples (Halkjaer et al., 2006) proporciona aumento na circunferência da cintura. Além disso, comportamentos alimentares prejudiciais, tais como, saltar refeições, jantar fora de casa, comer além da saciedade; aumentam o risco de obesidade (Brewer et al., 2003; Ma et al., 2003).

A atividade física pode reduzir a obesidade global e abdominal através da utilização da gordura acumulada, principalmente da região intra-abdominal, o que resulta na redistribuição de tecido adiposo (Krotkiewski, 1998). Na atividade intensa, há aumento da secreção de insulina, estimulando a captação de glicose através do aumento da atividade ou expressão de proteínas-chave envolvidas no metabolismo da glicose no músculo esquelético (Ryder et al., 2001). Isso traz repercussões na composição corporal reduzindo o risco de desenvolvimento de DCV.

O tabagismo está associado ao decréscimo de IMC, pois o cigarro diminui o apetite. Entretanto, ao parar o uso do tabaco a pessoa retorna essas funções, e uma das principais características é o aumento de peso (Jeffery et al., 1997).

A paridade também pode influenciar na composição corporal das mulheres, pois as que engravidaram durante a adolescência e início da idade adulta tem maior incremento na adiposidade total e central (Gunderson et al., 2009). No estudo CARDIA, que acompanhou mulheres por 10 anos com idade inicial entre 18 a 30 anos (N=1.952). As que tiveram filho após o início do acompanhamento reduziram o HDL em 2,2 mg/dl nas brancas (IC95% -3,5; -1,0; $p < 0,001$) e 2,9 mg/dl nas negras (IC95% -4,2; -1,6; $p < 0,001$), em relação as nulíparas. Essa diferença é independente do ganho de peso, aumento da adiposidade central, fatores comportamentais, como parar de fumar, uso de álcool e contraceptivos orais, e atividade física (Gunderson et al., 2004).

A idade da menarca também pode afetar outros fatores de risco cardiometabólicos, Lakshman e colaboradores (2009) no Reino Unido observaram que mulheres com mais de 40 anos, e que tiveram menarca precoce, apresentaram maiores médias de IMC, circunferência da cintura, pressão arterial, Hbg, colesterol e triglicerídeos

($p < 0,001$). Também, a cada atraso em um ano na idade da menarca a prevalência de hipertensão reduziu em 5% (IC95%:3-7%), obesidade em 18% (IC95%:16-21%), e adiposidade central em 12% (IC95%:10-14%), mesmo após ajuste para variáveis comportamentais.

Por outro estudo, em mulheres mais jovens (mais de 25 anos), verificou-se que a idade da menarca se relacionou inversamente com a gordura corporal, resistência à insulina, e aos componentes da síndrome metabólica (Feng et al., 2008). No Brasil, resultados semelhantes foram encontrados no estudo longitudinal de saúde adulta (ELSA), com 8.075 mulheres, entre 35-74 anos (Mueller et al., 2014), a menarca em idade inferior a 11 anos estava associada a diabetes mesmo após ajuste para co-variáveis e IMC aos 20 anos (RR=1,26; IC95%:1,04;1,44), em relação as com menarca entre 13 a 14 anos. Entre as que não utilizavam medicação para diabetes, a menarca precoce se relacionou a elevado percentual de Hbg, triglicerídeos, circunferência da cintura, IMC ($p < 0,001$) e proteína C reativa ($p = 0,003$).

5. OBJETIVOS

5.1 Geral

Analisar a influência da idade da menarca na composição corporal e na ocorrência de fatores de risco cardiometabólicos, entre mulheres adultas jovens, na Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1982 e de 1993.

5.2 Específicos

- Realizar revisão sistemática sobre a associação entre idade da menarca e pressão arterial;
- Avaliar a associação entre idade da menarca e composição corporal (índice de massa corporal, massa gorda e magra, espessura da camada de gordura visceral abdominal), aos 18 anos (1993) e aos 30 anos (1982);
- Examinar a associação entre idade da menarca e fatores de risco cardiometabólicos (pressão arterial, espessura da camada íntima-média da carótida, velocidade da onda de pulso, colesterol total, colesterol-HDL, colesterol-LDL, triglicerídeos, glicemia, Hbg, Proteína C reativa), aos 30 anos;
- Mensurar o efeito indireto da composição corporal na associação entre idade da menarca e fatores de risco cardiometabólicos, aos 30 anos.

6. HIPÓTESES

- A menor idade da menarca está associada aos fatores de risco cardiometabólicos aos 30 anos, sendo essa associação com maiores níveis de: PA, colesterol total, colesterol-LDL, triglicerídeos, proteína C reativa, glicemia, hemoglobina glicada, espessura da camada íntima-média da carótida e velocidade da onda de pulso. Ainda, a menor idade da menarca estará associada a menor nível de colesterol-HDL.
- Em relação a composição corporal, a menor idade da menarca estará associada a maior percentual de massa gorda, espessura da camada de gordura visceral abdominal e ao IMC, e diretamente ao percentual de massa magra, na mulher aos 30 anos.
- A associação entre a idade da menarca e os fatores de risco cardiometabólicos será mediada pela composição corporal aos 30 anos.

7. MÉTODOS

7.1 Delineamento

Coorte de nascimentos, prospectiva, sendo uma iniciada no ano de 1982 e a outra no ano de 1993 na cidade de Pelotas/RS.

7.1.1 A Coorte de 1982

Em 1982, entre 1 de janeiro e 31 de dezembro, todos os nascimentos hospitalares que ocorreram em Pelotas, cuja família residia na zona urbana, foram examinados logo após o nascimento e suas mães entrevistadas (n=5.914). Estes indivíduos tem sido acompanhados em diferentes momentos ao longo da vida (QUADRO 2). Em 2012/2013, foram entrevistados 3.701 participantes da coorte, que somado aos 325 óbitos ocorridos, representam uma taxa de acompanhamento de 68,1%.

Quadro 2 – Descrição dos acompanhamentos da Coorte de nascimento de 1982.

Follow-up	Participantes	N
Ao nascer	Todos as crianças	5.914
1 ano	Nascidos entre janeiro a abril de 1982	1.916
2 anos	Todos	4.934
3,5 anos	Todos	4.742
15 anos	27% dos setores censitários da cidade	1.076
18 anos	Todos os homens	2.250
18/19 anos	27% dos setores censitários da cidade	1.031
22/23 anos	Todos	4.295
30 anos	Todos	3.701

7.1.1.1 Acompanhamento aos 30 anos da Coorte de 1982

Aos 30 anos, em 2012, se tentou acompanhar todos os participantes da coorte, tendo como título do projeto “Acompanhamento aos 30 anos de idade dos adultos jovens pertencentes à coorte de nascimentos de 1982: Influências precoces e contemporâneas sobre a composição corporal, capital humano, saúde mental e precursores de doenças crônicas complexas. Pelotas, RS”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina, da UFPel (Of.16/12). O trabalho de

campo teve início em junho de 2012, com término em fevereiro de 2013. O acompanhamento consistiu na aplicação dos seguintes questionários: geral, confidencial, QFA (Questionário de Frequência Alimentar), M.I.N.I. (*Mini International Neuropsychiatric Interview*) e QI-WAIS (*Wechsler Adult Intelligence Scale*). Os participantes também eram submetidos a exames nos seguintes equipamentos: pletismografia por deslocamento de ar (BodPod), densitometria óssea (DXA), avaliação das dimensões corporais (photonic scanner), espirometria, ultrassom de carótidas, ultrassom abdominal, coleta de sangue, antropometria (pregas cutâneas subescapular e tricipital, circunferência da cintura, perímetro braquial, altura, altura sentado), dinamometria, velocidade da onda de pulso e pressão arterial.

7.1.2 A Coorte de 1993

Em 1993, entre 1 de janeiro e 31 de dezembro, todos os nascimentos hospitalares que ocorreram em Pelotas, cuja família residia na zona urbana, foram examinados logo após o nascimento e suas mães entrevistadas (n=5.249). Estes indivíduos tem sido acompanhados em diferentes momentos ao longo da vida (QUADRO 3). Em 2011/2012, foram entrevistados 4.106 participantes da coorte, que somado aos 164 óbitos ocorridos, representam uma taxa de acompanhamento de 81,3%.

Quadro 3 – Descrição dos acompanhamentos da Coorte de nascimento de 1993.

Follow-up	Participantes	N
Ao nascer	Todos as crianças	5.265
1 mês	13% de toda a Coorte	655
3 meses		655
6 meses	Todas as crianças com baixo peso e 20% das demais	1.460
1 ano		1.460
4 anos		1.460
6 anos	Subamostra-saúde bucal: 25% dos entrevistados aos 4 anos; Subamostra-asma: 50% dos entrevistados aos 4 anos	532
9 anos	Subamostra das crianças com baixo peso e 20% das demais	172
11 anos	Todos	5.249
15 anos	Todos	5.249
18 anos	Todos	5.249

7.1.2.1 Acompanhamento aos 18 anos da Coorte de 1993

Aos 18 anos, em 2011, se tentou acompanhar todos os participantes da coorte, tendo como título do projeto “Influências precoces e contemporâneas sobre a composição corporal, capital humano, saúde mental e precursores de doenças crônicas complexas na Coorte de Nascimentos de 1993, em Pelotas, RS”, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina, da UFPel. O trabalho de campo teve início em setembro de 2011, com término em abril de 2012. O acompanhamento consistiu na aplicação dos seguintes questionários sobre: geral, confidencial, QFA, M.I.N.I. e QI-WAIS. Os participantes também eram submetidos a exames nos seguintes equipamentos: pletismografia por deslocamento de ar (BodPod), densitometria óssea (DXA), avaliação das dimensões corporais (photonic scanner), espirometria, ultrassom de carótidas, coleta de sangue, antropometria (pregas cutâneas subescapular e tricipital, circunferência da cintura, perímetro braquial, altura, altura sentado) e pressão arterial.

7.2 População alvo

A população do estudo será composta pelas mulheres que foram avaliadas durante os acompanhamentos das coortes de 1982 e 1993, principalmente as participantes examinadas aos 30 anos (1982), que somam 1848 mulheres, e aos 18 anos (1993), que somam 2092 mulheres.

7.2.1 Critérios de inclusão:

- mulheres pertencentes a Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1982 e de 1993;
- ter relato válido de idade da menarca;
- ter realizado os exames de composição corporal, medidas antropométricas, e exames laboratoriais, aos 30 anos (1982) e aos 18 anos (1993).

7.2.2 Critérios de exclusão:

- relato de doença crônica na infância que possam afetar a idade da menarca (diabetes mellitus tipo 1, insuficiência renal, câncer).

7.3 Cálculo do poder estatístico

Considerando que na Coorte de 1982 a prevalência de menarca precoce (< 12 anos) encontrada em estudo anterior foi de 24,3% (Mesa, 2006), e as médias de cada um dos fatores de risco cardiometabólicos e da composição corporal, obteve-se os poderes amostrais apresentados na Tabela 3.

Tabela 3a – Cálculo do poder amostral para diferenças de uma e duas unidades de cada variável dependente, entre as mulheres do acompanhamento de 2012 na Coorte de nascimento de 1982.

Desfechos	N total	N menarca precoce	Média	Desvio padrão	Diferença	Poder (%)
						α 5%
Pressão arterial sistólica (mmHg)	1848	443	114,5	11,9	2	92,5
					1	45,9
Pressão arterial diastólica (mmHg)	1848	443	73,9	9,1	2	99,2
					1	64,5
Colesterol total (mg/dl)	1848	443	189,3	35,4	10	99,9
					5	82,8
Colesterol-HDL (mg/dl)	1848	443	63,4	13,7	4	99,9
					2	85
Colesterol-LDL (mg/dl)	1848	443	106,6	28,4	5	94,4
					4	82,64
Triglicerídeos (mg/dl)	1848	443	102,4	61,3	10	91,1
					8	77,3
Glicemia (mg/dl)	1848	443	86,7	20,5	4	97,4
					3	85,1
Hemoglobina glicada (%)	1795	431	5,1	0,5	0,1	97,6
					0,05	56,6
					0,5	99,9
Velocidade da onda de pulso (m/s)	771	185	6,4	1,1	0,3	94,4
					0,2	69,5
					0,1	28,5

Tabela 3a – Cálculo do poder amostral para diferenças de uma e duas unidades de cada variável dependente, entre as mulheres do acompanhamento de 2012 na Coorte de nascimento de 1982. (continuação)

Desfechos	N total	N menarca precoce	Média	Desvio padrão	Diferença	Poder (%) α 5%
Proteína C reativa (mg/dl)	1791	430	5,1	6,2	1	89,8
					0,8	75,4
Circunferência da cintura (cm)	1637	405	80,8	12,1	1	42,0
					2	89,3
Índice de massa corporal (kg/m ²)	1781	427	26,7	6	1	91,3
					2	100
Massa gorda (%)	1784	428	37,4	8,5	2	99,5
					1	68,3
Massa magra (%)	1784	428	62,6	8,5	2	99,5
					1	68,3
Espessura da camada visceral de gordura abdominal (mm)	1769	425	4,9	1,7	0,5	99,9
					0,3	93,7
					0,2	68,1
Espessura da camada íntima-média da artéria carótida (mm) – Direita	1454	349	0,58	0,02	0,005	99,2
					0,003	78,8
					0,002	49,4
Espessura da camada íntima-média da artéria carótida (mm) – Esquerda	1498	360	0,58	0,02	0,005	99,4
					0,003	79,8
					0,002	50,4

* Parâmetros= menarca precoce: 24%; β: 20%

Tabela 3b – Cálculo do poder amostral para diferenças de uma e duas unidades de cada variável dependente, entre as mulheres do acompanhamento de 2011 na Coorte de nascimento de 1993.

Desfechos	N total	N menarca precoce	Média	Desvio padrão	Diferença	Poder (%) α 5%
Circunferência da cintura (cm)	2005	550	73,8	9,8	1	65,3
					2	99,3
Índice de massa corporal (kg/m ²)	2004	550	23,5	4,8	1	99,4
					2	100
Massa gorda (%)	1950	530	34,7	8,3	1	76,5
					2	99,9
Massa magra (%)	1784	428	65,3	8,3	1	76,5
					2	99,9

* Parâmetros= menarca precoce: 27,7%; β: 20%

7.4 Definição dos desfechos

7.4.1 Composição corporal:

A composição corporal refere-se a quantidade relativa dos vários componentes no corpo, como gordura, músculos, água, minerais, entre outros (Ellis, 2000).

Neste trabalho, será utilizado o modelo de avaliação da composição corporal de dois compartimentos, uma vez que utilizaremos apenas o percentual de massa gorda e massa magra nas análises. Além disso, utilizar-se-á a espessura do tecido adiposo visceral abdominal e o IMC.

- a) **Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DXA):** quantifica a composição corporal por meio da atenuação de raios X pelos diferentes tecidos do corpo, estima o percentual de massa gorda e massa magra. Utilizou-se o densitômetro ósseo com Raio-X, modelo Lunar Prodigy, da marca GE Healthcare®.
- b) **Ultrassom de abdome:** medida da espessura da camada de gordura visceral abdominal, em mm, com ultrassom modelo Xario, com sistema para diagnóstico digital, "Premium Compact", da marca Toshiba. Realizado com o indivíduo deitado em posição supina. Mensurado somente entre os participantes da Coorte de 1982.
- c) **Ultrassom das carótidas:** medida da espessura da camada íntima-média das carótidas direita e esquerda, em mm, com ultrassom modelo Xario, com sistema para diagnóstico digital, "Premium Compact", da marca Toshiba. Realizado com o indivíduo deitado em posição supina e cabeça lateralizada para acesso às artérias.

Medidas antropométricas: realizadas em duplicidade. Uma terceira medida era feita no caso de diferenças entre as duas medidas acima 0,7cm para altura, 0,1cm para circunferência da cintura e 100g para o peso. As pessoas avaliadas estavam descalças e com roupas leves.

- d) O peso (kg) foi mensurado com balança de capacidade de até 150kg e precisão de 100g, e a altura com estadiômetro portátil, com precisão 0,1cm.

7.4.2 Fatores de risco cardiometabólicos:

- a) **Colesterol:** dosado por método enzimático colorimétrico automatizado, em equipamento BS-380, Mindray. A amostra de sangue não foi coletada em jejum, foram medidos colesterol total, HDL e LDL.
- b) **Triglicerídeos:** obtido por método enzimático colorimétrico automatizado, em equipamento BS-380, Mindray. A amostra de sangue não foi coletada em jejum.
- c) **Glicemia:** mensurado por método enzimático colorimétrico automatizado, em equipamento BS-380, Mindray. A amostra de sangue não foi coletada em jejum.
- d) **Hemoglobina glicada (Hbg):** dosado por cromatografia líquida de alta performance (HPLC), associado a cromatografia de troca iônica, em equipamento da marca Bio-Rad. A amostra de sangue não foi coletada em jejum.
- e) **Proteína C reativa (PCR):** análise de proteína-C ultrasensível pela técnica de turbidimetria automatizada, em equipamento BS-380, Mindray.
- f) **Pressão arterial sistólica e diastólica (mmHg):** aferido com equipamento eletrônico, de braço, da marca Onrom, Modelo HEM 742, adequando o manguito de acordo com o diâmetro do braço (QUADRO 4).

Quadro 4 – Adequação do manguito do esfigmomanômetro segundo perímetro do braço.

Perímetro do braço (cm)	Largura manguito	Comprimento manguito
20-26	10	17
27-34	12	23
35-45	16	32

- g) **Velocidade da onda de pulso:** medida direta da rigidez das artérias carótida e femoral. Avalia a distância percorrida pelo fluxo sanguíneo dividida pelo tempo que esta leva para percorrer essa distância, expressa em metros/segundo. Realizado com aparelho de ultrassom portátil da marca *Sphyngmocar*, com a pessoa deitada.
- h) **Espessura da camada íntima-média da artéria carótida (ECIMT):** medida realizada com ultrassom modelo Xario, com sistema para diagnóstico digital, “Premium Compact”, da marca Toshiba.

7.5 Variáveis

7.5.1 Exposição principal:

- a) **Idade da menarca:** informação coletada no acompanhamento 2004-05, na Coorte de 1982, e no acompanhamento 2008, aos 15 anos, na Coorte de 1993. Pretende-se avaliar a idade da menarca como categórica, a qual a menarca precoce será definida como a primeira menstruação com idade inferior a 12 anos (Mesa, 2006). Essa definição de idade para a menarca precoce não é consenso, mas a maioria dos estudos utiliza como ponto de corte para menarca precoce a idade inferior a 12 anos.

7.5.2 Fatores de confusão:

- a) **Renda familiar:** renda em salários mínimos dos membros da família, coletada ao nascer.
- b) **Ancestralidade genômica:** percentual de ancestralidade africana e europeia coletada na Coorte de 1982. No acompanhamento de 2004-05 foram obtidas amostras de sangue dos indivíduos participantes da coorte, do qual foi extraído DNA, e armazenado a -70°C . Essas amostras foram genotipadas para aproximadamente 2,5 milhões de polimorfismos de base única (SNP), utilizando o chip HumanOmni 2,5-8v1 (Illumina, Califórnia, EUA). De todos os SNP genotipados, utilizou-se aproximadamente 370 mil disponíveis tanto para a amostra de Pelotas como para os projetos *HapMap* e *Human Genome Diversity Project* (HGDP), como painéis de referência. Para constituição desses painéis, foram usados do *HapMap*, 266 indivíduos africanos (populações Yoruba e Luhya), 262 europeus (italianos e norte americanos, descendentes europeus), 77 mexicanos-americanos miscigenados, 83 afro-americanos; e do HGDP, 93 nativos-americanos. A estimação da ancestralidade genômica foi realizada através do programa ADMIXTURE, obtendo ao final a proporção de ancestralidade europeia, afro-americana e nativo-americana.
- c) **Peso ao nascer:** em gramas, contínuo e dicotômico (BPN <2500 g).
- d) **Escolaridade da mãe:** anos completos de escolaridade da mãe, em quintis e contínua.

- e) **Ganho de peso condicional:** mudança em escore-z de peso por idade nos períodos: 2-3,5 anos, contínuo, na Coorte de 1982. A variável será obtida a partir de regressão linear utilizando o escore Z do peso e da altura para idade, do período a ser avaliado, e usando as medidas antropométricas anteriores como preditores da medida atual (Osmond et al., 2007; Owen et al., 2000).

7.5.3 Fator mediador

- a) **Composição corporal:** avaliada através da espessura da camada de gordura visceral abdominal (somente na Coorte de 1982), percentual de massa magra e massa gorda, IMC, obtidos no acompanhamento de 2012/2013 na Coorte de 1982 e de 2011/2012 na Coorte de 1993.

7.5.4 Fatores de confusão da associação entre exposição e mediador (*Post-confounders*)

Essas variáveis foram utilizadas em análises apenas para a Coorte de 1982.

- a) **Atividade física:** atividade física no lazer, obtida no acompanhamento de 2012.
- b) **Escolaridade do indivíduo:** anos completos, em quintis e contínua, coletada no acompanhamento de 2012.
- c) **Renda familiar:** renda em salários mínimos dos membros da família, coletada no acompanhamento de 2012.
- d) **Dieta:** percentual de gorduras saturadas na dieta, obtido no acompanhamento de 2012.

7.6 Coleta de dados

7.6.1 Instrumentos:

Para mensuração das medidas foram utilizados os instrumentos listados no Quadro 5.

Quadro 5 – Descrição dos equipamentos utilizados nos acompanhamentos da Coorte de nascimento de 1982 e aos 18 anos na Coorte de 1993.

Equipamentos	Ano de estudo	Descritivo
Balanças	1982	Filizolla (Brasil), calibrada regularmente, precisão 10 g.
	1983/1986	CMS Weighing Equipment (Reino Unido), precisão 10 g.
	2004	Seca UNICEF (Reino Unido), precisão 110 g, até 150 kg.
	2011/2012	Capacidade de 150 Kg, precisão de 100g.
Antropômetros	1983/1986	AHRTAG (Healthlink Worldwide) padronizado, produzido localmente, sensibilidade 1 mm.
	2004	Antropômetro de alumínio, produzido localmente, sensibilidade 1 mm.
	2011/2012	Antropômetro de alumínio e madeira, de 2 metros, com precisão de 1cm
Fita métrica	2004	Cardiomed, inextensível em fibra de vidro, com 150 cm, sensibilidade 1 mm.
	2011/2012	inextensível em fibra de vidro, com 150 cm, sensibilidade 0,1cm.
DXA	2011/2012	Modelo Lunar Prodigy, marca GE Healthcare®
Ultrassonografia abdominal	2011/2012	Modelo Xario, com sistema para diagnóstico digital, "Premium Compact", da marca Toshiba

7.7 Controle de qualidade

Em cada acompanhamento, em 5-10% dos participantes, era realizada nova visita ou contato telefônico para aplicação de questionário reduzido, por um supervisor do trabalho de campo, a fim de verificar a veracidade das informações obtidas pelos entrevistadores e checar a repetibilidade das respostas.

Toda a equipe de entrevistadores e antropometristas eram treinados por especialistas, sendo padronizados regularmente. Os dados coletados por meio de questionários foram duplamente digitados por pessoas distintas, com checagem de amplitude e consistências. Os equipamentos eram calibrados periodicamente.

Cada exame de sangue e de composição corporal obedeceu a um processo de controle de qualidade.

7.8 Análise dos dados

Todas as análises serão realizadas no programa Stata 12.1.

- Artigo de revisão:

Realizar revisão sistemática e, se possível, metanálise com estudos que relacionem a idade da menarca com a pressão arterial.

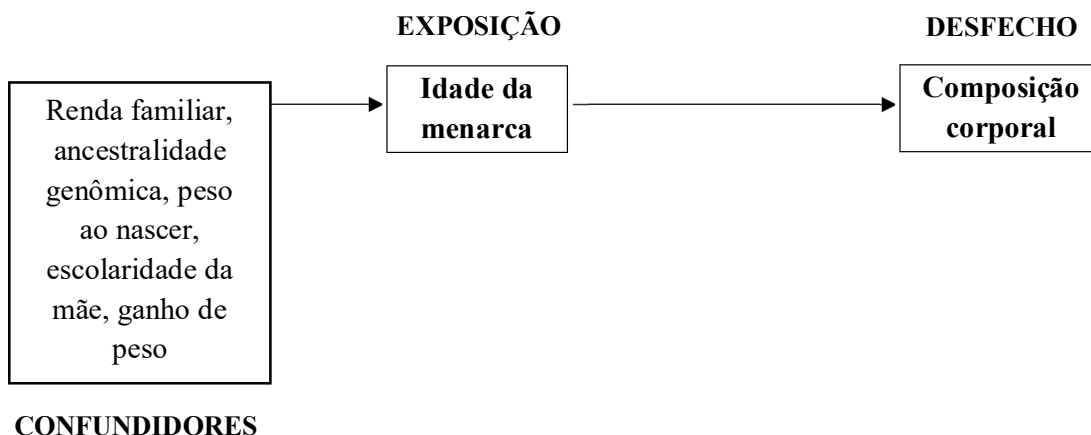
- Artigos originais:

Nos artigos originais, inicialmente será realizada análise descritiva e bivariada, determinando as médias e desvios padrão (DP) das variáveis contínuas e proporção com intervalo de confiança, para variáveis categóricas. Na análise multivariada, será utilizada a Regressão de Poisson, com ajuste robusto da variância.

No primeiro artigo original que avaliará a associação entre idade da menarca e composição corporal, realizar-se-á dois tipos de análises com dados da coorte de 1982, e uma análise adicional com dados da coorte de 1993:

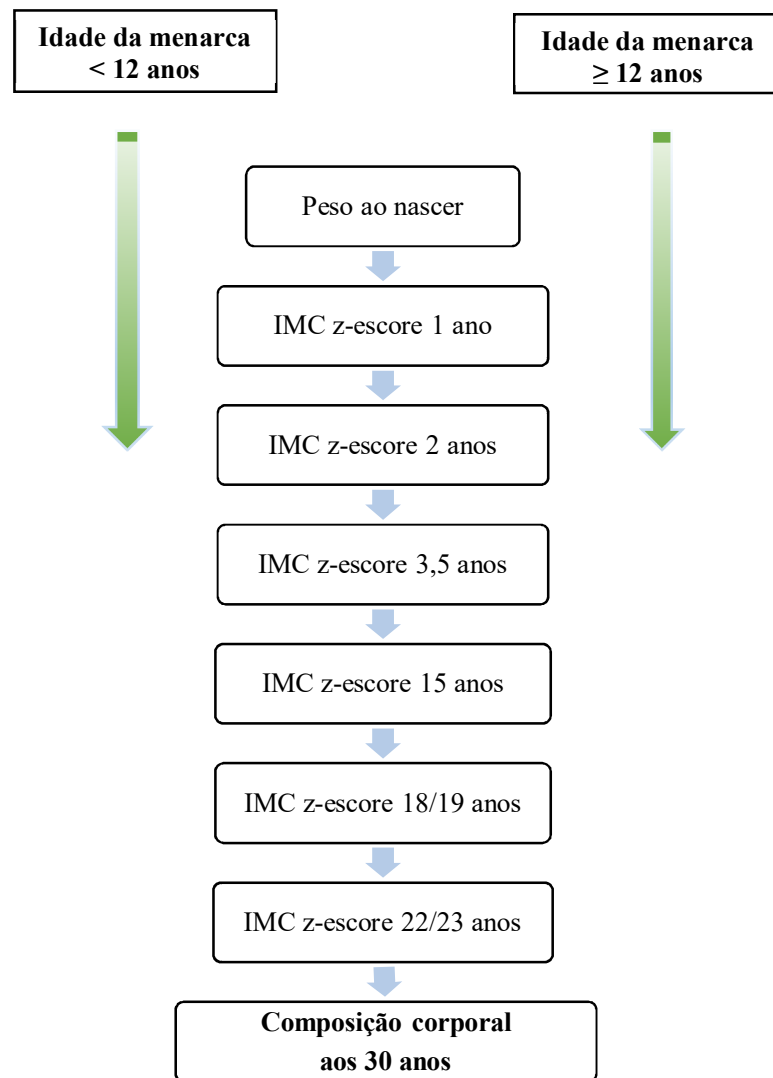
- I. A primeira e principal, será realizada na coorte de 1982, ajustando para os fatores de confusão (ESQUEMA 1);

Esquema 1 – Modelo de análise primeiro artigo original: idade da menarca e composição corporal aos 30 anos



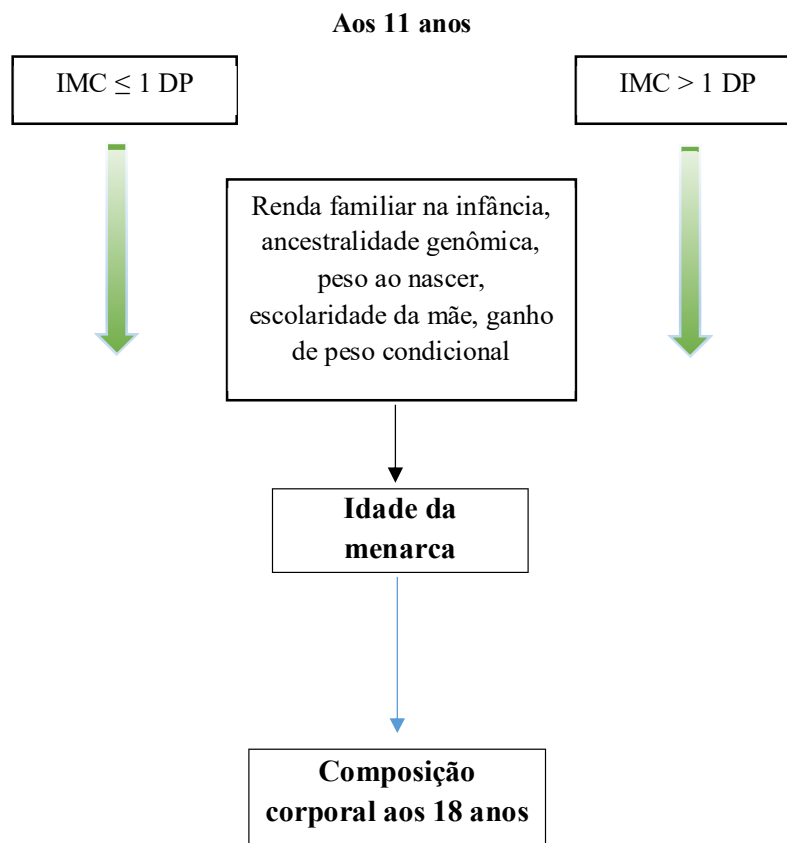
- II. Nessa segunda análise e secundária na coorte de 1982, será verificada as alterações de IMC ao longo da vida e a sua influência sobre a composição corporal aos 30 anos, separado entre as mulheres com idade da menarca inferior a 12 anos e superior a 12 anos (ESQUEMA 2), incluindo as subamostras aos 1, 15, 18/19 anos.

Esquema 2 – Análise de trajetória do IMC em mulheres da Coorte de 1982 - primeiro artigo original



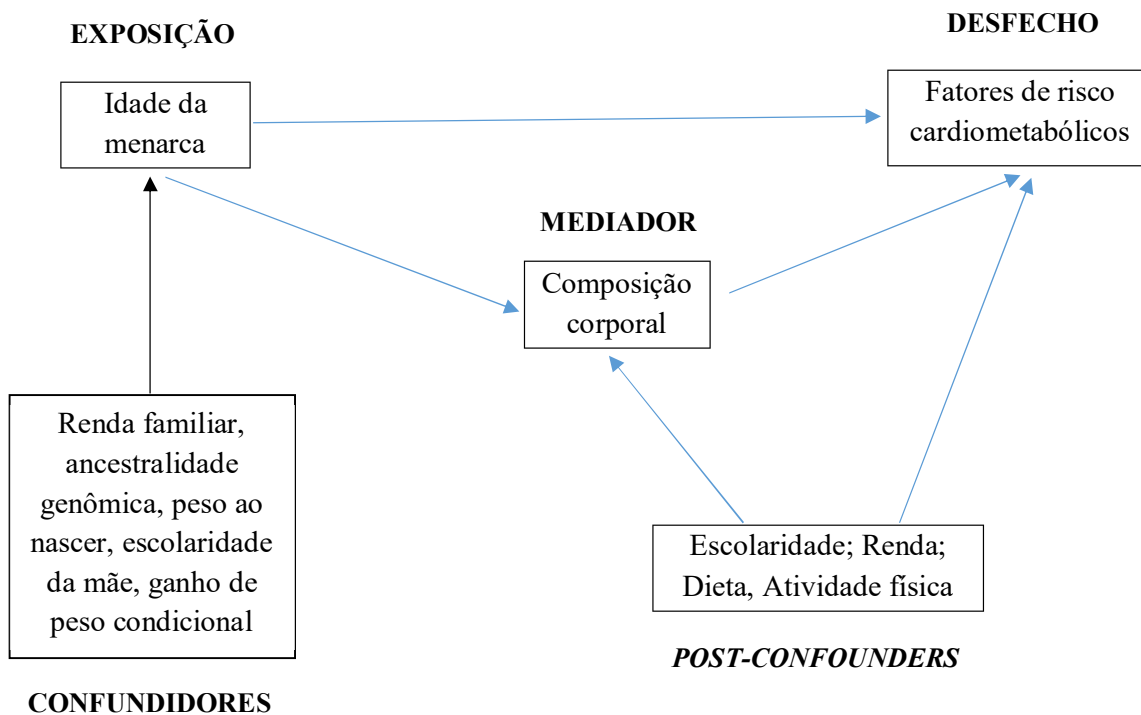
- III. Essa última análise será realizada com dados da Coorte de Pelotas de 1993, por conta da ausência de dados do período da adolescência da Coorte de 1982. Essa análise adicional contribuirá na elucidação das relações entre idade da menarca e composição corporal, com objetivo de verificar se a idade da menarca gera alterações metabólicas levando ao desenvolvimento de fatores de risco cardiometabólicos, ou se o IMC da infância causa essas alterações e a idade da menarca é um marcador de risco. Assim, pretende-se verificar o efeito da idade da menarca sobre a composição corporal aos 18 anos, estratificado pelo IMC aos 11 anos, classificado segundo as curvas de crescimento da Organização Mundial da Saúde (WHO, 2006) em não-sobrepeso, para $IMC \leq 1 DP$, e sobrepeso, $IMC > 1 DP$ (ESQUEMA 3).

Esquema 3 – Análise da associação entre idade da menarca e composição corporal aos 18 anos, estratificado pelo IMC aos 11 anos, em mulheres na Coorte de 1993 - primeiro artigo original



No segundo artigo original se aplicará análise de mediação, com a finalidade de examinar o quanto a composição corporal adulta media a associação entre idade da menarca e fatores de risco cardiometabólicos (ESQUEMA 4), usando a G-fórmula, elaborado por Rhian M. Daniel, tendo como confundidores do mediador composição corporal as seguintes variáveis: escolaridade, renda, paridade, prática de atividade física.

Esquema 4 – Modelo de análise de mediação, segundo artigo original: idade da menarca e fatores de risco cardiometabólicos



7.9 Aspectos éticos

Os acompanhamentos das Coortes de 1982 e de 1993 foram aprovados pelo Comitê de Ética, da Faculdade de Medicina, da Universidade Federal de Pelotas (UFPEL). Na Coorte de 1982, consentimento informado verbal foi coletado até 1986, e o escrito nos demais seguimentos.

8. CRONOGRAMA

Atividades	2014	2015				2016			
	4	1	2	3	4	1	2	3	4
Revisão da literatura	x	x	x	x	x	x	x	x	
Pedágio coorte	x	x							
Qualificação do projeto de tese	x								
Prova de Qualificação	x								
Análise dos dados		x	x	x	x	x	x		
Submissão do primeiro artigo			x						
Sanduiche				x	x				
Submissão do segundo artigo						x			
Submissão do terceiro artigo								x	
Redação do relatório final da tese							x	x	x
Defesa da tese									x

9. DIVULGAÇÃO DOS RESULTADOS

Os resultados dos artigos e relatório de tese decorrentes do presente projeto serão apresentados em eventos científicos, publicados em revistas indexadas nacionais e/ou internacionais, de interesse em epidemiologia. Também será enviado ao setor de comunicação do programa resumo dos principais resultados para divulgação à sociedade.

10. ORÇAMENTO/FINANCIAMENTO

O financiamento deste projeto está inserido no estudo da Coorte de Nascimento de Pelotas de 1982 e de 1993, no RS, o qual foi financiado pelo Wellcome Trust. Assim, não haverá financiamento extra para a realização deste projeto.

REFERÊNCIAS

1. AbouZahr C. Progress and challenges in women's health: an analysis of levels and patterns of mortality and morbidity. *Contraception*. 2014 Mar;90:S3-13.
2. Adair LS; Gordon-Larsen P. Maturation Timing and Overweight Prevalence in US Adolescent Girls *Am j public health*. 2001 Apr;91(4):642-4.
3. Ahn JH, Lim SW, Son BS, et al. Age at menarche in the Korean female: secular trends and relationship to adulthood body mass index. *Ann pediatr endocrinol metab*.2013;18:60-4.
4. Aires MM. *Fisiologia*. 3 ed. Rio de Janeiro: Guanabara koogan, 2008.
5. Akter S, Jesmin S, Islam M, et al. Association of age at menarche with metabolic syndrome and its components in rural Bangladeshi women. *Nutr metab*. 2012;9(99):1-7.
6. Al-Awadhi N, Al-Kandari N, Al-Hasan T, et al. Age at menarche and its relationship to body mass index among adolescent girls in Kuwait. *BMC public health*. 2013;13:29.
7. Anderson SE, Dallal GE, Must A. Relative weight and race influence average age at menarche: results from two nationally representative surveys of us girls studied 25 years apart. 2003 Apr;111(4):844-50.
8. Bacchi E, Spiazzi G, Zendrini G, et al. Low body weight menstrual dysfunction are common findings in both elite and amateur ballet dancers. *J endocrinol invest*. 2013 May;36(5):343-6.
9. Bandini LG, Must A, Naumova EN, et al., Change in leptin, body composition and other hormones around menarche: a visual representation. *Acta Paediatr*. 2008 Oct;97(10):1454-9.

10. Belachew T, Hadley C, Lindstrom D, et al. Food insecurity and age at menarche among adolescent girls in Jimma Zone Southwest Ethiopia: a longitudinal study. *RB&E*. 2011 Sep;9:125.
11. Bleil EM, Adler NE, Appelhans BM, et al. Childhood adversity and pubertal timing: understanding the origins of adulthood cardiovascular risk. *Biol psychol*. 2013 Apr;93(1):213-19.
12. Boyne MS, Thame M, Osmond C, et al. The effect of earlier puberty on cardiometabolic risk factors in Afro-Caribbean children. *J pediatr endocr met*. 2014;27(5-6):453-60.
13. Boynton-Jarrett R, Rich-Edwards J, Fredman L, et al. Gestational weight gain and daughter's age at menarche. *J womens health*. 2011; 20(8):1193-200.
14. Brewer EA, Kolotkin RL, Baird DD. The relationship between eating behaviors and obesity in African American and Caucasian women. *Eat Behav* 2003;4:159-71.
15. Cameron N, Demerath EW. Critical periods in human growth and their relationship to diseases of aging. *Yearb Phys Anthropol*. 2002;45:159-84.
16. Charalampopoulos D, McLoughlin A, Elks CE, et al. Age at menarche and risks of all-cause and cardiovascular death: a systematic review and meta-analysis. *Am j epidemiol*. 2014;180(1):29-40.
17. Chen L, Zhang C, Yeunget E, et al. Age at menarche and metabolic markers for type 2 diabetes in premenopausal women: the biocycle study. *J clin endocrinol metab*. 2011 Jun; 96(6):E1007-12.
18. Clancy KBH, Klein LD, Ziomkiewicz A, et al. Relationships between biomarkers of inflammation, ovarian steroids, and age at menarche in a rural Polish sample. *Am j hum biol*. 2013;25:389-98.

19. Daniel RM, De Stavola BL, Cousens SN. Gformula: estimating causal effects in the presence of time-varying confounding or mediation using the g-computation formula. *The stata j.* 2011;11(4):479–517.
20. Deardorff J, Berry-Millett R, Rehkopf D, et al. Maternal pre-pregnancy BMI, gestational weight gain, and age at menarche in daughters. *Matern child health j.* 2013 Oct;17(8):1391-8.
21. Demerath EW, Liu C, Franceschini N, et al. Genome-wide association study of age at menarche in African-American women. *Hum mol genet.* 2013;22(16):3329-46.
22. Díaz EB, Burrows RA, Muzzo SB, et al. Evaluación nutricional de adolescentes mediante índice de masa corporal para etapa puberal. *Rev Chil Pediatr.* 1996;67:153-8.
23. Dixon JR, Ahmed SF. Precocious puberty. *J Paediatr Child Health* 2007;17(9):343-8.
24. Dreyfus JG, Lutsey PL, Huxley R, et al. Age at menarche and risk of type 2 diabetes among african-american and white women in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Diabetologia.* 2012 Sep;55(9):2371-80.
25. Duarte MFS. Physical maturation: a review with special reference to Brazilian children. *Cad saúde pública.* 1993;9 Suppl 1:S71-84.
26. Dvornyk V, Ul-Haq W. Genetics of age at menarche: a systematic review. *Hum reprod updat.* 2012 Jan;18(2):198-210.
27. Eliakim A, Beyth Y. Exercise training, menstrual irregularities and bone. *J pediatr adolesc gynecol.* 2003;16:201-6.
28. Ellis KJ. Human body composition: in vivo methods. *Physiol rev.* 2000 Apr;80(2):649-80.

29. Elks CE, Perry JRB, Sule P, et al. Thirty new loci for age at menarche identified by a meta-analysis of genome-wide association studies. *Nat genet.* 2010 Dec;42(12):1077-85.
30. Feng Y, Hong X, Wilker E, et al. Effects of age at menarche, reproductive years, and menopause on metabolic risk factors for cardiovascular diseases. *Atherosclerosis.* 2008 Feb;196(2):590-97.
31. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, et al. The relation of age at menarche to obesity in childhood and adulthood: the Bogalusa Heart Study. *BMC pediatr.* 2003 Apr;3(3):1-9.
32. Frish RE, MacArthur JW. Menstrual cycles: fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for maintenance or onset. *Science.* 1974;185:949-51.
33. Frish RE, Revelle R. Height and weight at menarche and a hypothesis of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science.* 1971;169:397-9.
34. Frontini MG, Srinivasan SR, Berenson GS. Longitudinal changes in risk variables underlying metabolic syndrome x from childhood to young adulthood in female subjects with a history of early menarche: the Bogalusa heart study. *Int J Obes.* 2003;27:1398-404.
35. Giles LC, Glonek GFV, Moore VM, et al. Lower age at menarche affects survival in older Australian women: results from the Australian Longitudinal Study of Ageing. *BMC public health* 2010, 10:341.
36. Golub MS, Collman GW, Foster PMD, et al. Public health implications of altered puberty timing. *Pediatrics.* 2008;121;S218.

37. Gunderson EP, Lewis CE, Murtaugh MA, et al. Long-term plasma lipid changes associated with a first birth the coronary artery risk development in young adults study. *Am j epidemiol.* 2004 Jun;159(11):1028-39.
38. Gustafsson; Hammarström, Socioeconomic disadvantage in adolescent women and metabolic syndrome in mid-adulthood: na examination of pathways of embodiment in the Northen Swedish cohort. *Soc sci med.* 2012;74:1630-8.
39. Guyton AC, Hall JE. *Fisiologia humana e mecanismos das doenças.* 6 ed. Guanabara koogan: Rio de Janeiro, 1998. 639p.
40. Halkjaer J, Tjonneland A, Thomsen BL, et al. Intake of macronutrients as predictors of 5-y changes in waist circumference. *Am j clin nutr* 2006;84:789-97.
41. Harris MA, Prior JC, Koehoorn M. Age at menarche in the Canadian population: secular trends and relationship to adulthood BMI. *J adolesc health.* 2008;43:548-54.
42. He C, Zhang C, Hunter DJ, et al. Age at menarche and risk of type 2 diabetes: results from 2 large prospective cohort studies. *Am j epidemiol.* 2010;171:334-44.
43. Heffner LJ. Advanced maternal age: how old is too old? *N engl j med.* 2004;351:1927-9.
44. Heys M, Schooling M, Jiange C, et al. Age of menarche and the metabolic syndrome in China. *Epidemiology.* 2007;18:740-6.
45. Hwang JY, Shin C, Frongillo EA, et al. Secular trend in age at menarche for South Korean women born between 1920 and 1986: the Ansan Study. *Ann hum biol.* 2003;30:434-42.
46. Ibanez L, Ong K, Valls C, et al. Metformin treatment to prevent early puberty in girls with precocious pubarche. *J clin endocrinol metab.* 2006;91:2888-91b.

47. Ibanez L, Valls C, Ong K, et al. Metformin therapy during puberty delays menarche, prolongs pubertal growth, and augments adult height: a randomized study in low-birth-weight girls with early-normal onset of puberty. *J clin endocrinol metab.* 2006;91:2068-73a.
48. Jacobsen BK, Oda K, Knutsen SF, et al. Age at menarche, total mortality and mortality from ischaemic heart disease and stroke: the Adventist Health Study, 1976-88. *Int j epidemiol.* 2009;38:245-52.
49. Janghorbani M, Mansourian M, Hosseini E. Systematic review and meta-analysis of age at menarche and risk of type 2 diabetes. *Acta diabetol.* 2014 Aug;51(4):519-28.
50. Jeffery RW, Boles SM, Strycker LA, et al. Smoking-specific weight gain concerns and smoking cessation in a working population. *Health psychol.* 1997 Sep;16(5):487-9.
51. Joshi SM, Katre PA, Kumaran K, et al. Tracking of cardiovascular risk factors from childhood to young adulthood: the Pune children's study. *Int j cardiol.* 2014 Jul;175(1):176-8.
52. Karapanou O, Papadimitriou A. Determinants of menarche. *RB & E.* 2010;8(115):1-8.
53. Keiser-Schrama SMPFM, Mul D. Trends in pubertal development in Europe. *Hum reprod update.* 2001;7(3):287-91.
54. Kirchengast S, Gruber D, Sator M, et al., Impact of the Age at Menarche on Adult Body Composition in Healthy Pre- and Postmenopausal Women. *Am j phys anthropol.* 1998;105:9-20.

55. Kivimaki M, Lawlor DA, Smith GD, et al. Association of age at menarche with cardiovascular risk factors, vascular structure, and function in adulthood: the Cardiovascular Risk in Young Finns study^{1–3}. *Am j clin nutr*. 2008;87:1876–82.
56. Koh-Banerjee P, Chu NF, Spiegelman D, et al. Prospective study of the association of changes in dietary intake, physical activity, alcohol consumption, and smoking with 9-y gain in waist circumference among 16,587 US men. *Am J Clin Nutr* 2003;78:719-27.
57. Krotkiewski M. Can body fat patterning be changed? *Acta med scand*. 1998;723:213-23.
58. Labayen I, Ortega FB, Moreno LA, et al. The effect of early menarche on later body composition and fat distribution in female adolescents: role of birth weight. *Ann nutr metab*. 2009;54:313-20.
59. Lakshman R, Forouhi NG, Sharp SJ, et al. Early Age at Menarche Associated with Cardiovascular Disease and Mortality. *J clin endocrinol metab*. 2009 Dec;94(12):4953-60.
60. Lee JM, Appugliese D, Kaciroti N, Corwyn RF, Bradley RH, Lumeng JC. Weight status in young girls and the onset of puberty. *Pediatrics* 2007;119:e624.
61. Lepage B, Dedieu D, Savy N, et al. Estimating controlled direct effects in the presence of intermediate confounding of the mediator–outcome relationship: Comparison of five different methods. *Stat methods med res*. 2012;0(0):1-18.
62. Londe S, Johanson A, Kronemer NS, et al. Blood pressure and puberty. *Pediatrics*. 1975;87(6):896-900.
63. Lourenço B, Queiroz LB. Crescimento e desenvolvimento puberal na adolescência. *Rev med (São Paulo)*. 2010 Abr-Jun;89(2):70-5.

64. Ma Y, Bertone ER, Stanek EJ, et al. Association between eating patterns and obesity in a free-living US adult population. *Am j epidemiol* 2003;158:85-92.
65. MacDowell MA, Brody DJ, Hughes JP. Has Age at Menarche Changed? Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *J adolesc health*. 2007;40:227-31.
66. Mainieri AS. Desenvolvimento puberal. In: Magalhães MLC, Andrade HHSM. *Ginecologia infant-juvenil* [internet]. 1 ed. 2010. Capítulo 4. [citado Jan 14 2014] Disponível em: <http://www.bibliomed.com.br/bibliomed/bmbooks/ginecolo/livro4/cap/cap04.htm>
67. Maisonet M, Christensen KY, Rubin C, et al. Role of prenatal characteristics and early growth on pubertal attainment of British girls. 2010 Sep;126(3):e591-600.
68. Malina RM, Reyes REP, Tan SK, et al. Secular change in height, sitting height and leg length in rural Oaxaca southern Mexico: 1968-2000. *Ann hum biol*. 2004 Nov;31(6):615-33.
69. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLos med*. 2006;3(11):2011-25.
70. Mesa JM. Padrões de crescimento na infância e ocorrência de menarca antes dos 12 anos de idade: estudo de coorte de nascimento de Pelotas, 1982 [dissertação]. [Pelotas]: Universidade Federal de Pelotas; 2006. 79 p.
71. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. *Saúde Brasil 2011: uma análise da situação de saúde e a vigilância da saúde da mulher*. Brasília: Ministério da Saúde, 2012. 444 p.

72. Moisan J, Meyer F, Gingras S. Leisure physical activity and age at menarche. *Med sci sports exerc.* 1991 Feb;23(10):1170-75.
73. Molina MCT. Desarrollo puberal normal: pubertad precoz. *Pediatr Aten Prim* [online]. 2009;11 Suppl 16:S127-42.
74. Morris DH, Jones ME, Schoemaker MJ, et al. Determinants of age at menarche in the UK: analyses from the breakthrough generations study. *Br j cancer.* 2010 Nov;103:1760-4.
75. Monte O, Longui CA, Calliari LEP. Puberdade precoce: dilemas no diagnóstico e tratamento. *Arq bras endocrinol metab.* 2001 Ago;45(4):321-30.
76. Mueller NT, Duncan BB, Barreto SM, et al. Earlier age at menarche is associated with higher diabetes risk and cardiometabolic disease risk factors in Brazilian adults: Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). *Cardiovas diabetol.* 2014;13(22):1-8.
77. Ong KK, Elks CE, Wills AK, et al. Associations between the pubertal timing-related variant in LIN28B and BMI vary across the life course. *J clin endocrinol metab.* 2011 Jan;96(1):E125-9.
78. Ong KK, Emmett P, Northstone K, et al. Infancy weight gain predicts childhood body fat and age at menarche in girls *J clin endocrinol metab.* 2009 May;94(5):1527-32.
79. Osmond C, Kajantie E, Forsén TJ, et al. Infant growth and stroke in adult life: the Helsinki birth cohort study. *Stroke.* 2007;38:264-70.
80. Owen P, Burton K, Ogston S, et al. Using unconditional and conditional standard deviation scores of fetal abdominal area measurements in the prediction of intrauterine growth restriction. *Ultrasound obstet gynecol.* 2000;16:439-44.

81. Parent AS, Teilmann G, Juul A, et al. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr rev.* 2003;24(5):668-93.
82. Pierce MB, Kuh D, Hardy R. The role of BMI across the life course in the relationship between age at menarche and diabetes, in a British Birth Cohort. *Diabet med.* 2012;29:600-3.
83. Pierce MB, Kuh D, Hardy R. Role of lifetime body mass index in the association between age at puberty and adult lipids. *Ann epidemiol.* 2010;20:676-82.
84. Pierce MB, Leon DA. Age at menarche and adult BMI in the Aberdeen children of the 1950s cohort study. *Am j clin nutr.* 2005;82:733-9.
85. Prentice P, Viner RM. Pubertal timing and adult obesity and cardiometabolic risk in women and men: a systematic review and meta-analysis. *Int j obes.* 2013;37:1036-43.
86. Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, et al. Cardiovascular risk factors in childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the cardiovascular young Finns study. *JAMA* 2003;290(17):2277-83.
87. Reagan PB, Salsberry PJ, Fang MZ, et al. African-americans/white differences in the age of menarche: accounting for the difference. *Soc sci med.* 2012;75:1263-70.
88. Remsberg, KE, Demerath EW, Schubert CM, et al. Early menarche and the development of cardiovascular disease risk factors in adolescent girls: the Fels longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2718 –24.
89. Richiardi L, Belloc R, Zugna D. Mediation analysis in epidemiology: methods, interpretation and bias. *Int j epidemiol.* 2013 Sep;9:1-9.

90. Ryder JW, Gilbert M, Zierath JR. Skeletal muscle and insulin sensitivity: pathophysiological alterations. *Front Biosci* 2001;6:154-63.
91. Salsberry PJ, Reagan PB, Pajer K. Growth Differences by Age of Menarche in African American and White Girls. *Nurs res.* 2009;58(6):382-90.
92. Sherar LB, Baxter-Jones ADG, Mirwald RL. The relationship between body composition and onset of menarche. *Ann hum biol.* 2007 Nov-Dec;34(6):673-7.
93. Sloboda DM, Hickey M, Hart R, et al. Reproduction in females: the role of the early life environment. *Hum reprod update.* 2011;17(2):210-27.
94. Stöckl D, Döring A, Peters A, et al. Age at menarche is associated with prediabetes and diabetes in women (aged 32–81 years) from the general population: the KORA F4 Study. *Diabetologia.* 2012;55:681-8.
95. Stockl D, Meisinger C, Peters A, et al. Age at menarche and its association with the metabolic syndrome and its components: results from the KORA F4 study. *PLoS one* [Internet]. Out 2011 [cited 2014 Jul 01];6(10):1-7. Available from: <http://www.plosone.org>.
96. Tanner JM. Growth and maturation during adolescence. *Nutr ver.* 1981 Feb;39(2):43-55.
97. Tillin T, Hughes AD, Godsland IF, et al. Insulin resistance and truncal obesity as important determinants of the greater incidence of diabetes in Indian Asians and African Caribbeans compared with Europeans: the southall and Brent revisited (SABRE) cohort. *Diabetes care.* 2013 Feb;36:383-93.
98. Trikudanathan S, Pedley A, Massaro JM, et al. Association of female reproductive factors with body composition: the Framingham heart study. *J clin endocrinol metab.* 2013 Jan;98(1):236-44.

99. Vittale MSS, Tomioca CY, Juliano Y, et al. Índice de massa corporal, desenvolvimento puberal e sua relação com a menarca. *Rev assoc med bras* 2003; 49(4):429-33.
100. Wang W, Zhao L-J, Liu Y-Z, et al. Genetic and environmental correlations between obesity phenotypes and age at menarche. *Int j obes.* 2006;30:1595-1600.
101. Whaley LF, Wong DL. *Enfermagem pediátrica: promoção da saúde do adolescente e da família.* 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1999.
102. Wilson C, Emans SJ, Mansfield J, et al. The relationships of calculated percent body fat, sports participation, age, and place of residence on menstrual patterns in healthy adolescent girls at an independent new England high school. *J adolesc health care.* 1984;5(4):248-53.
103. World Health Organization. *Global status report on noncommunicable diseases 2010.* Geneva (Switzerland): World Health Organization; 2011. 164 p.
104. World Health Organization. *Growth reference data 5-19 years.* [Internet]. Apr 2006 [cited 2014 nov 30]. Available from: <http://www.who.int/growthref/en/>
105. Yermachenko A, Dvornyk V. Nongenetic determinants of age at menarche: a systematic review. *Biomed res int.* 2014 Jun;2014:1-14.

MODIFICAÇÕES NO PROJETO DE PESQUISA

Algumas modificações foram realizadas no projeto de pesquisa original e apresentadas em detalhes separadas por cada artigo.

Artigo 1:

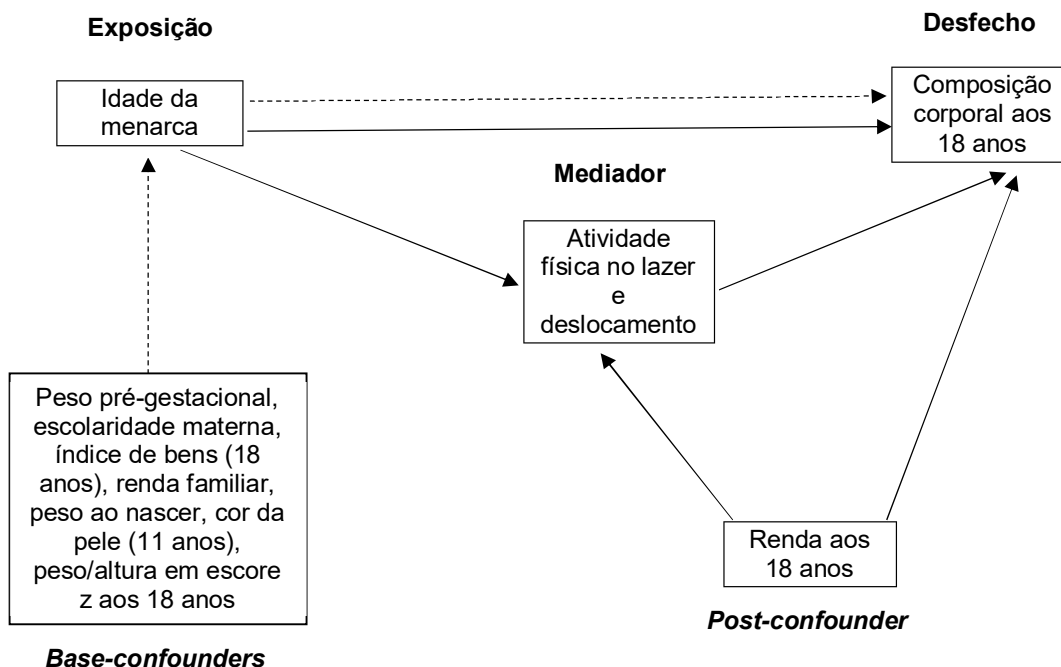
Menos de 10 mulheres na Coorte de 1982 apresentaram os critérios de exclusão durante os acompanhamentos na infância e as informações eram obtidas por relatos da mãe, sem comprovação clínica. Na Coorte de 1993 não havia informação disponível para essa classificação. Assim, optou-se por manter essas mulheres nas análises.

Para manter a similaridade das análises entre as duas Coortes e melhor ajuste para fatores de confusão, procedeu-se alterações nos modelos propostos no projeto de pesquisa. O peso materno pré-gestacional e índice de bens foram inseridos. A ancestralidade genômica, disponível somente na Coorte de 1982, foi substituída pela cor da pele. No lugar do ganho de peso condicional entre os 2 e 3,5 anos, foi utilizado o peso/altura em escore z aos 4 anos (1982), pois a intenção era testar se a composição corporal na infância confundia a associação entre idade da menarca e composição corporal adulta.

Visando a realização de esquema de análises semelhantes entre as duas Coortes de 1982 e 1993 (Esquema 5), diferindo apenas em relação ao ajuste para composição corporal na infância (peso/altura em escore z aos 4 anos), na de 1982, e na pré-puberdade (IMC em escore z aos 11 anos), na de 1993, optou-se por alterar o esquema 2 e 3 da análise, proposto inicialmente no projeto.

A análise de mediação foi realizada para examinar o efeito indireto da atividade física no lazer e deslocamento e do % de gordura saturada na dieta, aos 30 anos, na associação da idade da menarca com os componentes da composição corporal adulta. A renda aos 30 anos foi utilizada como fator de confusão da associação entre mediador-desfecho (post-confounder). Essas análises não foram incorporadas ao artigo, pois não apresentaram efeito indireto sobre a associação.

Esquema 5 – Modelo de análise multivariável e de mediação, primeiro artigo original, para a Coorte de 1993: idade da menarca e composição corporal



Legenda: ----> análise multivariável; —> análise de mediação

Artigo 2:

Foi realizada metanálise entre a menarca precoce (< 12 anos) e hipertensão/pressão arterial elevada e pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica.

Artigo 3:

Menos de 10 mulheres na Coorte de 1982 apresentaram os critérios de exclusão (relato de doença crônica na infância que possam afetar a idade da menarca) durante os acompanhamentos na infância e as informações eram obtidas por relatos da mãe, sem comprovação clínica.

Alterações foram realizadas nos fatores de confusão para usar variáveis mais adequadas para ajuste. O índice de bens, tabagismo materno e amamentação foram inseridos.

Na análise de mediação a escolaridade foi excluída como fator de confusão da associação entre mediador-desfecho (post-confounder), uma vez que possui alta correlação com a renda.

Na análise do desfecho proteína C-reativa foram excluídos os valores >10 mg/dl (indicativo de inflamação aguda), mulheres grávidas, em período ≤ 3 meses de pós-parto e em uso de contraceptivo oral, por frequentemente apresentarem resultados elevados.

TRABALHO DE CAMPO

Como parte do pré-requisito à formação da doutoranda, estabelecido pelo do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia (PPGE)/UFPEL, a mesma deve contribuir com o trabalho de campo em uma das Coortes de Nascimentos, a fim de possibilitar o contato com a organização, coleta, controle de qualidade e gestão de insumos e pessoal em relação ao desenvolvimento de um estudo de coorte.

Uma vez que os acompanhamentos das Coortes de 1982 e de 1993, na qual a doutoranda desenvolveu seus artigos, havia finalizado antes da sua entrada no programa, entre fevereiro e março de 2013, o trabalho de campo foi desenvolvido na Coorte de 2015. A participação da pós-graduanda aconteceu nos acompanhamentos perinatal e aos 3 meses e, paralelamente, no desenvolvimento do subestudo “Morbimortalidade Perinatal da Coorte de 2015”.

O resumo das atividades desenvolvidas nos acompanhamentos perinatal e aos 3 meses será apresentado nesta seção. O relatório completo do subestudo de morbimortalidade está disponível no Apêndice A.

Coorte de Pelotas – 2015

A Coorte de 2015 é o estudo sobre acompanhamento longitudinal e prospectivo da saúde de todas as crianças nascidas entre 01 de janeiro a 31 de dezembro de 2015 na área urbana do município de Pelotas/RS. Esta é a quarta Coorte no programa de Coortes de Nascimentos de Pelotas, sendo que a primeira iniciou-se com acompanhamento de 5.914 nascimentos ocorridos no ano de 1982, a segunda com 5.249 nascimentos referentes ao ano de 1993 e a terceira 4.231 crianças nascidas em 2004.

Diferente das outras três Coortes, a Coorte de 2015 foi a primeira a iniciar o acompanhamento desde a gestação, uma vez que os resultados das Coortes anteriores indicaram a importância em se identificar fatores pré-natais que tem impacto ao longo da vida do indivíduo.

Acompanhamento Perinatal

As atividades foram desenvolvidas no período de julho de 2014 a fevereiro de 2015, constando das seguintes atividades:

- Planejamento do estudo: verificação de inconsistências entre o questionário do perinatal da Coorte de 2015 e o de 2004, teste/reteste do questionário impresso e no tablet à mães com filhos na faixa etária de interesse (0 ano), confecção de formulários para acompanhamento perinatal.
- Seleção de entrevistadoras: confecção de edital, divulgação em meios eletrônicos, avaliação de currículos, seleção de entrevistadoras para o treinamento.
- Treinamento das entrevistadoras: elaboração de material específico para treinamento, com base no manual de entrevista; ministrado parte do treinamento.
- Supervisão de campo das entrevistadoras: plantão diário no QG da Coorte de 2015 e aos finais de semana (sobreviço - celular), confecção de escala de trabalho das entrevistadoras, solução de problemas ocorridos nas cinco maternidades de coleta (Santa Casa de Misericórdia, Hospital Escola-UFPel/FAU, Hospital São Francisco de Paula/UCPel, Beneficência Portuguesa e Hospital Miguel Piltcher), fornecimento e abastecimento de materiais de consumo (formulários, fraldas, sacolas) nos locais de coleta, reuniões e descarrego semanal dos tablets com as entrevistadoras, identificação de inconsistências nas entrevistas.

Acompanhamento aos 3 meses

As atividades foram desenvolvidas no período de janeiro a março de 2015, constando da seguinte atividade:

- Planejamento do estudo: teste/reteste do questionário impresso e no tablet à mães com filhos na faixa etária de interesse (3 meses).

**ARTIGO 1 – Impact of the age at menarche on body composition in adulthood:
results from two birth cohort studies**

ORIGINAL - Publicado na revista *BMC Public Health*, fator de impacto: 2.209.

Bubach *et al.* *BMC Public Health* (2016) 16:1007

DOI 10.1186/s12889-016-3649-x

Impact of the age at menarche on body composition in adulthood: results from two birth cohort studies

Susana Bubach^{1,2} – sbubach@gmail.com

Ana Maria Baptista Menezes² – anamene.epi@gmail.com

Fernando Celso Barros^{2,3} – fcbarros.epi@gmail.com

Fernando César Wehrmeister² – fcwehrmeister@yahoo.com.br

Helen Gonçalves² – hdgs.epi@gmail.com

Maria Cecília Formoso Assunção² – cecilia.epi@gmail.com

Bernardo Lessa Horta² – blhorta@gmail.com

¹Departament of Health Sciences, Federal University of Espírito Santo, São Mateus, Espírito Santo, Brazil.

²Postgraduate Programme in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil.

³Postgraduate Programme in Health and Behavior, Catholic University of Pelotas, Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil.

Corresponding author: Susana Bubach, Postgraduate Programme in Epidemiology, Rua Marechal Deodoro, 1160, 3º piso, Centro, Pelotas, RS, Brazil. Cep: 96020-220 - Caixa Postal 464.

Abstract

Background: Evidence suggests that early menarche is positively associated with adiposity in adulthood. However, it is important to assess whether this association is due to early menarche or to the association of adiposity in late childhood with age at menarche. We evaluated the association between age at menarche and body composition in adolescence and adulthood, among subjects who have been prospectively followed in two Brazilian birth cohort studies.

Methods: In 1982 and 1993, the hospitals births in Pelotas were identified, and these subjects have been followed for several times. Information on age at menarche was obtained from the women (1982 cohort) and their mothers (1993 cohort). At 30 and 18 years, the following body composition measures were evaluated: body mass index, waist circumference, fat-free mass index and fat mass index measured by dual-energy x-ray absorptiometry, and thickness of the abdominal visceral fat layer measured by ultrasound. The analyses were adjusted for: birth weight, maternal pregestational weight, gestational age, family income, household score index, maternal schooling, weight-for-height z-score at 4 years (1982), and body mass index at 11 years (1993). **Results:** At 30 and 18 years, 2045 and 2092 women were evaluated, respectively. The prevalence of early menarche (≤ 11 years of age) was 24.7% in the 1982 and 27.6% in the 1993 cohort. In the 1982 cohort, early menarche was positively associated with all body composition variables compared to those with late menarche (≥ 14 years of age) even after adjusting for confounders (fat mass index: 2.33 kg/m², 95% Confidence interval: 1.64; 3.02). However, in the 1993 cohort, after adjusting for body mass index at 11 years, the regression coefficient for the association with fat mass index decreased from 2.2 kg/m² (95% Confidence interval: 1.7; 2.6) to 0.26 (95% Confidence interval: -0.08; 0.60). **Conclusions:** The association between age at menarche and body composition in adulthood is strongly explained by pre-pubertal adiposity. **Keywords:** Menarche; Body Composition; Adult; Adolescence; Epidemiology

Background

Menarche is a landmark in female sexual maturation (1), occurring in late puberty after intense physical and metabolic changes (2,3,4). During female sexual maturation, fat is progressively deposited in subcutaneous tissues, particularly in the region of the hip, due to the effect of estrogen (5,6), which increases body mass index (BMI) from 0.5 to 1.3 kg/m² as the woman goes through the Tanner maturation stages (7).

It has been reported a reduction in age at menarche in most countries. For example, MacDowell *et al.* (8), in the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) in the United States of America, observed that the mean age at menarche decreased from 13.3 years for women born prior to 1920 to 12.4 years among those who were born between 1980 and 1984. A decrease in age at menarche has also been observed in European countries (9).

Evidence suggests that early menarche is associated with greater adiposity in adulthood. A meta-analysis (10) observed that early menarche (≤ 11 years of age) increased the risk of obesity in adulthood [pooled odds ratio (OR): 2.00; 95% confidence interval (CI): 1.79; 2.24].

Furthermore, it has also been reported that early menarche would be associated with a higher risk of chronic diseases such as cancer, diabetes, and cardiovascular disease (11-15).

On the other hand, this association between age at menarche and chronic diseases may be due to adiposity in childhood, since age at menarche is inversely associated with BMI in childhood (16). Therefore, age at menarche would be a marker of weight gain in childhood. Indeed, Pierce *et al.* (17) observed in the 1946 British cohort that the magnitude of the association between age at menarche and BMI at 53 years decreased and the confidence interval included the null value after adjusting for BMI at 11 years (β adjusted: -0.23; 95% CI: -0.50; 0.04).

This study was aimed at assessing the association between age at menarche and body composition (BMI, waist circumference, fat and fat-free mass indices, and abdominal visceral fat thickness) in adolescence and adulthood among women who have been prospectively

followed since birth in Pelotas, a southern Brazilian city. In order to evaluate whether adiposity in late childhood confounds this association, in the 1993 cohort, the analyses will be adjusted for BMI at 11 years.

Methods

This study is based on data from two birth cohort studies carried out in Pelotas, a southern Brazilian city. In 1982 and 1993, all maternity hospitals in the city were visited daily, and the births were identified. Those liveborns whose families lived in the urban area of the city were examined, and their mothers interviewed soon after delivery. These individuals have been followed for several times (18-20). Between June 2012 and February 2013 (mean age of 30.2 years), an attempt was made to follow all participants of the 1982 cohort (20). A similar attempt was made for the 1993 cohort between September 2011 and March 2012 (mean age of 18.5 years) (19).

In the 1982 cohort, information on age at menarche was obtained from the women in the 23 years follow-up visit. In the 1993 cohort, information on the age at menarche was obtained from mother in the 15 years visit. Age at menarche was assessed as the age of occurrence of the first menstrual cycle.

In the 2012-13 and 2011-12 visits of the 1982 and 1993 cohort, respectively, the cohort members were invited to visit the research clinic to be interviewed and examined. Weight was measured using the Bod Pod scale and height a portable stadiometer (accuracy of 0.1 cm). Waist circumference (in cm) was measured with the subject standing, with the arms hanging freely and next to the body, using a non-elastic measuring tape in the horizontal plane around the narrowest part of the waist. In obese subjects, the measure was taken in the horizontal plane at the point between the last rib and the iliac crest. Fat-free and fat mass (kg/m^2) were assessed using dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) and fat-free and fat mass indexes were

estimated by dividing fat-free and fat mass by height square. Overweight was defined as a BMI of 25 kg/m² or more. In the 1982 cohort, the thickness of the abdominal visceral fat layer (in cm) was measured using ultrasound while the subjects were laying in the supine position. Pregnant women or those who had given birth up to three months earlier were excluded.

The following variables were considered as possible confounders: birth weight (measured by the hospital staff using pediatric scales that were calibrated weekly by the research team), maternal pregestational weight (reported by the mother in the perinatal study), gestational age (estimated from the last menstrual period), family income in minimum wages, household score index (estimated through factorial analysis and based in the ownership of household goods), and maternal schooling. Skin color was self-reported. Weight for height z-score at 4 years was estimated based on the reference population of the World Health Organization (WHO). The analyses in the 1993 cohort were also adjusted for BMI at 11 years of age.

We used Stata 12.1 for the data analysis. Means were compared using analysis of variance (ANOVA) and multiple linear regression. Outcome variables were normally distributed and variance was similar across the categories of age at menarche. Proportions were compared using the chi-squared test and prevalence ratios were estimated using Poisson regression with robust adjustments of the variance. In order to evaluate whether adiposity in late childhood confounds the association between age at menarche and body composition in adulthood, the estimates were adjusted for BMI at 11 years, in the 1993 cohort.

Results

In 2012-13 visit, 3701 participants of the 1982 cohort were interviewed. Taking into account the 325 deaths identified among the cohort members, that represented a follow-up rate of 68.1%. In 2011-12, 4106 participants of the 1993 cohort were interviewed, with a follow-up rate of 81.3%, after taking into consideration the 164 deaths identified in the cohort.

Table 1 shows the characteristics of the subjects included in the analyses. Most of the subjects had a birthweight that was adequate for gestational age. The prevalence of early menarche (≤ 11 years of age) was 24.7% in the 1982 cohort and 27.6% in the 1993 cohort.

Table 2 shows that, at 30 years of age, age at menarche was negatively associated with waist circumference, visceral fat layer thickness, BMI, fat mass index, fat-free mass index, and overweight. Similar association were observed in the 1993 cohort (Table 3).

Even after adjusting for possible confounding variables, age at menarche was inversely associated with waist circumference, abdominal visceral fat layer thickness, body mass index, fat mass index, fat-free mass index, and overweight prevalence at age of 30 years (Table 4).

Table 5 shows that in the 1993 cohort, the associations were in a similar direction to that observed in the 1982 cohort. Nevertheless, after adjusting for BMI z-score at 11 years, the magnitude of the associations decreased and the confidence interval included the reference. On the other hand, an association was still observed for fat-free mass index, and women with early menarche had lower fat-free mass index.

Discussion

Early menarche was positively associated with adiposity in adolescence and adulthood, even after controlling for confounders. On the other hand, these associations vanished after controlling for BMI z-score at 11 years of age.

The high follow-up rates, even after 30 years and the lack of differences in the follow-up rate according to age at menarche suggests that selection bias is unlikely. Moreover, the short recall time of the information on age at menarche decreased the likelihood of non-differential misclassification. Because information on BMI in early adolescence was available in the 1993 cohort, it was possible to test whether the association between age at menarche and body

composition in adulthood was explained by the association between age at menarche and body composition in puberty.

A higher BMI (10,21-25), waist circumference (25,26), total fat percentage (21,24,27), and visceral and subcutaneous fat (25) have been reported among women who had early menarche, even after adjusting for sociodemographic variables – age (23-27), race (23,24), education (24,26), parity (26); behavioral factors – daily energy expenditure, total daily fruit and vegetable consumption (23), smoking (25), alcohol intake (25), physical activity (24,25,27); and hormone replacement therapy (25), regardless of the study design.

The fetal programming hypothesis suggests that an intrauterine stimuli or aggression can induce metabolic and physiologic changes in the offspring that would increase the risk of chronic diseases in adulthood (28). In the present study, adjustment for maternal pregestational weight and birth weight did not change the estimates on the association between early age at menarche and body composition. Our findings are in agreement with other studies that suggested that prenatal factors had little impact on sexual maturation (29) in relation to those related to childhood and adolescence body composition (30).

Concerning the mechanisms underlying the association between early menarche and body composition in adulthood. Initially, it was suggested that early menarche would program changes in body composition through hormonal action (5-7), and adolescent adiposity would remain until adulthood (31). For example, serum levels of sexual steroids increase among women who matured early (32,33), beyond the amount secreted by the ovaries. This increased hormone secretion occurs due to endocrinal activity of the fatty tissue, which is excessive in these women (34,35). Besides, the increase in the level of these hormones leads to greater body fat deposition, which remains until adulthood (32).

The increase in adiposity in the puberty would be another mechanism. In pre-menarche, the girls must acquire some adiposity (36,37) and the greater amount of fat deposited in subcutaneous tissues in this period would be related to early menarche (38,39). And, adiposity in late childhood is positively related to body fat in adulthood (11,17,40).

It is difficult to disentangle the effect of adiposity in the late childhood from that from sexual maturity. The adjustment for BMI at 11 years, which highlight the adiposity rebound in late childhood, is a strategy to evaluate whether the association between early menarche and body composition is independent of body composition in late childhood. If age at menarche was associated with body composition in adulthood, independently of adiposity in late childhood, the estimates after controlling for adiposity in late childhood should remain unchanged. However, in the present analysis, the differences in the measures of adiposity between those women who presented a menarche in the age category 12 – 13 years and those whose menarche was at ≥ 14 years of age vanished after controlling for body mass index at 11 years.

Conclusions

The findings from the analysis carried out in the 1993 cohort suggest that the association between age at menarche and body composition in adulthood is strongly related to body composition in late childhood. Therefore, age at menarche would be a proxy of pre-pubertal body composition.

Abbreviations

BMI: body mass index; NHANES: national health and nutrition examination survey; OR: odds ratio; 95% CI: 95% confidence interval; DXA: dual-energy x-ray absorptiometry; WHO: World Health Organization; ANOVA: analysis of variance; SD: standard deviation

Acknowledgements

We acknowledge the contributions of 1982 and 1993 Pelotas Cohorts participants, others researchers and staff.

Funding

This article is based on data from the study "Pelotas Birth Cohort, 1982 and 1993" conducted by Postgraduate Program in Epidemiology at Federal University of Pelotas with the collaboration of the Brazilian Public Health Association (ABRASCO). From 2004 to 2013, the Wellcome Trust (086974/Z/08/Z) supported the Pelotas birth cohort study. The International Development Research Center, World Health Organization, Overseas Development Administration, European Union, National Support Program for Centers of Excellence (PRONEX), the Brazilian National Research Council (CNPq), and the Brazilian Ministry of Health supported previous phases of the study.

Availability of data and materials

The database can be shared by corresponding author and Pelotas Cohorts Committee upon request.

Authors contributions

SB designed the study, performed the statistical analysis, interpretation of the results and drafted the manuscript. BLH coordinated the follow-up of the 1982 cohort, designed the study,

helped the data analysis, and participated in the preparation of the manuscript. AMBM, FCB, FCW, HDG and MCA helped in the data acquisition and interpretation of the data. AMBM coordinated the follow-up of the 1993 cohort. All authors read and approved the final version of the manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests

Consent for publication

Not applicable

Ethics approval and consent to participate: The 1982 (process n°: 16/12) and 1993 (process n°: 05/11) cohorts were approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Pelotas and, in each visit, the participants or their legal guardians signed the Free and Informed Consent Term.

Received: 2 July 2016 Accepted: 8 September 2016

Published online: 22 September 2016

References

1. Tanner JM. Growth and maturation during adolescence. *Nutr Ver.* 1981;39(2):43-55.
2. Whaley LF, Wong DL. *Enfermagem pediátrica: promoção da saúde do adolescente e da família.* 5th ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro; 1999.
3. Cameron N, Demerath EW. Critical periods in human growth and their relationship to diseases of aging. *Yearb Phys Anthropol.* 2002;45:159-84.
4. Dixon JR, Ahmed SF. Precocious puberty. *J Paediatr Child Health.* 2007;17(9):343-8.
5. Guyton AC, Hall JE. *Fisiologia humana e mecanismos das doenças.* 6th ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro; 1998.
6. Aires MM. *Fisiologia.* 3rd ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro; 2008.
7. Díaz EB, Burrows RA, Muzzo SB, Galgani JF, Rodrigues RR. Evaluación nutricional de adolescentes mediante índice de masa corporal para etapa puberal. *Rev Chil Pediatr.* 1996;67:153-8.
8. MacDowell MA, Brody DJ, Hughes JP. Has age at menarche changed? Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *J Adolesc Health.* 2007;40:227-31.
9. Keiser-Schrama SMPFM, Mul D. Trends in pubertal development in Europe. *Hum Reprod Update.* 2001;7(3):287-91.
10. Prentice P, Viner RM. Pubertal timing and adult obesity and cardiometabolic risk in women and men: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes.* 2013;37:1036-43.
11. Frontini MG, Srinivasan SR, Berenson GS. Longitudinal changes in risk variables underlying metabolic syndrome X from childhood to young adulthood in female subjects with a history of early menarche: the Bogalusa heart study. *Int J Obes.* 2003;27:1398-404.

12. Remsberg, KE, Demerath EW, Schubert CM, Chumlea WC, Sun SS, Siervogel RM. Early menarche and the development of cardiovascular disease risk factors in adolescent girls: the Fels longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:2718-24.
13. Lakshman R, Forouhi NG, Sharp SJ, Luben R, Bingham AS, Khaw K, et al. Early age at menarche associated with cardiovascular disease and mortality. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(12):4953-60.
14. Jacobsen BK, Oda K, Knutsen SF, Fraser GE. Age at menarche, total mortality and mortality from ischaemic heart disease and stroke: the Adventist health study, 1976-88. *Int J Epidemiol.* 2009;38:245-52.
15. He C, Zhang C, Hunter DJ, Hankinson SE, Louis GMB, Hediger ML, et al. Age at menarche and risk of type 2 diabetes: results from 2 large prospective cohort studies. *Am J Epidemiol.* 2010;171:334-44.
16. Salsberry PJ, Reagan PB, Pajer K. Growth differences by age of menarche in African American and white girls. *Nurs Res.* 2009;58(6):382-90.
17. Pierce MB, Kuh D, Hardy R. Role of lifetime body mass index in the association between age at puberty and adult lipids. *Ann Epidemiol.* 2010;20:676-82.
18. Victora CG, Barros FC. Cohort Profile: The 1982 Pelotas (Brazil) Birth Cohort Study. *Int J Epidemiol.* 2006;35(2):237-42.
19. Gonçalves H, Assunção MCF, Wehrmeister FC, Oliveira IO, Barros FC, Victora CG, et al. Cohort profile update: The 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort follow-up visits in adolescence. *Int J Epidemiol.* 2014;43(4):1082-8.
20. Horta BL, Gigante DP, Gonçalves H, Motta JVS, Mola CL, Oliveira IO, et al. Cohort profile update: the 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol.* 2015;44(2):441-441e.

21. Kirchengast S, Gruber D, Sator M, Huber J. Impact of the age at menarche on adult body composition in healthy pre-and postmenopausal women. *Am J Phys Anthropol*. 1998;105:9-20.
22. Laitinen J, Power C, Jarvelin MR. Family social class, maternal body mass index, childhood body mass index, and age at menarche as predictors of adult obesity. *Am J Clin Nutr*. 2001;74:287-94.
23. Harris MA, Prior JC, Koehoorn M. Age at Menarche in the Canadian population: secular trends and relationship to adulthood BMI. *J Adolesc Health*. 2008;43:548-54.
24. Chen L, Zhang C, Yeung E, Ye A, Mumford SL, Wactawski-Wende J, et al. Age at menarche and metabolic markers for type 2 diabetes in premenopausal women: the Biocycle study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(6):E1007-12.
25. Trikudanathan S, Pedley A, Massaro JM, Hoffmann U, Seely EW, Murabito JM, et al. Association of female reproductive factors with body composition: the Framingham heart study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(1):236-44.
26. Heys M, Schooling M, Jiang C, Cowling BJ, Lao X, Zhang W, et al. Age of menarche and the metabolic syndrome in China. *Epidemiology*. 2007;18(6):740-6.
27. Feng Y, Hong X, Wilker E, Li Z, Zhang W, Jin D, et al. Effects of age at menarche, reproductive years, and menopause on metabolic risk factors for cardiovascular diseases. *Atherosclerosis*. 2008;196(2):590-7.
28. Baker DJP, Osmond C, Kajantie E, Eriksson JG. Growth and chronic disease: findings in the Helsinki birth cohort. *Ann Hum Biol*. 2009;36(5):445-58.
29. Mishra GD, Cooper R, Tom SE, Kuh D. Early life circumstances and their impact on menarche and menopause. *Womens Health (Lond)*. 2009;5(2):175-90.
30. Power C, Lake JK, Cole TJ. Body mass index and height from childhood to adulthood in the 1958 British birth cohort. *Am J Clin Nutr*. 1997;66:1094-101.

31. Joshi SM, Katre PA, Kumaran K, Joglekar C, Osmond C, Bhat DS, et al. Tracking of cardiovascular risk factors from childhood to young adulthood: the Pune children's study. *Int J Cardiol.* 2014;175(1):176-8.
32. Vihko R, Apter D. Endocrine characteristics of adolescent menstrual cycles: impact of early menarche. *J Steroid Biochem.* 1984;20(1):231-64.
33. Emaus A, Espetvedt S, Veierod MB, Ballard-Barbash R, Furberg AS, Ellison PT, et al. 17-b-Estradiol in relation to age at menarche and adult obesity in premenopausal women. *Hum Reprod.* 2008;23(4):919-27.
34. Mandel D, Zimlichman E, Mimouni FB, Grotto I, Kreiss Y. Age at menarche and body mass index: a population study. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2004;17(11):1507-10.
35. Rachon D, Teede H. Ovarian function and obesity: Interrelationship, impact on women's reproductive lifespan and treatment options. *Mol Cell Endocrinol.* 2010;316:172-9.
36. Frish RE, Revelle R. Height and weight at menarche and a hypothesis of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science.* 1970;169(3943):397-9.
37. Garn SM, LaVelle M, Pilkington JJ. Comparisons of fatness in premenarcheal and postmenarcheal girls of the same age. *Pediatrics.* 1983;103(2):328-31.
38. Van Lenthe FJV, Kemper HCG, Van Mechelen W. Rapid maturation in adolescence results in greater obesity in adulthood: the Amsterdam growth and health study. *Am J Clin Nutr.* 1996;64:18-24.
39. Ibanez L, Ong K, Zegher F, Marcos MV, Del Rio L, Dunger DB. Fat distribution in non-obese girls with and without precocious pubarche: central adiposity related to insulineaemia and androgenaemia from prepuberty to post-menarche. *Clin Endocrinol.* 2003;58(3):372-9.

40. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of age at menarche to obesity in childhood and adulthood: the Bogalusa heart study. *BMC Pediatr.* 2003;3:3.

Table 1 Characteristics of the female population in the 1982 (N: 1637) and 1993 (N: 2033)

Pelotas birth cohorts, Brazil*

Variables	Age at Menarche (years)					
	≤11	12-13	≥14	≤11	12-13	≥14
	1982			1993		
N (%) or Mean (SD)						
Gestational age (w)^a						
≤ 37	35 (10.9)	96 (13.6)	39 (14.1)	71 (14.3)	158 (17.1)	71 (20.3)
38-39	125 (39.1)	272 (38.4)	97 (35.2)	177 (35.6)	307 (33.2)	109 (31.1)
≥ 40	160 (50.0)	340 (48.0)	140 (50.7)	249 (50.1)	459 (49.7)	170 (48.6)
Birth weight (g)^a						
<2500	37 (9.2)	75 (8.6)	27 (7.5)	58 (10.6)	103 (10.0)	57 (14.0)
2500-2999	118 (29.2)	263 (30.1)	111 (31.0)	140 (25.4)	322 (31.1)	120 (29.4)
3000-3499	145 (35.9)	316 (36.2)	138 (38.6)	236 (42.9)	380 (36.7)	157 (38.5)
≥3500	104 (25.7)	220 (25.1)	82 (22.9)	116 (21.0)	230 (22.2)	74 (18.1)
Skin color^a						
White	290 (71.6)	666 (76.2)	275 (76.8)	355 (65.9)	653 (64.9)	264 (65.5)
Non-white	115 (28.4)	208 (23.8)	83 (23.2)	184 (34.1)	353 (35.1)	139 (34.5)
WH z-score at 4 y^b						
	0.70 (0.99)	0.47 (0.95)	0.38 (0.92)	-	-	-
BMI z-score at 11 y^b						
	-	-	-	0.74 (1.08)	0.24 (1.20)	-0.26 (1.22)
Age at Menarche (y)^a						
	405 (24.7)	874 (53.4)	358 (21.9)	550 (27.6)	1037 (52.0)	408 (20.5)
Age at Menarche (y)^b						
	10.5 (0.8)	12.4 (0.5)	14.5 (0.8)	10.6 (0.7)	12.4 (0.5)	14.4 (0.7)
BMI (kg/m²)^a						
<25	123 (30.6)	440 (50.6)	202 (56.4)	347 (63.1)	732 (70.7)	336 (82.4)
25-29.9	129 (32.1)	250 (28.7)	87 (24.3)	117 (21.3)	199 (19.2)	60 (14.7)
≥30	150 (37.3)	180 (20.7)	69 (19.3)	86 (15.6)	104 (10.1)	12 (2.9)
WC (cm)^b						
	84.8 (12.9)	79.9 (11.6)	78.4 (11.3)	76.0 (10.7)	73.7 (9.6)	70.9 (7.9)
AVFLT (cm)^b						
	5.29 (1.91)	4.87 (1.65)	4.74 (1.41)	-	-	-
FMI (kg/m²)^b						
	12.5 (4.7)	10.3 (4.1)	9.7 (4.2)	9.4 (3.8)	8.4 (3.5)	7.2 (3.0)
FFMI (kg/m²)^b						
	16.4 (2.2)	15.7 (1.7)	15.6 (1.7)	15.1 (1.5)	15.0 (1.5)	14.8 (1.3)

^aN(%); ^bMean (SD) *The total number of women per variable may not add up to 1637 (1982) or 2033 (1993) due to missing data. Abbreviation: SD, standard deviation; w, weeks; g, grams; WH, weight for height z-score at 4 years; y, years; BMI, body mass index; WC, waist circumference; AVFLT, abdominal visceral fat layer thickness; FMI, fat mass index; FFMI, fat-free mass index.

Table 2 Mean and confidence interval of the body composition variables at 30 years in the 1982 Pelotas birth cohort according to categories of age at menarche

Variables at 30 years	Age at Menarche (years)						P-value
	≤11		12-13		≥14		
	N	Mean (95% CI)	N	Mean (95% CI)	N	Mean (95% CI)	
Waist circumference (cm)	405	84.8 (83.5; 86.0)	874	79.9 (79.1; 80.6)	358	78.4 (77.2; 79.6)	<0.0001*
Abdominal visceral fat layer thickness (cm)	395	5.29 (5.10; 5.48)	859	4.87 (4.76; 4.98)	354	4.74 (4.59; 4.89)	<0.0001*
Fat mass index (kg/m²)	385	12.5 (12.1; 13.0)	855	10.3 (10.1; 10.6)	349	9.7 (9.3; 10.2)	<0.0001*
Fat-free mass index (kg/m²)	385	16.4 (16.2; 16.6)	855	15.1 (15.6; 15.8)	349	15.6 (15.4; 15.8)	<0.0001*
BMI (kg/m²)	402	29.1 (28.5; 29.7)	870	26.2 (25.8; 26.6)	361	25.5 (24.9; 26.1)	<0.0001*
Overweight (%)	279	69.4 (64.9; 73.9)	430	49.4 (46.1; 52.3)	158	43.8 (38.6; 48.9)	<0.001*

*Linear trend test. Abbreviation: BMI, body mass index; CI, confidence interval

Table 3 Mean and confidence interval of the body composition variables at 18 years in the 1993 Pelotas birth cohort according to categories of age at menarche

Variables at 18 years	Age at Menarche (years)						P-value
	≤11		12-13		≥14		
	N	Mean (95% CI)	N	Mean (95% CI)	N	Mean (95% CI)	
Waist circumference (cm)	550	76.0 (75.1; 76.9)	1037	73.7 (73.2; 74.3)	408	70.9 (70.1; 71.7)	<0.0001*
Fat mass index (kg/m²)	530	9.40 (9.08; 9.72)	1008	8.43 (8.22; 8.65)	402	7.19 (6.89; 7.49)	<0.0001*
Fat-free mass index (kg/m²)	530	15.12 (15.00; 15.25)	1008	15.00 (14.90; 15.09)	402	14.75 (14.62; 14.88)	0.0009*
BMI (kg/m²)	550	24.8 (24.4; 25.2)	1036	23.5 (23.2; 23.8)	408	21.9 (21.6; 22.3)	0.0001*
Overweight (%)	203	36.9 (32.9; 41.0)	303	29.3 (26.5; 32.0)	72	17.7 (13.9; 21.4)	<0.001*

*Linear trend test. Abbreviation: BMI, body mass index; CI, confidence interval

Table 4 Body composition at 30 years in the 1982 Pelotas birth cohort according to categories of age at menarche

Variables at 30 years	Age at Menarche (years)			P-value ^{&}
	≤11	12-13	≥14	
	β (95% CI) ^a			
Waist circumference (cm)	5.27 (3.43; 7.10)	1.76 (0.18; 3.33)	Reference	<0.0001*
Abdominal visceral fat layer thickness (cm)	0.51 (0.23; 0.79)	0.17 (-0.07; 0.41)	Reference	<0.001*
Fat mass index (kg/m²)	2.33 (1.64; 3.02)	0.56 (-0.02; 1.15)	Reference	<0.0001*
Fat-free mass index (kg/m²)	4.11 (2.74; 5.48)	1.09 (-0.08; 2.26)	Reference	<0.0001*
BMI (kg/m²)	2.98 (2.07; 3.88)	0.81 (0.03; 1.59)	Reference	<0.0001*
Overweight^{a,b}	1.5 (1.28; 1.75)	1.15 (0.98; 1.34)	Reference	<0.0001**

^aAdjusted for: maternal pregestational weight, maternal schooling, household score index, family income, birth weight, skin color, and weight for height z-score at 4 years; ^bPrevalence Ratio (95% CI); *Multi-variable regress
**Poisson & Linear trend test

Table 5 Regression of the body composition variables at 18 years in the 1993 Pelotas birth cohort according to categories of age at menarche

Variables at 18 years	Confounding factor adjustment ^a	Confounding factor adjustment ^a + BMI [§] at 11 years	Confounding factor adjustment ^a	Confounding factor adjustment ^a + BMI [§] at 11 years	Reference	
	β (95% CI)					
	Age at Menarche (years)					
		≤11	12-13	≥14		
Waist circumference (cm)	5.1 (3.4; 6.3)	0.13 (-0.85; 1.1)	2.74 (1.7; 3.8)	0.34 (-0.51; 1.2)	-	
Fat mass index (kg/m²)	2.2 (1.7; 2.6)	0.26 (-0.08; 0.60)	1.2 (0.78; 1.6)	0.26 (-0.04; 0.55)	-	
Fat-free mass index (kg/m²)	0.39 (0.20; 0.58)	-0.24 (-0.41; -0.07)	0.24 (0.07; 0.41)	-0.07 (-0.22; 0.08)	-	
BMI (kg/m²)	2.8 (2.2; 3.4)	0.13 (-0.31; 0.56)	1.5 (0.97; 2.0)	0.20 (-0.18; 0.58)	-	
Overweight^{a,b}	2.2 (1.7; 2.7)	1.2 (0.93; 1.4)	1.7 (1.3; 2.1)	1.2 (0.97-1.4)	-	

^aAdjustment for confounding factors: maternal pregestational weight, maternal schooling, household score index (18 years of age), family income at birth, birth weight, and skin color (11 years of age); ^bPrevalence Ratio (95% CI); [§]BMI z-score at 11 years.

ARTIGO 2 – Early menarche and blood pressure in adulthood: systematic review and meta-analysis.

REVISÃO – Submetido à revista *International Journal of Obesity*, fator de impacto: 5.337.

Early menarche and blood pressure in adulthood: systematic review and meta-analysis

Running Title: Early menarche and blood pressure in adulthood

Authors: Susana Bubach^{1,2}, Christian Loret De Mola³, Rebecca Hardy⁴, Jill Dreyfus⁵, Ana Cristina Santos^{6,7}, Bernardo Lessa Horta²

¹ Department of Health Sciences, Federal University of Espírito Santo, Espírito Santo, Brazil

² Postgraduate Programme in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil

³ Department of Nursing, Federal University of Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil

⁴ MRC Unit for Lifelong Health and Ageing at UCL, University College London, London, United Kingdom

⁵ University of Minnesota, School of Public Health, Minneapolis, Minnesota, USA

⁶ EPI-Unit, Institute of Public Health, University of Porto, Porto, Portugal

⁷ Department of Clinical Epidemiology, Predictive Medicine and Public Health, University of Porto Medical School, Porto, Portugal

Correspondence: Federal University of Espírito Santo/CEUNES, Department of Health Sciences, Rodovia BR 101 Norte, Km 60, Litorâneo, São Mateus, ES, Brazil. Cep: 29932-540.

Tel./Fax: +55 27 3312-1524

E-mail: sbubach@gmail.com

Abstract

Background/Objectives: It has been reported that early menarche is associated with high blood pressure and hypertension. However, some studies have failed to observe such association. We carried out a systematic review and meta-analysis on the association of early menarche with hypertension and high blood pressure in adulthood. **Subjects/Methods:** PUBMED, SciELO, Scopus and LILACS (last access on 16 March 2016) databases were searched. Studies that evaluated the association of early menarche with hypertension or high blood pressure, among women aged 20 years or more were included. Studies evaluating women with specific pathologies, such as polycystic ovary, were excluded. The literature review was carried out by two researchers, independently, and disagreements were solved by consensus. Random effects models were used to pool the estimates. Meta-regression was used to evaluate the contribution of different co-variables to heterogeneity. Funnel plot and Egger test were employed to assess publication bias. **Results:** We identified 17 studies with 18 estimates on the association of early menarche with hypertension and high blood pressure. The odds of hypertension/high blood pressure was higher among women with early menarche [pooled (OR): 1.25; 95% Confidence Interval (CI): 1.17-1.34; $p < 0.001$]. In the meta-regression analysis, studies evaluating 1500 subjects or more had a higher pooled OR [1.27; 95%CI (1.19; 1.36)] than those with less participants. Although funnel plots showed some asymmetry, Egger tests were not statistically significant. Therefore, it is unlikely that the observed association was due to publication bias. **Conclusions:** Early menarche is associated with hypertension among adult woman.

Keywords: menarche; puberty; hypertension; blood pressure; review; meta-analysis

Introduction

Worldwide, the prevalence of early menarche (≤ 11 years) has increased¹⁻⁷. It has been suggested that early menarche could be associated with a higher risk of obesity⁸ and the development of metabolic cardiovascular risk factors⁹⁻¹².

For example, Lakshman *et al.*⁹ reported that early menarche was associated with high systolic and diastolic blood pressure and risk of hypertension. Heys *et al.*¹³, evaluated Chinese women aged 50 or more, and also reported that the odds of high blood pressure was higher among women who had early menarche (≤ 12.5 years) [Odds ratio (OR): 1.34 (95% Confidence Interval (CI): 1.09; 1.65)] in comparison to those whose age at menarche was ≥ 14.5 years. Another study, in the United Kingdom¹⁴, also observed among woman aged between 40 and 69 years that early menarche (≤ 11 years) was associated with a higher odds of hypertension [OR:1.13 (95% CI: 1.10; 1.16)], in relation to those whose menarche was at 13 years. However, other studies have failed to observe such association¹²⁻¹⁵.

Given the heterogeneity among the studies examining the association of early age at menarche with hypertension and high blood pressure among adult woman, we decided to carry out a systematic review and meta-analysis. Furthermore, we evaluated whether design related characteristics were associated with the heterogeneity among the studies.

Materials and methods

Following the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic review and Meta-Analysis)¹⁶, two researchers (SB, CLM) carried out independent electronic searches on the PUBMED, SciELO, Scopus, and LILACS databases covering the entire period of each database (last access on March 16, 2016), with no language restrictions.

We included studies that assessed the association of early menarche with systolic and/or diastolic blood pressure or hypertension/high blood pressure among women aged 20 years and

older. If the study compared more than two groups of age at menarche, the extremes were compared, i.e., the lowest (early) with the highest menarche age category (late), which was the reference category. Studies that analyzed the association in specific groups, such as women with polycystic ovary syndrome, hirsutism, hyperandrogenia¹⁷⁻¹⁹, lupus²⁰, anorexia²¹, type-1 diabetes²², Turner's syndrome²³, pregnant²⁴, or athletes²⁵ were excluded.

In the literature search, each of the menarche terms were combined with the blood pressure terms: (menarche; menstrual; maturation; puberty; menstruation) AND ('blood pressure', hypertension, hypotension, systolic, diastolic, arterial).

After excluding the duplicates, titles and abstracts were perused in order to exclude the clearly irrelevant studies. This process was done by two researchers independently. The remaining full texts were assessed and only those meeting the inclusion criteria were included in the meta-analysis. The selection of studies was carried out, independently, by two researchers. Disagreements were solved by consensus. In addition, we perused the reference lists of the included studies and searched for studies citing the included manuscripts.

Figure 1 shows the study selection flow diagram based on PRISMA¹⁶ recommendations. If the study explored the association between early menarche and blood pressure, but did not report the corresponding measures of association or did not provide the appropriate estimate, we requested additional information from the authors. We contacted authors of 12 manuscripts, among the 47 full texts evaluated, that appeared to have information the data required to be included in the meta-analysis: three²⁶⁻²⁸ provided the requested information, one²⁹ did not have access to data for further analysis, and others did not return the mail or did not provide data. Therefore, of these 12 papers, six^{26-29,31-32} were included in this meta-analysis.

Two researchers independently extracted the data from the included studies, using an electronic form. The forms were compared and disagreements were solved by consensus. Study quality was not assessed. But, we extracted information on the following methodological

characteristics that could be source of heterogeneity among the studies³³: year of publication, sample size, country of data collection, study design, type of population studied (e.g. population-base, hospital or professional category), early and late menarche age categories, source of information on menarche age, age at assessment of blood pressure, length of recall of information on age at menarche, losses to follow-up, control for confounding, blood pressure measurement (e.g. techniques and methods of measurement, type of equipment), definition of hypertension, and effect measures.

Separate analyses were performed for the studies that reported the mean difference in systolic or diastolic blood pressure and for those that reported the odds ratio for hypertension (or high blood pressure, at least >130mmHg for systolic and 85mmHg for diastolic), comparing women who presented early menarche with those having menarche at an older age. Initially, studies were combined using fixed effects models and heterogeneity was assessed using Q test and I^2 . If the Q test was statistically significant or I^2 was >50%, estimates were pooled using random effects models³⁴. Meta-regression was used to assess the contribution of co-variables (sample size, study design, early and later menarche age categories, adjustment for confounders) to the heterogeneity among the studies. The percentage of the variance of the heterogeneity that was explained by the co-variables was estimated. If the inclusion of the co-variable increased the heterogeneity, the estimate on the change in the measure of heterogeneity was truncated to zero. Funnel plot and Egger test were employed to investigate the possibility of publication bias. The analyses were carried out using the software Stata® version 12.1 for Windows.

Results

We identified 21,088 records and, after duplicates were excluded, 14,322 titles and abstracts were evaluated. Of these, 47 texts were selected for full-text reading and 13 manuscripts were included in our review. Additionally, we included four of six papers, which were identified in

the search of reference lists and studies citing the manuscripts identified in the electronic search. Therefore, 17 studies^{9,12-15,26-32,35-39} were include in the meta-analysis. Figure 1 shows the study selection flow chart.

Table 1 presents the main characteristics of the included studies. Two were published before 2007, 11 were carried out in high income countries, 11 were cohort studies, and one was a birth cohort. Thirteen studies defined early menarche as age less than or equal to 11 years.

The length of recall of age at menarche was heterogeneous, ranging from less than one year to over 40 years. Eight studies adjusted the estimates for confounding factors.

Figure 2 shows that in 13 of 17 studies, early menarche increased the odds of hypertension, and four of these 13 studies had confidence intervals that included the reference. In the pooled analysis, early menarche increased the odds of hypertension/high arterial pressure [pooled random effects OR: 1.25 (95% CI: 1.17-1.34; $p < 0.001$)]. Heterogeneity was high (I^2 84.6%).

For systolic and diastolic blood pressure, the heterogeneity was also high and the pooled mean difference, using random-effects model, was 0.80 mmHg (95% CI: -1.52 to 3.12; $p = 0.50$) (I^2 87.5%) and 0.14 mmHg (95% CI: -1.17 to 1.46; $p = 0.83$) (I^2 84.3%) between early and later menarche categories, for systolic and diastolic blood pressure, respectively (Figures 3 and 4).

Table 2 shows that those studies whose sample size was ≥ 1500 reported a higher effect measure than those with smaller samples, but the difference between the categories was not statistically significant. This variable explained 15.5% of the heterogeneity among studies. Study design explained 19.4% of the heterogeneity and the cohort studies reported higher odds of hypertension than the cross-sectional ones with a statistically significant difference. Those studies that considered an age at menarche ≤ 11 as early menarche, reported higher odds for hypertension/high blood pressure, compared to those that considered menarche at an age ≤ 13 as early menarche. Early menarche categorization explained 39.7% of the heterogeneity among the studies. The pooled random effect odds ratio was higher among those studies that adjusted

the estimates for confounding variables [pooled random effects OR: 1.28 (95% CI: 1.20-1.37; $p < 0.001$) I^2 55.9%].

When the analysis was restricted to those studies that defined early menarche as age ≤ 11 years old, with cohort design, and sample size ≥ 1500 , the pooled effect for systolic blood pressure was 1.69 mmHg (95% CI: -0.18; 3.56; $p = 0.077$) and 1.34 mmHg (95% CI: 0.80; 1.88; $p < 0.001$) for diastolic blood pressure.

Supplementary figures 1 to 3 shows that there was some asymmetry in the funnel plots, but the Egger tests were not statistically significant [hypertension/high blood pressure – $p = 0.05$; systolic blood pressure – $p = 0.561$; diastolic blood pressure – $p = 0.302$).

Discussion

In the present systematic review and meta-analysis, we observed that early menarche was associated with a higher odds of hypertension in adulthood. Systolic and diastolic blood pressure levels were also higher among women who presented early menarche, but the confidence intervals included the reference. Therefore, the higher mean systolic and diastolic blood pressure among women who presented early menarche may have been due to chance. Heterogeneity among studies was high and it was observed that part of this heterogeneity derived from differences among the studies regarding sample size, study design, and categorization of age at menarche.

One explanation for the association between early menarche and hypertension could be that early menarche is associated with a higher risk of obesity⁴⁰ and adiposity in adulthood^{41,42}. In turn, obesity is associated with higher blood pressure levels⁴³⁻⁴⁶. Hence, the association observed in the present review might be mediated by body composition in adulthood. However, none of the studies included in this meta-analysis accounted for the indirect effect of body composition in the association between early menarche and hypertension.

Besides adiposity, other mechanisms may explain this association. One such mechanism is the speed of maturational development, because blood pressure during puberty increases mainly due to the peak of growth⁴⁷, which is higher among women who mature early, possibly having long-term effects on blood pressure⁴⁸. Moreover, early exposure to high levels of estrogen due to early menarche can increase the risk of developing hypertension. Evidence suggests that blood pressure tends to increase in situations where serum levels of estrogen are higher, such as in the third trimester of pregnancy, use of oral contraceptive, or estrogen-based hormone replacement therapy⁴⁹.

On the other hand, we failed to observe a statistically significant association of early menarche with systolic and diastolic blood pressure. Besides the smaller number of studies assessing mean pressure, most of the studies identified (seven out of eight) in this meta-analysis did not adjust the estimates for anti-hypertensive medication use or exclude from the analysis women who took such medication, which may have underestimated the associations. In addition, certain methodological characteristics in the studies may have underestimated the association. When the analysis was restricted to those studies that defined early menarche as age ≤ 11 years, with cohort design, and sample size ≥ 1500 , the pooled effect was larger [pooled effect – systolic blood pressure: 1.69 mmHg [(95% CI: -0.18; 3.56) I^2 72.3%, p : 0.08].; pooled effect – diastolic blood pressure: 1.34 mmHg [(95% CI: 0.80; 1.88) I^2 0%, $p < 0.001$]. Suggesting that the heterogeneity in definition of early menarche may have underestimated the association. Furthermore, the higher difference among those studies that used a more strict definition of early menarche reinforces the evidence that early menarche may be associated with higher systolic blood pressure. Because the confidence interval included the nullity, we cannot exclude that this association was due to chance.

In spite of a certain asymmetry in funnel plot, we believe that the observed association between early menarche and hypertension was not due to publication bias because the magnitude of the

association was similar among the studies that assessed over 1500 women, which is the opposite of what would be expected if such bias was present⁵⁰.

The definition of hypertension varied among the studies, but the observed association was not due to this heterogeneity in the definition of hypertension. Even among those studies that used the most recent criteria to define hypertension⁵¹, early menarche was associated with a higher odds of hypertension [1.31 (95% CI: 1.20; 1.43) I^2 64.4%, p : 0.038].

The exclusion of six studies that did not report quantitative data on the association of early menarche with hypertension or mean blood pressure could have biased the pooled effect away from the null, if the excluded studies did not find statistically significant associations. On the other hand, four of these studies reported that age at menarche was associated with a high risk of hypertension or blood pressure. And, if these studies had been included in this review the pooled effect would be larger with a lower p -value. Therefore, the observed associations were not due to the exclusion of potentially eligible studies. Furthermore, late menarche was not evaluated in this review, although some papers have found that it is also associated with poor health outcomes.

Regarding heterogeneity among the studies, those that defined early menarche as less than or equal to 11 years old^{9,12,14,15,26,27,29-31,35-37} reported a stronger association than the ones that used higher ages as cut-off point. Such specificity in the association also suggests that early menarche is indeed associated with high blood pressure.

In conclusion, besides the high heterogeneity among studies, the present review and meta-analysis suggests that early menarche is associated with hypertension among adult women.

Acknowledgements

We would like to thank MRC National Survey of Health and Development, UCL.

Authors contributions

SB: conception and design of the study, acquisition of data, analysis and interpretation data, drafting the article, final approval of the version to be submitted; CLM: acquisition of data, analysis and interpretation data, revising it critically for important intellectual content, final approval of the version to be submitted; RH, JD, ACS: acquisition of data, revising it critically for important intellectual content, final approval of the version to be submitted; BLH: conception and design of the study, analysis and interpretation data, drafting the article, revising it critically for important intellectual content, final approval of the version to be submitted.

Conflict of interest: Jill Dreyfus worked on this project as a student at the University of Minnesota and is currently employed as a Principal Research Scientist at Premier, Inc.

References

1. Duarte MSF. Physical maturation: a review with special reference to Brazilian children. *Cad. Saúde Pública* 1993; **9**(Suppl 1): S71-84.
2. Keiser-Schrama SMPFM, Mul D. Trends in pubertal development in Europe. *Hum Reprod Update* 2001; **7**: 287-291.
3. Hwang JY, Shin C, Frongillo EA, Shin KR, Jo I. Secular trend in age at menarche for South Korean women born between 1920 and 1986: the Ansan study. *Ann Hum Biol* 2003; **30**: 434-442.
4. Malina RM, Reyes REP, Tan SK, Buschang PH, Little BB, Koziel S. Secular change in height, sitting height and leg length in rural Oaxaca southern Mexico: 1968-2000. *Ann Hum Biol* 2004; **31**: 615-633.
5. MacDowell MA, Brody DJ, Hughes JP. Has age at menarche changed? Results from the national health and nutrition examination survey (NHANES) 1999-2004. *J Adolesc Health* 2007; **40**: 227-231.
6. Harris MA, Prior JC, Koehoorn M. Age at menarche in the Canadian population: secular trends and relationship to adulthood BMI. *J Adolesc Health* 2008; **43**: 548-554.
7. Belachew T, Hadley C, Lindstrom D, Getachew Y, Duchateau L, Kolsteren P. Food insecurity and age at menarche among adolescent girls in Jimma zone southwest Ethiopia: a longitudinal study. *RB&E* 2011; **9**:125.
8. Prentice P, Viner RM. Pubertal timing and adult obesity and cardiometabolic risk in women and men: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes* 2013; **37**: 1036-1043.

9. Lakshman R, Forouhi NG, Sharp SJ, Luben R, Bingham SA, Khaw KT *et al.* Early age at menarche associated with cardiovascular disease and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; **94**: 4953-4960.
10. Ong KK, Elks CE, Wills AK, Wong A, Wareham NJ, Loos RJ *et al.* Associations between the pubertal timing-related variant in LIN28B and BMI vary across the life course. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; **96**: E125-129.
11. Mueller NT, Duncan BB, Barreto SM, Chor D, Bessel M, Aquino EML *et al.* Earlier age at menarche is associated with higher diabetes risk and cardiometabolic disease risk factors in Brazilian adults: Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). *Cardiovas Diabetol* 2014; **13**: 1-8.
12. Lim SW, Ahn JH, Lee JA, Kim DH, Seo J, Lim JS. Early menarche is associated with metabolic syndrome and insulin resistance in premenopausal Korean women. *Eur J Pediatr* 2016; **175**: 97–104.
13. Heys M, Schooling M, Jiang C, Cowling BJ, Lao X, Zhang W *et al.* Age of menarche and the metabolic syndrome in China. *Epidemiology* 2007; **18**: 740-746.
14. Day FR, Elks CE, Murray A, Ong KK, Perry JRB. Puberty timing associated with diabetes, cardiovascular disease and also diverse health outcomes in men and women: the UK Biobank study. *Scientific Reports* 2015; **5**: 1-12.
15. Akter S, Jesmin S, Islam M, Sultana SN, Okazaki O, Hiroe M *et al.* Association of age at menarche with metabolic syndrome and its components in rural Bangladeshi women. *Nutr metab* 2012; **9**: 1-7.
16. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JPA *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med* 2009; **6**: e1000100.

17. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). *Fertil Steril* 2004; **81**: 19-25.
18. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE. Polycystic ovary syndrome. *Lancet* 2007; **370**: 685-697.
19. Azevedo MF, Costa EC, Oliveira AIN, Silva IBO, Marinho JCDB, Rodrigues JAM *et al.* Níveis pressóricos elevados em mulheres com síndrome dos ovários policísticos: prevalência e fatores de risco associados. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2011; **33**: 31-36.
20. Selzer F, Sutton-Tyrrell K, Fitzgerald S, Tracy R, Kuller L, Manzi S. Vascular stiffness in women with systemic lupus erythematosus. *Hypertension* 2001; **37**: 1075-1082.
21. Soliman A, De Sanctis V, Elalaily R. Nutrition and pubertal development. *Indian J Endocrinol Metab* 2014; **18**: S39-S47.
22. Schweiger B, Klingensmith GJ, Snell-Bergeon JK. Menarchal timing in type 1 diabetes through the last 4 decades. *Diabetes care* 2010; **33**: 2521–2523.
23. De Groote K, Demulier L, De Backer J, De Wolf D, De Schepper J, T'sjoen G *et al.* Arterial hypertension in Turner syndrome: a review of the literature and a practical approach for diagnosis and treatment. *J Hypertens* 2015; **33**: 1342-1351.
24. Rebelo F, Farias DR, Mendes RH, Schlüssel MM, Kac G. Blood pressure variation throughout pregnancy according to early gestational BMI: a Brazilian cohort. *Arq Bras Cardiol* 2015; **104**: 284-291.
25. Georgopoulos NA, Roupas ND, Theodoropoulou A, Tsekouras A, Vagenakis AG, Markou KB. The influence of intensive physical training on growth and pubertal development in athletes. *Ann N Y Acad Sci* 2010; **1205**: 39-44.

26. Hardy R, Kuh D, Whincup PH, Wadsworth MEJ. Age at puberty and adult blood pressure and body size in a British birth cohort study. *J Hypertens* 2006; **24**: 59-66.
27. Santos AC, Ebrahim S, Barros H. Gender, socio-economic status and metabolic syndrome in middle-aged and old adults. *BMC Public Health* 2008; **8**: 62.
28. Dreyfus JG, Lutsey PL, Huxley R, Pankow JS, Selvin E, Fernández-Rhodes L *et al.* Age at menarche and risk of type 2 diabetes among African-American and white women in the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Diabetologia* 2012; **55**: 2371-2380.
29. Mendoza N, Galliano D, Salamanca A, Castro JE, Mozas J, Sánchez-Borrego R *et al.* Lowering the age at menarche and risk of early menarche in a population of Spanish postmenopausal women during the past two decades. *Menopause Int* 2010; **16**: 111-114.
30. He C, Zhang C, Hunter DJ, Hankinson SE, Buck Louis GM, Hediger ML *et al.* Age at menarche and risk of type 2 diabetes: results from 2 large prospective cohort studies. *Am J Epidemiol* 2010; **171**: 334-344.
31. Glueck CJ, Morrison JA, Wang P, Woo JG. Early and late menarche are associated with oligomenorrhea and predict metabolic syndrome 26 years later. *Metabolism* 2013; **62**: 1597-1606.
32. Kivimäki M, Lawlor DA, Smith GD, Elovainio M, Jokela M, Keltikangas-Järvinen L *et al.* Association of age at menarche with cardiovascular risk factors, vascular structure, and function in adulthood: the cardiovascular risk in young Finns study. *Am J Clin Nutr* 2008; **87**: 1876-1882.
33. Horta BL, Kramer MS, Platt RW. Maternal smoking and the risk of early weaning: a meta-analysis. *Am J Public Health* 2001; **91**: 304-307.

34. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med* 2002; **21**: 1539-1558.
35. Stöckl D, Meisinger C, Peters A, Thorand B, Huth C, Heier M *et al.* Age at menarche and its association with the metabolic syndrome and its components: results from the KORA F4 study. *PLoS ONE* 2011; **6**: e26076.
36. Canoy D, Beral V, Balkwill A, Wright FL, Kroll ME, Reeves GK *et al.* Age at menarche and risks of coronary heart and other vascular diseases in a large UK Cohort. *Circulation* 2015; **131**: 237-244.
37. Cao X, Zhou J, Yuan H, Chen Z. Cumulative effect of reproductive factors on ideal cardiovascular health in postmenopausal women: a cross-sectional study in central south China. *BMC Cardiovascular Disorders* 2015; **15**: 176-182.
38. Cui R, Iso H, Toyoshima H, Date C, Yamamoto A, Kikuchi S *et al.* Relationships of age at menarche and menopause, and reproductive year with mortality from cardiovascular disease in Japanese postmenopausal women: the JACC study. *J Epidemiol* 2006; **16**: 177-184.
39. Mueller NT, Odegaard AO, Gross MD, Koh WP, Yuan JM, Pereira MA. Age at Menarche and Cardiovascular Disease Mortality in Singaporean Chinese Women: The Singapore Chinese Health Study. *Ann Epidemiol* 2012; **22**: 717-722.
40. Trikudanathan S, Pedley A, Massaro JM, Hoffmann U, Seely EW, Murabito JM *et al.* Association of female reproductive factors with body composition: the Framingham heart study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; **98**: 236-244.
41. Feng Y, Hong X, Wilker E, Li Z, Zhang W, Jin D *et al.* Effects of age at menarche, reproductive years, and menopause on metabolic risk factors for cardiovascular diseases. *Atherosclerosis* 2008; **196**: 590-597.

42. Chen L, Zhang C, Yeunget E, Ye A, Mumford SL, Wactawski-Wende J *et al.* Age at menarche and metabolic markers for type 2 diabetes in premenopausal women: the biocycle study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; **96**: E1007-1012.
43. Kannel WB, Brand N, Skinner JJ, Dawber TR, McNamara PM. The relation of adiposity to blood pressure and development of hypertension: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1967; **67**: 48-59.
44. Guo S, Chi E, Wisemandle W, Chumlea WMC, Roche AF, Siervogel RM. Serial changes in blood pressure from childhood into young adulthood for females in relation to body mass index and maturational age. *Am J Hum Biol* 1998; **10**: 589-598.
45. Lawlor DA, Benfield L, Logue J, Tilling K, Howe LD, Fraser A *et al.* Association between general and central adiposity in childhood, and change in these, with cardiovascular risk factors in adolescence: prospective cohort study. *BMJ* 2010; **341**: c6224.
46. Chen X, Du H, Zhang J, Chen X, Luo G, Que X *et al.* Adiposity and blood pressure among 55 000 relatively lean rural adults in southwest of China. *J Hum Hypertens* 2015; **29**: 522-529.
47. Shankar RR, Eckert GJ, Saha C, Tu W, Pratt JH. The change in blood pressure during pubertal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**: 163-167.
48. Remsberg KE, Demerath EW, Schubert CM, Chumlea WC, Sun SS, Siervogel RM. Early menarche and the development of cardiovascular disease risk factors in adolescent girls: the Fels longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; **90**: 2718 - 2724.
49. Dubey RK, Oparil S, Imthurn B, Jackson EK. Sex hormones and hypertension. *Cardiovascular Research* 2002; **53**: 688-708.

50. Egger M, Smith GD, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997; **315**: 629-640.
51. Abel N, Contino K, Jain N, Grewal N, Grand E, Hagans I *et al.* Eighth joint National committee (JNC8) guidelines and the outpatient management of hypertension in the African-American population. *N Am J Med Sci* 2015; **7**:438-445.

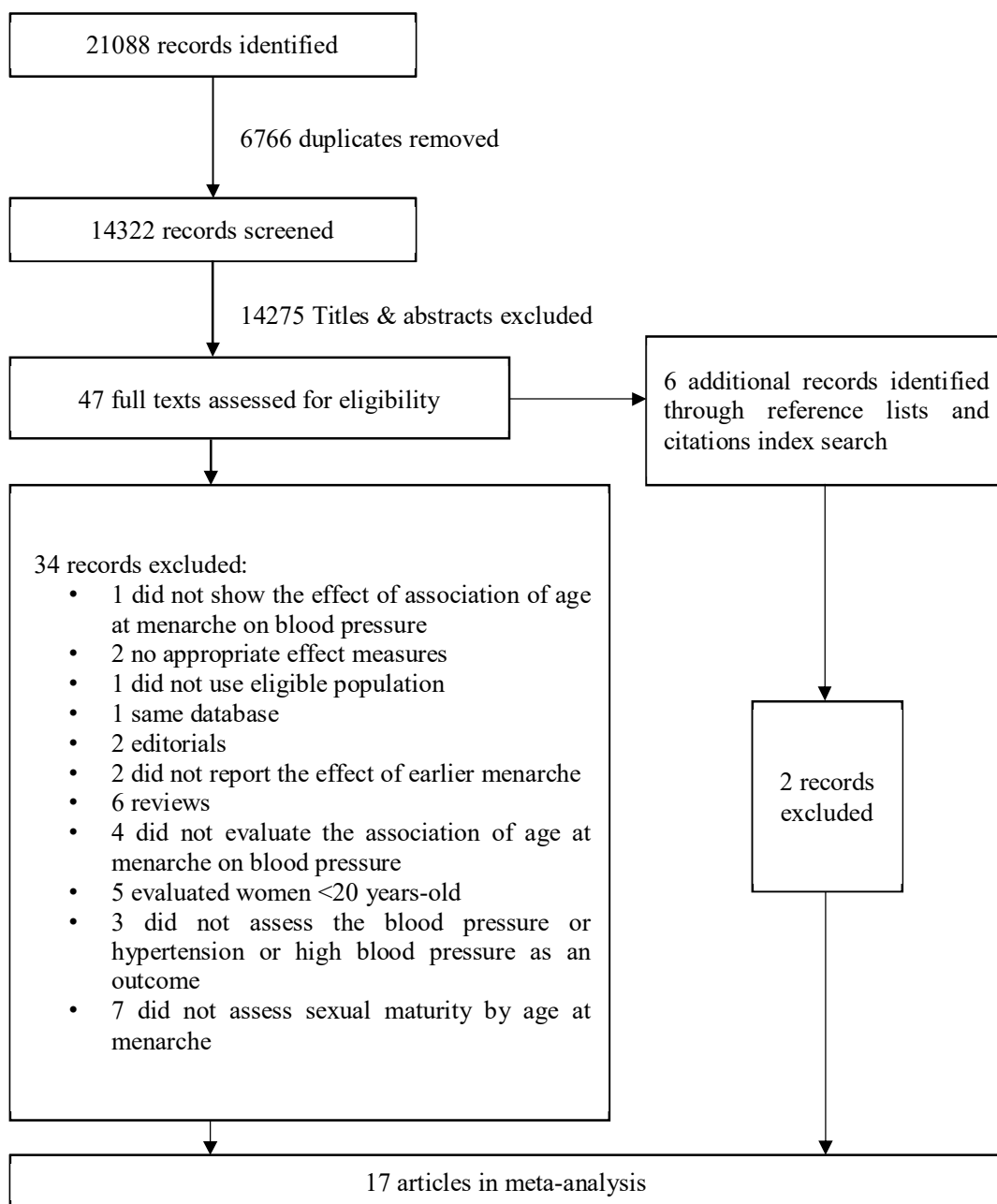


Figure 1 - Age at menarche and blood pressure flow diagram

Table 1 – Summary of studies included in meta-analyses

First author/ Year	Sample	Study design	Origin	Age	Menarche		Adjustment	HTN definition*
					Early	Late		
Cui, 2006	37965	Cohort	Japan	40-79	≤13	≥17	No	History of HTN
Hardy, 2006 ^c	738	Cohort	England	0-53	≤12 ^a	≥13 ^a	Childhood and adult SES, BW, BMI at 7 years, MES at 53 years	BP≥130/85mmHg
					12.25 ^b	14.58 ^b	BMI and height at 7 years	-
Heys, 2007	7108	Cohort	China	50-94	<12.5	≥14.5	Age, EDU, PREG	BP≥130/85mmHg or treatment of previously diagnosed HTN
Kivimäki, 2008	794	Cohort	Finland	09-39	≤11.9	≥14	No	-
Santos, 2008	1207	Cross-sectional	Portugal	40 or more	<12	≥12	Age, MS, EDU, OC, SES, TPA, AC, SS	BP>130/80mmHg
He, 2009	101415	Cohort	USA	30-55	≤12	≥15	No	History of HTN
	100547			24-44			No	History of HTN
Lakshman, 2009	15807	Cohort	England	40-80	08/nov	15-18	Age, EDU, OC, OCU, HRT, parity	Medication use
Mendoza, 2010	1975	Cross-sectional	Spain	45-78	<11	≥11	No	Medication use
Stöckl, 2011	1536	Cross-sectional	Germany	32-81	<12	>15	No	Diagnostic of HTN, medication use or BP>140/90mmHg
Akter, 2012	1423	Cross-sectional	India	29-56	<12	>13	Age, EDU, MS, TP, OCU, PREG	Diagnostic of HTN, medication use or BP≥130/85mmHg
Mueller, 2012	34022	Cohort	Singapore	45-74	≤12	≥17	No	Ever had/being physician report for high BP
Glueck, 2013	268	Cohort	USA	30-46	≤10	≥16	No	BP≥130/85mmHg or medication use prescribed by a physician
Dreyfus, 2015	1791	Cohort	USA	42-59	<12	≥14 ^a	Age, race, PHDM, OCU, SS, PAL, AC, EDU, HTN medications	BP≥130/85mmHg or medication use
						≥12 ^b	-	

Canoy, 2015	1217840	Cohort	England	50-64	≤ 10	≥ 17	No	Ever had/being treated for HTN
Cao, 2015	1625	Cohort	China	54-65	< 12	≥ 12	Age	BP \geq 140/90mmHg
Day, 2015	152959	Cohort	England	40-69	08/nov	13	BW, age, age ²	Ever had/being physician report for HTN
Lim, 2016	4463	Cross-sectional	Korea	28-45	< 12	≥ 16	No	BP \geq 130/85mmHg or medication use

aHypertension/high blood pressure; bSystolic and diastolic blood pressure; cBirth cohort. Abbreviation: AC: alcohol consumption; BP: blood pressure; BW: birth weight; EDU: education level; HRT: hormone replacement therapy use; HTN: hypertension; OC: occupation; OCU: oral contraceptive use; MES at 53 years: menopausal status at 53 years; MS: marital status; PAL: physical active level; PHDM: parental history of diabetes; PREG: number of pregnancies; SS: smoking status; TP: use of tobacco products TPA: total physical active.

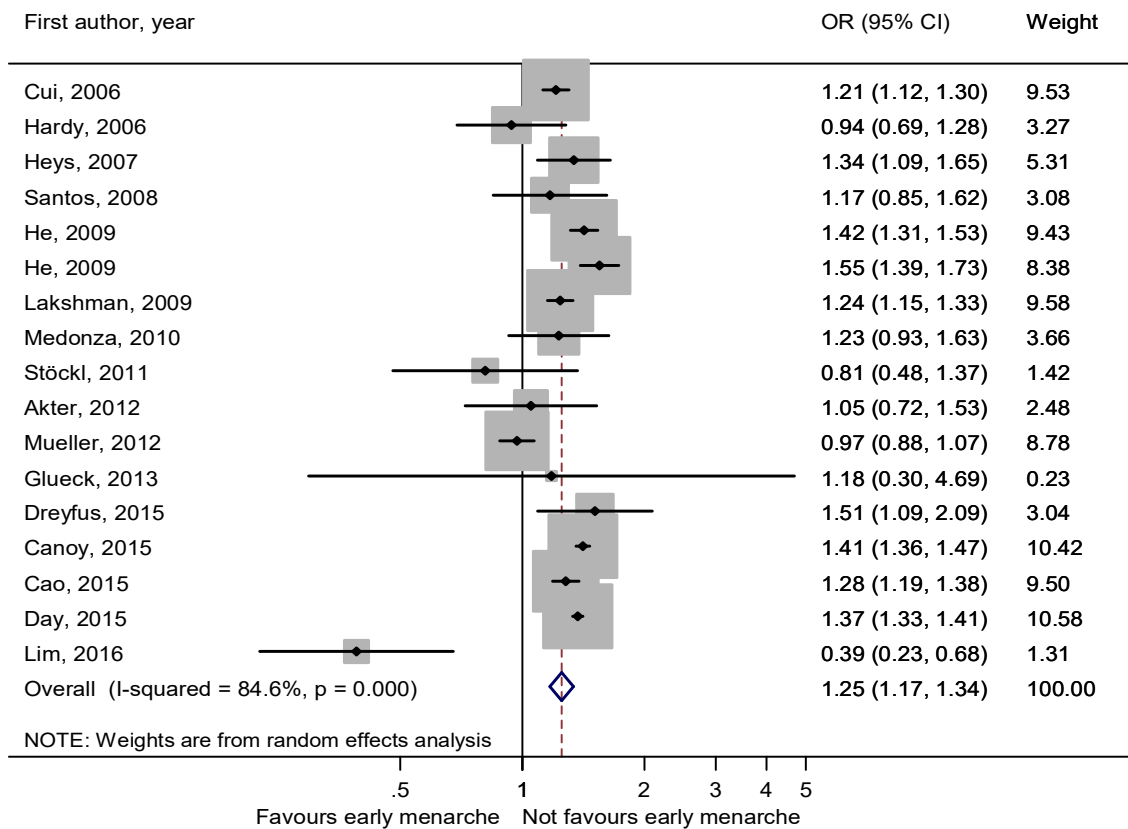


Figura 2 – Random effects meta-analysis of odds ratio in studies that evaluating hypertension and age at menarche categorical.

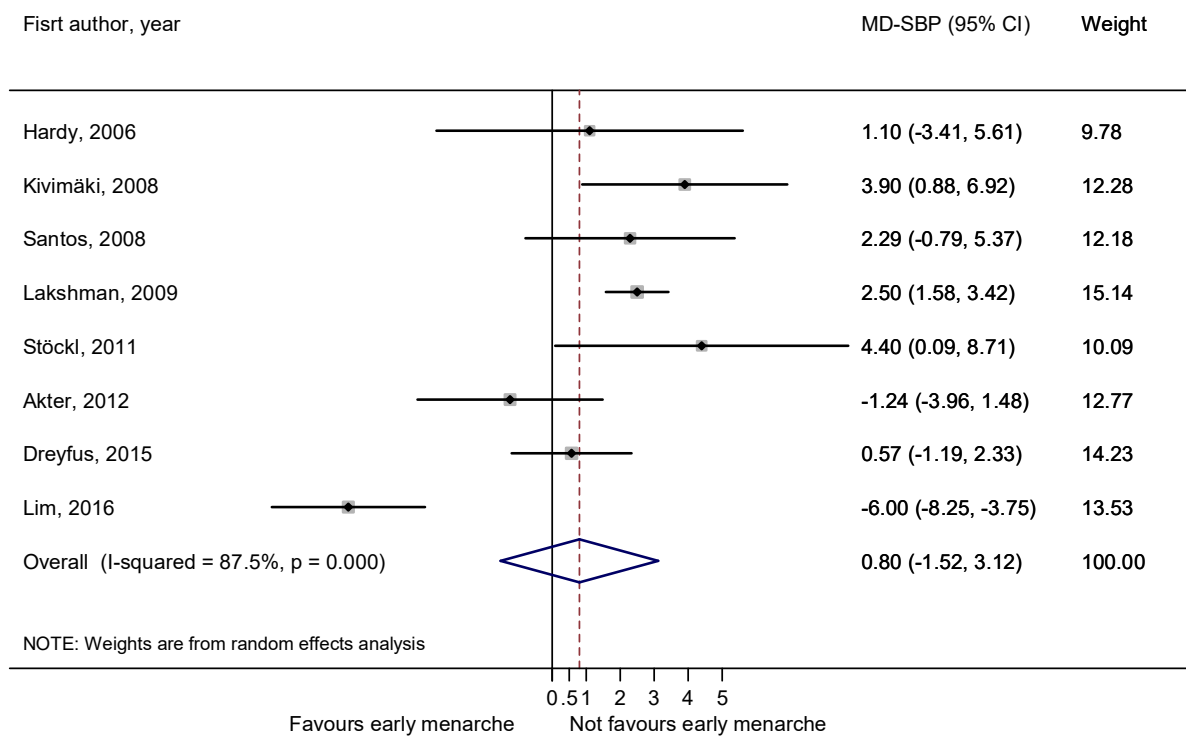


Figure 3 – Random effects meta-analysis of mean difference in studies that evaluating continuous systolic blood pressure and age at menarche categorical.

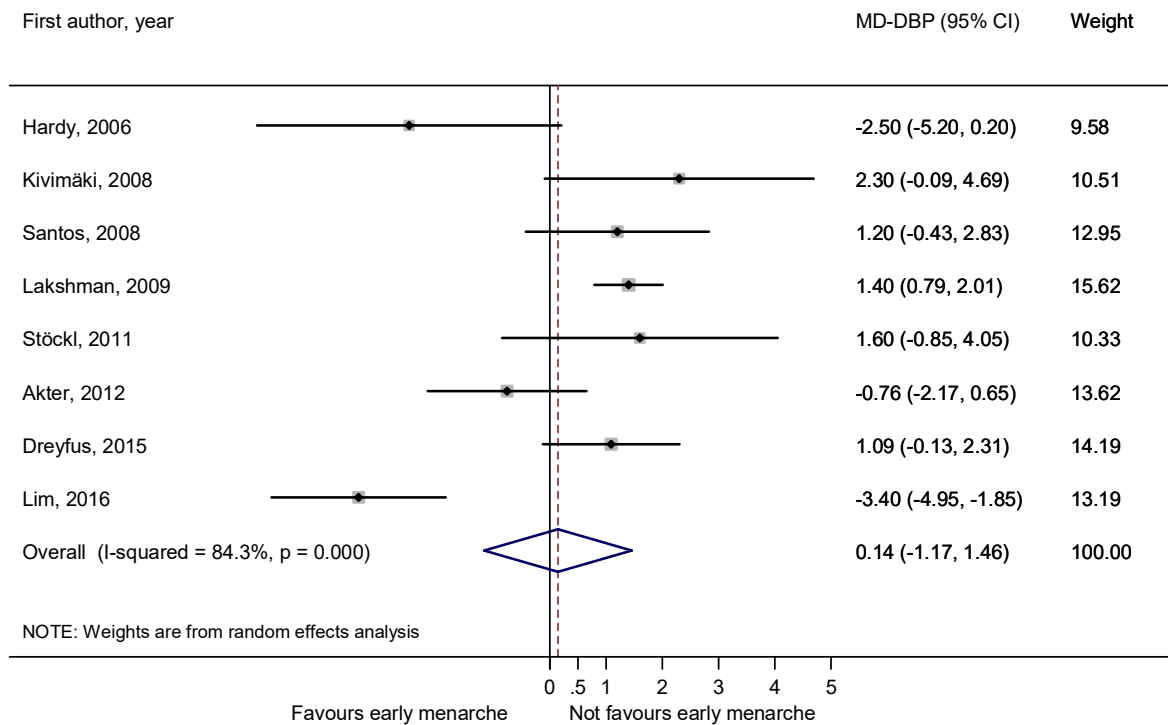


Figure 4 – Random effects meta-analysis of mean difference in studies that evaluating continuous diastolic blood pressure and age at menarche categorical.

Table 2 – Univariate meta-regression and pooled odds ratio of hypertension and mean differences of continuous systolic and diastolic blood pressure comparing women presenting early and late menarche, in subgroups at methodological factors.

Factors ^a	Hypertension			Systolic blood Pressure			Diastolic blood Pressure		
	<i>N</i>	<i>OR</i> (95% <i>CI</i>)	<i>R</i> ² (%)	<i>N</i>	<i>Mean difference</i> (95% <i>CI</i>)	<i>R</i> ² (%)	<i>N</i>	<i>Mean difference</i> (95% <i>CI</i>)	<i>R</i> ² (%)
Sample size									
<1500	4	1.05 (0.87; 1.27)	15.5	4	1.48 (-0.92; 3.88)	0	4	0.12 (-1.65; 1.90)	0
≥ 1500	13	1.27 (1.19; 1.36)		4	0.22 (-3.63; 4.07)		4	0.17 (-1.93; 2.25)	
Study design									
Cohort	12	1.29 (1.21; 1.38)	19.4	4	2.03 (0.70; 3.36)	7.64	4	0.91 (-0.31; 2.13)	0
Cross-sectional	5	0.91 (0.65; 1.28)		4	-0.34 (-4.89; 4.20)		4	-0.43 (-2.64; 1.78)	
Early age at menarche, years									
≤11	13	1.33 (1.25; 1.41)	39.7	6	0.29 (-2.50; 3.07)	0	6	0.18 (-1.28; 1.63)	0
≤13	4	1.11 (0.95; 1.31)		2	3.02 (0.47; 5.57)		2	-0.06 (-4.76; 4.65)	
Menarche at older age category, years									
≥ 12	6	1.27 (1.17; 1.38)	0	2	0.45 (-3.01; 3.91)	0	2	0.18 (-1.74; 2.10)	0
≥ 14	11	1.24 (1.12; 1.38)		6	0.93 (-2.00; 3.86)		6	0.12 (-1.62; 1.85)	
Adjustment for confounders									
Yes	8	1.28 (1.20; 1.37)	0	4	1.37 (-0.03; 2.76)	0	4	0.61 (-0.78; 2.00)	0
No	9	1.20 (1.05; 1.37)		4	-0.21 (-4.54; 4.11)		4	-0.16 (-2.52; 2.20)	

Abbreviation: OR: odds ratio, 95% CI: 95% confidence interval, R² (%): % heterogeneity explained, N: number of studies. Mean difference expressed in mmHg. ^aThe reference category is a second in each factor.

Supplementary

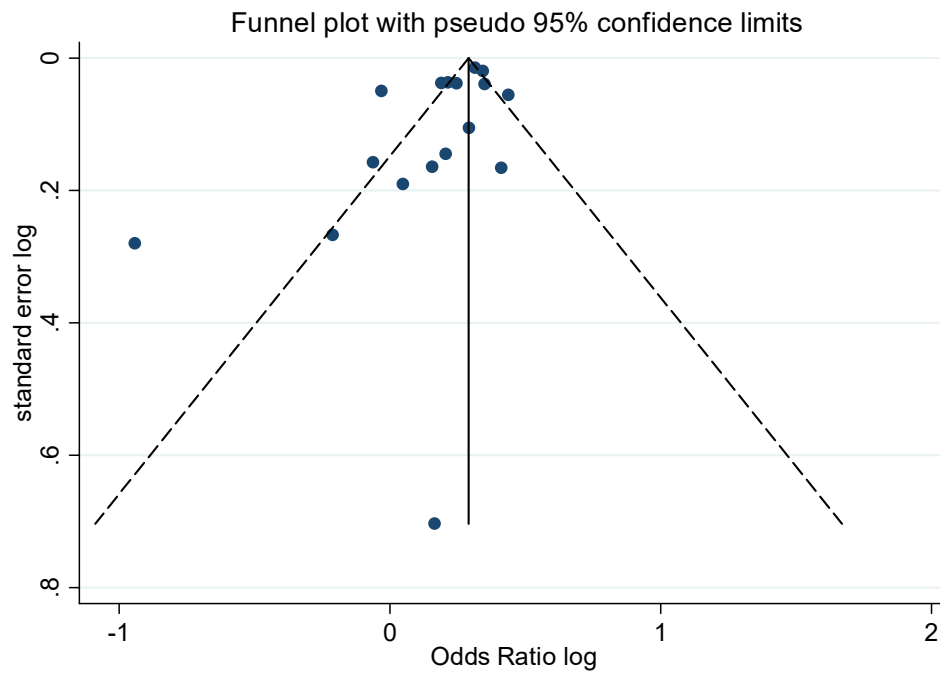


Figure 1 – Funnel plot from studies evaluating hypertension or high blood pressure and age at menarche categorical.

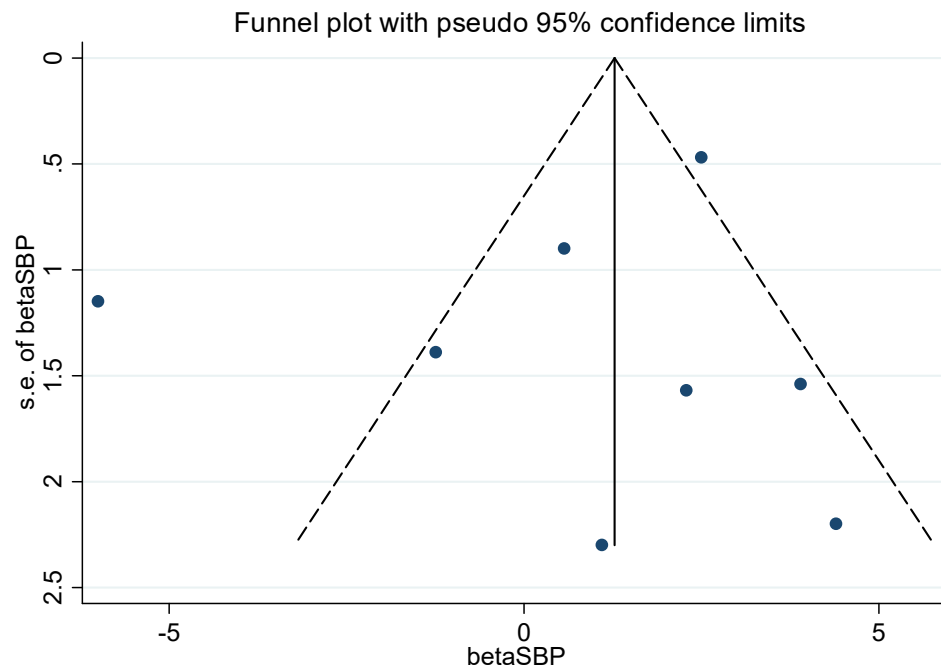


Figure 2 – Funnel plot from studies evaluating continuous systolic blood pressure and age at menarche categorical.

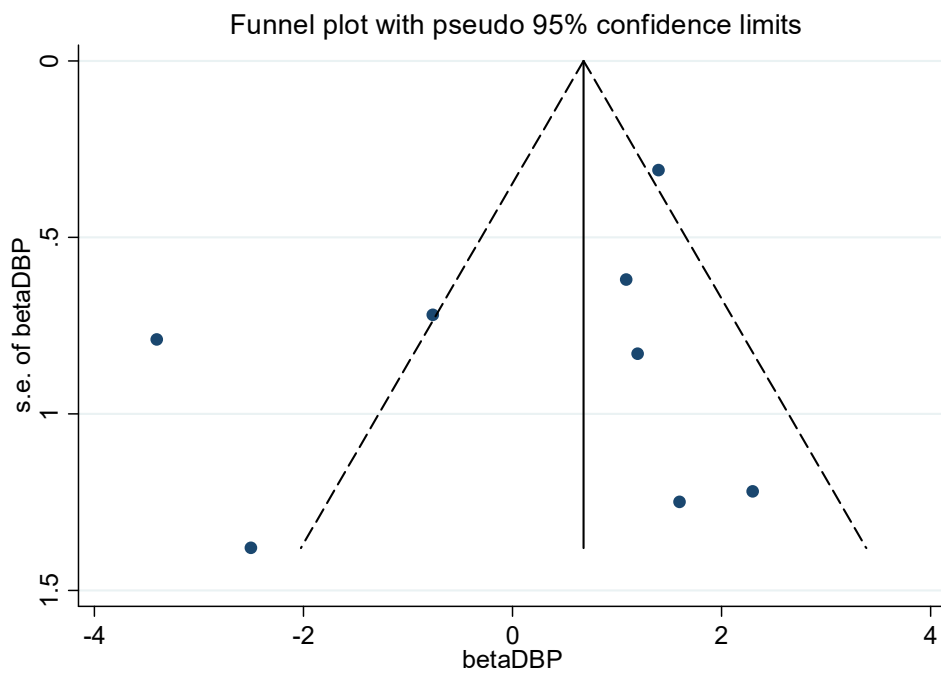


Figure 3 – Funnel plot from studies evaluating continuous diastolic blood pressure and age at menarche categorical.

ARTIGO 3 – Idade da menarca e risco cardiometabólico: composição corporal adulta como mediador.

ORIGINAL – Será submetido à revista *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, fator de impacto: 5.531.

1 **Idade da Menarca e Risco Cardiometabólico:**
2 **composição corporal adulta como mediador**

3
4 Susana Bubach^{1,2}, Bernardo Lessa Horta², Fernando Celso Barros^{2,3}, Helen Gonçalves², Maria Cecília
5 Formoso Assunção².

6
7 ¹Departamento de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo, Rodovia BR 101 Norte
8 Km 60, 29932-540 Espírito Santo, Brasil;

9 ²Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas, Rua Marechal
10 Deodoro 1160, 96020-220 Rio Grande do Sul, Brasil;

11 ³Programa de Pós-graduação em Saúde e Comportamento, Universidade Católica de Pelotas, Rua
12 Gonçalves Chaves 373, 96015-560 Rio Grande do Sul, Brasil.

13
14 ***Título abreviado:*** Idade da menarca e risco cardiometabólico

15 ***Descritores:*** Menarca, Fatores de Risco, Composição Corporal, Estudos de Coorte, Adulto

16 ***Quantidade de palavras:*** 2502

17 ***Número de figuras e tabelas:*** 4

18
19 ***Autor correspondente:***

20 Professora Susana Bubach, Departamento de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo
21 - CEUNES/UFES, Rodovia BR 101 Norte, km 60, Bairro Litorâneo, São Mateus, ES. Cep: 29.932-540.
22 Telefone/Fax: +55-027-33121524. E-mail: sbubach@gmail.com

23
24 Este artigo foi realizado com dados do estudo “Coorte de Nascimentos de Pelotas, 1982”, conduzido
25 pelo Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas, com o apoio
26 da Associação Brasileira de Saúde Coletiva (ABRASCO). De 2004 a 2013, a coorte de nascimentos de
27 1982 foi financiada pelo Wellcome Trust. Fases anteriores do estudo foram financiadas pelo
28 International Development Research Center (IDRC), Organização Mundial de Saúde, Overseas

29 Development Administration, União Européia, Programa de Apoio a Núcleos de Excelência
30 (PRONEX), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Ministério da
31 Saúde.

32

33 **Declaração de divulgação:** Os autores não têm nada a declarar.

34

35

36

37

38

39

40

41

42

43

44

45

46

47

48

49

50

51

52

53

54

55

56

57 Resumo

58 *Contexto:* Evidências sugerem que a menarca precoce aumenta o risco cardiometabólico, devido a
59 associação entre idade da menarca e adiposidade. Porém, a maioria dos estudos não estimou
60 adequadamente o efeito indireto da composição corporal. *Objetivo:* Examinar a associação entre idade
61 da menarca e fatores de risco cardiometabólicos, mensurando o efeito indireto da composição corporal
62 na idade adulta. *Desenho:* Coorte de nascimentos. *Local:* Pelotas, uma cidade no sul do Brasil. *Sujeitos:*
63 Todos os nascidos vivos nos hospitais da cidade, em 1982, foram identificados e acompanhados. Aos
64 30 anos, 1914 mulheres foram avaliadas e 1680 com informações sobre a idade da menarca e fatores de
65 risco cardiometabólicos foram incluídas no presente estudo. *Principais desfechos avaliados:* Pressão
66 arterial, velocidade da onda de pulso e espessura da camada íntima-média da carótida avaliadas por
67 ultrassom; dosagens de colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos e glicemia realizadas por método
68 enzimático; proteína C reativa pela turbidimetria e hemoglobina glicosilada por cromatografia líquida.
69 *Resultados:* A prevalência de idade da menarca <12 anos foi 24,5%. Esta se associou a maiores médias
70 de pressão diastólica [β : 1,71; Intervalo de Confiança (IC) 95%:0,36-3,07; $p=0.01$], velocidade da onda
71 de pulso [β :0,39; IC95%:0,14-0,64; $p=0.002$], colesterol total [β :8,20; IC95%:2,89-13,52; $p=0.002$],
72 LDL [β :6,57; IC95%:2,27-10,88; $p=0.002$], triglicerídeos [β :1,13; IC95%:1,05-1,22; $p=0.001$]. Para a
73 maioria das associações encontradas, a composição corporal aos 30 anos capturou entre 42,3 a 80,2%
74 do efeito da menarca precoce. *Conclusão:* Maior parte do efeito da idade da menarca <12 anos sobre os
75 fatores de risco cardiometabólicos é mediado pela composição corporal na idade adulta.

76

77

78

79

80

81

82

83

84

85 **Introdução**

86 As doenças cardiometabólicas estão entre as principais causas de morte no mundo, independentemente
87 do nível socioeconômico (1) e se estima que os óbitos por doenças cardiovasculares aumentem de 17,5
88 milhões, em 2012, para 22,2 milhões, em 2030 (2). No que diz respeito aos fatores associados ao
89 desenvolvimento de doenças cardiovasculares, entre os fatores modificáveis se observa a obesidade,
90 tabagismo, inatividade física, consumo excessivo de sal e gordura, uso abusivo de álcool, ingestão
91 insatisfatória de frutas e verduras, estresse psicológico, baixo nível socioeconômico e inadequado acesso
92 aos serviços de saúde (2).

93 Evidências sugerem que nas mulheres, a menarca precoce também estaria associada a maior risco de
94 eventos cardiometabólicos (3-9). O maior acúmulo de gordura em mulheres que apresentam menarca
95 precoce (10) seria um possível mecanismo para explicar esta associação. Meninas com menarca precoce
96 (<12 anos) apresentam maior risco de obesidade (11), e essa associação se manteria até a idade adulta,
97 ocasionando alterações cardiometabólicas (12). Bleil e colaboradores (13) observaram em mulheres com
98 idade entre 25 e 45 anos, que a associação entre fatores de risco cardiometabólicos [colesterol total,
99 HDL colesterol, LDL colesterol, triglicerídeos, glicose em jejum, insulina e hipertensão] e menarca em
100 idades precoces desaparecia, após ajuste para composição corporal e circunferência da cintura na idade
101 adulta. Por outro lado, outros estudos falharam em identificar a composição corporal como um mediador
102 (14-16).

103 A heterogeneidade entre os resultados dos estudos que avaliaram a composição corporal como um
104 mediador na relação entre idade da menarca e fatores de risco cardiometabólicos, pode ser devido a
105 utilização de técnicas menos precisas para mensuração da composição corporal (13,15-17), como
106 também o uso de métodos estatísticos na análise, que não estimaram o efeito indireto da composição
107 corporal, nem ajustaram a análise para confundidores da associação entre mediador e desfecho, nem
108 para a interação entre a exposição e mediador (18). Portanto, seria importante que novos estudos sejam
109 desenvolvidos, utilizando métodos mais precisos para medir a composição corporal e que, também,
110 estimem o efeito indireto da idade da menarca através da composição corporal, contribuindo para
111 entender melhor os principais caminhos através dos quais a menarca precoce afeta o desenvolvimento
112 de fatores de risco e/ou doenças cardiometabólicas.

113 O presente estudo teve por objetivo examinar a associação entre idade da menarca e fatores de risco
114 cardiometabólicos [pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, espessura da camada íntima-
115 média da carótida, velocidade da onda de pulso, colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos, glicose,
116 hemoglobina glicosilada, proteína C reativa], bem como, mensurar o efeito indireto da composição
117 corporal, aos 30 anos, em indivíduos que tem sido prospectivamente acompanhados desde o nascimento
118 em uma cidade do sul do Brasil.

119

120 **Materiais e Métodos**

121 Em 1982, as maternidades da cidade de Pelotas, Rio Grande do Sul, Brasil, foram visitadas diariamente
122 e todos os nascimentos identificados. Os nascidos vivos (5914), cuja família residia na zona urbana da
123 cidade, foram examinados e suas mães entrevistadas, logo após o nascimento. Esses indivíduos têm sido
124 acompanhados em vários momentos (19).

125 Entre junho de 2012 e fevereiro de 2013, tentou-se acompanhar todos os participantes da coorte, que
126 foram convidados a comparecer à clínica de pesquisa do Centro de Pesquisas Epidemiológicas, da
127 Universidade Federal de Pelotas (UFPEL), na qual eram entrevistados, examinados e uma amostra de
128 sangue coletada.

129 A informação sobre a idade da menarca, variável de exposição, foi coletada na visita aos 23 anos, que
130 avaliou a idade em anos completos em que ocorreu o primeiro ciclo menstrual.

131 Mulheres grávidas ou no período de três meses pós-parto foram excluídas dos exames físicos e de
132 sangue, exceto para a velocidade da onda de pulso, no qual somente as gestantes foram excluídas.

133 *Desfechos cardiometabólicos*

134 A pressão arterial foi avaliada com equipamento automático com manguito de braço, modelo HEM-
135 705CPINT, da marca *Omron*, para os indivíduos obesos foi utilizado um manguito específico. O
136 participante não deveria ter se alimentado ou praticado exercícios físicos, nos últimos 30 minutos. A
137 medida foi realizada duas vezes (intervalo mínimo de 2 minutos), com o indivíduo sentado, pernas
138 descruzadas, braço esquerdo apoiado em superfície rígida na altura do coração e em repouso por 5
139 minutos. Nas análises, utilizou-se a média das duas medidas da pressão arterial sistólica e da diastólica.

140 A velocidade da onda de pulso foi avaliada por ultrassom portátil, marca *Sphygmocor*[®] *system* (AtCor
141 Medical, Versão 9.0, Sydney, Austrália), após repouso de 5 minutos e com o indivíduo deitado em
142 posição supina. A velocidade da onda de pulso foi estimada dividindo a distância entre os dois locais de
143 medição (carótida e femoral) pelo tempo de trânsito entre o pulso femoral e da carótida e expressa em
144 metros por segundos (m/s).

145 A espessura da camada íntima-média da carótida direita e esquerda foi avaliada com ultrassom *Toshiba*
146 modelo *Xario*, com a pessoa deitada, em posição supina e cabeça lateralizada. Os resultados das medidas
147 foram obtidos por avaliação automática pelo software Carotid Analyzer for Research, Medical Imaging
148 Application (MIA- LLC). Nas análises, utilizou-se a média aritmética das medidas, expressa em
149 micrômetros (μm), segundo o Consenso de Mannheim (20).

150 As dosagens de colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos e glicemia foram realizadas em equipamento
151 BS-380, Mindray, por método enzimático colorimétrico automatizado, enquanto que a proteína C reativa
152 foi mensurada pela técnica de turbidimetria automatizada. O percentual de hemoglobina glicosilada foi
153 estimado por cromatografia líquida de alta performance, associado a cromatografia de troca iônica, em
154 equipamento da marca Bio-Rad.

155 *Medidas da composição corporal*

156 O peso foi avaliado usando balança com capacidade de 150 kg acoplada ao equipamento *Bod Pod* e a
157 altura por estadiômetro portátil com precisão de 0,1 cm. O IMC foi calculado a partir da informação da
158 altura em metros e o peso em quilogramas. A presença de sobrepeso foi definida pelo $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$.

159 A circunferência da cintura foi mensurada com o indivíduo em pé, braços relaxados ao lado do corpo e
160 pés juntos, por duas vezes. Quando essas medidas apresentavam discrepância superior a 1 cm, uma
161 terceira era realizada, e a média das medidas foi utilizada nas análises.

162 A massa gorda e a massa livre de gordura foram avaliadas utilizando o DXA (Dual-energy X-ray
163 absorptiometry), modelo *Lunar Prodigy*, marca *GE Healthcare*[®]. Mulheres grávidas ou com suspeita de
164 gravidez não realizaram o exame. Os índices de massa gorda e de massa livre de gordura foram obtidos
165 dividindo a massa gorda e a livre de gordura pela altura em metros ao quadrado.

166 A medida da espessura da camada de gordura visceral abdominal (cm) foi realizada com o indivíduo
167 deitado em posição supina, com ultrassom modelo *Xario*, marca *Toshiba*.

168 *Confundidores*

169 A renda familiar em salários mínimos, índice de bens (estimado por análise fatorial com base na posse
170 de bens de consumo, sendo que quanto maior o índice melhor a condição socioeconômica), escolaridade
171 materna (anos) e o peso ao nascer em gramas (com balanças que eram calibradas semanalmente pela
172 equipe de pesquisa), foram mensurados logo após o nascimento. A duração da amamentação, referida
173 pela mãe na visita aos dois anos, foi avaliada a idade, em meses, na qual o aleitamento foi completamente
174 interrompido. A ancestralidade genômica foi estimada, no acompanhamento aos 23 anos, com base em
175 aproximadamente 370 mil polimorfismos de nucleotídeo único (SNP), disponíveis na amostra da coorte
176 de Pelotas e no *HapMap* e o *Human Genome Diversity Project*, e o programa ADMIXTURE estimou a
177 proporção de ancestralidade europeia, afro-americana e nativo-americana. Utilizou-se apenas a
178 ancestralidade africana para ajuste, pois a nativo-americana teve baixa frequência e a europeia e africana
179 estavam altamente correlacionadas (Coeficiente de correlação de Pearson: -0,97).

180 *Análises*

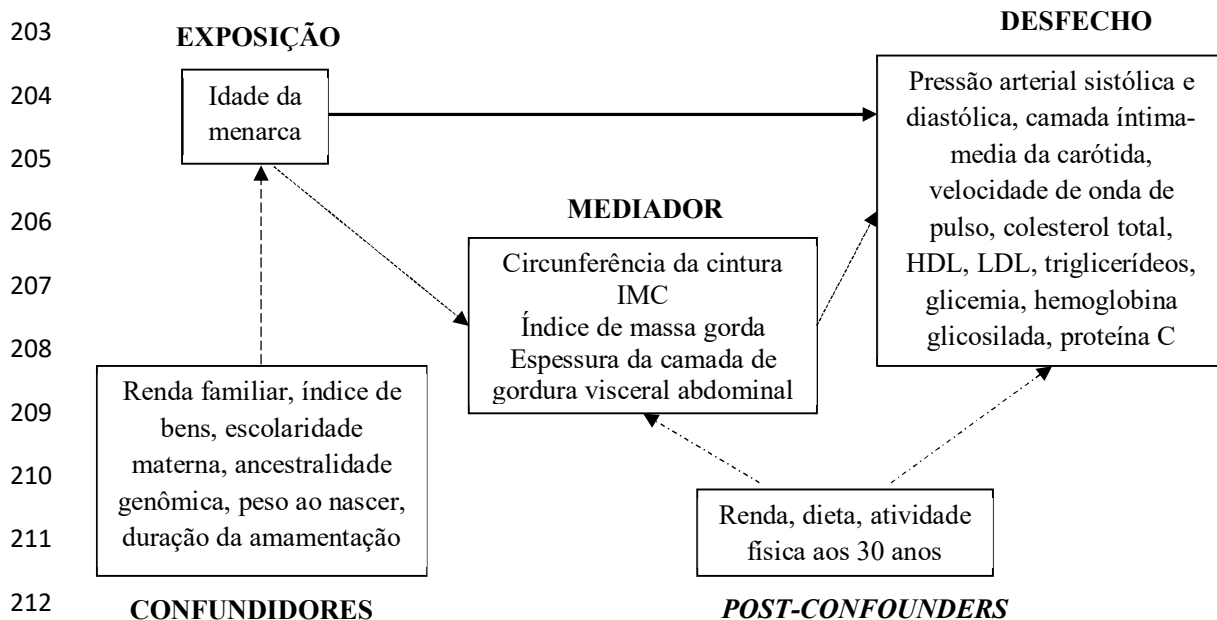
181 A análise de dados foi realizada com o programa Stata 12.1. A proteína C reativa e os triglicerídeos, por
182 terem distribuição assimétrica, foram transformados em logaritmo. Na comparação entre as médias,
183 utilizou-se ANOVA e regressão linear múltipla, considerando as variáveis de confusão. Na análise da
184 proteína C reativa foram excluídas as medidas > 10 mg/dl (indica inflamação aguda), mulheres grávidas,
185 em período ≤ 3 meses de pós-parto e em uso de contraceptivo oral, por frequentemente apresentarem
186 resultados elevados (21,22). A comparação de proporções entre as categorias de idade da menarca foi
187 realizada utilizando o teste qui-quadrado e a razão de prevalência foi estimada usando a regressão de
188 Poisson com ajuste robusto da variância.

189 A análise de mediação utilizou a *G-computation* (bootstrap replications: 10.000) para estimar o efeito
190 direto da idade da menarca e o indireto, para circunferência da cintura, IMC, índice de massa gorda e
191 espessura da camada de gordura visceral abdominal. Nesta análise se considerou como post-confounders
192 (fatores de confusão da associação entre mediador e desfecho): renda familiar, atividade física no lazer
193 e no deslocamento (≥ 150 minutos/semana: ativa; < 150 : não ativa) e percentual de gorduras saturadas na
194 dieta (as gorduras saturadas foram obtidas por regressão linear simples a partir dos fatores dietéticos na
195 dieta ajustados pelo valor calórico total), no acompanhamento aos 30 anos. Enquanto que foram

196 consideradas como base-confounders: renda familiar, índice de bens, escolaridade materna,
 197 ancestralidade genômica, peso ao nascer em gramas e duração da amamentação. Esta análise também
 198 ajustou as estimativas para a interação entre exposição e mediador. O esquema dessa análise é
 199 apresentado na Figura 1.

200 O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFPEL (processo nº: 16/12) e todos os
 201 participantes ou responsáveis legais assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

202



213

214 **Figura 1** – Gráfico acíclico dirigido (DAG) representando a influência do mediador e variáveis de
 215 confusão na relação entre menarca e fatores de risco cardiometabólicos

216

217 **Resultados**

218 Em 2012-13, 3701 participantes da coorte foram entrevistados (média de idade: 30,2 anos), que somados
 219 aos 325 óbitos identificados entre os participantes da coorte, totalizou uma taxa de acompanhamento de
 220 68,1%, sendo esta maior entre as mulheres, 71,1%. Das 1914 mulheres entrevistadas em 2012-13,
 221 informação sobre a idade da menarca e fatores de risco cardiometabólicos estava disponível para 1680
 222 mulheres.

223 A Tabela 1 apresenta as características das participantes incluídas na presente análise. Cerca de 70% das
224 participantes nasceram em famílias com renda mensal inferior a 3 salários mínimos e um terço das mães
225 tinham 4 ou menos anos de escolaridade. A prevalência de baixo peso ao nascer foi de 7,8%. A
226 proporção que relatou a ocorrência da menarca com idade ≤ 11 anos foi de 24,5%.

227 A pressão arterial diastólica, a espessura da camada íntima-média das carótidas, a velocidade da onda
228 de pulso, o colesterol total, o LDL colesterol, os triglicerídeos, a circunferência da cintura, o índice de
229 massa corporal, o índice de massa livre de gordura, o índice de massa gorda e a espessura da camada de
230 gordura visceral abdominal apresentaram maiores médias naquelas com menarca com 11 anos ou menos
231 (Tabela 2). Com exceção da espessura da camada íntima-média das carótidas, as demais associações
232 continuaram a ser observadas mesmo após ajuste para fatores de confusão (Tabela 3).

233 A Tabela 4 mostra os resultados da análise de mediação. A circunferência da cintura capturou menos de
234 50% da associação da idade da menarca com os fatores de risco cardiovasculares. O IMC capturou entre
235 23,3 e 76,8%. A espessura da camada de gordura visceral abdominal capturou menor parcela da
236 associação entre idade da menarca e fatores de risco cardiometabólicos. Em relação aos outros
237 mediadores, o índice de massa gorda capturou a maior parte da associação entre a idade da menarca e
238 os triglicerídeos, a pressão arterial diastólica e o LDL colesterol, capturando entre 60,0 a 98,9% da
239 associação.

240

241 **Discussão**

242 Em mulheres adultas jovens, a menarca com menos de 12 anos de idade esteve associada a maiores
243 médias de fatores de risco cardiometabólicos. Para a maioria das associações encontradas, a composição
244 corporal (IMC e índice de massa gorda) aos 30 anos capturou parcela importante da associação, apesar
245 de que em algumas análises o intervalo de confiança do efeito indireto tenha incluído a unidade.
246 Consequentemente, nossas análises indicam que a composição corporal na idade adulta é o principal
247 mecanismo através do qual a menarca precoce está associada ao maior risco cardiovascular.

248 Apesar das taxas de acompanhamento aos 30 anos serem discretamente maiores nos indivíduos nas
249 categorias intermediárias de renda, essas diferenças foram pequenas, no máximo 10 pontos percentuais

250 (19). Portanto, é pouco provável que as associações observadas tenham sido decorrentes de viés de
251 seleção.

252 No que diz respeito a análise de mediação, ao contrário de outros estudos, estimamos o efeito indireto
253 da composição corporal, o que permitiu avaliar o percentual do efeito da menarca precoce que passava
254 pelas medidas de composição corporal (circunferência da cintura, IMC, índice de massa gorda e camada
255 de gordura visceral abdominal). Além disso, esta análise controlou para fatores de confusão na
256 associação mediador–desfecho e para interação entre exposição e mediador (23-25). Outro aspecto
257 positivo deste estudo é o uso de método mais preciso do que o IMC para avaliar composição corporal
258 (26), uma vez que o IMC não separa a massa magra da massa gorda (27).

259 Uma limitação se relaciona ao tempo de recordatório da idade da menarca. Se considerarmos o intervalo
260 entre a ocorrência da idade da menarca (média de 12,4 anos) e a idade em que essa informação foi
261 coletada (aos 23 anos), o tempo de recordatório seria, em média, de 10,6 anos. Esse tempo poderia ter
262 causado falhas no relato das mulheres, introduzindo um erro de classificação não diferencial. Por outro
263 lado, se considerarmos que este tipo de viés não diferencial tende a subestimar a magnitude da
264 associação, poderíamos deduzir que as associações observadas não são resultado de erro no recordatório
265 da idade da menarca.

266 Outros estudos, realizados em variados contextos socioeconômicos, encontraram resultados semelhantes
267 ao do nosso estudo, em que a menarca precoce está associada a fatores de risco cardiometabólicos, tais
268 como, obesidade (4), IMC (5,28,29), circunferência da cintura (4,5,29,30), adiposidade subcutânea e
269 visceral total (5), pressão arterial diastólica, triglicérides (30).

270 Por outro lado, não encontramos associação da idade da menarca com outros fatores de risco
271 cardiometabólicos, tais como, hemoglobina glicosilada, glicemia, proteína C reativa e espessura da
272 camada íntima-média da carótida, ao contrário de outros estudos (6,7,16,31). Possivelmente isto tenha
273 ocorrido em nosso estudo, devido as mulheres estudadas serem jovens (último acompanhamento aos 30
274 anos), diferente dos outros estudos que avaliaram mulheres em idades mais avançadas.

275 A análise de mediação realizada neste estudo, mostrou que o efeito da idade da menarca sobre alguns
276 fatores de risco cardiometabólicos é resultado, em grande parte, da composição corporal. Isso procede
277 quando se observa, por exemplo, que a associação que envolvia desfechos que expressam a dosagem de

278 gordura sérica, como LDL colesterol e triglicerídeos, foram mediados em mais de 60% pelo índice de
279 massa gorda. Também, esse mesmo índice capturou a maior parte da associação com a idade da menarca
280 e a pressão arterial diastólica e a velocidade da onda de pulso. Essas mediações reforçam que é o excesso
281 de adiposidade nas mulheres com menarca precoce (32), nas quais o acúmulo ocorre desde a maturação
282 sexual (34), que levaria ao desenvolvimento de fatores de risco e doenças cardiometabólicas (33), do
283 que a idade da menarca em si. Deste modo, a idade da menarca é um proxy de adiposidade.

284 Neste sentido, em outro artigo (35), observamos que a composição corporal na infância tardia estava
285 relacionada a associação entre a idade da menarca e a composição corporal em mulheres adultas, como
286 por exemplo, a diferença no índice de massa gorda nas com menarca <12 anos, em relação as com
287 menarca com 14 anos ou mais, reduziu de 2,2 kg/m² (IC 95%: 1,7; 2,6) para 0,26 (IC 95%: -0,008; 0,60),
288 após ajuste para IMC em escore z aos 11 anos. Reforçando que a idade da menarca é resultado da
289 adiposidade pré-puberal.

290 Neste estudo, não possuíamos informação sobre a composição corporal pré-puberal, o que poderia
291 superestimar as associações observadas. Por outro lado, a composição corporal adulta, utilizada na
292 análise de mediação, está correlacionada a composição em fases anteriores da vida, reduzindo assim, a
293 possibilidade de que as associações encontradas sejam resultado do acaso.

294 Dentre os fatores da composição corporal, o índice de massa gorda foi o que capturou maior parcela da
295 associação entre idade da menarca e fatores de risco cardiometabólicos, evidenciando a importância da
296 obtenção de medidas mais precisas da composição corporal. As medidas mais frequentemente utilizadas,
297 como o IMC (r: 0,88; p-valor <0,0001) e a circunferência da cintura (r: 0,96; p-valor <0,0001)
298 apresentaram alta correlação com o índice de massa gorda e se mostraram importantes fatores para
299 avaliar o risco cardiometabólico, mas menos precisas na obtenção do efeito indireto.

300 No contexto da saúde pública, este estudo sugere a adoção da idade da menarca < 12 anos como um
301 proxy do excesso de gordura corporal na prática clínica e evidencia a importância da prevenção do
302 sobrepeso/obesidade ao longo do ciclo vital, e desta maneira, intervir nos fatores de risco
303 cardiometabólicos entre mulheres adultas jovens.

304

305

306 **Agradecimentos**

307 Agradecemos a contribuição dos participantes da Coorte de 1982 de Pelotas, outros pesquisadores e
308 equipe de apoio.

309

310

311

312

313

314

315

316

317

318

319

320

321

322

323

324

325

326

327

328

329

330

331 **Referências**

- 332 1. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to
333 2030. *PLoS Med* 2006; 3:2011-2025.
- 334 2. World Health Organization. Global status report: on noncommunicable disease 2014. Geneva:
335 World Health Organization; 2014.
- 336 3. Raitakari OT, Juonala M, Kähönen M, Taittonen L, Laitinen T, Mäki-Torkko N, Jarvisalo MJ,
337 Uhari M, Jokinen E, Rönnemaa T, Akerblom HK, Viikari JS. Cardiovascular risk factors in
338 childhood and carotid artery intima-media thickness in adulthood: the cardiovascular young
339 Finns study. *JAMA* 2003; 290:2277-2283.
- 340 4. Lakshman R, Forouhi NG, Sharp SJ, Luben R, Bingham SA, Khaw KT, Wareham NJ, Ong
341 KK. Early age at menarche associated with cardiovascular disease and mortality. *J Clin*
342 *Endocrinol Metab* 2009; 94:4953-4960.
- 343 5. Trikudanathan S, Pedley A, Massaro JM, Hoffmann U, Seely EW, Murabito JM, Fox CS.
344 Association of female reproductive factors with body composition: the Framingham heart
345 study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98:236-244.
- 346 6. Mueller NT, Duncan BB, Barreto SM, Chor D, Bessel M, Aquino EML, Pereira MA, Schmidt
347 MI. Earlier age at menarche is associated with higher diabetes risk and cardiometabolic
348 disease risk factors in Brazilian adults: Brazilian longitudinal study of adult health (ELSA-
349 Brasil). *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13:1-8.
- 350 7. Bhuiyan AR, Srinivasan SR, Chen W, Fernandez C, Xu JH, Berenson GS. Timing of
351 menarche related to carotid artery intima-media thickness in black and white young adult
352 women: the Bogalusa Heart Study. *Ann Epidemiol* 2015; 25:414-419.
- 353 8. Zheng Y, Zhang G, Chen Z, Zeng Q. Association between age at menarche and cardiovascular
354 disease risk factors in China: a large population-based investigation. *Cardiorenal Med* 2016;
355 6:307-316.
- 356 9. Won JC, Hong JW, Noh JH, Kim DJ. Association between age at menarche and risk factors
357 for cardiovascular diseases in Korean women: the 2010 to 2013 Korea national health and
358 nutrition examination survey. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95:e3580.

- 359 10. Harris MA, Prior JC, Koehoorn M. Age at menarche in the Canadian population:
360 secular trends and relationship to adulthood BMI. *J Adolesc Health* 2008; 43:548-554.
- 361 11. Adair LS, Gordon-Larsen P. Maturation Timing and Overweight Prevalence in US
362 Adolescent Girls. *Am J Public Health* 2001; 91:642-644.
- 363 12. Joshi SM, Katre PA, Kumaran K, Joglekar C, Osmond C, Bhat DS, Lubree H, Pandit A,
364 Yajnik CS, Fall CHD. Tracking of cardiovascular risk factors from childhood to young
365 adulthood: the Pune children's study. *Int J Cardiol* 2014; 175:176-178.
- 366 13. Bleil EM, Adler NE, Appelhans BM, Gregorich SE, Sternfeld B, Cedars MI. Childhood
367 adversity and pubertal timing: understanding the origins of adulthood cardiovascular risk. *Biol*
368 *Psychol* 2013; 93:213-219.
- 369 14. Remsberg KE, Demerath EW, Schubert CM, Chumlea WC, Sun SS, Siervogel RM. Early
370 menarche and the development of cardiovascular disease risk factors in adolescent girls: the
371 Fels longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2718 –2724.
- 372 15. Feng Y, Hong X, Wilker E, Li Z, Zhang W, Jin D, Liu X, Zang T, Xu X, Xu X. Effects of age
373 at menarche, reproductive years, and menopause on metabolic risk factors for cardiovascular
374 diseases. *Atherosclerosis* 2008; 196:590-597.
- 375 16. Dreyfus J, Jacobs DR, Mueller N, Schreiner PJ, Moran A, Carnethon MR, Demerath EW. Age
376 at menarche and cardiometabolic risk in adulthood: the Coronary Artery Risk development in
377 young adults study. *J Pediatr* 2015; 167:344-352.
- 378 17. Pierce MB, Kuh D, Hardy R. Role of lifetime body mass index in the association between age
379 at puberty and adult lipids. *Ann Epidemiol* 2010; 20:676-682.
- 380 18. Richiardi L, Belloc R, Zugna D. Mediation analysis in epidemiology: methods, interpretation
381 and bias. *Int J Epidemiol* 2013; 9:1-9.
- 382 19. Horta BL, Gigante DP, Gonçalves H, Motta JVS, Mola CL, Oliveira IO, Barros FC, Victora
383 CG. Cohort profile update: the 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol* 2015;
384 44:441-441e.
- 385 20. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, Csiba L,
386 Desvarieux M, Ebrahim S, Hernandez RH, Jaff M, Kownator S, Naqvi T, Prati P, Rundek M,

- 387 Sitzer M, Schminke U, Tardif JC, Taylor A, Vicaut E, Woo KS. Mannheim Carotid Intima-
388 Media Thickness and Plaque Consensus (2004–2006–2011). *Cerebrovasc Dis* 2012; 34:290-
389 296.
- 390 21. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, III, Criqui M, Fadl YY,
391 Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F.
392 Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health
393 practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and
394 Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107:499-511.
- 395 22. Williams MJ, Williams SM, Milne BJ, Hancox RJ, Poulton R. Association between C-reactive
396 protein, metabolic cardiovascular risk factors, obesity and oral contraceptive use in young
397 adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28:998-1003.
- 398 23. Daniel RM, Stavola BL, Cousens SN. Gformula: estimating causal effects in the presence of
399 time-varying confounding or mediation using the g-computation formula. *Stata J* 2011;
400 11:479-517.
- 401 24. Lepage B, Dedieu D, Savy N, Tang T. Estimating controlled direct effects in the presence of
402 intermediate confounding of the mediator–outcome relationship: comparison of five different
403 methods. *Stat Methods Med Res* 2012; 25:553-570.
- 404 25. Daniel RM, Cousens SN, Stavola BL, Kenward MG, Sterne JAC. Methods for dealing with
405 time-dependent confounding. *Stat Med* 2013, 32:1584-1618.
- 406 26. Duren DL, Sherwood RJ, Czerwinski SA, Lee M, Choh AC, Siervogel RM, Chumlea WC.
407 Body Composition Methods: Comparisons and Interpretation. *J Diabetes Sci Technol (Online)*
408 2008; 2:1139-1146.
- 409 27. World Health Organization. Physical status: the use and interpretation of
410 anthropometry. Geneva: World Health Organization; 1995.
- 411 28. Chen L, Zhang C, Yeunget E, Ye A, Mumford SL, Wactawski-Wende J, Schisterman EF. Age
412 at menarche and metabolic markers for type 2 diabetes in premenopausal women: the Biocycle
413 study. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:E1007-1012.

- 414 29. Lim SW, Ahn JH, Lee JA, Kim DH, Seo J, Lim JS. Early menarche is associated with
415 metabolic syndrome and insulin resistance in premenopausal Korean women, *Eur J Pediatr*
416 2016; 175:97–104.
- 417 30. Heys M, Schooling M, Jiang C, Cowling BJ, Lao X, Zhang W, Cheng KK, Adab P, Thomas
418 GN, Lam TH, Leung GM. Age of menarche and the metabolic syndrome in China.
419 *Epidemiology* 2007; 18:740-746.
- 420 31. Stöckl D, Meisinger C, Peters A, Thorand B, Hurth C, Heier M, Rathmann W, Kowall B,
421 Stöckl H, Dörin A. Age at menarche and its association with the metabolic syndrome and its
422 components: results from the KORA F4 study. *PLoS One* 2011; 6:e26076.
- 423 32. Prentice P, Viner RM. Pubertal timing and adult obesity and cardiometabolic risk in women
424 and men: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes* 2013; 37:1036-1043.
- 425 33. Fall T, Hägg S, Mägi R, Ploner A, Fischer K, Horikoshi M, Sarin AP, Thorleifsson
426 G, Ladenvall C, Kals M, Kuningas M, Draisma HH, Ried JS, van Zuydam NR, Huikari
427 V, Mangino M, Sonestedt E, Benyamini B, Nelson CP, Rivera NV, Kristiansson K, Shen
428 HY, Havulinna AS, Dehghan A, Donnelly LA, Kaakinen M, Nuotio ML, Robertson N, de
429 Bruijn RF, Ikram MA, Amin N, Balmforth AJ, Braund PS, Doney AS, Döring A, Elliott
430 P, Esko T, Franco OH, Gretarsdottir S, Hartikainen AL, Heikkilä K, Herzig KH, Holm
431 H, Hottenga JJ, Hyppönen E, Illig T, Isaacs A, Isomaa B, Karssen LC, Kettunen J, Koenig
432 W, Kuulasmaa K, Laatikainen T, Laitinen J, Lindgren C, Lyssenko V, Läära E, Rayner
433 NW, Männistö S, Pouta A, Rathmann W, Rivadeneira F, Ruukonen A, Savolainen
434 MJ, Sijbrands EJ, Small KS, Smit JH, Steinhorsdottir V, Syvänen AC, Taanila A, Tobin
435 MD, Uitterlinden AG, Willems SM, Willemsen G, Witteman J, Perola M, Evans A, Ferrières
436 J, Virtamo J, Kee F, Tregouet DA, Arveiler D, Amouyel P, Ferrario MM, Brambilla P, Hall
437 AS, Heath AC, Madden PA, Martin NG, Montgomery GW, Whitfield JB, Jula A, Knekt
438 P, Oostra B, van Duijn CM, Penninx BW, Smith GD, Kaprio J, Samani NJ, Gieger C, Peters
439 A, Wichmann HE, Boomsma DI, de Geus EJ, Tuomi T, Power C, Hammond CJ, Spector
440 TD, Lind L, Orho-Melander M, Palmer CN, Morris AD, Groop L, Järvelin MR, Salomaa
441 V, Vartiainen E, Hofman A, Ripatti S, Metspalu A, Thorsteinsdottir U, Stefansson

442 K, Pedersen NL, McCarthy MI, Ingelsson E, Prokopenko I, European Network for Genetic
443 and Genomic Epidemiology (ENGAGE) consortium. The role of adiposity in cardiometabolic
444 traits: a mendelian randomization analysis, *PloS Med* 2013; 10:e1001474.

445 34. Guo SS, Wu W, Chumlea WC, Roche AF. Predicting overweight and obesity in adulthood
446 from body mass index values in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr* 2002; 76:653–
447 658.

448 35. Bubach S, Menezes AMB, Barros FC, Wehrmeister FC, Gonçalves H, Assunção MC, Horta
449 BL. Impact of the age at menarche on body composition in adulthood: results from two birth
450 cohort studies. *BMC Public Health* 2016; 16:1007.

451

452

453

454

455

456

457

458

459

460

461

462

463 **Tabela 1** – Características da população estudada

Variáveis	N (%)/Média (DP)
<i>Ao nascer</i>	
Renda familiar (salários mínimos)	
<1	328 (19,6)
1,1-3	854 (51,1)
3,1-6	310 (18,6)
6,1-10	93 (5,6)
>10	85 (5,1)
Índice de bens	3,32 (1,20)
Escolaridade materna (anos)	
0-4	557 (33,2)
5-8	709 (42,3)
9-11	185 (11,0)
≥12	227 (13,5)
Tabagismo materno	
Sim	590 (35,1)
Não	1090 (64,9)
Peso ao nascer (g)	
<2500	131 (7,8)
2500-2999	457 (27,2)
3000-3499	637 (37,9)
≥3500	454 (27,0)
Ancestralidade genômica (%)	
Africana	0,16 (0,19)
Europeia	0,77 (0,20)
Nativa americana	0,07 (0,05)
<i>Infância</i>	
Amamentação (meses)	
<1	323 (19,7)
1-2,9	436 (26,7)
3-5,9	382 (23,4)
6-8,9	153 (9,4)
9-11,9	60 (3,7)
≥12	282 (17,2)
<i>23 anos</i>	
Idade da menarca (anos)	
≤ 11	411 (24,5)
12-13	899 (53,5)
≥ 14	370 (22,0)
<i>30 anos</i>	
Percentual de gordura saturada na dieta	10,12 (2,60)
Atividade física no lazer e no deslocamento (minutos)	

<150	1320 (80,0)
≥150	330 (20,0)
Pressão arterial sistólica (mmHg)	114,7 (11,9)
Pressão arterial diastólica (mmHg)	74,0 (9,2)
Camada íntima-média da carótida (μm)	579,5 (15,9)
Velocidade da onda de pulso (m/s)	6,39 (1,09)
Colesterol total (mg/dl)	189,2 (35,7)
HDL colesterol (mg/dl)	63,3 (13,8)
LDL colesterol (mg/dl)	106,7 (28,7)
Triglicerídeos (mg/dl) ¹	90,2 (1,92)
Glicose (mg/dl)	86,6 (20,5)
Hemoglobina glicosilada (%)	5,10 (0,50)
Proteína C reativa (mg/dl) ¹	1,30 (5,5)
Índice de massa corporal (kg/m ²)	
<25	766 (46,9)
25-29,9	468 (28,7)
≥30	399 (24,4)
Camada de gordura visceral abdominal (cm)	4,94 (1,68)
Circunferência da cintura (cm)	80,8 (12,1)
Índice de massa gorda (kg/m ²)	10,73 (4,75)
Índice de massa livre de gordura (kg/m ²)	15,84 (1,87)

464

¹Média geométrica e Intervalo interquartil.

465

466

467

468

469

470

471

472

473

474

475

476

477

478

479

480 **Tabela 2** - Média e percentual dos fatores de risco cardiometabólicos aos 30 anos segundo as categorias
 481 de idade da menarca.

Variáveis aos 30 anos	Idade da menarca (anos) - Média/% (IC 95%)			P-valor
	≤11	12-13	≥14	
Pressão arterial sistólica (mmHg)	115,8 (114,6; 117,1)	114,2 (113,5; 114,9)	114,6 (113,2; 115,9)	0,07**
Pressão arterial diastólica (mmHg)	75,1 (74,2; 76,0)	73,8 (73,2; 74,4)	73,1 (72,2; 74,1)	0,003*
Camada íntima-média da carótida (µm)	581,3 (579,2; 583,4)	578,7 (577,6; 579,7)	579,4 (577,9; 581,0)	0,04**
Velocidade da onda de pulso (m/s)	6,59 (6,42; 6,76)	6,38 (6,27; 6,48)	6,17 (5,99; 6,34)	<0,001*
Colesterol total (mg/dl)	194,7 (191,1; 198,3)	188,2 (185,9; 190,4)	185,5 (181,6; 189,4)	<0,001*
HDL colesterol (mg/dl)	63,0 (61,7; 64,4)	63,5 (62,5; 64,4)	63,0 (61,6; 64,5)	0,81**
LDL colesterol (mg/dl)	110,9 (108,0; 113,8)	105,7 (103,9; 107,6)	104,2 (101,0; 107,3)	0,001*
Triglicerídeos (mg/dl) ¹	111,8 (104,4; 119,1)	100,7 (97,0; 104,4)	96,1 (90,6; 101,6)	<0,001*
Proteína C reativa (mg/dl) ^{1,2}	1,49 (1,20; 1,85)	1,27 (1,10; 1,47)	1,17 (0,91; 1,51)	0,31**
Glicose (mg/dl)	88,0 (85,8; 90,2)	86,5 (85,1; 88,0)	85,2 (83,6; 86,7)	0,17**
Hemoglobina glicosilada (%)	5,11 (5,06; 5,17)	5,10 (5,07; 5,14)	5,06 (5,01; 5,11)	0,24**
Circunferência da cintura (cm)	84,8 (83,5; 86,0)	79,9 (79,1; 80,6)	78,4 (77,2; 79,6)	<0,001*
Camada de gordura visceral abdominal (cm)	5,29 (5,10; 5,48)	4,87 (4,76; 4,98)	4,74 (4,59; 4,89)	<0,001*
Índice de massa gorda (kg/m ²)	12,54 (12,08; 13,01)	10,33 (10,06; 10,60)	9,72 (9,28; 10,16)	<0,001*
Índice de massa livre de gordura (kg/m ²)	16,37 (16,15; 16,59)	15,07 (15,58; 15,82)	15,61 (15,43; 15,79)	<0,001*
IMC (kg/m ²)	29,11 (28,5; 29,7)	26,21 (25,8; 26,6)	25,52 (24,9; 26,1)	<0,001*
Sobrepeso (%)	69,4 (64,9; 73,9)	49,4 (46,1; 52,8)	43,8 (38,6; 48,9)	<0,001*

482 *Teste de tendência linear; **Teste de heterogeneidade.

483

484

485

486 **Tabela 3** – Estimativa dos fatores de risco cardiometabólicos aos 30 anos de acordo com as categorias
 487 de idade da menarca

Variáveis aos 30 anos	Idade da menarca (anos) – Coeficiente de regressão (IC 95%) ¹			P-valor
	≤11	12-13	≥14	
Pressão arterial sistólica (mmHg)	1,25 (-0,59; 3,11)	-0,25 (-1,84; 1,35)	Referência	0,15**
Pressão arterial diastólica (mmHg)	1,71 (0,36; 3,07)	0,65 (-0,52; 1,81)	Referência	0,02*
Camada íntima-média da carótida (µm)	1,33 (-1,33; 4,00)	-0,59 (-2,90; 1,71)	Referência	0,22**
Velocidade da onda de pulso (m/s)	0,39 (0,12; 0,70)	0,22 (-0,02; 0,45)	Referência	0,02*
Colesterol total (mg/dl)	8,28 (2,67; 13,88)	1,83 (-3,02; 6,67)	Referência	0,006*
HDL colesterol (mg/dl)	-0,01 (-2,10; 2,09)	0,47 (-1,34; 2,28)	Referência	0,81**
LDL colesterol (mg/dl)	6,53 (2,00; 11,07)	1,26 (-2,66; 5,18)	Referência	0,006*
Triglicerídeos (mg/dl)	0,11 (0,03; 0,19)	0,02 (-0,05; 0,08)	Referência	0,004*
Proteína C reativa (mg/dl)	0,10 (-0,26; 0,45)	-0,001 (-0,31; 0,31)	Referência	0,78**
Glicose (mg/dl)	1,81 (-0,88; 4,50)	1,83 (-1,30; 4,93)	Referência	0,39**
Hemoglobina glicosilada (%)	0,05 (-0,02; 0,13)	0,03 (-0,03; 0,10)	Referência	0,39**
Circunferência da cintura (cm)	6,51 (4,66; 8,36)	1,43 (-0,17; 3,02)	Referência	<0,0001*
Camada de gordura visceral abdominal (cm)	0,52 (0,26; 0,78)	0,11 (-0,11; 0,33)	Referência	0,0001*
Índice de massa gorda (kg/m ²)	2,84 (2,16; 3,52)	0,51 (-0,07; 1,10)	Referência	<0,0001*
Índice de massa livre de gordura (kg/m ²)	0,76 (0,47; 1,05)	0,08 (-0,16; 0,33)	Referência	<0,0001*
IMC (kg/m ²)	3,58 (2,66; 4,50)	0,60 (-0,2; 1,39)	Referência	<0,0001*
Sobrepeso (%) [‡]	1,59 (1,38; 1,83)	1,12 (0,97; 1,29)	Referência	<0,0001*

488 ¹Ajustado por: renda familiar, índice de bens, escolaridade materna, tabagismo materno, peso ao nascer, ancestralidade
 489 genômica, amamentação. *Teste de tendência linear; **Teste de heterogeneidade.

490

491

492

493 **Tabela 4** – Análise de mediação da composição corporal na associação entre fatores de risco
 494 cardiometabólicos e idade da menarca aos 30 anos

Fatores de risco cardiometabólicos	Mediador	Efeito Direto Natural (NDE)	Efeito Indireto Natural (NIE)	% Efeito mediado
Pressão arterial diastólica (mmHg)	Circunferência da cintura	1,17 (0,10; 2,24)	0,4 (-0,38; 1,19)	25,4
	IMC	0,58 (-0,49; 1,65)	0,53 (-0,26; 1,33)	47,7
	Camada de gordura visceral abdominal	0,22 (-0,72; 1,38)	0,11 (-0,60; 0,82)	33,3
	Índice de massa gorda	0,58 (-0,55; 1,71)	1,07 (0,24; 1,90)	65,8
Velocidade de onda de pulso (m/s)	Circunferência da cintura	0,16 (-0,01; 0,32)	0,06 (-0,05; 0,18)	27,2
	IMC	0,23 (0,06; 0,40)	0,07 (-0,05; 0,18)	23,3
	Camada de gordura visceral abdominal	0,20 (0,04; 0,36)	0,01 (-0,08; 0,10)	5,0
	Índice de massa gorda	0,14 (-0,03; 0,31)	0,11 (0,0005; 0,23)	44,0
Colesterol total (mg/dl)	Circunferência da cintura	2,12 (-2,20; 6,44)	2,03 (-0,96; 5,02)	48,9
	IMC	1,71 (-2,69; 6,12)	2,47 (-0,55; 5,49)	59,0
	Camada de gordura visceral abdominal	5,77 (1,52; 10,02)	0,81 (-2,03; 3,66)	1,23
	Índice de massa gorda	3,14 (-1,36; 7,63)	2,45 (-0,66; 5,58)	43,8
LDL colesterol (mg/dl)	Circunferência da cintura	1,51 (-1,93; 4,95)	1,38 (-1,08; 3,84)	47,8
	IMC	1,06 (-2,42; 4,55)	3,50 (1,03; 5,97)	76,8
	Camada de gordura visceral abdominal	3,66 (0,31; 7,02)	1,63 (-0,70; 3,96)	30,8
	Índice de massa gorda	0,04 (-3,53; 3,61)	3,74 (1,21; 6,27)	98,9
Triglicerídeos (mg/dl)	Circunferência da cintura	-0,01 (-0,07; 0,04)	0,03 (-0,01; 0,07)	0
	IMC	-0,004 (-0,06; 0,05)	0,04 (0,004; 0,09)	0
	Camada de gordura visceral abdominal	0,02 (-0,03; 0,07)	0,02 (-0,02; 0,05)	50
	Índice de massa gorda	0,02 (-0,04; 0,07)	0,03 (-0,01; 0,08)	60

495

496

COMUNICADO À IMPRENSA

“Menarca antes dos 12 anos aumenta o risco cardiometabólico através do excesso de gordura corporal em mulheres adultas jovens”

Estudo realizado em 2017 pela Universidade Federal de Pelotas, com dados dos acompanhamentos, desde o nascimento, das participantes das Coortes de 1982 e 1993 de Pelotas, revela que a ocorrência da menarca em idade inferior a 12 anos aumenta o risco cardiometabólico e que a maior parte desse aumento ocorre devido ao excesso de gordura corporal, entre mulheres adultas jovens.

A menarca, primeiro sangramento menstrual, ocorre ao final da puberdade, em torno dos 12 anos, após diversas modificações metabólicas e físicas, como surgimento de pelos, mamas, crescimento em altura e acúmulo de gordura corporal, principalmente na região do quadril. No entanto, em vários países, inclusive no Brasil, a idade da menarca tem diminuído e essa redução estaria relacionada a maior risco de morte, ocorrência de doenças crônicas (cardiovasculares, obesidade, hipertensão, câncer de mama e útero, diabetes) e elevação nos níveis dos fatores de risco para doenças cardiovasculares (IMC, circunferência da cintura, pressão arterial, glicemia, colesterol e triglicerídeos).

O principal caminho que levaria a idade da menarca a causar prejuízos cardiovasculares seria através da adiposidade, “uma vez que a menarca precoce (≤ 11 anos) está relacionada ao excesso de adiposidade pré-puberal e este diretamente ligado ao sobrepeso/obesidade na idade adulta, conforme dados da Coorte de 1993” explica a enfermeira Susana Bubach, autora da pesquisa de tese de doutorado do Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da UPPel, orientada pelo professor Bernardo Lessa Horta.

Por outro lado, “a maioria dos estudos realizados tem falhado em identificar o caminho que leva a menarca precoce a causar prejuízos cardiometabólicos, mas nosso estudo mostrou que essa relação ocorre através do excesso de gordura corporal nas mulheres adultas jovens, segundo dados da Coorte de 1982” ressalta a autora.

Para obter esses resultados, a autora realizou análises diferente das convencionalmente utilizadas por outros estudos, avaliando qual o efeito indireto da

idade da menarca sobre os fatores de risco cardiometabólicos (pressão arterial sistólica e diastólica, espessura da camada íntima-média da carótida, velocidade da onda de pulso, colesterol total, HDL, LDL, triglicérides, glicose, hemoglobina glicosilada e proteína C reativa) através da composição corporal adulta (IMC, índice de massa gorda e espessura da camada de gordura visceral abdominal).

“Nossas conclusões indicam a importância para a saúde pública da prevenção do sobrepeso/obesidade em todas as fases do ciclo de vida da mulher, para reduzir a incidência e prevalência dos fatores de risco e eventos cardiovasculares, bem como sugere a utilização da idade da menarca na prática clínica, como marcador de risco do excesso de gordura corporal entre mulheres adultas”, finaliza a autora.

CONCLUSÕES GERAIS

As hipóteses propostas para esta tese foram confirmadas, exceto que a menor idade da menarca não esteve associada aos seguintes fatores de risco cardiometabólicos aos 30 anos: pressão arterial sistólica, HDL-colesterol, proteína C reativa, glicemia, hemoglobina glicosilada e espessura da camada íntima-média da carótida, após ajuste para fatores de confusão.

A associação entre menor idade da menarca e elevados indicadores da composição corporal (IMC, circunferência da cintura, índice de massa gorda, índice de massa livre de gordura e espessura da camada de gordura visceral) na idade adulta é fortemente explicada pela adiposidade pré-puberal.

Revisão sistemática e a meta-análise sugerem que a idade da menarca menor que 12 anos está associada a maior risco de hipertensão arterial entre mulheres adultas.

A composição corporal na idade adulta é responsável pela maior parte do efeito da idade da menarca menor que 12 anos sobre os fatores de risco cardiometabólicos em mulheres jovens.

ANEXO

Instruções de publicação aos autores para submissão do ARTIGO 3

The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism Instructions to Authors

To submit or review a manuscript, go to <http://www.editorialmanager.com/jcem/>
Editorial Office Contact Information: jcem@endocrine.org

CONTENTS

Instructions specific to *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*

Types of Manuscripts Accepted for *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*

The following types of articles will be considered for publication in JCEM. All manuscripts must adhere to the word count limitations, as specified below, for text only; the word count does not include the abstract, references, or figure/table legends. The word count must be noted on the title page, along with the number of figures and tables.

Clinical Research Articles should be no longer than 3600 words and include no more than six figures and tables and 40 references.

Reviews should address topics of importance to clinical endocrinologists and endocrine clinical investigators, including scholarly updates regarding the molecular and biochemical basis for normal physiology and disease states; the state-of-the-art in diagnosis and management of endocrine and metabolic disorders; and other topics relevant to the practice of clinical endocrinology. Authors considering the submission of uninvited reviews should contact the Editors in advance to determine whether the topic that they propose is of current potential interest to the Journal. Authors should include a prospectus with a brief narrative of the review's purpose and scope, an outline describing its contents, and the CVs of all authors involved. These manuscripts should be no longer than 4000 words and include no more than four figures and tables and 120 references. Authors should include a brief section describing the search strategies used to obtain information for the review.

Case Reports are descriptions of a case revealing novel and important insights into a condition's pathogenesis, presentation, and/or management. The case report provides several early seminal and important references but does not include a scholarly review of the literature. These manuscripts should be 1200 words or less, with no more than two figures and tables and 10 references.

Position and Consensus Statements related to the endocrine and metabolic health standards and healthcare practices may be submitted by professional societies, task forces, and other consortia. All such submissions will be subjected to peer review, must be modifiable in response to criticisms, and will be published only if they meet the Journal's usual editorial standards. These manuscripts should typically be no longer than 3600 words and include no more than six figures and tables and 120 references.

Letters to the Editor

Production Charges and Open Choice

Structured Abstracts

Modified from the Journal of the American Medical Association

All Original Articles, Clinical Trials Express articles, Reviews, Case Reports, Position and Consensus Statements should be submitted with structured abstracts of no more than 250 words, as described below. All information reported in the abstract must appear in the manuscript. The abstract should not include references. Write the abstract with a general medical audience in mind.

NOTE: Abstracts must include all of the headings shown for each type of paper. There may be a delay in processing your manuscript if no structured abstract is included.

Original Articles should include an abstract with the following headings. Parts of the abstract may be written as phrases. Each section should include the following content:

Context. The abstract should begin with 1-2 sentences explaining the clinical (or other) importance of the study question.

Objective. State the precise objective or study question addressed in the report. If more than one objective is addressed, the main objective and only key secondary objectives should be stated. If a hypothesis was tested, it should be stated.

Design. Describe the basic design of the study, years of study performance, and duration of follow-up. If applicable, include the study name (eg, the Framingham Heart Study).

Setting. Describe the study setting, for example, general community, a primary care or referral center, private or institutional practice, or ambulatory or hospitalized care.

Patients or Other Participants. State the clinical disorders, number, eligibility criteria, key sociodemographic features, and method of selection of patients. If matching is used for comparison groups, characteristics matched should be specified. In follow-up studies, the proportion of participants who completed the study must be indicated. In intervention studies, the number of patients withdrawn because of adverse effects should be given.

Intervention(s). The key features of any interventions should be described, including their method and duration. The intervention should be named by its most common clinical name, and nonproprietary drug names should be used.

Main Outcome Measure(s). Indicate the primary study outcome measurement(s) planned before data collection began. If the manuscript does not report the main planned outcomes of a study, this should be stated and the reason indicated. State clearly if the hypothesis being tested was formulated during or after data collection.

Results. The main outcomes of the study should be provided and quantified, including confidence intervals or P values. For comparative studies, confidence intervals should relate to the differences between groups. If relevant, indicate whether observers were blinded to patient groupings, particularly for subjective measurements. If differences for the major study outcome measure(s) are not significant, the clinically important difference sought should be stated and the confidence interval for the difference between the groups should be given. When risk changes or effect sizes are given, absolute values should be indicated. Studies of screening and diagnostic tests should report sensitivity, specificity, and likelihood ratio. If predictive value or accuracy is given, prevalence or pretest likelihood should be given as well. All randomized controlled trials should include the results of intention-to-treat analysis, and all surveys should include response rates.

Conclusions. Provide only conclusions directly supported by the results, along with implications for clinical practice; avoid speculation and overgeneralization. Indicate whether additional study is required before the information should be used in usual clinical settings. Give equal emphasis to positive and negative findings of equal scientific merit.

Précis

Please submit a brief description of your paper that—if your paper is accepted—will appear in the Table of Contents beneath the title and the author byline. The description should be no longer than 200 characters and should serve to buttress the content of the title by simply stating what was done and what was found.

Reporting the Sex of Research Subjects

The sex of research subjects must be indicated. If both males and females were included in the study, the numbers of subjects from each sex must be indicated, and it must be indicated whether sex was considered a factor in the statistical analysis of the data. Likewise, the sex from which human primary cell cultures or human tissues were obtained must be indicated. The authors are also encouraged to include the sex of human cell lines. If research subjects, cells or tissues from both sexes were used without regard to sex, this should be indicated.

Sample Size and Multiple Testing: Studies should include sufficient samples to have the power to detect an effect. In addition, since multiple hypotheses are often tested (e.g., multiple SNPs, stratification, and multiple phenotypes) and multiple analytic procedures (models, methods) can be used, the threshold for statistical significance should be clearly defined and the

interpretation of results should account for the influence of such multiple testing on both biological and clinical significance.

Transfer Process

If an article submitted to JCEM is declined, the author will be offered the opportunity to transfer the manuscript to another Endocrine Society journal for peer review. If the manuscript undergoes peer review before rejection, the reviewers will be given the opportunity to transfer their comments if the author elects to transfer the manuscript.

General Format for Manuscripts

All submissions must be submitted in a single-column format that follows these guidelines:

All text should be double-spaced with 1-inch margins on both sides using 11-point type in Times Roman font.

All lines should be numbered throughout the entire manuscript and the entire document should be paginated.

All tables and figures must be placed after the references and must be labeled. Submitted papers must be complete, including the title page, abstract, figures, and tables. Color charges will apply to all submitted color figures, which cannot be replaced with black and white versions after acceptance; this is to maintain the integrity of the review process. Color figures must appear in color in all published versions (online and print) of the accepted manuscript. NOTE TO ENDOCRINOLOGY AUTHORS: See special instructions about color charges here.

For *Endocrinology* and *The Journal of Endocrinology & Metabolism* only: where applicable, authors are encouraged to mostly cite primary literature rather than review articles in order to give credit to those who have done the original work.

Any supplemental data intended for publication must meet the same criteria for originality as the data presented in the manuscript.

Title Page

The title page should include the following:

Full title (a concise statement of the article's major contents no longer than 120 characters.)

Authors' names and institutions. At least one person must be listed as an author; no group authorship without a responsible party is allowed. A group can be listed in the authorship line, but only on behalf of a person or persons. All group members not listed in the authorship line must be listed in the Acknowledgments.

Abbreviated title of not more than 50 characters for page headings

At least three keywords

Word count (excluding abstract, figure captions, and references)

Corresponding author's contact information

Name and address of person to whom reprint requests should be addressed

Any grants or fellowships supporting the writing of the paper

Disclosure summary (see Appendix B for instructions)

Clinical Trial Registration Number, if applicable

Abstract

For submissions to *Endocrinology* and *Endocrine Reviews*, the abstract should be no longer than 250 words and should not refer directly to the text or references. Briefly describe in complete sentences the purpose, methods, results, and principal conclusions of the paper. Prepare the abstract with a general audience in mind, keeping very focused terminology to a minimum. For submissions to *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, please refer to structured abstract instructions

Introduction

The article should begin with a brief introductory statement that places the work to follow in historical perspective and explains its intent and significance.

Materials and Methods

Where applicable, these should be described and referenced in sufficient detail for other investigators to repeat the work. The source of hormones, unusual chemicals and reagents, and special pieces of apparatus should be stated. For modified methods only the modifications

need be described. *Endocrinology* only: Reporting the Sex of Research Animals: See Instructions to Authors for requirements in *Endocrinology*. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* only: Reporting the Sex of Research Subjects: See Instructions to Authors for requirements in JCEM.

Results and Discussion

The Results section should briefly present the experimental data in text, tables, or figures. The Discussion should focus on the interpretation and significance of the findings with concise objective comments that describe their relation to other work in that area. The Discussion should not reiterate the Results. For details on the preparation of tables and figures, see below

Acknowledgments

The Acknowledgments section should include the names of those people who contributed to a study but did not meet the requirements for authorship. The corresponding author is responsible for informing each person listed in the acknowledgment section that they have been included and providing them with a description of their contribution so they know the activity for which they are considered responsible. Each person listed in the acknowledgments must give permission — in writing, if possible — for the use of his or her name. It is the responsibility of the corresponding author to collect this information.

References

All journals use the AMA Style Guide for references. In the initial submission, authors are required to give the complete list of names in each reference and not use et al. since the editors may require the full reference to find suitable reviewers. References to the literature should be cited in numerical order (in parentheses) in the text and listed in the same numerical order at the end of the manuscript on a separate sheet or sheets. There must be only one reference to a number. The number of references cited should be kept to a reasonable minimum; to this end, appropriate recent reviews should be cited whenever possible. Examples of the reference style that should be used are given below. Further examples will be found in the articles describing the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (*Ann Intern Med.* 1988; 108:258–265, *Br Med J.* 1988; 296:401–405). The titles of journals should be abbreviated according to the style used in the PubMed Journals database or the AMA Manual of Style (section 14-10). If the citation formats described here do not match the formats provided in your reference manager program, please visit the software producer's website for updates.

Journal articles and abstracts: List all authors. The citation of unpublished observations, of personal communications, and of manuscripts in preparation or submitted for publication is not permitted in the bibliography. Such citations should be inserted at appropriate places in the text, in parentheses and without serial number, or be presented in the footnotes. The citation of manuscripts accepted for publication but not yet in print is permitted in the bibliography provided the DOI (Digital Object Identifier) and the name of the journal in which they appear are supplied. Listing a manuscript as "in press" without a DOI and journal title is not permitted. If references to personal communications are made, authors are encouraged to keep written proof of the exchange. If it is necessary to cite an abstract because it contains substantive data not published elsewhere, it must be designated at the end of the reference [e.g., 68:313 (Abstract)]. The author is responsible for the accuracy of references.

Sample References

Binoux M, Hossenlopp P. Insulin-like growth factor (IGF) and IGF-binding proteins: comparison of human serum and lymph. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 67:509–514.

MacLaughlin DT, Cigarros F, Donahoe PK. Mechanism of action of Mullerian inhibiting substance. Program of the 70th Annual Meeting of the Endocrine Society, New Orleans, LA, 1988, p 19 (Abstract P1-21).

Bonneville F, Cattin F, Dietemann J-L. Computed tomography of the pituitary gland. Heidelberg: Springer-Verlag; 1986; 15–16.

Burrow GN The Thyroid: nodules and neoplasia. In: Felig P, Baxter JD, Broadus AE, Frohman LA, eds. *Endocrinology and metabolism*. 2nd ed. New York: McGraw-Hill; 1987:473–507.

For general aid in the preparation of manuscripts, authors should consult: AMA Manual of Style: A Guide for Authors and Editors. 10th ed. New York: American Medical Association; 2007

Tables

Tables must be constructed as simply as possible and be intelligible without reference to the text. Each table must have a concise heading. A description of experimental conditions may appear together with footnotes at the foot of the table. Tables must not simply duplicate the text or figures. The width of the table must be designed to occupy one or two columns, with no more than four (4) table columns or eight (8) to 10 table columns, respectively. Do not submit split tables (ie, Table 1A, Table 1B, etc); these will not be accepted and will instead be counted as distinct tables.

Figures and Legends

Color charges will apply to all submitted color figures, which cannot be replaced with black and white versions after acceptance; this is to maintain the integrity of the review process. Color figures must appear in color in all published versions (online and print) of the accepted manuscript.

Figure formats: All digital art should be in one of two acceptable formats: TIFF or EPS. We do not encourage the use of PowerPoint figures as they may experience problems when converted to PDF.

Lettering: At 100% size, no lettering should be smaller than 8 point (0.3 cm high) or larger than 12 point (0.4 cm high). Use bold and solid lettering. Lines should be thick, solid, and no less than 1-point rule. Avoid the use of reverse type (white lettering on a darker background). Avoid lettering on top of shaded or textured areas. Titles should be clear and informative. Keep wording on figures to a minimum, and confine any explanation of figures to their separate-page legends. Label only one vertical and one horizontal side of a figure. Freehand lettering or drawing is unacceptable.

Color Figures: Figures should now be submitted as RGB (red, green, blue) format. Saving color figures to this format will be more convenient for authors as RGB is the standard default on most programs. Color images will be preserved as RGB up until the time of printing and will be posted online in their original RGB form. Using RGB color mode for online images will be a significant improvement for figures that contain fluorescent blues, reds, and greens. Therefore the online publication will accurately reflect the true color of the images the way the author intended. For print, the images will be converted to CMYK through an automated color conversion process.

Shading: Avoid the use of shading, but if unavoidable, use a coarse rather than a fine screen setting (80–100 line screen is preferred). Avoid 1–20% and 70–99% shading; make differing shades vary by at least 20%, i.e., 25%, 45%, 65%. Instead of shading, denote variations in graphs or drawings by cross-hatching; solid black; or vertical, horizontal, or diagonal striping. Avoid the use of dots.

Grouped figures: For grouped figures, indicate the layout in a diagram. Place grouped figures so that they can be printed in 1 column width with uniform margins. Indicate magnification in the legends and by internal reference markers in the photographs. Their length should represent the fraction or multiple of a micrometer, appropriate to the magnification.

Graphs: Graphs with axis measures containing very large or small numbers should convert to easily readable notations. Example: For an ordinate range of “counts per minute” values from 1,000 to 20,000, the true value may be multiplied by 10^{-3} (scale would read from 1 to 20) and the ordinate axis display “cpm ($\times 10^{-3}$).” Similarly, for a Scatchard plot with values ranging from 0.1 to 2 femtomolar (10^{-15} M), the scale may run from 0.1 to 2 with the abscissa labeled “M($\times 10^{15}$).” Three-dimensional bar graphs will not be published if the information they refer to is only two-dimensional.

APÊNDICE**Universidade Federal de Pelotas****Faculdade de Medicina****Programa de Pós-graduação em Epidemiologia**Relatório Sub-Estudo**Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015: morbimortalidade fetal e infantil**

Diego Bassani

Andrea Ramirez Varela

Susana Bubach

Bruna Celestino Schneider

Iândora Krolow Scowitz

Pedro Curi Hallal

Pelotas 2015 - 2016

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	167
2.	PERÍODO DE ACOMPANHAMENTO	167
3.	EQUIPE	167
4.	PLANEJAMENTO, COLETA E CONTROLE DE QUALIDADE DOS DADOS	170
4.1	Planejamento pré-coleta.....	170
4.2	Treinamento.....	173
4.3	Trabalho de campo e coleta de dados.....	173
4.4	Controle de qualidade.....	176
4.5	Atestados de óbito e inconsistências formulários de internações.....	177
4.6	Instrumentos para Coleta de Dados.....	179
5.	MAPA DAS INCONSISTÊNCIAS E BANCOS DE DADOS.....	179
6.	ASPECTOS ÉTICOS	180
7.	ANEXOS	166

1. INTRODUÇÃO

Este relatório visa apresentar os procedimentos utilizados para planejamento, organização e realização do acompanhamento da mortalidade fetal, neonatal e infantil e morbidade em menores de um ano na Coorte de Nascimentos de 2015 de Pelotas/RS.

Os trabalhos foram iniciados em julho de 2014 com identificação e contato com todas as possíveis fontes de dados, bem como o estabelecimento do fluxo para obtenção de informações sobre internações e óbitos no município de Pelotas.

Assim, foram identificados e investigados todos os óbitos caracterizados como natimortos, mortes neonatais precoces e tardias; e todos os casos de internação hospitalar em menores de um ano, das crianças incluídas na coorte de nascimentos de Pelotas em 2015.

Também, este relatório apresenta um resumo dos resultados obtidos com esta investigação até a presente data.

2. PERÍODO DE ACOMPANHAMENTO

- **Mortalidade Fetal:** 01° de janeiro de 2015 até 31 de dezembro de 2015
- **Mortalidade Infantil:** 01° de janeiro de 2015 até 31 de dezembro de 2016
- **Morbidade Infantil:** 01° de janeiro de 2015 até 31 de dezembro de 2016

3. EQUIPE

O projeto tem como professores/pesquisadores: **Prof. Pedro Curi Hallal** (coordenador geral da coorte de 2015) e **Diego Bassani** (coordenador geral do sub-estudo de morbimortalidade infantil).

No período de julho 2014 a março de 2015 a professora Lândora Scowitz foi responsável pela coordenação local do estudo (planejamento, seleção e acompanhamento, elaboração de instrumentos, visitas a central de óbitos), supervisão da entrevistadora e doutoranda.

O estudo contou com o trabalho das doutorandas do Programa: **Susana Bubach** (planejamento, treinamento, seleção e acompanhamento do estudo, elaboração de instrumentos, aprovação no comitê de ética e relatório de trabalho de campo, visitas na central de óbitos, inconsistências nos bancos de dados); **Andrea Ramirez Varela** (supervisão geral, treinamento, seleção e acompanhamento do estudo, controle de qualidade, elaboração de instrumentos, supervisão e relatório de trabalho de campo, bancos de dados e visitas na central de óbitos); e, **Bruna Schneider** (supervisão geral da digitação de bolsistas e

voluntários).

Também teve o trabalho de três entrevistadoras: **Paloma Nunes** (entrevistadora de acompanhamento diário nos hospitais Santa Casa e FAU-UFPEL (Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas), responsável por realizar a coleta das listas, acompanhamento das internações, coleta dos dados pendentes e de conferir as inconsistências dos dados diretamente nos prontuários após o controle de qualidade dos bancos e finalização das planilhas dos acompanhamentos diários); **Moema da Cunha** (entrevistadora de acompanhamento diário no HUSFP (Hospital Universitário São Francisco de Paula) ou HU (Hospital Universitário), responsável por coletar as listas diariamente, acompanhamento das internações e pelas planilhas dos acompanhamentos diários); e, **Cláudia Rodrigues** (entrevistadora responsável pelos prontuários de internações perdidas ou não pegas nos SAMEs (Serviço de Arquivo Médico e Estatística) dos hospitais Santa Casa, FAU, HUSFP, Miguel Piltcher e Beneficência Portuguesa. Também responsável pela retirada de atestados de óbito e fotos de prontuários na Secretaria da Saúde e Central de Óbitos, realizar a coleta dos dados pendentes e conferir as inconsistências dos dados diretamente nos prontuários após o controle de qualidade dos bancos).

Como bolsistas do projeto: **Larissa Mielke** (supervisora de logística e dos prontuários, digitação, coordenação da digitação, inconsistências da digitação dupla, conferida de listas de internações dos hospitais, conferida dos atestados de óbito, listas de óbitos e planilha de morbi-mortalidade, bancos de dados e relatório de trabalho de campo); **Nicolas Gonçalves** (digitação dupla, responsável por conferir fotos das internações e as listas de internações provenientes da SMS (Secretaria Municipal de Saúde); **Thays Flores** (digitação, inconsistências da digitação dupla, conferida de listas de internações dos hospitais, conferida dos atestados de óbito, listas de óbitos e planilha de morbi-mortalidade, relatório de trabalho de campo); e, **Bruna Graziadei** (quem ajudou na supervisão dos bolsistas e relatório do sub-estudo da morbimortalidade).

Mariana Haertel, Caroline Haertel e Ivanise Medeiros fizeram parte da secretaria, e **Vitor Harter** foi o responsável por desenvolver os questionários nos tablets.

- Contato da equipe:

Nome	E-mail
Andrea Ramirez Varela	aravamd@gmail.com
Bruna Graziadei Figueira	brunagraziadei@hotmail.com
Bruna Schneider	brunacelsch@yahoo.com.br
Cláudia Rodrigues	claudiarodsantos@gmail.com
Diego Bassani	diego.bassani@sickkids.ca
Ivanise Medeiros	ivanise.med@hotmail.com
Larissa Mielke	larissa.ivenmielke@gmail.com
Mariana Haertel	marianahaertel@gmail.com
Moema da Cunha	molicu@gmail.com
Nicolas Gonçalves	nicolastkdo@gmail.com
Paloma Nunes	palomanbueno@gmail.com
Pedro Curi Hallal	prchallal@gmail.com
Susana Bubach	sbubach@gmail.com
Thays Flores	thaysramosflores@yahoo.com.br
Vitor Harter	vitor@i9naweb.com.br

O endereço do Programa é:

Programa de Pós-graduação em Epidemiologia

Rua Marechal Deodoro, 1160 – 3º piso Centro, Pelotas, RS

CEP: 96020-220

Telefones de Contato:

3284-1300/ramal 343 (Coorte 2015)

3284-1344/3284-1347 (Coorte 2015)

4. PLANEJAMENTO, COLETA E CONTROLE DE QUALIDADE DOS DADOS

4.1 Planejamento pré-coleta

Em julho de 2014 foi iniciado os trabalhos de elaboração do projeto de acompanhamento de morbimortalidade infantil da Coorte de 2015, tendo como equipe inicial:

- ✓ Diego Bassani – coordenação geral do estudo;
- ✓ Iândora Scowitz – coordenação local do estudo, supervisão do trabalho da entrevistadora, supervisão do trabalho dos doutorandos;
- ✓ Susana Bubach – planejamento e acompanhamento do estudo, elaboração de instrumentos e aprovação no comitê de ética;
- ✓ Entrevistadora – coleta de dados do estudo.

Inicialmente, foi verificado o fluxo dos atestados de óbitos e das investigações no município de Pelotas nos seguintes locais:

- Comitê de Mortalidade Regional: responsável Celi, na 3ª Coordenadoria Regional de Saúde (3crs@saude.rs.gov.br).

Por contato telefônico em julho de 2014, foi informado que o Comitê estava desativado e que cada município era responsável pela investigação dos óbitos relacionados a seus habitantes. O município de Pelotas já digitalizava todos os óbitos no sistema do DATASUS (Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde).

- SMS-Pelotas/Programa Saúde da Criança: Sheila Borges Strelow (sheilborgess@hotmail.com), técnica de enfermagem do Programa Saúde da Criança, responsável pela investigação de óbitos infantis no município de Pelotas.

Em contato telefônico e via e-mail em julho de 2014, foram descritas as atividades relacionadas às investigações de óbitos e as ações do Programa Saúde da Criança em relação a mortalidade e internações. As investigações de óbito da SMS eram realizadas em domicílio com formulário próprio do Ministério da Saúde. Devido à falta de transporte, essa entrevista não realizada há mais de um ano. No entanto, as informações sobre os óbitos eram obtidas através do DATASUS [SIAB (Sistema de Informação da Atenção Básica); SIH (Sistema de Informação Hospitalar)], vigilância epidemiológica (cópia dos atestados de óbitos advindas da Central de Óbitos do município), cadastro no programa “Pra-nenê”¹ (coleta feita semanalmente em visita aos hospitais:

¹**Projeto “Pra-nenê”:** realizado pelo Programa Saúde da Criança da SMS de Pelotas/RS, acompanha todas as crianças nascidas no município, vivas ou mortas, por meio de um cadastro. Diariamente, exceto finais de semana, todos os hospitais de maior fluxo de partos na cidade (Santa Casa, Hospital São Francisco, FAU) são visitados e as informações sobre nascimentos/óbitos/internações obtidas nos livros de registros. Nos hospitais Miguel Piltcher e Beneficência Portuguesa, devido ao baixo fluxo de nascimentos, a cada óbito é enviado uma solicitação ao diretor do hospital para coleta dos dados.

Santa Casa, Hospital São Francisco, FAU, Miguel Piltcher e Beneficência Portuguesa). Não utilizam dados de necropsia [IML (Instituto Médico Legal)], pois não é fornecido. Houveram casos, entraram na justiça, mas não foi autorizado.

Além dessas atividades, o município também acompanha todas as crianças em risco, internadas nos hospitais; faz auditoria de pré-maturo que nasceu com até 1,5 kg e ficou internado na UTIN (Unidade de Terapia Intensiva).

Em relação aos Comitê de mortalidade do município, o mesmo estava desativado e assim que retornasse um membro da Coorte de 2015 seria convidado a participar.

Combinado com a equipe do Programa Saúde da Criança que seriam fornecidas as informações sobre óbitos e internações do Programa “Pra-nenê” e que a solicitação formal dos dados deveria ser por ofício direcionado à Secretaria de Saúde Ana Costa, e entregue ao final do ano de 2014, em dezembro, de preferência, uma vez que a coleta se iniciaria em janeiro de 2015.

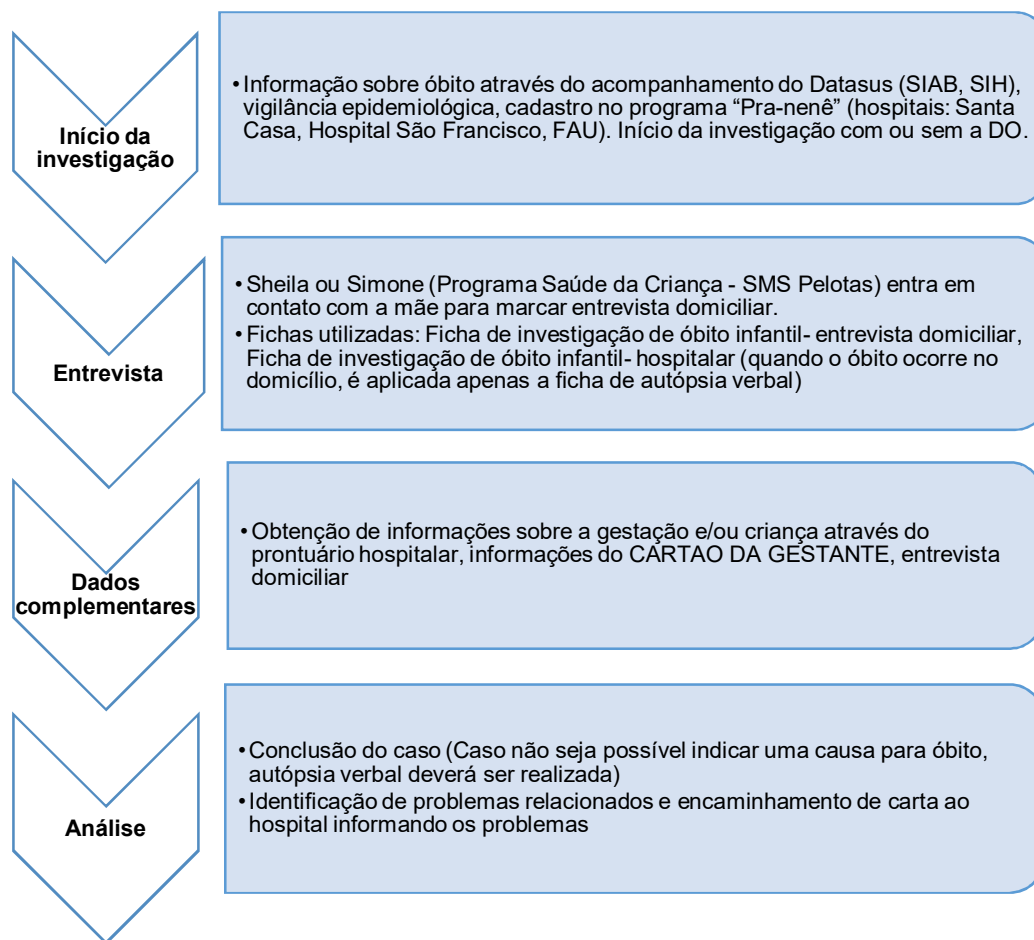


Figura 2 - Fluxograma de investigação do óbito infantil – SMS Pelotas/RS

- Central de Óbitos: Pedro, responsável pelo serviço.

Todos os óbitos de residentes em Pelotas ou sepultados no município são gerados pelo serviço. Em agosto de 2014, em reunião entre Susana Bubach, Iândora Krolow e Pedro, responsável pelo serviço, foi acordado que os dados dos óbitos serão repassados a Coorte de 2015 através de um formulário próprio, elaborado à pedido dele, para ser preenchido pela equipe do serviço e entregue semanalmente à entrevistadora, junto com a cópia das declarações. Para isso, foi solicitado a confecção de dois ofícios, um direcionado à Secretária Municipal de Saúde e outro ao responsável pela Central de óbitos.

Em 15 dezembro de 2014, foi agendada uma reunião na Central de óbitos, para oficializar o repasse de informações dos óbitos e internações, em que estiveram presentes: Susana e Iândora – responsáveis pela morbimortalidade na Coorte de 2015, Pedro – responsável pela Central de óbitos, Maria Regina Reis Gomes (Zita) – gerente da Vigilância epidemiológica e representante da Secretária de Saúde – Ana Costa, Simone Arnez de Azevedo – enfermeira do Programa de Saúde da Criança/“Pra-nenê”. Em conversas anteriores, as equipes nunca demonstraram resistência em disponibilizar as informações solicitadas. Entretanto, durante esta reunião, nos foi informado que não forneceriam as informações sobre os óbitos, devido a uma advertência que a SMS de Pelotas recebeu do Ministério da Saúde, por disponibilizar esses dados sigilosos a pesquisadores do estudo INTERBIO, do Centro de Pesquisas Epidemiológicas. Com isso, só disponibilizariam esses dados se a coordenação estadual do SIM (Sistema de Informação sobre Mortalidade) /SINASC (Sistema de Informações de Nascidos Vivos) (Barbara Regiane M. da Cruz) e/ou Ministério da Saúde autorizarem o repasse dessas informações, pois são os entes legais responsáveis por esses dados. Como essa solicitação poderia atrasar ou inviabilizar a coleta de dados de mortalidade da Coorte, foi sugerido por representante do Ministério da Saúde, que solicitássemos à mãe, ao assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) de participação na Coorte de 2015, a autorização para acesso aos dados da criança mesmo em caso de morte. Assim, foi realizada alteração no TCLE antes do início do trabalho de campo da Coorte de 2015, e essa alteração aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Escola Superior de Educação Física (ESEF), UFPEL/Pelotas.

Em fevereiro de 2015, Susana Bubach e Andrea Ramirez marcaram uma reunião com Maria Regina Reis Gomes (Zita), gerente da Vigilância epidemiológica, para organizar o fluxo de coleta de dados dos atestados de óbitos dos menores de um ano, nascidos no ano de 2015. Ficou combinado que só seria repassado a cópia da DO (declaração de óbito) mediante entrega da cópia do correspondente TCLE da mãe da criança. No entanto, essa reunião foi adiada devido as férias da Maria Regina (Zita), que só retornaria após 16 de março de 2015.

Em 02 de março de 2015, iniciou-se a licença de maternidade da Susana Bubach e Andrea Ramirez, nova coordenadora local do sub-estudo de morbimortalidade infantil, não conseguiu contato e retorno da gerente da Vigilância epidemiológica. Foi em Maio que a Zita deu retorno e se fez uma reunião na SMS com Maria Regina Reis Gomes (Zita), gerente da Vigilância epidemiológica, e Sheila Borges Strelow, Programa de Saúde da Criança/“Pra-nenê”. Ficou combinado o fluxo de informações das internações e de óbitos, bem como a obtenção de fotografia dos formulários do “Pra-nenê” e a cópia das DO, sempre deixando as cópias dos TCLE.

4.2 Treinamento

Foi realizado um treinamento com as entrevistadoras, tendo carga horária de 20 horas e conforme os padrões de qualidade da coorte de 2015. Com foco nos protocolos e procedimentos da Coorte de 2015 e sub-estudos; do sub-estudo de mortalidade fetal/infantil e morbidade, incluindo:

- Formulários de coletas de dados
- Equipe de trabalho
- Regime de trabalho
- Materiais e benefícios
- Atividades a serem desempenhadas
- Locais de trabalho
- Responsabilidades

4.3 Trabalho de campo e coleta de dados

4.3.1 *Supervisão geral*

- ✓ **Julho de 2014 a fevereiro de 2015:** Iândora Scowitz e Susana Bubach
- ✓ **Março de 2015 a janeiro de 2017:** Andrea Ramirez Varela e Bruna Schneider

- **Documentos relacionados a essa atividade utilizados durante o trabalho de campo:** planilha de mortalidade, planilha de internações, planilha de internações perdidas e lista de atestados de óbito.

As entrevistadoras atuaram nas instituições de segunda a sábado, e domingos com sistema de sobreaviso pela equipe do acompanhamento perinatal quando ocorriam casos de morte fetal/infantil ou internação infantil, tendo carga horária de 40 horas/semanais até 31 de dezembro de 2015. A partir de 01 de janeiro de 2016 até 31 de dezembro de 2016 utilizaram

um sistema de listas e óbitos na SMS. Sendo responsáveis pela coleta de dados dos óbitos e das internações, conforme recebiam as informações da equipe de perinatal da Coorte 2015. Elas conferiam os prontuários dos hospitais para preencher os questionários, completando com informações fornecidas pelos atestados de óbito, se fosse o caso.

Entre elas, foi feita a divisão dos hospitais para poderem acompanhar as crianças internadas. Se tivessem muitas crianças em algum hospital elas trabalhavam juntas para realizar os acompanhamentos necessários diariamente.

Em todos os hospitais (Miguel Piltcher, Santa Casa, Hospital Escola, Hospital das Clínicas e Beneficência Portuguesa) foi solicitada autorização para acesso aos prontuários, pacientes e profissionais de saúde, em conjunto ao acompanhamento perinatal da coorte. Após autorização, foram confeccionados jaleco e crachá para todos os entrevistadores e supervisores de campo (doutorandos) para acesso as instituições. Além dos hospitais, também foi solicitada autorização à SMS de Pelotas e órgãos responsáveis pelo registro e investigação de óbitos (SIM, SIAB, SIH, Vigilância Epidemiológica, Programa Municipal “Pranenê”¹, e Comitê de Mortalidade Infantil) e internação de menores de um ano, do município de Pelotas/RS, para fornecimento de informações sobre nascidos no ano de 2015, de mães residentes na zona urbana de Pelotas e bairro Jardim América, Capão do Leão. Quando houve falta de informações, os prontuários das crianças foram pedidos nos hospitais e SAMEs para completar os dados. Esses dados são obtidos semanalmente, bem como a cópia da DO disponibilizados pela Secretaria, por meio do Termo de autorização de acesso aos dados dos Sistemas de Informação do município de Pelotas/RS (ANEXO F). Inicialmente a entrevistadora chegava ao hospital, devidamente identificada, conferia os dados de identificação da mãe pelo prontuário/equipe de enfermagem local/registro hospitalar. Caso o prontuário não estivesse no setor, era contatada a escriturária do registro hospitalar para obtenção das informações do caso. Foram considerados como casos a ser coletados, aqueles que tinham como característica:

- **Perda Fetal/Natimorto:** morte de feto intra-útero, com no mínimo 500g de peso e/ou idade gestacional de 20 semanas, de acordo com os critérios DUM (data da última menstruação) e ecográficos. Os que apresentavam peso e idade gestacional inferior à estabelecida eram considerados como abortos, sendo descartados do acompanhamento.
- **Morte Neonatal/Infantil:** todo nascido vivo, que antes de completar um ano (até 11 meses e 29 dias), tenha entrado em óbito. Ou crianças que nasceram com peso inferior a 500g e/ou menos de 20 semanas, mas que sobreviveram por qualquer período de tempo com ou sem assistência médica foram classificadas como mortes e são

incluídas nas planilhas de mortes neonatais (menos de 28 dias de vida) e infantis (menos de 12 meses de vida).

- **Morbidade Infantil:** toda internação hospitalar de crianças com até um ano de idade (menos de 12 meses), sendo investigados também óbitos e internações de crianças participantes da Coorte de 2015 ocorridas em outra cidade ou Estado. Casos de internação em alojamento conjunto para tratamento por fototerapia ou qualquer outra intercorrência considerada “leve” ou “intermediária”, ou seja, que não necessite UTIN, não foram considerados internações para efeito de acompanhamento no estudo.
- Os casos identificados como morte fetal/infantil e internação somente foram acompanhados quando a mãe residia na zona urbana do município de Pelotas/RS e/ou no bairro Jardim América, no município Capão do Leão*, participantes da Coorte de 2015. O bairro Jardim América foi incluído no estudo de modo a manter a comparabilidade com as demais coortes de nascimento (1982/1993/2004).
- **Documentos relacionados a essa atividade utilizados durante o trabalho de campo:** lista das internações, lista das mães da coorte e questionários.

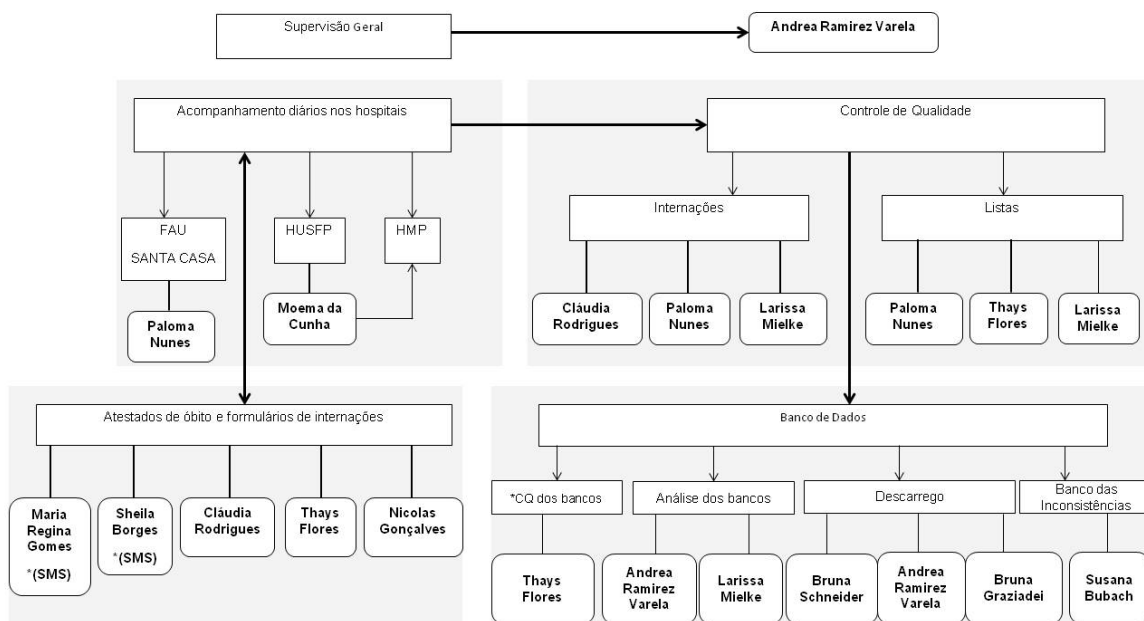
Figura 1 – Escala e organização do horário das entrevistadoras da mortalidade.

Hospitais	Horário	segunda	terça	quarta	quinta
Santa Casa	8-14h				
	14-20h				
FAU	8-14h				
	14-20h				
HU	8-14h				
	14-20h				
Miguel Pitcher	8-14h				
	14-20h	Sobreaviso	Sobreaviso	Sobreaviso	Sobreaviso
Beneficência	8-14h				
	14-20h	Sobreaviso	Sobreaviso	Sobreaviso	Sobreaviso
Central de óbitos	8-14h				
	14-21h				
Secretaria de saúde	8-14h				
	14-21h				

	Só irá iniciar depois da autorização no Estado ou Ministério da Saúde
	O sistema de sobreaviso consiste se alguém avisar que teve um óbito ou inter
	Passar nesses locais para verificar óbitos e internações

4.3.2 Fluxograma de Atividades

Figura 2 - Fluxograma das atividades do trabalho de campo e coleta de dados.



*SMS: Secretaria Municipal de Saúde

*CQ: Controle de Qualidade

4.4 Controle de qualidade

Até Julho de 2015 os questionários de morte fetal eram entregues a lãndora Krolow para averiguar junto ao obstetra mais informações sobre a causa da morte e depois retornavam ao arquivo. A partir de Julho 2015 e até Dezembro 2016 as informações foram procuradas nos prontuários e atestados.

Inicialmente (até o mês de maio de 2015) a coleta de dados era feita com formulários impressos. Os dados contidos nos questionários foram duplamente digitados em um programa (Redcap, sendo um para morbidade e outro para mortalidade), com todas as informações ali contidas e/ou detalhadas sobre aquele bebê. Quando finalizada a digitação daquele questionário as informações foram sincronizadas diretamente com o banco de dados através do link.

Posteriormente, passaram a ser coletados pelas entrevistadoras em formulários eletrônicos por meio de tablet.

- As informações coletadas foram verificadas em termos de qualidade, consistência e completitude.
- Aquelas coletadas em papel nos meses iniciais foram duplamente digitadas com posterior conferência das inconsistências.

Documentos relacionados a essa atividade utilizados durante o trabalho de campo: planilha de mortalidade, planilha de internações, planilha de internações perdidas e lista de atestados de óbito.

Semanalmente foram realizadas reuniões entre as doutorandas e as entrevistadoras do estudo para avaliação das dificuldades, dúvidas na coleta de dados e repasse de questionários para entrevistas com os médicos. Também se verificaram os materiais (planilha de internações e óbitos e questionários em papel até Maio de 2015 e depois nos tablets) e outras necessidades para o bom desenvolvimento do trabalho das entrevistadoras. Planilhas de registro de óbitos/internação foi confeccionada e disponibilizada em uma pasta virtual de dropbox acessada por toda a equipe, para que as entrevistadoras atualizassem diariamente os dados das internações e mortes.

4.5 Atestados de óbito e inconsistências formulários de internações

- Santa Casa – maternidade:** Não tem Pronto Socorro, foi cedido o espaço para a Unimed. Em caso de feto morto, o atestado de óbito foi emitido pelo obstetra, ficando uma via com a família, para levar à funerária e outra no prontuário da puérpera. Também foi informado a CCIH (Comissão de Controle de Infecção Hospitalar) e ao Comitê de mortalidade do hospital. O prontuário da puérpera ficava no posto de enfermagem até a alta, mas fica na maternidade para o faturamento. Depois, o prontuário era enviado para o SAME. Nos casos de mortalidade infantil ou óbitos de recém-nascido, o atestado de óbito foi emitido pelo pediatra, ficando uma via com a família para levar à funerária e outra no prontuário da criança. Esse prontuário ficava no posto de enfermagem/berçário até o óbito, mas fica na maternidade para o faturamento. Depois, o prontuário era enviado para o SAME.
- FAU:** As internações vinham da Central de leitos e da maternidade do próprio hospital, quando o bebê era prematuro. Quando ocorria o óbito uma via do registro ficava no

prontuário da mãe ou criança, e depois seguia para as contas médicas (escriturária, geralmente ficava diariamente nos setores), e depois para o SAME. As internações vinham do Pronto Socorro do hospital, em sua maioria, ou do ambulatório de pediatria. Havia uma enfermaria de isolamento para atender RN que saíam da UTIN e precisavam ganhar peso, e os demais leitos para atender a enfermidades em geral. Dificilmente ocorreram óbitos neste setor. Após alta das internações, o prontuário era encaminhado à escriturária Zenilda que ficava todos os dias no setor para realizar a parte de contas médicas. Depois o prontuário era enviado ao SAME.

- c) **Miguel Piltcher:** Todos os óbitos que ocorreram no hospital foram registrados no livro (preto) de registro de óbitos que fica na sala das enfermeiras. Após, o prontuário era enviado ao setor de contas médicas.

- Contato dos Hospitais:

Hospital	Telefone	Responsável
HU	(53)2128-8300	
Beneficiência	(53)3026-9333	
Santa Casa	(53)3284-4722	Médico Paulo Mate Irmã Isabel
FAU	(53)3284-4900	Enfermeira Maria Laura (UTI Neo-natal)
*Pronto-Socorro	(53)2128-8305	Enfermeira Carla (Semi-intensivo e pediatria)
*Serviço Social	(53)2128-8584	Anice
Miguel Piltcher	(53)3026-2155	Enfermeira Cecilia Enfermeira Daniela (Maternidade manhã) Enfermeira Janaína (Maternidade tarde)

Documentos relacionados a essa atividade utilizados durante o trabalho de campo:
atestados de óbito e formulários de internações da prefeitura de Pelotas.

4.6 Instrumentos para Coleta de Dados

- **Mortalidade Fetal:** para identificação do óbito foi utilizado o formulário “*Acompanhamento da mortalidade fetal*”, (Anexo B).
- **Mortalidade Neonatal/Infantil e Internação Infantil:** para identificação do óbito infantil ou internação infantil foi utilizado o formulário “*Acompanhamento da morbidade e mortalidade infantil*”, (Anexo C)

5. MAPA DAS INCONSISTÊNCIAS E BANCOS DE DADOS

As inconsistências dos questionários em papel eram observadas manualmente e solicitada correção imediata as entrevistadoras.

Após a confecção dos questionários para tablets, outras estratégias para verificação das inconsistências foram implementadas. Arquivos foram gerados em Stata para realização do controle de qualidade, a fim de detectar inconsistências nos bancos a serem corrigidas. Observou-se em qual parte dos questionários os erros/diferenças poderiam ser encontrados:

- ✓ Nos bancos da digitação 1 e digitação 2, através do arquivo Validate (in master e in using);

Os questionários preenchidos nos tablets eram sincronizados para um banco, em dois momentos por semana, e posteriormente convertido pelo doutorando Cauane Blumenberg em arquivo do programa Stata. Foram elaborados os *codebooks* (Susana Bubach e Andrea Ramirez) de cada um dos três questionários e os *do.file* para rodar e identificar possíveis inconsistências em cada um dos três bancos (morbidade ao nascer, morbidade após 4 meses e mortalidade). Semanalmente era gerado um arquivo Stata, numerado sequencialmente, para cada banco. As inconsistências eram feitas (Susana) em planilha do programa Excel e enviadas uma semana após a inclusão do arquivo na pasta compartilhada de Dropbox. Para cada uma das análises de inconsistências, que gerava as planilhas, foi salvo um arquivo em *log*. Atualmente, as planilhas estão em dia e disponíveis na pasta Dropbox, sendo 24 planilhas para a mortalidade, 44 para a morbidade após 4 meses e 51 para morbidade ao nascer.

- ✓ Nos arquivos de Excel (planilhas), identificar as diferenças encontradas e buscar, de acordo com os questionários em papel, qual a informação correta;
- ✓ Nos bancos corrigir os dados para que os dois estejam de acordo com os questionários em papel, deixando-os idênticos e com as informações corretas.

Documentos relacionados a essa atividade utilizados durante o trabalho de campo:

Planilha das inconsistências

6. ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado em 05 de fevereiro de 2014, parecer nº 522.064, do Comitê de Ética em Pesquisa da ESEF/UFPEL, CAAE nº: 26746414.5.0000.5313, tendo como pesquisador responsável o professor Pedro Rodrigues Curi Hallal. Em relação aos entrevistados, os princípios éticos foram assegurados por meio de:

1. Realização das entrevistas com o obstetra somente após leitura e assinatura, respectivamente, do *Termo de Consentimento Livre e Esclarecido* (TCLE) (APÊNDICE A), no caso de morte fetal.
2. Garantia do direito de não participação na pesquisa.
3. Garantia de sigilo sobre os dados coletados, de forma a preservar a individualidade dos entrevistados.
4. Garantia do sigilo dos dados de identificação das mães (CPF e Cartão SUS), que serão utilizados para link com o banco de dados durante os acompanhamentos e após serão destruídos.

As mães ao assinarem o TCLE para participar da Coorte de 2015 já autorizam também o acesso aos dados de seus filhos caso ocorresse falecimento ou internação.

ANEXOS

6.1 Anexo A: registro de óbito fetal/infantil e internação

COORTE DE 2015 REGISTRO DE ÓBITO/INTERNAÇÃO
--

1. Ordem de nascimento: ____ 2. Número da coorte: _____ 3. DN criança (DD/MM): ____/____	
4. Nome completo da mãe: _____	
5. Nome completo do RN/criança: _____	
6. Hospital de nascimento: _____	
7. Sexo: () masculino () feminino 8. Hora do nascim.: ____:____ 9. Nº DN: _____	
10. Endereço: _____	
Bairro: _____	
Cidade: _____ Estado: _____ CEP: _____ - _____	
Ponto de referência: _____	
11. Local do óbito/internação:	Beneficência Portuguesa 1 Santa Casa 2 Hospital das Clínicas 3 FAU 4 Miguel Piltcher 5 Outro 8
Outro: _____	
12. Setor: _____	13. Nº protuário: _____
14. Data internação: ____/____/____	15. Hora da internação: ____:____
16. Data alta: ____/____/____	17. Hora da alta: ____:____
18. Data óbito: ____/____/____	19. Hora do óbito: ____:____ 20. Nº DO: _____
21. Tipo óbito	fetal 1 infantil 2
22. Telefones para contato: Casa: () _____ Celular: () _____	
Trabalho: () _____ Outro: () _____ Deixar recado com: _____	
23. Entrevista realizada - coorte? () Sim () Não _____	
24. Entrevista realizada - médico responsável pelo atendimento? () Sim () Não _____	

6.2 Anexo B: Questionário acompanhamento mortalidade fetal

COORTE DE 2015 ACOMPANHAMENTO MORTALIDADE FETAL ENTREVISTA PROFISSIONAL MÉDICO	
BLOCO IDENTIFICAÇÃO	
0a Número de identificação do feto:	
0b Nome completo da mãe:	
0c CPF da mãe:	_____ - ____
0d Cartão SUS da mãe:	_____
0e Data de nascimento da mãe:	
0f Nome da avó materna:	
1. Código da entrevistadora:	____
2. Hospital de nascimento do RN:	<i>Beneficência. Portuguesa 1</i> <i>Santa Casa 2</i> <i>Hospital das Clínicas 3</i> <i>FAU 4</i> <i>Miguel Piltcher 5</i> <i>Outro 6</i>
Outro: _____	
3. Data do parto (DD/MM/AA):	___/___/___
4. Hora do parto (HH:MM):	___:___
5. Sexo do feto: _____	<i>masculino 1</i> <i>feminino 2</i> <i>IGN 9</i>
6. Óbito foi: _____	<i>Antepartum 1</i> <i>Intrapartum 2</i>
7. Idade gestacional:	_____ semanas
8. Peso do feto:	_____, ____ gramas
9. Nome do médico que atendeu ao parto:	_____

BLOCO REGISTRO DE PROBLEMAS MATERNOS			
1. Descolamento prematuro de placenta	Sim (1)	Não (2)	Ignorado (9)
2. Prolapso de cordão	Sim (1)	Não (2)	Ignorado (9)
3. Trabalho de parto prematuro espontâneo	Sim (1)	Não (2)	Ignorado (9)
4. Placenta prévia	Sim (1)	Não (2)	Ignorado (9)
5. Eclâmpsia	Sim (1)	Não (2)	Ignorado (9)
6. Pré-eclâmpsia	Sim (1)	Não (2)	Ignorado (9)
7. Incompetência do colo uterino	Sim (1)	Não (2)	Ignorado (9)
8. Ruptura uterina	Sim (1)	Não (2)	Ignorado (9)
9. Ruptura prematura de membranas			
10. Sofrimento fetal	Sim (1)	Não (2)	Ignorado (9)
11. Oligodrâmnios	Sim (1)	Não (2)	Ignorado (9)
12. Hipertensão devido a problemas renais	Sim (1)	Não (2)	Ignorado (9)
13. Hemorragia por problemas de coagulação	Sim (1)	Não (2)	Ignorado (9)
14. Doenças infecciosas pélvicas	Sim (1)	Não (2)	Ignorado (9)
15. Outras infecções	Sim (1)	Não (2)	Ignorado (9)
23a. Qual? _____			



BLOCO INFORMAÇÕES SOBRE O PARTO	
1. Tipo de parto: _____	vaginal 1 cesáreo 2
2. Presença de Batimento Cardíaco Fetal (BCF) no momento da internação: _____	sim 1 não 2 ignorado 9
3. Características do líquido amniótico:	claro sem grumos 1 claro com grumos 2 tinto de mecônio 3 mecônio espesso 4 achocolatado 5 ignorado 9

4. Líquido amniótico fétido: _____	sim 1 não 2 ignorado 9
5. Circular de cordão cervical: _____	sim 1 não 2 ignorado 9
6. Apresentação fetal:	cefálico 1 pélvico 2 podálico 3 transverso 4 ignorado 9
7. Em caso de gemelaridade: ordem no momento do parto	1 2
Se 'Outro' – pulo para 31a	3
31aOutro: (campo numérico, colocar opções de 5 a 9)	4
_____	Outro 77 ignorado 99 NSA88
8. Havia alguma malformação congênita?	sim 1 não 2 ignorado 9
31a. Se sim, qual(is)? _____ _____	

BLOCO PARECER OBSTÉTRICO

33. Na sua opinião, o que causou o óbito fetal: _____

7.3 Anexo C: Questionário acompanhamento mortalidade e morbidade infantil

	<p>COORTE DE 2015</p> <p>ACOMPANHAMENTO MORBIDADE E MORTALIDADE INFANTIL</p>	
---	---	---

BLOCO IDENTIFICAÇÃO	
0a Número do perinatal:	_____
0b Nome completo da mãe:	
0c CPF da mãe:	_____ - ____
0d Cartão SUS da mãe:	_____
0e Data de nascimento da mãe:	
0f Idade (anos completos):	_____ anos
0g Escolaridade. Até que ano completou na escola?	_____ série _____ grau
0h Fez curso superior?	sim 1 não 2 ainda não terminei 3
0i Quantos filhos têm? _____	
0i.1 Quantos filhos estão vivos? _____	
0j Tipo de convênio:	SUS 1
0ja Outro: _____	IPE 2 outro 3
0l Nome da avó materna:	
10. Código da entrevistadora:	__ __
11. Data da entrevista (DD/MM/AA):	__ / __ / __
12. Hospital de nascimento:	Beneficência. Portuguesa 1 Santa Casa 2 Hospital das Clínicas 3 FAU 4 Miguel Piltcher 5 Outro 6
3aOutro: _____	
13. Data de nascimento (DD/MM/AA):	__ / __ / __
14. Hora do nascimento (HH:MM):	__ : __

15. Número da declaração de nascido vivo (DNV): _____	
16. Sexo da criança:	masculino 1 feminino 2
17. Nome da criança: _____	
18. Data da internação (DD/MM/AA): _____ / _____ / _____	
19. Hora da internação (HH:MM): _____ : _____	
20. Local da internação:	Unidade de terapia intensiva 1 Unidade semi-intensiva 2 Enfermaria pediátrica 3 Alojamento conjunto 4 Berçário 5 Outro 9 _____(qual?)11a
11b. A criança esta viva:	sim 1 não 2
Se 1 (sim) pulo para 14	
21. Em caso de óbito, local (cidade/estado), data e horário do óbito: 12a Local. _____	_____ / _____ / _____ 12b _____ : _____ 12c
22. Causas do óbito (transcreva as causas de morte do atestado de óbito): a) _____ b) _____ c) _____ d) _____ Parte II: _____	
23. Endereço: 14aTipo _____ 14bTítulo _____ 14cNome _____ 14dNúmero _____ 14eComplemento _____ 14fCEP _____ 14gBairro _____ 14hPonto de Referência (detalhado) _____	

BLOCO REGISTRO DE PROBLEMAS MATERNOS

15. Descolamento prematuro de placenta	Sim (1)	Não (2)	Ignorado (9)	NSA(8)
16. Prolapso de cordão	Sim (1)	Não (2)	Ignorado (9)	NSA(8)
17. Trabalho de parto prematuro espontâneo	Sim (1)	Não (2)	Ignorado (9)	NSA(8)
18. Placenta prévia	Sim (1)	Não (2)	Ignorado (9)	NSA(8)
19. Eclâmpsia	Sim (1)	Não (2)	Ignorado (9)	NSA(8)
20. Pré-eclâmpsia	Sim (1)	Não (2)	Ignorado (9)	NSA(8)

21. Incompetência do colo uterino	Sim (1)	Não (2)	Ignorado (9)	NSA(8)
22. Ruptura uterina	Sim (1)	Não (2)	Ignorado (9)	NSA(8)
23. Ruptura prematura de membranas	Sim (1)	Não (2)	Ignorado (9)	NSA(8)
24. Sofrimento fetal	Sim (1)	Não (2)	Ignorado (9)	NSA(8)
25. Oligodrâmnios	Sim (1)	Não (2)	Ignorado (9)	NSA(8)
26. Hipertensão devido a problemas renais	Sim (1)	Não (2)	Ignorado (9)	NSA(8)
27. Hemorragia por problemas de coagulação	Sim (1)	Não (2)	Ignorado (9)	NSA(8)
28. Doenças infecciosas pélvicas	Sim (1)	Não (2)	Ignorado (9)	NSA(8)
29. Outras infecções	Sim (1)	Não (2)	Ignorado (9)	NSA(8)
29a. Quais? _____				

BLOCO INFORMAÇÕES SOBRE O PARTO (PARA INTERNAÇÃO OU ÓBITO NEONATAL)	
30. Foi usado corticoide antes do parto?	sim 1 não 2 ignorado 9 NSA 8
31. Se foi usado corticoide, qual o número de doses?	1 2 3 4 ignorado 9 NSA 8
32. Quantas horas antes do parto foi administrada a última dose? _____	
33. Tipo de parto: _____	vaginal 1 cesáreo 2 NSA 8
34. Tempo de bolsa rota?	no ato 1 ≤ 24h 2 > 24h 3 ignorado 9 NSA 8
35. Características do líquido amniótico:	claro sem grumos 1 claro com grumos 2 tinto de mecônio 3

	mecônio espesso 4 ignorado 9 NSA 8
36. Líquido amniótico fétido?	sim 1 não 2 ignorado 9 NSA 8
37. Circular de cordão umbilical?	sim 1 não 2 ignorado 9 NSA 8
38. Apresentação:	cefálico 1 pélvico 2 podálico 3 transverso 4 ignorado 9 NSA 8
39. Uso de fórceps?	sim 1 não 2 ignorado 9 NSA 8
40. Apgar do 1º, 5º e 10º minuto:	(1º) ____ ____ (5º) ____ ____ (10º) ____ ____
41. Em caso de gemelaridade: ordem no momento do parto	1 2 3 4 ignorado 9 NSA 8
42. Havia alguma malformação congênita?	sim 1 não 2
42a. Se sim, qual (is): _____	ignorado 9 NSA 8
43. O bebê foi atendido por pediatra na sala de parto?	sim 1 não 2 ignorado 9 NSA 8
44. Houve reanimação na sala de parto?	sim 1 não 2 ignorado 9 NSA 8
Se não houver reanimação (2), questão 51	NSA 8
45. Foi usado oxigênio?	sim 1

	não 2 ignorado 9 NSA 8
Se não houver uso de oxigênio (2), questão 49	
46. Uso de oxigênio por cateter?	sim 1 não 2 ignorado 9 NSA 8
47. Uso de oxigênio por máscara?	sim 1 não 2 ignorado 9 NSA 8
48. Uso de oxigênio por intubação?	sim 1 não 2 ignorado 9 NSA 8
49. Foi feita massagem cardíaca?	sim 1 não 2 ignorado 9 NSA 8
50. Foi administrada adrenalina?	sim 1 não 2 ignorado 9 NSA 8
51. O bebê faleceu na sala de parto?	sim 1 não 2 ignorado 9 NSA 8

BLOCO INFORMAÇÕES SOBRE O TRANSPORTE	
52. Origem do transporte?	próprio hospital 1 outro hospital 2 reingresso 3 NSA 8
Condições do transporte (53 a 58)	
53. Incubadora?	sim 1 não 2 ignorado 9 NSA 8
54. Venóclise?	sim 1 não 2 ignorado 9 NSA 8
55. Foi feita massagem cardíaca?	sim 1

	não 2 ignorado 9 NSA 8
56. Monitor?	sim 1 não 2 ignorado 9 NSA 8
57. Oxigênio?	sim 1 não 2 ignorado 9 NSA 8
58. Intubação?	sim 1 não 2 ignorado 9 NSA 8
Quem foi o/a acompanhante durante o transporte:	
59. Mãe?	sim 1 não 2 ignorado 9 NSA 8
60. Médico?	sim 1 não 2 ignorado 9 NSA 8
61. Enfermagem?	sim 1 não 2 ignorado 9 NSA 8
62. Familiar (diferente da mãe)?	sim 1 não 2 ignorado 9 NSA 8
63. Óbito durante o transporte?	sim 1 não 2

BLOCO CONDIÇÕES DO BEBÊ AO INTERNAR

64. Temperatura axilar:	_____ °C ignorado 999
65. Saturação de oxigênio (O ₂):	_____ % ignorado 99

66. Cianose central?	sim 1 não 2 ignorado 9
67. Tempo de aleitamento materno:	67a.Exclusivo: _____ horas 67c. Misto: _____ horas 67b. Exclusivo: _____ dias 67d. Misto: _____ dias ignorado 9
68. Peso (g):	____ _ , ____ _ gramas ignorado 9
69. Comprimento (cm):	____ _ cm ignorado 9
70. Perímetro cefálico (cm):	____ _ cm ignorado 9
71. Idade gestacional (semanas, dias):	____ _ , ____ _ ignorado 9
72. Método utilizado para calcular a idade gestacional:	Capurro 1 Ballard 2 Dubowitz 3 DUM 4 US 5 ignorado 9 NSA 8
73. Motivo da internação: _____	
74. Exame físico na internação: _____	
76A. DATA 76B. OBRIGATORIO Número do perinatal	
75. Hipótese diagnóstica? _____	
76. Evolução: _____ _____	

BLOCO PATOLOGIAS IDENTIFICADAS (PARA INTERNAÇÃO OU ÓBITO NEONATAL)	
1. Membrana hialina?	sim 1 não 2 ignorado 9 NSA 8
2. Pneumotórax?	sim 1

	não 2 ignorado 9 NSA 8
3. Ductus arterioso sintomático?	sim 1 não 2 ignorado 9 NSA 8
4. Enterocolite necrosante confirmada?	sim 1 não 2 ignorado 9 NSA 8
5. Hemorragia intracraniana?	sim 1 não 2 ignorado 9 NSA 8
81a Septicemia neonatal presumida?	sim 1 não 2 ignorado 9 NSA 8
6. Septicemia neonatal confirmada?	sim 1 não 2 ignorado 9 NSA 8
Se não (2), pular para questão 86	
7. Precoce (0 a 2 dias):	sim 1 não 2 ignorado 9 NSA 8
8. Tardia (3 a 27 dias):	sim 1 não 2 ignorado 9 NSA 8
9. Bactéria (s) identificada (s) na hemocultura: _____	
10. Meningite neonatal confirmada?	sim 1 não 2 ignorado 9 NSA 8

BLOCO PATOLOGIAS IDENTIFICADAS DURANTE A INTERNAÇÃO

1. Diagnósticos realizados durante a internação?	
87al. _____	CID-1: _____
87all. _____	CID-2: _____
87alll. _____	CID-3: _____

87aIV. _____	CID-4: _____
87aVI. _____	CID-5: _____

BLOCO TRATAMENTO	
88. Oxigênio?	sim 1 não 2 ignorado 9 NSA 8
89. CPAP nasal?	sim 1 não 2 ignorado 9 NSA 8
90. Ventilação mecânica?	sim 1 não 2 ignorado 9 NSA 8
91. Corticoide após o nascimento?	sim 1 não 2 ignorado 9 NSA 8
92. Surfactante?	sim 1 não 2 ignorado 9
Se nao (2) ou IGN (9) pula para 94	
93. Se sim , com quantas horas de vida foi administrada a primeira dose?	_____ ignorado 99 NSA 88
94. Número de doses administradas?	_____ ignorado 9 NSA 8
95. Duração de intubação orotraqueal? (dias)	_____ ainda intubado 77 ignorado 99 NSA 88
96. Duração da CPAP nasal? (dias)	_____ ignorado 99 NSA 88
97. Cirurgia?	sim 1 não 2 NSA 8
Se nao (2) ou IGN (9) pula para 99	
98. Se sim , indicação: _____	
99. Transfusão de sangue?	sim 1 não 2

Se nao (2) ou IGN (9) pula para 101	NSA 8
100. Se sim , nº de vezes:	_____ NSA 88
101. Antibioticoterapia?	sim 1 nao 2
Se nao (2) ou IGN (9) pula para 103	NSA 8
2. Se sim , esquemas utilizados:	
I. _____	Tempo de uso (dias): _____
II. _____	Tempo de uso (dias): _____
III. _____	Tempo de uso (dias): _____
IV. _____	Tempo de uso (dias): _____
103. Outros medicamentos administrados, (texto) 103a doses (campo numérico) 103b duração (dias): (campo numérico) _____	
Alimentação	
104. Duração total da alimentação parenteral:	_____ dias
105. Idade de início da alimentação enteral:	_____ dias
106. Idade de término da alimentação enteral:	_____ dias

106^A A criança continua internada.

- 1 sim (pular para a pergunta 127)
- 2 nao (alta) segue na pergunta 107
- 3 obito (segue na pergunta 107)
- 4 transferida (segue na pergunta 107)

BLOCO ALTA HOSPITALAR	
107. Data da alta?	____ / ____ / ____ ignorado 9 NSA 8
108. Peso (g):	_____, ____ gramas ignorado 9
109. Comprimento (cm):	_____, ____ cm ignorado 9
110. Condições?	curado 1 doente 2 transferência 3 óbito 4
Se Obito (4) pular para 115.	
111. Destino:	domicílio 1 outro hospital 2

	NSA 8
112. A alta foi?	concedida 1 solicitada 2 fuga 3 NSA 8
113. Medicamentos e recomendações prescritos na alta: _____	
114. Alimentação na alta?	Leite materno 1 Leite materno + líquidos 2 Leite materno + outro leite 3 Leite materno + alimentos complementares 4 Outro leite 5 Outro leite + alimentos complementares 6 NSA 8
115. Se houve internação na UTIN , tempo de internação (dias): _____	_____ ignorado 99 NSA 88
116. Cirurgia?	sim 1 não 2 NSA 8
117. Se sim , indicação: _____	
118. Transfusão de sangue?	sim 1 não 2 NSA 8
Se 110=4 – passa da 118 para a 119. Se 110=1, 2, 3 pular para	
Em caso de óbito	
119. Necropsia:	sim 1 não 2 NSA 8
120. Se sim, resultado? _____	
121. Tipo de óbito?	neonatal precoce 1 neonatal tardia 2 pós-neonatal 3 NSA 8
122. Causa do óbito conforme prontuário: _____ _____	
123. Entrevista com: () 1 Pediatra _____	

() 2 Obstetra _____
 () 3 Outro _____
 () 4 Entrevista não realizada
 Se 4 pular para 127.

124. O que você acha que aconteceu com o bebê ou com a mãe:

125. Qual a evolução do caso? _____

126. Se houve óbito, na sua opinião, qual a causa básica da morte do bebê?

RESULTADOS DE EXAMES DA CRIANÇA							
Hemograma	a.DATA	b.DATA	c.DATA	d.DATA	e.DATA	f.DATA	g.DATA
110. Hb							
111. Ht (Hemaceas)							
112. VCM							
113. CHCM							
130ª – Plaquetas (trombocitos)							
130b Basófilos							
Leucograma							
114. Leucócitos							
115. Segmentados							
116. Bastonetes							
117. Eosinófilos							
118. Linfócitos							
119. Monócitos							
120. Mielócitos							
121. Metamielócitos							
138ª Proteínas Séricas							
138b Albumina							
138c TGO/TGP							
138d Bilirrubina Direta							
138e Bilirrubina Indirtea							
138f Combs Direto							
EQU (exame qualitativo de urina-comum)							
122. Bacteriúria							
123. Hemácias							

124. Proteínas							
125. Cilindros							
126. Urocultura (+/-)							
127. Bactéria da urocultura							
128. Uréia							
129. Creatinina							
130. EPF							
131. Glicemia							
132. Na							
133. K							
134. Mg							
135. Ca							
GA (gasometria)							
136. Ph							
137. PO ₂							
138. PCO ₂							
139. HCO ₃							
140. DB							
141. Líquor							
142. Outros (campo para escrever qual)							
143. Biópsia							
144. Radiografia							
145. USG							
146. Tomografia							
147. Ressonancia Magnetica							
148. Outro							
166a (qual)							

167. A criança continua internada.

1 sim

2 não (alta)

3 óbito

4 transferida

Se sim (1) – não finalizar o questionário – voltar para a pergunta 75 a cada nova abertura do questionário da mesma criança.

Se não (2) ou óbito (3) – finalizar o questionário.

7.4 Anexo D: Instruções para pegar os atestados de óbito e os questionários das internações do programa de saúde da criança: *Programa de vigilância para o recém nascido “Pra-nenê”*

- **Instrução 1:** ir na Secretaria Municipal da Saúde (Rua Lobo da Costa, 1764) a cada semana/ou a cada duas semanas, nas quintas ou sextas.
- **Instrução 2:** ir no primeiro andar na sala de Vigilância Epidemiológica e perguntar pela senhora: Maria Regina Reis Gomes (Zita). Solicitar à ela os atestados de óbito da semana. Se ela não estiver é só pedir os atestados da pasta que ela fez para a pesquisa Coorte 2015.
- **Instrução 3:** ir no segundo andar, na sala 201 de Saúde da criança e procurar a Sheila Borges Strelow (Núcleo de Atenção Materno-Infantil).
 - a) Pedir para dar os questionários das internações tanto de alto risco como sem risco de crianças do programa pegadas nessa/s semana/s e tirar uma foto do questionário.
 - b) Na primeira visita tirar as fotos de todos os questionários de crianças sem risco desde janeiro até julho. Depois é só os questionários de cada semana.
- **Instrução 4:** voltar para o centro de pesquisas epidemiológicas e entregar o tablet para a Thays Flores (prédio B, sala do QC 1982) ou para Andréa Ramirez, doutoranda do programa (prédio A, sala 308). Elas farão o descarrego das fotos e pegarão os atestados.
- Contatos da Equipe:

Nome	E-mail	Telefone
Andréa Ramirez	aravamd@gmail.com	(53)8160-0915
Maria Regina Reis Gomes (Zita)	zizitagomes@gmail.com smsbe.sinan@pelotas.com.br	
Sheila Borges	crianca.pelotas@hotmail.com	

7.5 Anexo E: TCLE acompanhamento mortalidade fetal e/ou infantil

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Investigador responsável: Prof. Dr. Pedro Curi Hallal

Todas as mães de bebês nascidos em Pelotas no ano de 2015, residentes na cidade e bairro Jardim América, estão sendo convidadas a participar do estudo “Coorte de nascimentos de Pelotas de 2015: a influência dos determinantes precoces nos desfechos de saúde ao longo do ciclo vital”.

Objetivos do projeto: Identificar todos os natimortos, mortes precoces e neonatais tardias, as causas da morte de modo a averiguar e investigar como estas poderiam ter sido evitadas. Também, serão examinados todos os casos de internação.

Procedimentos: Quando for detectada perda fetal/morte ou internação infantil, o médico responsável pelo atendimento será entrevistado no hospital. Também, serão coletadas informações dos prontuários de atendimento da mãe. Para essas etapas serão utilizados questionários específicos para cada caso, com informações sobre condições da gravidez, parto e outras questões, que contribuam na detecção da(s) causa(s) da morte.

Riscos e desconforto: Este projeto não envolve nenhum procedimento invasivo, que possa causar risco ou desconforto ao profissional.

Participação voluntária: A participação no estudo é voluntária, e se pode deixar de participar a qualquer momento, sem ter que dar qualquer justificativa para tal e isso não lhe trará qualquer prejuízo.

Despesas: Não há nenhum gasto, despesa, nem qualquer outra responsabilidade material.

Confidencialidade: As informações prestadas serão utilizadas sem identificação pessoal em todas as etapas do estudo, após a entrevista. A identificação, endereço e telefone só serão utilizados para contatos visando futuras entrevistas. Em nenhuma hipótese, informação que permita identificação das pessoas será repassada a outros. Todos os resultados do estudo serão apresentados de forma agrupada, falando de forma geral sobre a população em estudo, não permitindo a identificação das informações de nenhum participante.

Contato: Programa de Pós-graduação em Epidemiologia
Faculdade de Medicina
Universidade Federal de Pelotas
Telefone: 32841300
Pesquisador responsável: Prof. Pedro Curi Hallal

Recebi as explicações sobre o estudo registradas neste Termo de Consentimento. Tive oportunidade de esclarecer minhas dúvidas, sendo que todas as minhas perguntas foram respondidas claramente. Declaro estar de acordo em participar voluntariamente deste estudo, sabendo que tenho o direito de deixar de participar a qualquer momento, sem nenhum prejuízo ou perda de qualquer direito.

Nome do profissional

Assinatura

Data: __/__/____

Entrevistadora _____

7.6 Anexo F: Termo de autorização de acesso aos dados dos Sistemas de Informação do município de Pelotas/RS

GOVERNO DO ESTADO DO RIO GRANDE DO SUL

SECRETARIA DA SAÚDE

NÚCLEO DE INFORMAÇÕES EM SAÚDE

TERMO DE RESPONSABILIDADE DIANTE DA CESSÃO DAS BASES DE DADOS NOMINAIS DE SISTEMAS DE INFORMAÇÃO GERENCIADOS NÚCLEO DE INFORMAÇÕES EM SAÚDE

Pelo presente instrumento, na qualidade de responsáveis pela guarda e uso da(s) base(s) de dados do(s) sistema(s) _____, assumimos as seguintes responsabilidades;

- a) Utilizar esta(s) base(s) de dados única e exclusivamente para as finalidades descritas ao final deste documento;
- b) Guardar sigilo e zelar pela privacidade dos indivíduos relacionados/listados nesta(s) base(s) de dados;
- c) Não disponibilizar, emprestar ou permitir a pessoas ou instituições não autorizadas pelo NIS/DAT/CEVS/SES/RS o acesso à esta(s) base(s) de dados;
- d) Não divulgar, por qualquer meio de comunicação, dados ou informações contendo o nome dos indivíduos ou outras variáveis que permitam a identificação do indivíduo e que afetem assim a confidencialidade dos dados contidos nesta(s) base(s) de dados;
- e) Publicar/divulgar somente dados quantitativos, citando a fonte da seguinte maneira: "Fonte: NIS/DAT/CEVS/SES/RS";
- f) Não praticar ou permitir qualquer ação que comprometa a integridade desta(s) base(s) de dados;
- g) Não utilizar isoladamente as informações contidas nesta(s) base(s) de dados para tomar decisões sobre a identidade de pessoas falecidas/nascidas, para fins de suspensão de benefícios ou outros tipos de atos punitivos, sem a devida certificação desta identidade em outras fontes.

Desta forma, o(a) _____ assume total responsabilidade pelas conseqüências legais pela utilização indevida desta(s) base(s) de dados, por parte de servidores desta instituição ou por terceiros.

1-Sistema de Informação, período e Unidade da Federação/Município.

Sistema de Informação	Dados de interesse para o trabalho	Anos
() SIM		

() SINASC		
() SINAN		

Declaramos que esta(s) base(s) de dados será(ão) utilizada(s) única e exclusivamente para as seguintes finalidades:

Descrever aspectos metodológicos do trabalho a ser realizado com a(s) base(s) de dados que justifique a necessidade de informações de identificação individual:

Pelotas, __ de _____ de 20____.

Técnico(s) Responsável(is) pelo uso e guarda da(s) base(s) de dados solicitada(s):

Nome: _____

RG _____ CPF _____

Assinatura: _____

E-mail: _____

Instituição: _____

Responsável legal (nome): _____

RG: _____ CPF: _____

Assinatura: _____

E-mail: _____