

CECÍLIA BURIGO CORRÊA

**IDADE DA MENARCA E SEU EFEITO NO ESTADO NUTRICIONAL MATERNO
DOIS E QUATRO ANOS APÓS O PARTO: ESTUDO DE COORTE**

JOINVILLE/SC

2019

CECÍLIA BURIGO CORRÊA

**IDADE DA MENARCA E SEU EFEITO NO ESTADO NUTRICIONAL MATERNO
DOIS E QUATRO ANOS APÓS O PARTO: ESTUDO DE COORTE**

Dissertação de mestrado apresentada como requisito para
obtenção do título de Mestre em Saúde e Meio Ambiente,
pela Universidade da Região de Joinville - UNIVILLE.
Orientador: Prof. Dr. Marco Fabio Mastroeni.

JOINVILLE/SC

2019

Catálogo na publicação pela Biblioteca Universitária da Univille

Corrêa, Cecília Burigo
C824ildade da menarca e seu efeito no estado nutricional materno dois e quatro anos após o parto: estudo de coorte/Cecília Burigo Corrêa; orientadorDr. Marco Fabio Mastroeni.– Joinville: UNIVILLE, 2019.

58p.: il. ;30 cm

Dissertação (Mestrado em Saúde e Meio Ambiente–Universidade da Região de Joinville)

1.Menarca. 2. Peso corporal. 3. Obesidade em mulheres. 4. Puberdade.I.Mastroeni, Marco Fabio (orient.). II.Título.

CDD616.398

Elaborada por Ana Paula Blaskovski Kuchnir – CRB-14/1401

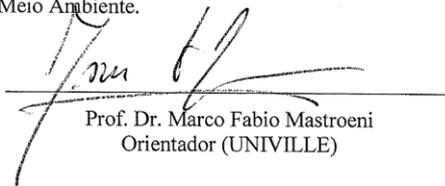
Termo de Aprovação

“Idade da Menarca e seu Efeito no Estado Nutricional Materno Dois e Quatro Anos após o Parto: Estudo de Coorte”

por

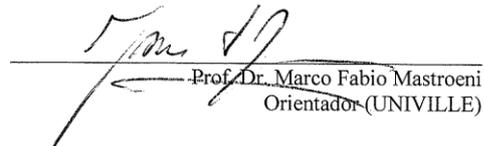
Cecília Burigo Corrêa

Dissertação julgada para a obtenção do título de Mestra em Saúde e Meio Ambiente, área de concentração Saúde e Meio Ambiente e aprovada em sua forma final pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente.

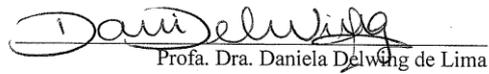

Prof. Dr. Marco Fabio Mastroeni
Orientador (UNIVILLE)


Prof. Dr. Paulo Henrique Condeixa de França
Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Meio Ambiente

Banca Examinadora:


Prof. Dr. Marco Fabio Mastroeni
Orientador (UNIVILLE)


Profa. Dra. Marilyn Gonçalves Berreira Kuntz
(IELUSC)


Profa. Dra. Daniela Delwing de Lima
(UNIVILLE)

Joinville, 12 de fevereiro de 2019

À minha família...

AGRADECIMENTOS

Agradeço à Deus pela minha vida, por guiar sempre meus passos nos melhores caminhos e abençoar minhas escolhas.

Agradeço à minha família por ter me ensinado a nunca desistir e ao meu esposo por estar comigo em todos os momentos, me apoiando e incentivando. Muito do que eu sou hoje devo a você.

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. Marco Fabio Mastroeni pela oportunidade de fazer parte da equipe PREDI como sua orientanda. Obrigada por todos os ensinamentos e por estar sempre disposto a ajudar. Espero continuar contribuindo com a equipe!

Agradeço as minhas colegas de equipe por terem me acolhido tão bem no grupo, pela parceria nas coletas e pela confiança e amizade que construímos ao longo desses dois anos. Contem sempre comigo!

Agradeço as mães participantes do estudo por abrirem as portas de seus lares para nos receber.

Agradeço a todos que de alguma forma contribuíram para o meu processo de formação e que torceram pelo meu sucesso.

Por fim, agradeço a CAPES, pois o presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES).

Muito obrigada a todos!

LISTA DE ABREVIATURAS

- AgRP** - Proteína Relacionada a Agouti
- BMI** – Body Mass Index
- CART** – Peptídeo Derivado da Cocaína
- CEP** - Comitê de Ética em Pesquisa
- DDT** - Dicloro-difenil-tricloroetano
- DMG** – Diabetes Mellitus Gestacional
- FSH** – Hormônio Folículo Estimulante
- GnRH** – Hormônio Liberador Gonadotrofina
- HHG** – Hipotálamo-Hipófise-Gonadal
- IMC** – Índice de Massa Corporal
- LH** – Hormônio Luteinizante
- MDV** – Maternidade Darcy Vargas
- MSH** – Peptídeos de Melanocortina
- NPY** – Neuropeptídeo Y
- OMS** – Organização Mundial de Saúde
- ONU** – Organização das Nações Unidas
- PCR** – Proteína C Reativa
- PPC** – Puberdade Precoce Central
- RCQ** – Relação Cintura Quadril
- SM** – Salário mínimo
- SOP** – Síndrome do Ovário Policístico
- TCLE** – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
- UBS** – Unidade Básica de Saúde
- WHO** – World Health Organization

RESUMO

Introdução: A menarca precoce está correlacionada com eventos adversos à saúde, incluindo câncer de mama, incidentes cardiovasculares, ganho de peso e índice de massa corporal (IMC), aumentando a mortalidade.

Objetivo: Estimar o efeito da idade na menarca sobre o risco de excesso de peso corporal em mulheres brasileiras dois e quatro anos após o parto.

Métodos: Trata-se de um estudo de coorte que utilizou dados de referência (2012) e dados de dois períodos de acompanhamento (2014 e 2016) do Estudo Preditores de Peso Materno Infantil e Excesso de Peso Corporal (PREDI). Um total de 435 mulheres foram incluídas pela primeira vez no estudo e, no segundo acompanhamento, 215 delas continuaram a participar do estudo. A regressão de Poisson foi utilizada para demonstrar a associação entre a idade da menarca (<12 e \geq 12 anos) e a trajetória de excesso de peso (\geq 25 kg / m²) durante os seguimentos.

Resultados: A média de idade da menarca foi de $12,7 \pm 1,5$ anos. Análise não ajustada mostrou que mães com idade de menarca <12 anos tiveram 1,29 ($p = 0,018$) maior probabilidade de sobrepeso / obeso quando comparado com aqueles que tinham idade de menarca \geq 12 anos. Depois de ajustando-se a potenciais confundidores, a idade da menarca continuou a exercer efeito independente sobre o IMC da mãe (RR = 1,23; $p = 0,037$) quatro anos após o parto.

Conclusão: Estes resultados são importantes, do ponto de vista da saúde pública, por contribuir com estratégias destinadas a atenuar a prevalência de sobrepeso e obesidade materna, especialmente após a gravidez, podendo ajudar a melhorar o estado de saúde da mãe no futuro.

Palavras-chave: Idade na menarca; estado nutricional; sobrepeso; excesso de peso corporal; puberdade.

ABSTRACT

Introduction: Early menarche is correlated with adverse health events, including breast cancer, cardiovascular incidents, weight gain and body mass index (BMI), increased overall mortality.

Objective: To estimate the effect of age at menarche on the risk of excess body weight in Brazilian women two and four years after delivery.

Methods: It is a cohort study that used baseline data (2012) and data from two follow-up periods (2014 and 2016) from the Predictors of Maternal and Infant Excess Body Weight (PREDI) Study. A total of 435 women were first included in the study and, at 2nd follow-up, 215 of them continued to participate in the study. Poisson regression was used to demonstrate the association between age at menarche (<12 and ≥ 12 years) and excess body weight (≥ 25 kg/m²) trajectory during the follow-ups.

Results: The mean age at menarche was 12.7 ± 1.5 years. Unadjusted analysis showed that mothers with age at menarche < 12 years were 1.29 ($p = .018$) times as likely to be overweight/obese when compared with those who had age at menarche ≥ 12 years. After adjusting for potential confounders the age at menarche continued to exert independent effect on the mother's BMI (RR = 1.23; $p = .037$) four years after delivery.

Conclusion: This study is the important health health in the pregnancy of obesity has been important to maternal, after public a pregnancy, having ajuda the health state to health of a mother in the future.

Keywords: Age at menarche; Weight status; Overweight; Excess body weight; Puberty.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	9
1.1 Objetivos	10
1.1.1 Objetivo geral.....	10
1.1.2 Objetivos específicos.....	10
2 REVISÃO DE LITERATURA	11
2.1 Puberdade.....	11
2.2 Menarca.....	12
2.2.1 Ciclo ovariano.....	14
2.2.2 Consequências da idade da menarca precoce.....	16
2.3 Excesso de peso corporal no mundo e no Brasil.....	17
2.4 Fatores associados ao excesso de peso corporal.....	17
2.5 Estrógenos x obesidade.....	20
2.6 Interdisciplinaridade.....	21
3 METODOLOGIA	22
3.1 Desenho e sujeitos do estudo.....	22
3.2 Coleta de dados.....	24
3.2.1 Localização e agendamento das visitas.....	24
3.2.2 Variáveis da mãe.....	26
3.3 Aspectos éticos.....	28
3.4 Processamento e análise estatística.....	28
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	29
5 CONCLUSÃO	30
REFERÊNCIAS	31
APÊNDICES	37
APÊNDICE A – Artigo científico.....	38

1 INTRODUÇÃO

A puberdade reúne os principais fenômenos da adolescência que são responsáveis pelo amadurecimento e desenvolvimento do indivíduo jovem. É durante a puberdade que ocorre uma série de mudanças corporais, psicológicas e endócrinas e a partir de então passa a ser definida a personalidade do adolescente.

Nas mulheres, o principal efeito da puberdade é a menarca, quando a menina inicia o ciclo menstrual e o desenvolvimento de características sexuais secundárias como desenvolvimento de gônadas, aparecimento das mamas, entre outras. A idade em que a menarca ocorre é ainda muito discutida na literatura, em virtude, principalmente, de sua relação com fatores socioeconômicos, ambientais, psicológicos, educação, cultura e dieta. Em geral, a idade da menarca ocorre entre os 11 e 16 anos, mas há registros de casos entre 8 e 18 anos de idade no Brasil e no mundo.

Entre os fatores que sofrem efeito na idade da menarca destaca-se o estado nutricional da adolescente. Ainda que os estudos sejam contraditórios, mulheres com idade da menarca precoce parecem desenvolver um quadro de excesso de peso corporal após o parto.

A menarca precoce, quando associada à obesidade, expõe a mulher a maiores chances de ser acometida por síndrome metabólica na vida adulta. Esta associação já tem sido também encontrada em relação a problemas psicológicos, como a depressão.

No processo de transição entre a puberdade e a adolescência, diversas transformações ocorrem no organismo. O ganho de peso ao longo da vida adulta, além dos fatores como hábito alimentar e estilo de vida, está muitas vezes, relacionado a essas transformações.

O sobrepeso e obesidade eram inicialmente relacionados diretamente com os hábitos alimentares e o sedentarismo, principalmente devido às mudanças no estilo de vida no decorrer dos anos. No entanto, estudos já identificam a menarca como fator influenciador no estado nutricional da mulher na vida adulta.

A idade da menarca pode ser influenciada conforme a situação socioeconômica, porém há outros fatores que podem fazer essa correlação, como a nutrição, urbanização, etnia e ainda as relações familiares.

Portanto, no presente estudo de coorte, investigamos a relação entre idade da menarca e risco de excesso de peso corporal em mulheres brasileiras dois e quatro anos após o parto, contribuindo com estratégias destinadas a atenuar a prevalência de sobrepeso e obesidade materna .

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo Geral

- Investigar a influência da idade da menarca no estado nutricional de mães dois e quatro anos após o parto.

1.1.2 Objetivos Específicos

- Descrever a idade da menarca das mães.
- Avaliar o estado nutricional das mães dois e quatro anos após o parto.
- Verificar o efeito da idade da menarca no estado nutricional das mães dois e quatro anos após o parto, ajustando-se para diferentes variáveis de confusão.
- Identificar a associação entre idade da menarca e fatores socioeconômicos e biológicos da mãe no primeiro e segundo seguimentos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Puberdade

A puberdade é a principal fase da adolescência, é o momento onde ocorre a maturação biológica e a capacidade reprodutora, além de outras diversas transformações endócrinas e psicológicas (MACEDO et al., 2014). O início da puberdade ocorre quando há a reativação do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG), que consiste no principal efeito neuroendócrino relacionado à puberdade (XU et al., 2018). Trata-se de uma reativação, pois poucas semanas após o nascimento o eixo HHG é liberado, alcançando níveis compatíveis ao da puberdade e tem seu pico entre 6 e 8 semanas de vida. Após esse período, o organismo interrompe o hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH) pelo hipotálamo, hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo estimulante (FSH) pela hipófise até que ocorra uma dessensibilização do gonadostato e a puberdade inicie (LORA, 2015).

Especificamente nas meninas, o processo da puberdade consiste no estabelecimento de várias características como: estirão do crescimento, desenvolvimento de gônadas, mudança na massa corporal, como maior distribuição de gordura, aumento de índice de massa corporal (IMC), o aparecimento do broto mamário que ocorre entre os 8 e 13 anos de idade, também chamado de telarca e a chegada da menarca que ocorre em média cerca de dois a cinco anos após a telarca (MEIRA et al., 2009; COUTINHO, 2011).

Quando o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários ocorre antes dos oito anos de idade em meninas e antes dos nove anos de idade em meninos, o processo de puberdade é considerado precoce, e pode ser resultante de uma secreção de esteróides sexuais que independem da ativação do eixo gonadotrófico ou de uma ativação prematura do eixo HHG, o que ocorre na idade cronológica não adequada (MACEDO et al., 2014).

O gonadostato, responsável por controlar a liberação de hormônios gradativamente até a fase da maturação sexual é reconhecido por estar presente entre as meninas desde seu nascimento (LORA, 2015). Com a aproximação da puberdade, o gonadostato promove alteração nas concentrações hormonais, o que resulta no desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e preparação para a menarca (MEIRA et al., 2009).

As alterações hormonais que ocorrem durante a fase pubertária ocasionarão alterações no estado nutricional do adolescente, inclusive na vida adulta. Desta forma, os cuidados com a saúde da criança e adolescente podem influenciar diretamente na saúde e prevenção de morbidades na vida adulta, ocasionados pelo ganho de peso excessivo (CRESPO et al., 2013).

Entre as meninas, a menor idade da menarca se revela um marcador importante, visto que o excesso de peso na infância tem influências na puberdade precoce e seus reflexos na vida adulta (LAZZERI et al., 2018).

2.2 Menarca

Também denominada como primeira menstruação, a menarca representa um marco importante na vida reprodutiva da mulher e caracteriza o desenvolvimento biológico na adolescência e vida adulta (SLOBODA et al., 2007).

Embora seja o último evento na fase da puberdade, o desenvolvimento das mamas, o amadurecimento da menina e a capacidade reprodutiva ocorrem a partir da menarca, o que determina implicações importantes para a saúde da mulher (CHARALAMPOPOULOS et al., 2014).

Na quase totalidade dos casos, a menarca ocorre entre 11 e 16 anos de idade, esta variação está possivelmente relacionada a fatores climáticos, localização geográfica, estado nutricional, e ainda, nível socioeconômico (ROMAN et al., 2009).

Em 2017, 37.390 adolescentes que já haviam passado pela menarca foram avaliadas e a média de idade da menarca foi de 11,71 anos, sendo que a menor média de idade foi encontrada na região Sul e a maior na região Centro-Oeste. Identificaram ainda que as meninas que estudam em escolas particulares apresentaram dois meses a menos na média de idade da menarca quando comparadas com meninas que estudam em escolas públicas (BARROS et al., 2018).

A média de idade da menarca encontrada no estudo citado anteriormente corrobora com achados de estudos realizados em outros países como China, México e Colômbia, onde a média de idade da menarca também foi abaixo dos 12 anos de idade, 11,6 anos, 11,4 anos e 8,7 anos, respectivamente (XING et al., 2017; MARVAN et al., 2016; VILLAMOR et al., 2017).

Ao relacionar os fatores socioeconômicos com a menarca, identificou-se que entre adolescentes com maior nível socioeconômico, a menarca ocorreu mais cedo quando comparado às adolescentes de nível socioeconômico médio e baixo, reforçando a afirmativa de que a idade da menarca está relacionada às condições sociais e de renda (ROMAN et al., 2009).

Em Bogotá, na Colômbia, um estudo de coorte avaliou a ingestão de micronutrientes na meia infância e idade da menarca, identificando que principalmente a ingestão de alimentos de origem animal obteve associação positiva a idade da menarca. O mesmo estudo identificou que características da mãe como também a idade da menarca, paridade e situação de insegurança alimentar no âmbito familiar estavam positivamente relacionados à idade da menarca (VILLAMOR et al., 2017).

O retardo na idade da menarca pode estar, ainda, associado a fatores socioambientais e nutricionais durante a fase da infância e adolescência (ORDEN et al., 2011). Adolescentes com maior IMC tendem a menstruar mais cedo do que adolescentes com valores de IMC menores (CASTILHO et al., 2012). Outro fator importante associado à menarca é a prática de atividade física intensa, onde meninas expostas à atividade física de alto rendimento apresentaram retardo na idade da menarca devido à intensidade de exercícios (MEIRA et al., 2009; TAKADA & LORENÇO, 2015).

Alguns fatores, ainda, influenciam diretamente o sistema endócrino, provocando diversas alterações prejudiciais à saúde humana, além de outras espécies (ALVES et al., 2007). Os chamados interferentes endócrinos estão cada vez mais próximos das populações em diversos segmentos, como os compostos químicos de alta toxicidade e resistentes a degradação, comumente espalhados pelo ar através de pulverização de plantações, atingindo áreas distantes onde, muitas vezes, não existia contaminação (THUNDIYIL et al., 2007). Outros compostos como Dicloro-difenil-tricloroetano (DDT), pesticida comumente utilizado na agricultura e Bisfenol-A, um policarbonato resistente e por isso utilizado na produção de mamadeiras, garrafas, potes e de outros produtos plásticos são exemplos de produtos potencialmente causadores de alterações prejudiciais para a saúde, afetando o sistema endócrino e por consequência o sistema puberal (FONTENELE et al., 2010).

Desde 1940 quando o DDT começou a ser estudado, ficou evidenciado a sua atividade estrogênica, causando em mães e conseqüentemente suas filhas, que haviam sido expostas ao DDT de algumas forma, problemas relacionados ao sistema reprodutivo, dificuldades na gestação, câncer de útero e infertilidade (D'AMATO et al., 2002).

Outro distúrbio endócrino que podemos destacar é a síndrome do ovário policístico (SOP), onde sua relação com a resistência a insulina já é bastante consolidada (REHME et al., 2013). A idade da menarca precoce e o excesso de peso servem de alerta para o desenvolvimento da SOP e o risco de diabetes na adolescência e vida adulta (RACKOW, 2012).

Ainda, alguns medicamentos e cosméticos como shampoo, condicionador, creme corporal e para cabelos pode conter em sua composição a presença de estrogênio, causando interferência quanto ao período da puberdade e em casos mais graves a ginecomastia (crescimentos dos seios em meninos) (ALVES et al., 2007).

Diferentemente dos fatores abordados até aqui, há ainda o estímulo sexual através da televisão, internet, aplicativos, entre outras mídias utilizadas cada vez mais cedo pelos jovens (OLIVEIRA et al., 2016). O estudo realizado por Oliveira et al., (2016) com 74.589 jovens de 12 a 17 anos, identificou que 73,4% deles passam grandes períodos em frente as telas. Muitas vezes essa exposição começa ainda mais cedo, sem a supervisão dos pais, com conteúdo de grande apelo sexual. Essa prática interfere não somente no desenvolvimento da criança/jovem, como também agrava os problemas relacionados ao sedentarismo.

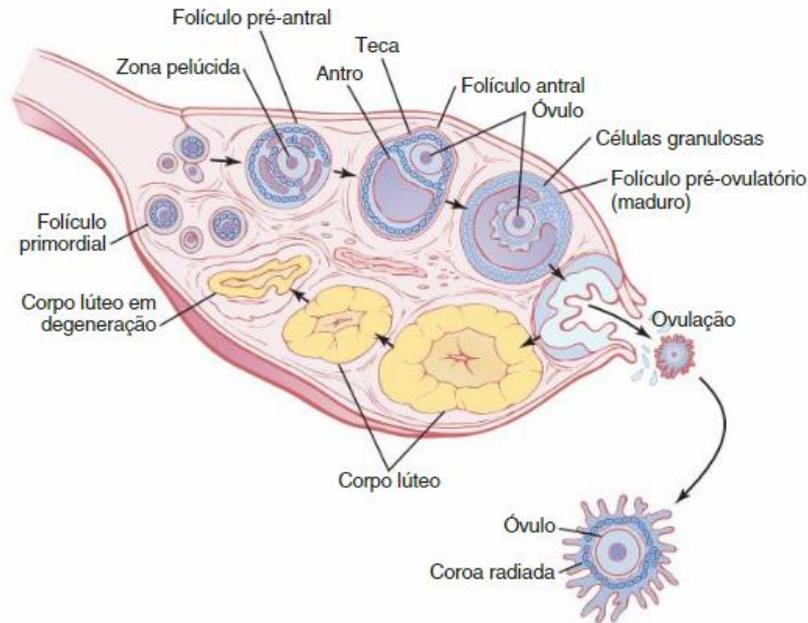
Quando relacionamos os fatores comentados anteriormente com o estado nutricional materno, apontamos para os dados de outros estudos que destacam o IMC elevado na infância como fator de risco para a menarca precoce e excesso de peso na vida adulta (NASCIMENTO et al., 2018).

2.2.1 Ciclo Ovariano

A menstruação é um fenômeno cíclico em que ocorre um sangramento periódico resultando na perda do endométrio proliferativo acompanhado de perda de sangue, esta ocorrência se dá entre intervalos de, em média, 28 dias, no período entre a menarca e a menopausa (GUYTON, 2017). Este ciclo é composto pelas seguintes fases: folicular, ovulatória e lútea, conforme estágios representados na figura 1.

De acordo com Guyton (2017), na fase folicular o folículo ovariano se desenvolve sob o estímulo do hormônio FSH secretado pela adenoipófise, responsável por estimular também o desenvolvimento do endométrio. O folículo maduro começa a secretar o hormônio estrógeno, que inibe a produção do FSH e estimula a secreção do LH pela glândula adenoipófise, onde a proliferação das células foliculares origina um epitélio estratificado conhecido como camada granulosa, e o folículo passa a receber o nome de folículo pré-antral e, ao redor do oócito, ocorre a secreção de uma camada de glicoproteínas, denominada zona pelúcida (IGNACIO et al., 2009).

Figura 1: Estágios de crescimento folicular e formação do corpo lúteo



Fonte: Guyton, 2017

Conforme os folículos crescem, se movem para áreas mais profundas onde se acumula um líquido conhecido como líquido folicular. Os espaços que contêm esse líquido se unem e as células que fazem parte da camada granulosa se reorganizam dando origem ao antro folicular, passando a se chamar folículos antrais. (GUYTON, 2017)

Na ausência dos hormônios LH e FSH, o ovário permanece inativo, da mesma forma que ocorre durante a infância onde praticamente nenhum hormônio gonadotrópico é secretado. (GUYTON, 2017). Quando uma criança do sexo feminino nasce, cada óvulo é circundado por uma camada única de células da granulosa, chamamos de folículo primordial.

Na fase ovulatória, ainda segundo Ignacio et al. (2009), o ovócito é liberado a partir do estímulo do hormônio LH que por sua vez, já na fase lútea, devido sua alta concentração estimula a formação do corpo lúteo ou amarelo a partir do folículo que eliminou o ovócito. Desta forma, o corpo lúteo passa a produzir progesterona, que estimula a secreção de substâncias pelo endométrio, mantendo-o desenvolvido e inibindo a secreção do LH. Quando não há fecundação, ocorre a degeneração do corpo lúteo e por conseqüência, a interrupção da produção de progesterona. O endométrio descama e então inicia ocorre a menstruação.

2.2.2 Consequências da idade da menarca precoce

Pouco foi estudado sobre os efeitos que a idade da menarca precoce causa na saúde da mulher adulta. Recentemente, em 2017, um estudo identificou que meninas que apresentaram depressão e comportamento antissocial na adolescência, associados à menarca precoce, evoluíram o quadro significativamente na vida adulta (MENDLE et al., 2017). Dores de cabeça na adolescência são bastante comuns, suas causas tem sido relacionada com problemas menstruais e depressão, onde o gatilho principal da dor de cabeça em períodos menstruais parece estar relacionado à baixa nos índices de estrogênio (CARMAN et al., 2018).

Em 2014, um estudo realizado em Oxford, observou que entre as mulheres que relataram menarca precoce a presença de hipertensão, diabetes e hipercolesterolemia foram mais frequentes quando comparado com as que relataram menarca tardia (CANOY et al., 2014).

Dados na literatura mostram que a menarca precoce também está associada à maior chance de desenvolver diabetes e síndrome metabólica, corroborando com os achados encontrados no estudo citado anteriormente (STOCKL et al., 2011; MULLER et al., 2015).

Estudos que avaliaram os riscos metabólicos associados à idade da menarca encontraram associação inversa quanto a idade da menarca e gordura corporal, triacilglicerol e colesterol total e ainda, associação positiva quanto ao colesterol HDL (FENG, 2008).

Além destes fatores já comentados, a menarca precoce está, ainda, associada ao surgimento de neoplasia mamária, uma vez que há uma maior exposição à estrógenos promovendo o crescimento das células (GRAPIUNA et al., 2018).

Recentemente a menarca precoce foi associado a maior presença de estradiol livre pré folicular, estrona folicular precoce, estrona luteal e testosterona livre. Estas relações com níveis hormonais endógenos podem ter ação quanto a, não somente, características menstruais, como também a doenças crônicas que se manifestam ao longo da vida, como, por exemplo, a obesidade (FARLAND et al., 2017).

A menarca precoce e obesidade resultam em uma maior exposição aos esteróides estromais e adrenais, que por sua vez tendem a aumentar a adiposidade (SUMI et al., 2018). Estudos identificaram uma sobreposição entre polimorfismos de nucleotídeo único implicados no momento da puberdade determinando o IMC na idade adulta, esses polimorfismos representam um fator de risco para obesidade e diabetes, que estão associados à sensibilidade

à insulina e à apoptose de células *b* relacionadas ao estresse oxidativo (LEBLANC et al., 2017).

2.3 Excesso de peso corporal no mundo e no Brasil

A obesidade vem sendo encarada como um problema de saúde pública, tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a obesidade ocorre pelo acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal, e mesmo com valores de IMC até o recomendado, estudos populacionais identificaram os valores de circunferência de cintura como maiores preditores para o desenvolvimento de morbidades (ALVES & FAERSTIN, 2015).

A prevalência de excesso de peso e obesidade tem aumentado em todo o mundo e em todas as faixas etárias (OMS, 2018). Estima-se que um bilhão de adultos tenha sobrepeso e cerca de 475 milhões obesidade (MALTA et al., 2014). As projeções para 2025, caso não sejam adotadas ações para conter este avanço, são de 2,3 bilhões e 700 milhões de adultos com sobrepeso e obesidade, respectivamente (ABESO, 2009). No Brasil, uma em cada cinco pessoas está acima do peso, a prevalência da doença passou de 11,8% em 2006, para 18,9% em 2016. (BRASIL, 2016).

A criação de estratégias e a participação multidisciplinar no combate ao excessivo ganho de peso tem sido fundamental para reverter tais índices, porém o apoio familiar, das escolas e do poder público precisam agir de forma incisiva, principalmente no que diz respeito à prevenção (CARVALHO et al. 2013).

2.4 Fatores associados ao excesso de peso corporal

A alta oferta de alimentos prontos para consumo, de rápido preparo, sabores que agradam e que resultam em alimentos de valor calórico bastante alto, retratam a mudança no hábito alimentar das populações e principalmente dos jovens, de acordo com o estudo de D'Avila e Kirsten (2017), adolescentes de cidades de pequeno e grande porte apresentaram um alto índice de consumo de alimentos ultraprocessados.

Fatores como hábito alimentar inadequado, sedentarismo e alta paridade são facilitadores para o desenvolvimento de sobrepeso e obesidade, porém, é possível detectar outros fatores de risco, como no estudo realizado em 2007, que identificou já naquele ano a idade da menarca e a paridade como sendo fator de risco para obesidade, onde mulheres que

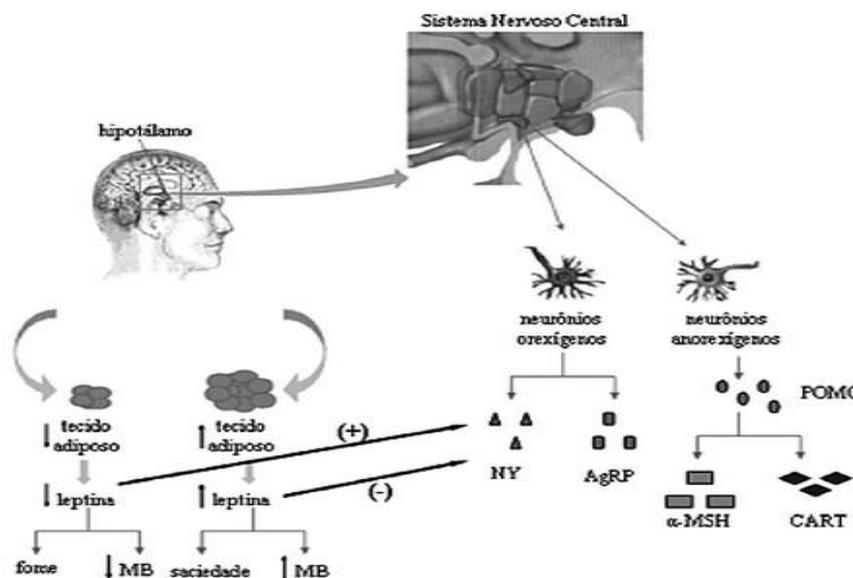
tiveram menarca com mais de 12 anos apresentaram menos chances de ser obesas do que aquelas com idade de 12 anos ou menos (ARAÚJO & VELASQUEZ, 2007). Em 2011, um estudo comparou o estado nutricional de meninos e meninas quanto a puberdade precoce e tardia, os achados mostraram maiores taxas de sobrepeso e obesidade entre os mais jovens (DALLA COSTA et al., 2011).

Em contrapartida, encontramos um estudo que não identificou relação quanto à idade da menarca e o estado nutricional. (WANG et al., 2016).

Sabe-se que o sobrepeso e obesidade são caracterizados pelo acúmulo de tecido adiposo no corpo que, por sua vez, sofre um processo inflamatório sistêmico (KURODA, 2017). Tal processo inflamatório eventualmente desencadeiam fatores que podem causar distúrbios neurológicos em alguns indivíduos, incluindo a produção de citocinas pró-inflamatórias, como a interleucina 6 e fator de necrose tumoral α (DONZIS, 2014), bem como resistência à insulina e à leptina (CAMARGOS et al., 2017; CHEKE et al., 2017).

Nesse sentido, a leptina (Figura 2) vem sendo bastante estudada no que diz respeito a ganho de peso e idade da menarca, visto que o aumento de gordura corporal tem ação na produção de leptina que por sua vez atua no processo pubertário, funciona como um sinal adipostático ao cérebro quanto ao balanço energético com ação no hipotálamo (MEIRA et al., 2009).

Figura 2: Ação central da leptina no balanço energético



MB= Metabolismo Basal; NY= Neuropeptídeo Y; AgRP= proteína relacionada a agouti; POMC= proteína derivada da proopiomelanocortina; α -MSH= peptídeos de melanocortina; CART= peptídeo derivado da cocaína.

Fonte: (RIBEIRO et al., 2007)

Trata-se de um hormônio derivado do adipócito, possui um papel de regulação do apetite, capacidade reprodutora e do consumo de energia, sua concentração sérica é proporcional ao peso corporal total e massa gorda (AMBROSZKIEWICZ et al., 2017)

A ação da leptina exercida no hipotálamo ocorre principalmente no núcleo arqueado, diretamente em duas regiões de neurônios: orexígenos e anorexígenos, o que faz com que haja uma regulação quanto à ingestão e interrupção alimentar e gasto energético (RIBEIRO et al., 2007).

Segundo Bouret (2004), quando a leptina estimula os neurônios anorexígenos, ocorre a liberação de a-MSH (peptídeos de melanocortina) e CART (peptídeo derivado da cocaína) que desta forma, sempre que há situações que ocasionam o aumento da concentração de leptina, levam à inibição dos neurônios NPY (Neuropeptídeo Y) e AgRP (proteína relacionada a agouti) e ao estímulo dos neurônios a-MSH/CART causando a diminuição da ingestão alimentar.

Além dessa relação, a leptina tem um papel como modulador imunológico, faz parte do grupo de citocinas e possui estrutura semelhante a moléculas como interleucina-6, que é considerada pró-inflamatória devido sua influencia nas funções dos linfócitos T, macrófagos e monócitos e ainda na liberação de marcadores inflamatórios como a Proteína C Reativa (PCR) que por sua vez tem importante relação com doença cardiovascular devido sua ação pró-inflamatória (PIRES et al., 2014)

No estudo realizado por Mantovani (2016), onde avaliou as alterações precoces nos níveis de adipocinas de sobrepeso para obesidade em crianças e adolescentes, identificou que houve aumento de leptina quando comparado grupos de sobrepeso e obesidade com grupos controle.

Níveis elevados de leptina circulante podem sinalizar ao eixo HHG a sua ativação, iniciando então a puberdade e os eventos que a acompanham, como a menarca precoce (TERASAWA et al., 2012).

Um estudo com base na coorte de nascimentos dinamarquesa avaliou a adiposidade, traços dismetabólicos e o início precoce da puberdade feminina entre adolescentes filhas de mães que apresentaram Diabetes Mellitus Gestacional (DMG). Neste estudo identificaram que filhas de mães com DMG apresentaram maior peso, IMC, relação cintura-quadril (RCQ), pressão arterial sistólica e frequência cardíaca de repouso e menor altura, apresentaram ainda maiores percentuais de gordura corporal e menor índice de massa magra. Na conclusão do

estudo filhas de mães com diabetes gestacional tiveram um início mais precoce da puberdade do que os filhos (GRUNNET et al., 2017).

2.5 Estrógenos x Obesidade

O estrogênio é o nome dado para o grupo de hormônios esteróides com 18 carbonos e são secretados principalmente pelo ovário e, em menor quantidade, pelas adrenais. O estrogênio compõe-se de três hormônios esteróides de estruturas bastante semelhantes, são eles o estradiol, estrona e estriol. Dentre eles, o estradiol é o principal esteróide em humanos que possui propriedades estrogênicas (IGNACIO, 2009).

Segundo Ignacio (2009), a deficiência de estrogênio possivelmente tem relação com à diminuição de receptores de leptina no hipotálamo, o que causaria diminuição da saciedade, maior ingestão calórica e consequente ganho de massa corporal, porém, eles avaliam também possibilidade de diminuição do gasto energético, associado com a deficiência de estrogênio, o que facilitaria o ganho de massa corporal.

O excesso de peso e obesidade são responsáveis por diversas transformações endócrino-metabólicas, cujas alterações podem levar inclusive ao desenvolvimento de câncer de mama devido a demasiada produção de hormônios relacionados à neoplasias (FELDEN & FIGUEIREDO, 2011).

Um recente estudo Italiano avaliou as evidências epidemiológicas, onde encontrou fortes evidências de que a obesidade nas mulheres tem uma relação direta com os casos de neoplasia mamária devido às diversas mudanças moleculares que são capazes de modular o comportamento das células tumorais (ANDÒ et al., 2019).

Devido à alta concentração de tecido adiposo visceral metabolicamente ativo ocorre inflamação crônica, resistência à insulina e disfunção metabólica associada, o que significa maior conversão de andostrediona em estrona no tecido adiposo, responsável pela elevação da quantidade de estrógenos livre, menores níveis de globulina ligadora de hormônios sexuais, elevando níveis de estroma e IGH-I (fator de crescimento semelhante a insulina), desta forma, ocorrendo a proliferação celular regulando processos anabólicos e atuando na apoptose celular (FELDEN & FIGUEIREDO, 2011)

2.6 Interdisciplinaridade

A interdisciplinaridade promove uma visão ampla sobre o que está sendo avaliado e os problemas que podem ser minimizados. Este estudo apresenta uma característica interdisciplinar visto que abrange diferentes áreas.

O foco principal está na área da saúde, avaliando as relações da idade da menarca na saúde da mulher na adolescência e vida adulta. Na questão ambiental, o estudo relaciona o uso de produtos que interferem e aceleram o processo de maturação sexual, como uso excessivo de pesticidas e componentes presentes em cosméticos.

O estudo está relacionado também à área econômica, uma vez que identifica-se um fator de risco na adolescência para um problema de saúde pública como a obesidade, os cuidados preventivos passam a ser tomados, minimizando os agravos na vida adulta e conseqüentemente diminuindo gastos com tratamento de doenças causadas pelo excesso de peso corporal.

3 METODOLOGIA

3.1 Desenho e sujeitos do estudo

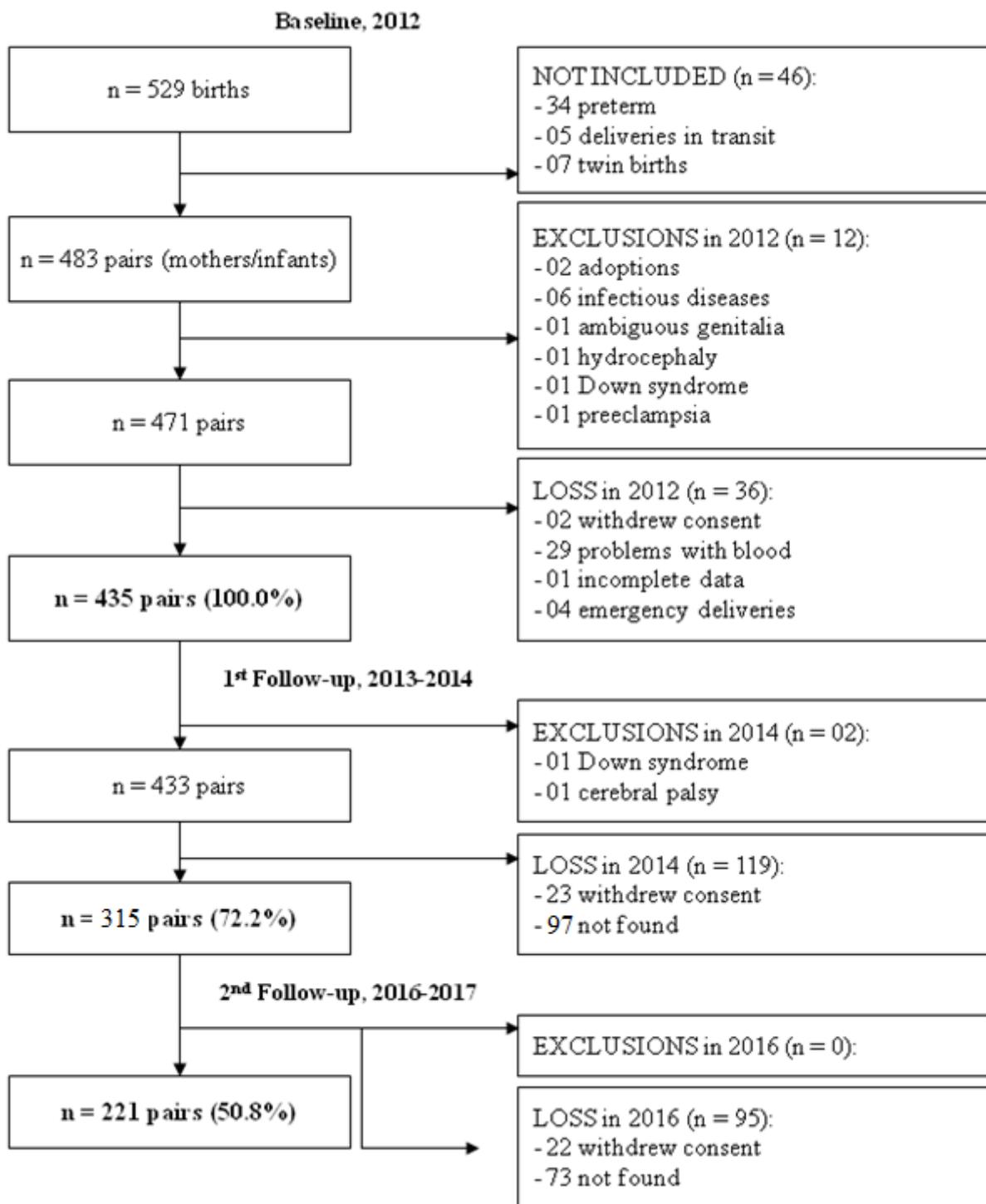
Estudo de coorte envolvendo 315 mães participantes de um estudo maior denominado “Preditores do excesso de peso da mãe e da criança (PREDI)”. O estudo PREDI foi iniciado em 2012 com 435 mães e crianças em uma maternidade pública de Joinville-SC e tem como objetivo investigar os principais determinantes do excesso de peso da mãe e da criança. Detalhes do processo amostral foram previamente publicados (SALES et al. 2015, MASTROENI et al. 2017). Desta primeira etapa, participaram todas as parturientes internadas na Maternidade Darcy Vargas (MDV) de Joinville no período de 14 de janeiro a 16 de fevereiro de 2012, e que preencheram os seguintes requisitos: recém-nascidos vivos, parto não gemelar, puérperas com idade ≥ 18 anos e idade gestacional a termo (entre 37 e 42 semanas). Nessa fase, foram excluídas as mães diagnosticadas com pré-eclâmpsia ou doenças infectocontagiosas (síndrome da imunodeficiência humana, hepatites, sífilis e toxoplasmose), e os recém-nascidos que apresentaram algum tipo de anomalia ou foram encaminhados à adoção logo após o nascimento (Figura 2).

O primeiro seguimento do estudo PREDI foi realizado em 2013-2014 nas residências das participantes. Das 435 incluídas no estudo, foram excluídas dessa etapa uma criança com paralisia cerebral e outra com Síndrome de Down. Outros 119 pares (mãe-criança) não foram localizados (97) ou desistiram do estudo (23), totalizando 315 pares.

No segundo seguimento (2016-2017), a coleta de dados também ocorreu nas residências das participantes do estudo. Dos 315 pares incluídos do primeiro seguimento, 74 pares não foram localizados, 22 desistiram do estudo, totalizando 221 pares.

Dessa etapa foram investigadas características sociodemográficas, econômicas, antropométricas, relacionadas a transtornos de depressão, ansiedade da mãe e desenvolvimento cognitivo da criança.

Figura 2: Fluxograma de recrutamento do estudo PREDI. Joinville, Brasil



Fonte: Dados do Projeto

3.2 Coleta de dados

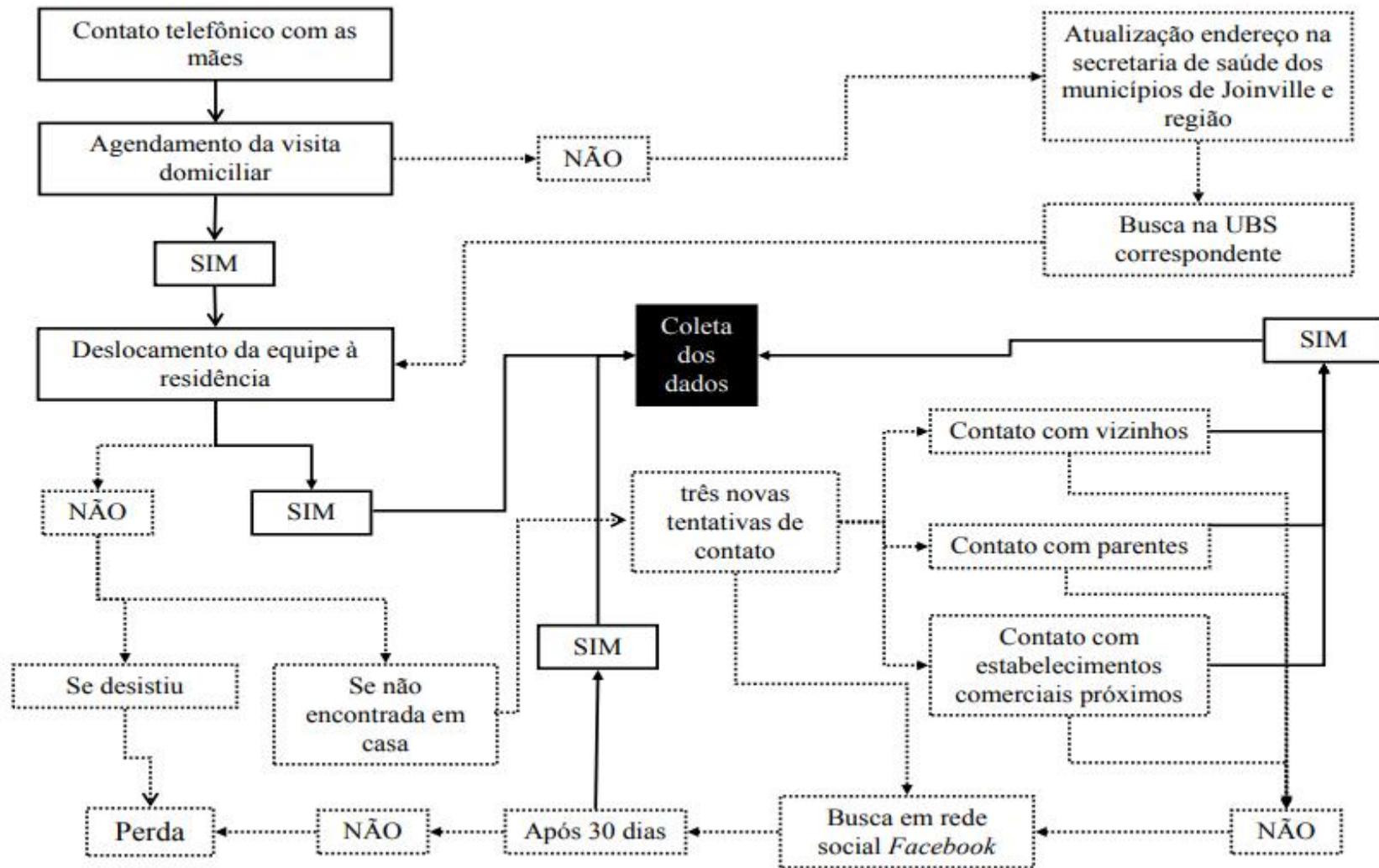
3.2.1 Localização e agendamento das visitas

A coleta de dados foi realizada nas residências dos participantes do estudo, sendo a visita agendada com antecedência. Para a localização dos participantes, seguiu-se um intenso trabalho de investigação, pois muitas vezes, dado o tempo transcorrido entre o primeiro seguimento (2013 - 2014) e o segundo seguimento (2016 - 2017), alguns telefones e endereços estavam desatualizados. Neste sentido, foram adotados os seguintes procedimentos (Tabela 1):

- Quando não foi possível o contato por telefone efetuou-se uma busca pelo endereço da participante deslocando-se uma equipe até o local. Quando a participante residia ainda no mesmo domicílio, a visita foi agendada ou em alguns casos, dada a disponibilidade da mãe, os dados já eram coletados.
- Quando a família não residia mais no local, realizou-se uma investigação com os vizinhos e comerciantes locais na busca de informações. Quando não houve resultado positivo, fez-se contato com a Unidade Básica de Saúde (UBS) correspondente.
- Quando o endereço atualizado foi localizado na UBS, realizou-se novo contato telefônico ou busca domiciliar. Se ainda assim, a família não foi encontrada, o par mãe-criança foi considerado perda.
- Foram ainda utilizadas as redes sociais como o Facebook[®] e o WhatsApp[®] como instrumentos auxiliares.

Ao chegar à casa da participante, um dos pesquisadores explicou os objetivos e as atividades a serem desenvolvidas durante a visita e a equipe se organizou para que a coleta de dados pudesse transcorrer causando o mínimo de desconforto possível para a família. Geralmente a equipe foi composta por três integrantes, sendo um deles obrigatoriamente da área de psicologia.

Figura 3: Fluxograma das estratégias utilizadas para localizar as participantes do estudo.



Fonte: (Santos, 2014)

3.2.2 Variáveis da Mãe – 1º seguimento (2013–2014) e 2º seguimento (2016-2017)

Para este estudo foram utilizadas as seguintes variáveis da mãe no primeiro e segundo seguimento: dados antropométricos, idade, idade da menarca, escolaridade, estado civil, renda familiar mensal, duração da amamentação, tipo de aleitamento, tipo de parto, ganho de peso gestacional, paridade e se fumou após o parto. Os dados foram obtidos mediante entrevista com as mães nas próprias residências, registrando-se em formulário específico previamente testado e administrado por pesquisadores treinados.

Tabela 1: Dados coletados em cada etapa do estudo

Baseline (2012)	1º seguimento (2013-2014)	2º seguimento (2016-2017)
Características da mãe	Características da mãe	Características da mãe
Escolaridade	Escolaridade	Escolaridade
Dados socioeconômicos	Dados socioeconômicos	Dados socioeconômicos
Dados ginecológicos e obstétricos	Dados sobre aleitamento	Dados antropométricos da mãe e criança
Tabagismo	Dados antropométricos da mãe	Características do filho nascido em 2012
Comorbidades	Dados do filho	Características do filho nascido após 2012
Dados antropométricos		Dados sobre sono da criança
Comorbidades na família		Inventário dos hábitos de sono para crianças pré-escolares
Dados do recém nascido		Avaliação do desenvolvimento cognitivo Avaliação de transtornos de ansiedade e depressão nas mães

Para aferição do peso e da estatura foram utilizadas uma balança digital portátil marca Cardiomed (Curitiba, Brasil), com capacidade de até 150 kg e divisão de 0,1kg, e um estadiômetro portátil da marca Cardiomed com capacidade para até 220cm e divisão de 0,1cm, respectivamente. O peso e a estatura foram utilizados para calcular o índice de massa corporal ($IMC = \text{Peso}/\text{Altura}^2$). O estado nutricional foi calculado utilizando-se o IMC e segundo os critérios da OMS, que classifica como excesso de peso o $IMC \geq 25$ e $< 30 \text{ kg/m}^2$ e obesidade para $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (OMS, 2000) (Tabela 2).

A idade da mãe foi categorizada em <20 anos, 20 – 30 e \geq 30 anos no primeiro seguimento e <30, 30 – 40 e \geq 40 anos no segundo seguimento. A idade da menarca foi relatada pela mãe e distribuída em duas categorias: <12 anos e \geq 12 anos, conforme já utilizado em outros estudos (KAC, 2003; STOCKL et al, 2011; VASCONCELOS et al, 2014; NEVES et al, 2017).

A escolaridade, também relatada foi classificada por anos de estudo sendo distribuídos em três categorias: \geq 12, 9 – 12 ou <9 anos de estudo. Quanto ao estado civil das mães foi dividido em duas categorias: casadas/união estável e outras.

A renda familiar mensal foi obtida pelo relato da renda em reais, e classificada em salários mínimos (SM) em três categorias: \geq 5, 3 - 5 e < 3 SM. No primeiro seguimento (2013 -2014) um SM correspondia há R\$ 724,00 e no segundo seguimento (2016-2017) um SM correspondia há R\$ 880,00.

A duração da amamentação foi obtida também através do relato da mãe, sendo classificada em três categorias: \geq 6, 4 – 6, <4 meses. O tipo de aleitamento foi classificado segundo os indicadores da OMS que considera aleitamento exclusivo quando o lactente foi alimentado exclusivamente com leite do peito ou ordenhado e nenhum outro líquido ou sólido, com exceção de gotas ou xaropes de vitaminas, minerais e/ou medicamentos, por um período de seis meses; aleitamento não exclusivo quando a criança recebeu leite do peito ou ordenhado, incluindo água ou bebidas à base de água como sucos de frutas e chás; alimentação artificial quando a criança recebeu fórmula especial(WHO, 2010).

O ganho de peso gestacional foi calculado subtraindo do peso no momento da hospitalização no MDV, conforme avaliado pela equipe de triagem e registrado no prontuário, o peso relatado pela mãe antes da gravidez. A adequação do ganho de peso gestacional foi avaliado de acordo com as recomendações do Instituto de Medicina . Mulheres abaixo do peso (IMC <18,5 kg / m²) devem ganhar entre 12,5 e 18 kg; mulheres com IMC adequado (18,5 a 24,9 kg / m²) entre 11,5 e 16,0 kg, mulheres com excesso de peso (25,0-29,9 kg / m²) entre 7,0 e 11,5 kg e mulheres obesas (IMC \geq 30,0 kg / m²) entre 5,0 e 9,0 kg (RASMUSSEN, CATALANO et al. 2009).

A paridade foi dividida em três categorias, sendo classificada em: 1 parto, 2 partos ou \geq 3 partos.

Tabela 2: Classificação do estado nutricional pelo IMC.

IMC	CLASSIFICAÇÃO
<18,5	Baixo Peso
18,5 – 24,9	Eutrófico
25 – 29,9	Sobrepeso
30 – 34,9	Obesidade Grau I
35 – 39,9	Obesidade Grau II
≥ 40	Obesidade Grau III

Fonte: WHO (2000)

3.3 Aspectos Éticos

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da UNIVILLE (Parecer 107/2011). Para o seu desenvolvimento, foram atendidos os princípios éticos da pesquisa envolvendo seres humanos, em consonância com a Resolução do Conselho Nacional de Saúde Nº 466 de 12 de dezembro de 2012.

O banco de dados gerado com os dados da pesquisa ficará sob responsabilidade do coordenador do estudo, bem como os formulários que serão armazenados pelo período de 5 anos. O estudo não possui conflito de interesse.

3.4 Processamento dos dados e análise estatística

Os dados foram analisados usando o pacote de software estatístico IBM SPSS Statistics, versão 22.0. A análise estatística detalhada está descrita no item *Methods* do artigo.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Este capítulo está apresentado no formato de artigo científico (Apêndice A).

O artigo será enviado à revista *Women & Health*, classificada como B1 na área Interdisciplinar e possui fator de impacto de 1.30.

5 CONCLUSÃO

Nosso estudo mostrou que há evidências de que existe uma associação inversa da idade na menarca e IMC dois e quatro anos após a gravidez. Estes resultados são úteis para desenvolver ações voltadas para melhorar o estado de saúde da mãe imediatamente após a gravidez, bem como, trabalhar com a prevenção de sobrepeso e obesidade desde a infância, evitando o desenvolvimento precoce.

REFERÊNCIAS

ABESO (2009) Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes Brasileiras de Obesidade 2009/2010. 3.ed. Itapevi, SP: AC Farmacêutica.

Alves CAD, Flores LC, Cerqueira TS, Toralles MBP. Environmental exposure to endocrine disruptors with estrogenic activity and the association with pubertal disorders in children. *Caderno de Saúde Pública*. 2007; 23(5): 1005-1014.

Alves RFS, Faerstein E. Educational inequality in the occurrence of abdominal obesity: Pró-Saúde Study." *Revista de saude publica*. 2015; 49 - 65.

Ambroszkiewicz, J, Gajewska, J, Szamotulska, K, Rowicka, G, Klemarczyk, W, Chelchowska, M. Comparison of body composition and adipokine levels between thin and normal-weight prepubertal children. *Jornal de Pediatria*. 2017; 93 (4): 428-435.

Andò S, Gelsomino L, Panza S, Giordano C, Bonofiglio D, Barone I, Catalano S, Obesity, Leptin and Breast Cancer: Epidemiological Evidence and Proposed Mechanisms. *Cancers*. 2019; 11(1).

Barros BS, Kuschnir M, Bloch KV, Silva T. ERICA: age at menarche and its association with nutritional status. *J Pediatr (Rio J)*. 2018

Bouret SG, Simerly RB. Minireview: leptin and development of hypothalamic feeding circuits. *Endocrinology*. 2004; 145:2621-6.

Camargos AC, Mendonca VA, Oliveira KS, Andrade CA, Leite HR, Fonseca SF. Association between obesity-related biomarkers and cognitive and motor development in infants. *Behavior Brain Research* 325 (Pt A). 2017 :12-16.

Canoy D, Beral V, Balkwill A, Wright FL, Kroll ME, Reeves GK, Green JB, Cairns J. Age at menarche and risks of coronary heart and other vascular diseases in a large UK cohort. *Circulation: CIRCULATIONAHA*. 2014.

Carman KD, Arslantas A, Unsal E, Atay E, Ocal Z, Demirtas R, Saglan M, Dinleyici C. Yarar. Menstruation-related Headache in Adolescents: Point Prevalence and Associated Factors. *Pediatrics International*. 2018

Carvalho EM, Simão M, Fonseca R, Andrade M, Silva A. Obesity: epidemiological aspects and prevention. *Rev Medi Minas Gerais*. 2013; 23(1): 72-80.

Castilho SD, Pinheiro CD, Bento CA, Barros AA, Cocetti M. Tendência secular da idade da menarca avaliada em relação ao índice de massa corporal. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2012

Charalampopoulos D, McLoughlin A, Elks CE, Ong KK. Age at menarche and risks of all-cause and cardiovascular death: a systematic review and meta-analysis. *American journal of epidemiology*. 2014; 180(1): 29-40.

Cheke LG, Bonnici HM, Clayton NS, Simons JS. Obesity and insulin resistance are associated with reduced activity in core memory regions of the brain. *Neuropsychologia*. 2017 :137-149.

Coutinho MFG. Crescimento e desenvolvimento na adolescência. *Revista de pediatria SOPERJ*. 2011; 12(1): 28-34.

Crespo MTP, Cunha CdF, Ferreira RA. Obesity, adolescence and subjectivity. 2013: *Rev Med Minas Gerais* 23 (1): 81-85.

Dalla Costa, MC, Barreto ADC, Bleil RAT, N. Ruiz FS. Estado nutricional de adolescentes atendidos em uma unidade de referência para adolescentes no Município de Cascavel, Estado do Paraná, Brasil. *Epidemiologia e Serviços de Saúde*. 2011; 20(3): 355-361.

D' Amato, C, Torres, JPM, Malm, O. DDT (Dicloro difenil tricloroetano): Toxicidade e contaminação ambiental - uma revisão. *Quim. Nova*. 2002: 25 (6): 995-1002.

D' Avila HF, Kirsten VR. Consumo energético proveniente de alimentos ultraprocessados por adolescentes. *Rev Paul Pediatr*. 2017: 35(1): 54-60.

Donzis EJ, Tronson NC. Modulation of learning and memory by cytokines: signaling mechanisms and long term consequences. *Neurobiology of Learning and Memory*. 2014: 115 68-77.

Farland LV, Um F, Eliassen AH, Susan E. Hankinson SE, Tworoger SS, Robert L. Barbieri RL, Dowsett M Michael N. Pollak MN, Missmer AS. Menstrual cycle characteristics and steroid hormone, prolactin, and growth factor levels in premenopausal women. *Cancer Causes Control*. 2016.

Felden JBB, Figueiredo ACL. Distribuição da gordura corporal e câncer de mama: um estudo de caso-controle no Sul do Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2011: 16(5): 2425-2433.

Feng Y, Hong X, Wilker E, Zhiping Li Z, Zhang W, Jin D, Liu X, Zang T, Xu X, Xu X. Effects of age at menarche, reproductive years, and menopause on metabolic risk factors for cardiovascular diseases. *Atherosclerosis*. 2008 196(2): 590–597.

Fontenele EGP, Martins MRA, Quidute ARP, Montenegro R. Contaminantes ambientais e os interferentes endócrinos. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2010: 54(1): 6-16.

Freitas D, Ramos H, Kirsten V. Energy intake from ultra-processed foods among adolescents. *Revista Paulista de Pediatria*. 2017: 35(1).

Graipiúna RSP, Fávero ACD, Gomes RSS, Batista FCF, Faria FC, Ferreira R. "A interferência da obesidade no surgimento do câncer de mama." *Anais do Seminário Científico da FACIG*(3). 2018

Grunnet LG, Hansen S, Hjort L, Madsen CM, Kampmann FB, Thuesen ACB, Granstromi C, Strom M, Maslova E, Schmidt RF, Damm P, Chavarro JE, Hu FB, Olsen SF, Vaag A. Adiposity, Dysmetabolic Traits and Earlier Onset of Female Puberty in Adolescent Offspring of Women With Gestational Diabetes Mellitus: A Clinical Study Within the Danish National Birth Cohort. *Diabetes Care*. 2017.

Guyton, AC. Tratado de Fisiologia Médica. Elsevier Editora. ed.13. 2017.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Familiares 2008-2009: Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no Brasil. Rio de Janeiro: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística: 130. 2011.

IBGE. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) no Brasil 2011-2022, Ministério da Saúde Brasília.

Ignacio DL, Frankenfeld T GP, Fortunato RS, Vaisman M, Castro JPSW, Carvalho DP. Regulação da massa corpórea pelo estrogênio e pela atividade física. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2009; 53(3): 311 -317.

Kac G, Meléndez GV, Valente JG. Menarca, gravidez precoce e obesidade em mulheres brasileiras selecionadas em um Centro de Saúde de Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil. *Cad. Saúde Pública*.2003; 19(1): 5111-5118.

Kuroda M, Sakaue H. Adipocyte Death and Chronic Inflammation in Obesity. *The Journal of Medical Investigation*. 2017; 64 (3.4):193-196

Lazzeri G, Tosti C, Pammolli A, Troiano G, Vieno A, Canale N. Overweight and lower age at menarche: evidence from the Italian HBSC cross-sectional survey. *BMC Womens Health*. 2018; 18 (1):168

LeBlanc ES, Kapphahn K, Hedlin H, Desai M, Parikh NI, Liu S, Parker DR, Anderson M, Aroda V, Sullivan S. Reproductive history and risk of type 2 diabetes mellitus in postmenopausal women: findings from the Women's Health Initiative. *Menopause (New York, NY)*. 2017; 24(1): 64.

Lora FM. Abordagem do pediatra na puberdade precoce (do leite de bruxa ao Tanner V). *Pediatr. mod*. 2015: 51(8).

Macedo DB, Cukier P, Mendonca BB, Latronico AC, Brito VN. Advances in the etiology, diagnosis and treatment of central precocious puberty. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2014; 58(2): 108-117.

Malta D, Andrade S, Claro R, Bernal R, Monteiro C. Trends in prevalence of overweight and obesity in adults in 26 Brazilian state capitals and the Federal District from 2006 to 2012 *Rev Bras Epidemiol*. 2014; 17(Suppl 1): 267-276.

Mantovani RMNP, Rocha DM, Magalhães IG, Barbosa AL, Teixeira AC, Simões. Early changes in adipokines from overweight to obesity in children and adolescents. *Jornal de Pediatria*. 2016; 92(6): 624-630.

- Marvan ML, Catillo-Lopez RL, Alcalá-Herrera V, Callejo DD. The Decreasing Age at Menarche in Mexico. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2016; 29 (5):454-457
- Mastroeni MF, Czarnobay SA, Kroll C, Figueirêdo KB, Mastroeni SS, Silva JC, Khan MK, Loehr S, Veugelers PJ. The independent importance of pre-pregnancy weight and gestational weight gain for the prevention of large-for gestational age Brazilian newborns. *Maternal and child health journal*. 2017; 21(4): 705-714.
- Meira TB, Moraes FL, Böhme MTS. Relações entre leptina, puberdade e exercício no sexo feminino. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte*. 2009; 15(4): 306-310.
- Mendle J, Ryan RM, McKone KM. Age at menarche, depression, and antisocial behavior in adulthood. *Pediatrics*. 2017.
- Mueller NT, Duncan BB, Barreto SM, Chor D, Vigo A, Aquino EM, Demerath M. I. Schmidt. Relative leg length is associated with type 2 diabetes differently according to pubertal timing: the Brazilian longitudinal study of adult health. *American Journal of Human Biology*. 2015; 27(2): 219-225.
- Nascimento IB, Fleig R, Ribeiro T, Silva JC. Índice de massa corporal excessivo na gestação: influência no peso do recém nascido. *Arquivos Catarinenses de Medicina*. 2018; 47(1): 169-181.
- Neves AG, Kasawara KT, Miranda ACG, Oshilka FH, Chaim EA, Surita FG. Early menarche and teenager pregnancy as risk factors for morbid obesity among reproductive-age women: A case-control study. *Clinics*. 2017; 72(9): 547-553.
- Oliveira JS, Barufaldi LA, Abreu GA, Leal VS, Brunken GS, Vasconcelos SML, Santos MM, Bloch KV. ERICA: use of screens and consumption of meals and snacks by Brazilian adolescents. *Revista de Saúde Pública*. 2016; 50(1).
- Orden AB, Vericat A, Apezteguía M.. Age at menarche in urban Argentinian girls: association with biological and socioeconomic factors. *Anthropologischer Anzeiger*. 2011; 309-322.
- Pires A, Martins P, Pereira AM, , Marinho J, Silva PV, Marques M, Castela E, Sena C, Seic R. Pro-inflammatory triggers in childhood obesity: Correlation between leptin, adiponectin and high-sensitivity C-reactive protein in a group of obese Portuguese children. *Rev Port Cardiol*. 2014; 33(11):691-697.
- Rackow BW. Polycystic ovary syndrome in adolescents. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2012; 24(5): 281-287.
- Rasmussen KM, Catalano PM, Yaktine AL. New guidelines for weight gain during pregnancy: what obstetrician/gynecologists should know. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2009; 21(6): 521.

Rehme MFB, Pontes AG, Goldberg TBL, Corrente JE, Pontes A. Clinical manifestations, biochemical, ultrasonographic and metabolic of polycystic ovary syndrome in adolescents. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2013; 35(6): 249-254.

Ribeiro SML, Santos ZA, Silva RJ, Louzada E, Junior JD, Tirapegui J. Leptina: aspectos sobre o balanço energético, exercício físico e amenorréia do esforço. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*. 2007; 51(1): 11.

Roman EP, Ribeiro RR, Guerra GAA. Antropometria, maturação sexual e idade da menarca de acordo com o nível socioeconômico de meninas escolares de Cascavel (PR). *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2009

Sales WB, Junior S, Dias J, Kroll C, Mastroeni SS, Silva JC, Mastroeni MF. Influence of altered maternal lipid profile on the lipid profile of the newborn. *Archives of endocrinology and metabolism*. 2015; 59(2): 123-128.

Santos D. Eficácia da circunferência do pescoço como medida para identificar risco de excesso de massa corporal em crianças de 13-24 meses de idade: Estudo de coorte ao nascer. 2014.

Sloboda DM, Hart R, Doherty DA, Pennel CE, Hickey M. Age at menarche: influences of prenatal and postnatal growth. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2007; 92(1): 46-50.

Stöckl D, Meisinger C, Peters A, Thorand B, Huth C, Heier M, Rathmann W, Kowall B, Stöckl H, Döring A. Age at menarche and its association with the metabolic syndrome and its components: results from the KORA F4 study. *PloS one*. (2011): 6(10): e26076.

Sumi A, Iwase M, Nakamura U, Fujii H, Ohkuma T, Ide H, Kitamura TJY, Komorita M, Kitazono T. Impact of age at menarche on obesity and glycemic control in Japanese patients with type 2 diabetes: Fukuoka Diabetes Registry. *Journal of diabetes investigation*. 2018

Takada SR, Lourenço MRA. Menarca tardia e osteopenia em atletas de Ginástica Rítmica: uma visão de literatura. *Journal of Health Sciences*. 2015.

Terasawa E, Kurian JR, Keen KL, Shiel NA, Colman RJ, Capuano SV. Body weight impact on puberty: effects of high-calorie diet on puberty onset in female rhesus monkeys. *Endocrinology*. 2012;153(4): 1696-1705.

Thundiyil JG, Solomon GM, Miller MD. Transgenerational exposures: persistent chemical pollutants in the environment and breast milk. *Pediatric Clinics*. 2007; 54(1): 81-101.

Vasconcelos CMCS, Costa FS, Almeida PC, Junior EA, Sampaio HAC. Fatores de risco associados à retenção de peso seis meses após o parto. *Rev. Bras. Ginecolo Obstet*. 2014; 26(5): 222-227.

Villamor E, Marin C, Mora-Plazas M, Oliveros H. Micronutrient status in middle childhood and age at menarche: results from the Bogota School Children Cohort. *Br J Nutr.* 2017; 118 (12):1097-1105

Xing C, Huang Z, Li J, Li M, Xu L, Tao J. Interactions of physical activity and body mass index with age at menarche: A school-based sample of Chinese female adolescents. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2017 218 68-72.

Xu YQ, Li GM, Li Y. Advanced bone age as an indicator facilitates the diagnosis of precocious puberty. *Jornal de pediatria.* 2018; 94(1): 69-75.

Wang H, Hu RY, Zhong JM, Qian YJ, Wang CM, Xie KX. Association and interaction between age at menarche and risk of diabetes in adult women. 2016

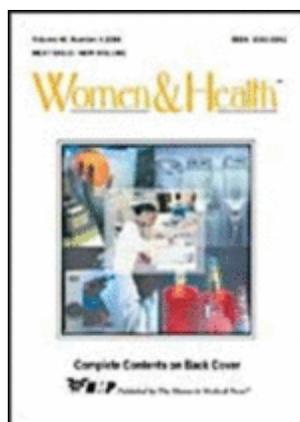
WHO. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. 2000

WHO. World Health Organization. Indicators for assessing infant and young child feeding practices part 3: country profiles. 2010.

WHO. World Health Organization. Commission on Ending Childhood Obesity. Taking action on childhood obesity report. 2018.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Artigo científico



Effect of age at menarche on the mother's weight status two and four years after delivery: A cohort study

Journal:	<i>Women & Health</i>
Manuscript ID	WWAH-2019-0130
Manuscript Type:	Original Article
Keywords:	puberty, body mass index < weight, Menarche, excess body weight, overweight

SCHOLARONE™
Manuscripts

Abstract

We aimed to estimate the effect of age at menarche on the risk of excess body weight in Brazilian women 2 and 4 years after delivery. This was a cohort study that used data from baseline and two follow-up periods of the Predictors of Maternal and Infant Excess Body Weight (PREDI) Study. A total of 435 women were initially included in the study (baseline) and 215 of them continued to participate in the 2nd follow-up. Regression analysis was used to estimate the association between age at menarche (<12 and ≥12 years) and excess body weight (≥25 kg/m²) trajectory during the follow-ups. The mean age at menarche was 12.7±1.5 years. Unadjusted analysis showed that mothers with age at menarche <12 years were 1.29 times (p=0.018) more likely to be overweight/obese than those with age at menarche ≥12 years. After adjusting for potential confounders, age at menarche continued to exert an independent effect on the mother's BMI (RR = 1.23; p=0.037) four years after delivery. These results are important from a public health perspective as strategies designed to attenuate the rising prevalence of maternal overweight and obesity, especially after pregnancy, could help improve the mother's health status in the future.

Keywords

Age at menarche; weight status; overweight; excess body weight; puberty

Introduction

The prevalence of overweight and obesity has increased worldwide in all age groups (WHO, 2018), with a rise of 27.5% among adults and of 47.1% among children between 1980 and 2013 (Ng et al., 2014). In Brazil, the prevalence of overweight and obesity among adult women increased from 28.7 to 48.0% and from 8.0 to 16.9%, respectively (IBGE, 2010), between 1975 and 2009. Increases in the prevalence of overweight and obesity have been substantial, widespread, and have arisen over a short time (Ng et al., 2014). The projections for 2025, if no actions are implemented to halt their progression, are 2.3 billion overweight adults and 700 million obese people (WHO, 2017).

Obesity is associated with a variety of behavioral, genetic, and environmental factors (Kelsey, Zaepfel, BjornstadNadeau, 2014). Biological factors including puberty and menarche also seem to influence the weight status of women throughout life (Al-Awadhi et al., 2013; He et al., 2010). Indeed, menarche is an important indicator of sexual maturation and is a period characterized by the onset of menstruation in girls, the development of secondary sexual characteristics such as gonads, breasts, pubic hair and acne, and increased body fat composition (Sloboda, Hart, Doherty, PennellHickey, 2007), representing a significant change in a woman's life (Al-Awadhi, et al., 2013; Ellis, 2004). Although the age at menarche does not completely capture pubertal development (D'Aloisio, DeRoo, Baird, WeinbergSandler, 2013), menarche is an important woman event that is influenced by early-life exposures and that subsequently shapes later health outcomes, including excessive gestational weight gain (GWG) (Deardorff et al., 2013), diabetes, cardiometabolic diseases (Mueller et al., 2014), and postpartum body mass index (BMI) (Deardorff, et al., 2013; Mueller, et al., 2014).

The mean age at menarche varies from one setting to another and the age at menarche among contemporary girls remains unknown (Al-Awadhi, et al., 2013). In general, the age of

1
2
3 onset of menarche is 11 to 16 years, but there are cases of onset at 8 and 18 years of age
4
5 (Barros, Kuschnir, BlochSilva, 2018; Petry, OngDunger, 2018). In Brazil, the mean age at
6
7 menarche is 11.7 years, ranging from 10 to 18 years (Barros, et al., 2018). Since earlier
8
9 mother's age at menarche is associated with daughter's' early menarche (Deardorff, et al.,
10
11 2013), it is not a surprise that girls enter puberty earlier and start menstruating at younger ages
12
13 than in the past (Villamor, Marin, Mora-PlazasOliveros, 2017). Indeed, there has been a
14
15 worldwide downward trend in the mean age at menarche over the past three decades (Mueller,
16
17 et al., 2014). Since sexual maturation tends to occur earlier in overweight children, early
18
19 adiposity has been suggested to play an important role in subsequent fatness (Barros, et al.,
20
21 2018; Bratberg, Nilsen, HolmenVatten, 2007), a fact that contributes to the rising prevalence
22
23 of overweight and obesity among both the mother and the daughter.
24
25
26
27

28
29 Although studies have investigated the association between age at menarche and
30
31 overweight and obesity after delivery (Deardorff, et al., 2013; Mueller, et al., 2014), we found
32
33 no studies examining the longitudinal relationship between age at menarche and
34
35 overweight/obesity 2-4 years after delivery. A causal link between age at menarche and
36
37 postpartum excess body weight has been particularly difficult to establish because of the
38
39 diversity of confounding maternal, cultural, biological, and environmental variables
40
41 (Mastroeni, Mastroeni, et al., 2017). This is important from a public health perspective since a
42
43 mother and daughter from the same family may be influenced by the same risk factors, some
44
45 of which could be modified pre- and postpartum. Therefore, in the present cohort study we
46
47 investigated the relationship between age at menarche and risk of excess body weight in
48
49 Brazilian women two and four years after delivery.
50
51
52
53
54
55

56 **Methods**

57
58
59
60

Study Design and Participants

Data came from the Predictors of Maternal and Infant Excess Body Weight - PREDI Study, a larger project conducted in a public maternity hospital in Joinville, the largest city in the State of Santa Catarina, Brazil. The project was designed to examine the determinants and consequences of large birth size and child/maternal excess body weight in a cohort study.

The present study used data from adult women at baseline (2012), and after 2 and 4 years of follow-up (2014 and 2016, respectively). Details of the recruitment process at baseline have been described previously (████████████████████). All women over the age of 18 years, who gave birth to a full-term singleton (between 37 and 42 weeks of gestation), were invited to participate in the study with their newborns in January-February 2012 (baseline). Exclusion criteria included pre-eclampsia, the presence of an infectious contagious disease (acquired human immunodeficiency syndrome, hepatitis, syphilis, and toxoplasmosis), birth defects, and plans for adoption immediately after delivery. Of the 529 eligible pairs (mothers and their infants) in 2012 (baseline), 58 did not meet the study criteria and 36 were not considered for other reasons, resulting in a total of 435 mother-infant pairs who participated in the baseline assessment.

The first follow-up of the PREDI study was carried out in the homes of the participants between March 2013 and March 2014. All 435 mothers who participated in the baseline assessment were invited to participate in the first follow-up. Of these, 120 were considered lost to follow-up, resulting in 315 participants.

The second follow-up of the PREDI study was also carried out in the homes of the participants between July 2016 and August 2017. All 315 mothers who participated in the first follow-up were invited to participate in the second follow-up. None of the mothers was

1
2
3 excluded, two did not provide information about the age at menarche, 22 withdrew consent,
4
5 and 76 were not found, resulting in 215 mothers that participated in the second follow-up.
6

7 The Research Ethics Committee of the University of Joinville Region approved this study
8
9 (Protocol No. 107/2011).
10
11
12

13 14 ***Data Collection***

15
16
17
18
19 Data were collected using a previously tested, structured questionnaire administered by a
20
21 trained health professional. The women were submitted to anthropometric assessment and
22
23 demographic and socioeconomic information was collected individually in a private room of
24
25 the family's home. For this study, baseline and 1st and 2nd follow-up data were used.
26
27
28
29

30 31 ***Baseline, 2012***

32
33 Information about age at menarche (age at first menstrual period) was self-reported by the
34
35 mothers and obtained immediately after delivery in a private room, while still in the maternity
36
37 unit. The pre-pregnancy BMI (weight [kg]/height [m²]) was based on the mother's self-
38
39 reported pre-pregnancy weight and on immediate postpartum height. Postpartum height was
40
41 measured to the nearest 0.1 cm with a portable stadiometer (WCS[®], model Compact) mounted
42
43 on a wall without skirting. Pre-pregnancy BMI was classified according to the cut-off points
44
45 of the WHO (WHO, 2000): normal weight, BMI between 18 and 24.9 kg/m²; overweight,
46
47 between 25.0 and 29.9 kg/m²; obese, ≥ 30.0 kg/m². We combined underweight (n = 14) and
48
49 normal weight (n = 144) mothers into one category (pre-pregnancy BMI < 25.0 kg/m²).
50
51
52

53 The GWG was obtained by subtracting pre-pregnancy weight from the weight obtained
54
55 immediately before delivery in the maternity unit. The GWG values were assessed according
56
57 to the recommendations of the 2009 Institute of Medicine guidelines, which state that
58
59
60

1
2
3 underweight women should gain between 12.5 and 18.0 kg, women with adequate BMI
4 between 11.5 and 16.0 kg, overweight women between 7.0 and 11.5 kg, and obese women
5 between 5.0 and 9.0 kg (RasmussenYaktine, 2009). Excessive GWG was defined when the
6 mothers exceeded the GWG recommended by these guideline (RasmussenYaktine, 2009).
7
8
9

10 11 12 13 14 15 ***First follow-up, 2013-2014***

16 Maternal weight was measured with a portable digital scale (G-Tech, Model Glass-7; capacity
17 of 180 kg) to the nearest 0.1 kg, and height was measured to the nearest 0.1 cm with a
18 portable stadiometer (WCS[®], model Compact) mounted on a wall without skirting. Weight
19 and height were measured as described by Gordon et al. (Gordon, ChumleaRoche, 1988). The
20 weight status at first follow-up was also evaluated based on BMI and classified according to
21 the cut-off points of the WHO (WHO, 2000).
22
23
24
25
26
27
28
29

30 Breast-feeding duration (in months) was self-reported by the mothers. Breast-feeding was
31 classified according to the WHO indicators for assessing infant and young child feeding
32 practices (WHO, 2008), which define exclusive breast-feeding when the infant receives only
33 breast milk or expressed milk and no other liquid or solid for a period of six months or more.
34 For the present study, all the other breast-feeding categories were grouped into a single non-
35 exclusive breast-feeding category (Mastroeni, Mastroeni, et al., 2017; WHO, 2008).
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46

47 ***Second follow-up, 2016-2017***

48 In the 2nd follow-up, weight and height were measured using the same equipment and method
49 as in the 1st follow-up. The measurements were taken by the same team also in the family's
50 home. All anthropometric measurements were performed in duplicate in the 1st and 2nd
51 follow-ups and the mean of the two measurements was used for analysis.
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Statistical Analysis

The data were analyzed using the IBM SPSS Statistics 22.0 package. The χ^2 test was applied to compare the prevalence of categorical variables according to weight status (< 25 , 25 - 30 , and ≥ 30 kg/m^2). To examine differences between mothers who were enrolled at baseline and those who were not enrolled in the 1st ($n = 315$) or 2nd ($n = 215$) follow-up, we used the Mann-Whitney U test to compare the variables maternal education years and marital status.

Generalized linear models were used for longitudinal analysis. Poisson regression with robust variance was applied to demonstrate the association between age at menarche (< 12 and ≥ 12 years) and excess body weight (≥ 25 kg/m^2) trajectory during the follow-up periods. An estimate of the relative risk (RR) and 95% confidence interval (CI) were reported. Unadjusted analysis (Model 1) was used to estimate the crude association of age at menarche with the outcome for women with excess body weight compared to those without excess body weight. Multivariable analyses (Model 2) were adjusted for potential confounders (age at delivery and GWG) in order to identify independent determinants of excess body weight in women. The variance inflation factor revealed little collinearity among the independent variables. A p value < 0.05 was considered statistically significant in all analyses.

Results

The mean age at menarche was 12.7 (SD = 1.5) years in the 1st and 2nd follow-ups, ranging from 8 to 17 years of age. The Mann-Whitney U test showed no significant difference in maternal education years or marital status between mothers enrolled at baseline and those who were not enrolled (lost to follow-up) in the 1st or 2nd follow-up.

1
2
3 The mean BMI according to age at menarche is depicted in Figure 1. The mean BMI was
4 significant higher in mothers with age at menarche < 12 years in both follow-ups (28.0 and
5 29.3 kg/m² at 1st and 2nd follow-up, respectively) compared to mothers with age at menarche ≥
6 12 years (25.3 and 27.1 kg/m² at 1st and 2nd follow-up, respectively). Additionally, an increase
7 in mean BMI was observed from the 1st to the 2nd follow-up (Figure 1).
8
9
10
11
12
13

14 Table 1 shows the mother's characteristics by weight status in the 1st and 2nd follow-ups.
15 The prevalence of excess body weight (BMI ≥ 25 kg/m²) was 49.2% and 60.8% in the 1st and
16 2nd follow-up, respectively. A significantly greater proportion of overweight and obese
17 mothers had age at menarche < 12 years (66.7%) and excessive GWG (67.7%) compared to
18 those who were underweight/normal weight at 1st follow-up. These results did not change in
19 the 2nd follow-up (Table 1). There was also an inverse relationship between age at menarche
20 and BMI in both follow-ups (Figure 2).
21
22
23
24
25
26
27
28
29

30 The effect of age at menarche on the risk of excess body weight in women during the
31 follow-up periods is shown in Table 2. Unadjusted analysis showed that mothers with age at
32 menarche < 12 years were 1.29 times (Model 1: 95% CI 1.05, 1.60; p = 0.018) more likely to
33 be overweight/obese than those with age at menarche ≥ 12 years. After adjusting for potential
34 confounders (age at delivery and GWG), age at menarche continued to exert an independent
35 effect on the mother's BMI four years after delivery (Model 2: RR = 1.23; 95% CI 1.01, 1.49;
36 p = 0.037).
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48

49 Discussion

50
51
52
53 In the current investigation, we found that the risk of a mother having excess body weight two
54 and four years after pregnancy was higher when the age at menarche was less than 12 years,
55 even after adjusting for important confounders. We also demonstrated an inverse and
56
57
58
59
60

1
2
3 significant relationship between age at menarche and BMI after pregnancy. These results are
4 important from a public health perspective as strategies designed to attenuate the rising
5 prevalence of maternal overweight and obesity, especially after pregnancy, could help
6 improve the mother's health status in the future. Interventions to prevent or disrupt the
7 adiposity trajectory in early-maturing girls might have important implications for
8 cardiovascular health during adulthood (Dreyfus et al., 2015).
9

10
11 The mean age at menarche of 12.7 years found in our study was similar to that observed in
12 other studies conducted in Australia (12.9 years) (SchoenakerMishra, 2017), the United
13 Kingdom (12.6 years) (Lawn, LawlorFraser, 2018), and the United States (12.2 years) (Biro et
14 al., 2018), but higher than that reported in studies conducted in Brazil (11.7 years) (Barros, et
15 al., 2018), China (11.6 years) (Xing et al., 2017), Mexico (11.4 years) (Marvan, Catillo-
16 Lopez, Alcala-HerreraCallejo, 2016), and Colombia (8.7 years) (Villamor, et al., 2017).
17 However, despite cultural, ethnic, diet, lifestyle, socioeconomic, demographic and
18 environmental differences among populations in the world, the relationship between age at
19 menarche and weight status is still unclear. Changes in gonadal function that occur in girls
20 from the onset to the end of puberty (Lazzeri et al., 2018) can potentially influence the
21 woman's weight status during the subsequent years. Although some hypotheses have been
22 raised to explain the downward trend in age at menarche, including environmental toxins and
23 changes in socioeconomic status and weight status, it is not clear whether weight gain
24 precedes early puberty, early puberty predisposes to abnormal weight gain, or both (Lazzeri,
25 et al., 2018).
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49

50
51 A study performed on 37,390 Brazilian adolescents showed that girls with a higher BMI
52 (overweight and obesity) menstruated earlier than those without excess body weight (Barros,
53 et al., 2018). This inverse association between age at menarche and BMI has also been
54 reported in studies involving English (Lakshman et al., 2009), Spanish (Gavela-Perez, Garces,
55
56
57
58
59
60

1
2
3 Navarro-Sanchez, Lopez Villanueva Soriano-Guillen, 2015), Colombian (Jansen,
4 Herran Villamor, 2015), Korean (Lee, Kim, Oh, Lee Park, 2016), and Chinese (Yang et al.,
5 2017) girls, which agree with our results. In contrast, other authors reported contradictory
6 results, including a positive association or even no association, which are probably due in part
7 to the different study designs and populations investigated (Wang et al., 2016).
8
9

10
11
12
13
14
15 Overweight and obesity are characterized by the increased accumulation of adipose tissue
16 in the body which, in turn, triggers a systemic inflammatory response (Kuroda Sakaue, 2017).
17 Some authors have shown that the inflammatory process can induce the production of
18 proinflammatory cytokines in some individuals (Donzis Tronson, 2014), as well as insulin and
19 leptin resistance (Camargos et al., 2017; Cheke, Bonnici, Clayton Simons, 2017). In fact, a
20 study conducted on young African American and white women revealed that white women
21 with earlier sexual maturity had an increased risk of insulin resistance-related conditions,
22 including metabolic syndrome compared to later maturing women (Dreyfus, et al., 2015). In
23 other words, women with earlier age at menarche have a higher risk for future development of
24 chronic diseases such as type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease, and cancer (Barros,
25 et al., 2018; Dreyfus, et al., 2015). The inverse relationship between age at menarche and
26 BMI after pregnancy found in our study suggests that these women are at risk of developing
27 chronic diseases over the next decades, increasing the global burden of these diseases. Public
28 health strategies focusing on the primary prevention of obesity early in life and during critical
29 periods like pregnancy are therefore important.
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48

49 Our study has several strengths. First, the investigation of the association with and the
50 effect of age at menarche on women's weight status during a reproductive transition is an
51 important contribution to the future health of women. Second, four years of prospective data
52 collection and the ability to adjust for some important confounding factors are also important
53 strengths of the study. Third, most of the researchers were the same in all stages of the study
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 and used the same equipment, including the anthropometric measurements at baseline and
4
5 follow-ups, therefore reducing possible biases. Finally, the data obtained in this study are
6
7 primary data, a fact providing opportunities for future research in this field.
8
9

10 Some limitations of this study should be mentioned. First, the lack of longitudinal studies
11
12 investigating age at menarche impairs the comparison between results. Second, the different
13
14 types of study design, including methods for determining age at menarche and the selection of
15
16 sampling units in the studies, also do not allow comparison of the data. Third, the inclusion of
17
18 self-reported variables such as age at menarche and breast-feeding duration is another
19
20 limitation, as these variables are vulnerable to reporting biases. Fourth, we acknowledge that
21
22 the relatively low response rate in the 2nd follow-up may limit the generalization of our
23
24 findings. On the other hand, the approximately 25% of participants lost to follow-up at each
25
26 stage of the study is a reasonable rate when compared to the >30% loss found in most cohort
27
28 studies.
29
30
31
32
33
34

35 **Conclusion**

36
37
38
39
40 The present study provides evidence of an inverse association between age at menarche
41
42 and BMI two and four years after pregnancy. These results are useful to develop actions
43
44 designed to improve the mother's health status early in life and during critical periods such as
45
46 during and after pregnancy.
47
48
49
50

51 **Declaration of Conflicting Interests**

52
53 The authors declare no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship,
54
55 and/or publication of this article.
56
57

58 **Funding**

This research was supported in part by Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), Brazil, through a scholarship granted to [REDACTED] (grant number 88887.148097/2017-00), and by the Fundo de Apoio à Pesquisa - FAP/UNIVILLE, Brazil (grant numbers 4555/2011, 01/2014 and 02/2016).

References

- Al-Awadhi, N., Al-Kandari, N., Al-Hasan, T., Almurjan, D., Ali, S., and Al-Taiar, A. 2013. Age at menarche and its relationship to body mass index among adolescent girls in Kuwait. *BMC Public Health* 13 29. doi:10.1186/1471-2458-13-29.
- Barros, B. S., Kuschnir, M., Bloch, K. V., and Silva, T. 2018. ERICA: age at menarche and its association with nutritional status. *J Pediatr (Rio J)*. doi:10.1016/j.jped.2017.12.004.
- Biro, F. M., Pajak, A., Wolff, M. S., Pinney, S. M., Windham, G. C., Galvez, M. P., et al. 2018. Age of Menarche in a Longitudinal US Cohort. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 31 (4):339-345. doi:10.1016/j.jpag.2018.05.002.
- Bratberg, G. H., Nilsen, T. I., Holmen, T. L., and Vatten, L. J. 2007. Early sexual maturation, central adiposity and subsequent overweight in late adolescence. a four-year follow-up of 1605 adolescent Norwegian boys and girls: the Young HUNT study. *BMC Public Health* 7 54. doi:10.1186/1471-2458-7-54.
- Camargos, A. C., Mendonca, V. A., Oliveira, K. S., de Andrade, C. A., Leite, H. R., da Fonseca, S. F., et al. 2017. Association between obesity-related biomarkers and cognitive and motor development in infants. *Behavior Brain Research* 325 (Pt A):12-16. doi:10.1016/j.bbr.2017.02.030.
- Cheke, L. G., Bonnici, H. M., Clayton, N. S., and Simons, J. S. 2017. Obesity and insulin resistance are associated with reduced activity in core memory regions of the brain. *Neuropsychologia* 96 (August 2016):137-149. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2017.01.013.
- D'Aloisio, A. A., DeRoo, L. A., Baird, D. D., Weinberg, C. R., and Sandler, D. P. 2013. Prenatal and infant exposures and age at menarche. *Epidemiology* 24 (2):277-284. doi:10.1097/EDE.0b013e31828062b7.
- Deardorff, J., Berry-Millett, R., Rehkopf, D., Luecke, E., Lahiff, M., and Abrams, B. 2013. Maternal pre-pregnancy BMI, gestational weight gain, and age at menarche in daughters. *Matern Child Health J* 17 (8):1391-1398. doi:10.1007/s10995-012-1139-z.
- Donzis, E. J., and Tronson, N. C. 2014. Modulation of learning and memory by cytokines: signaling mechanisms and long term consequences. *Neurobiology of Learning and Memory* 115 68-77. doi:10.1016/j.nlm.2014.08.008.
- Dreyfus, J., Jacobs, D. R., Jr., Mueller, N., Schreiner, P. J., Moran, A., Carnethon, M. R., et al. 2015. Age at Menarche and Cardiometabolic Risk in Adulthood: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study. *J Pediatr* 167 (2):344-352.e341. doi:10.1016/j.jpeds.2015.04.032.
- Ellis, B. J. 2004. Timing of pubertal maturation in girls: an integrated life history approach. *Psychol Bull* 130 (6):920-958. doi:10.1037/0033-2909.130.6.920.
- Gavela-Perez, T., Garces, C., Navarro-Sanchez, P., Lopez Villanueva, L., and Soriano-Guillen, L. 2015. Earlier menarcheal age in Spanish girls is related with an increase in body mass index between pre-pubertal school age and adolescence. *Pediatr Obes* 10 (6):410-415. doi:10.1111/ijpo.277.

- 1
2
3 Gordon, C. C., Chumlea, W. C., and Roche, A. F. 1988. Stature, recumbent length, and
4 weight. In: Lohman TG, Roche AF, Martorell R, editors. Anthropometric standartization
5 reference manual. *Champaign: Human Kinetics Books* 3-8.
- 6 He, C., Zhang, C., Hunter, D. J., Hankinson, S. E., Buck Louis, G. M., Hediger, M. L., et al.
7 2010. Age at menarche and risk of type 2 diabetes: results from 2 large prospective cohort
8 studies. *Am J Epidemiol* 171 (3):334-344. doi:10.1093/aje/kwp372.
- 9 IBGE. 2010. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Pesquisa de orçamentos familiares
10 2008-2009. *Antropometria e estado nutricional de crianças, adolescentes e adultos no*
11 *Brasil*.
- 12 Jansen, E. C., Herran, O. F., and Villamor, E. 2015. Trends and correlates of age at menarche
13 in Colombia: Results from a nationally representative survey. *Econ Hum Biol* 19 138-144.
14 doi:10.1016/j.ehb.2015.09.001.
- 15 Kelsey, M. M., Zaepfel, A., Bjornstad, P., and Nadeau, K. J. 2014. Age-related consequences
16 of childhood obesity. *Gerontology* 60 (3):222-228. doi:10.1159/000356023.
- 17 Kuroda, M., and Sakaue, H. 2017. Adipocyte Death and Chronic Inflammation in Obesity.
18 *The Journal of Medical Investigation* 64 (3.4):193-196. doi:10.2152/jmi.64.193.
- 19 Lakshman, R., Forouhi, N. G., Sharp, S. J., Luben, R., Bingham, S. A., Khaw, K. T., et al.
20 2009. Early age at menarche associated with cardiovascular disease and mortality. *J Clin*
21 *Endocrinol Metab* 94 (12):4953-4960. doi:10.1210/jc.2009-1789.
- 22 Lawn, R. B., Lawlor, D. A., and Fraser, A. 2018. Associations Between Maternal
23 Prepregnancy Body Mass Index and Gestational Weight Gain and Daughter's Age at
24 Menarche: The Avon Longitudinal Study of Parents and Children. *Am J Epidemiol* 187
25 (4):677-686. doi:10.1093/aje/kwx308.
- 26 Lazzeri, G., Tosti, C., Pammolli, A., Troiano, G., Vieno, A., Canale, N., et al. 2018.
27 Overweight and lower age at menarche: evidence from the Italian HBSC cross-sectional
28 survey. *BMC Womens Health* 18 (1):168. doi:10.1186/s12905-018-0659-0.
- 29 Lee, M. H., Kim, S. H., Oh, M., Lee, K. W., and Park, M. J. 2016. Age at menarche in Korean
30 adolescents: trends and influencing factors. *Reprod Health* 13 (1):121.
31 doi:10.1186/s12978-016-0240-y.
- 32 Marvan, M. L., Catillo-Lopez, R. L., Alcala-Herrera, V., and Callejo, D. D. 2016. The
33 Decreasing Age at Menarche in Mexico. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 29 (5):454-457.
34 doi:10.1016/j.jpag.2016.02.006.
- 35 Mastroeni, M. F., Czarnobay, S. A., Kroll, C., Figueiredo, K. B. W., Mastroeni, S. S. B. S.,
36 Silva, J. C., et al. 2017. The Independent Importance of Pre-pregnancy Weight and
37 Gestational Weight Gain for the Prevention of Large-for Gestational Age Brazilian
38 Newborns. *Maternal and Child Health Journal* 21 (4):705-714. doi:10.1007/s10995-016-
39 2156-0.
- 40 Mastroeni, M. F., Mastroeni, S. S. d. B. S., Czarnobay, S. A., Ekwaru, J. P., Loehr, S. A., and
41 Veugelers, P. J. 2017. Breast-feeding duration for the prevention of excess body weight of
42 mother-child pairs concurrently: a 2-year cohort study. *Public Health Nutrition* 20
43 (14):2537-2548. doi:10.1017/S1368980017001239.
- 44 Mueller, N. T., Duncan, B. B., Barreto, S. M., Chor, D., Bessel, M., Aquino, E. M., et al.
45 2014. Earlier age at menarche is associated with higher diabetes risk and cardiometabolic
46 disease risk factors in Brazilian adults: Brazilian Longitudinal Study of Adult Health
47 (ELSA-Brasil). *Cardiovasc Diabetol* 13 22. doi:10.1186/1475-2840-13-22.
- 48 Ng, M., Fleming, T., Robinson, M., Thomson, B., Graetz, N., Margono, C., et al. 2014.
49 Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults
50 during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013.
51 *Lancet* 384 (9945):766-781. doi:10.1016/s0140-6736(14)60460-8.
- 52
53
54
55
56
57
58
59
60

- 1
2
3 Petry, C. J., Ong, K. K., and Dunger, D. B. 2018. Age at menarche and the future risk of
4 gestational diabetes: a systematic review and dose response meta-analysis. *Acta Diabetol.*
5 doi:10.1007/s00592-018-1214-z.
6
7 Rasmussen, K. M., and Yaktine, A. L. 2009. Weight Gain During Pregnancy: Reexamining
8 the Guidelines. Institute of Medicine (US) of the National Research Council (US)
9 Committee to Reexamine IOM Pregnancy Weight Guidelines.
10 Sales, W. B., Silleno Junior, J. D., Kroll, C., Mastroeni, S. S. B. S., Silva, J. C., and
11 Mastroeni, M. F. 2015. Influence of altered maternal lipid profile on the lipid profile of
12 the newborn. *Archives of Endocrinology and Metabolism* 59 (2):123-128.
13 doi:10.1590/2359-3997000000024.
14 Schoenaker, D., and Mishra, G. D. 2017. Association Between Age at Menarche and
15 Gestational Diabetes Mellitus: The Australian Longitudinal Study on Women's Health.
16 *Am J Epidemiol* 185 (7):554-561. doi:10.1093/aje/kww201.
17 Sloboda, D. M., Hart, R., Doherty, D. A., Pennell, C. E., and Hickey, M. 2007. Age at
18 menarche: Influences of prenatal and postnatal growth. *J Clin Endocrinol Metab* 92
19 (1):46-50. doi:10.1210/jc.2006-1378.
20 Villamor, E., Marin, C., Mora-Plazas, M., and Oliveros, H. 2017. Micronutrient status in
21 middle childhood and age at menarche: results from the Bogota School Children Cohort.
22 *Br J Nutr* 118 (12):1097-1105. doi:10.1017/s0007114517003130.
23 Wang, H., Hu, R. Y., Zhong, J. M., Qian, Y. J., Wang, C. M., Xie, K. X., et al. 2016.
24 Association and interaction between age at menarche and risk of diabetes in adult women.
25 *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi* 37 (10):1361-1365. doi:10.3760/cma.j.issn.0254-
26 6450.2016.10.009.
27 WHO. 2000. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO
28 consultation. *World Health Organ Technical Report Series* 894 i-xii, 1-253.
29 WHO. 2008. Indicators for Assessing Infant and Young Child Feeding Practices: part 1:
30 definitions: conclusions of a consensus meeting held 6–8 November 2007 in Washington
31 D.C., USA.
32 WHO. 2017. World Health Organization. Commission on Ending Childhood Obesity. Facts
33 and figures on childhood obesity. <http://www.who.int/end-childhood-obesity/facts/en/>
34 (accessed December 01, 2018).
35 WHO. 2018. World Health Organization. Commission on Ending Childhood Obesity. Taking
36 action on childhood obesity report. [http://www.who.int/end-childhood-](http://www.who.int/end-childhood-obesity/publications/taking-action-childhood-obesity-report/en/)
37 [obesity/publications/taking-action-childhood-obesity-report/en/](http://www.who.int/end-childhood-obesity/publications/taking-action-childhood-obesity-report/en/) (accessed December 01,
38 2018).
39 Xing, C., Huang, Z., Li, J., Li, M., Xu, L., Tao, J., et al. 2017. Interactions of physical activity
40 and body mass index with age at menarche: A school-based sample of Chinese female
41 adolescents. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 218 68-72.
42 doi:10.1016/j.ejogrb.2017.09.018.
43 Yang, L., Li, L., Millwood, I. Y., Peters, S. A. E., Chen, Y., Guo, Y., et al. 2017. Age at
44 menarche and risk of major cardiovascular diseases: Evidence of birth cohort effects from
45 a prospective study of 300,000 Chinese women. *Int J Cardiol* 227 497-502.
46 doi:10.1016/j.ijcard.2016.10.115.
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Table 1. Characteristics of the mothers by body mass index (kg/m²) two and four years after delivery, Joinville, Brazil 2013-2017.

Characteristic	1 st follow-up (n = 315)				<i>p</i>	2 nd follow-up (n = 198)				<i>p</i>
	<25 <i>n</i> (%)	≥25 and < 30 <i>n</i> (%)	≥30 <i>n</i> (%)	Total <i>n</i> (%)		<25 <i>n</i> (%)	≥25 and < 30 <i>n</i> (%)	≥30 <i>n</i> (%)	Total <i>n</i> (%)	
Age at menarche (years)					0.003					0.026
< 12	21 (33.3)	21 (33.3)	21 (33.4)	63 (20.3)		11 (29.7)	8 (21.6)	18 (48.6)	37 (18.7)	
≥ 12	137 (55.2)	69 (27.8)	42 (16.9)	248 (79.7)		66 (41.0)	53 (32.9)	42 (26.1)	161 (81.3)	
Age (years)					0.124					0.602
<30	109 (54.2)	57 (28.4)	35 (17.4)	201 (64.6)		40 (43.0)	29 (31.2)	24 (25.8)	93 (46.9)	
30 - 40	46 (46.4)	27 (27.3)	26 (26.3)	99 (31.8)		29 (25.8)	23 (28.4)	29 (35.8)	81 (41.0)	
≥ 40	3 (27.3)	6 (54.5)	2 (18.2)	11 (3.6)		8 (33.3)	9 (37.5)	7 (29.2)	24 (12.1)	
Education (years)					0.229					0.941
≥ 12	35 (53.0)	20 (30.3)	11 (16.7)	66 (21.1)		35 (40.7)	24 (27.9)	27 (31.4)	86 (43.4)	
9 – 12	83 (55.0)	42 (27.8)	26 (17.2)	151 (48.5)		24 (37.5)	22 (34.4)	18 (28.1)	64 (32.3)	
< 9	40 (42.6)	28 (29.8)	26 (27.7)	94 (30.4)		18 (37.5)	15 (31.3)	15 (31.3)	48 (24.3)	
Marital status					0.274					0.292
Marriage/Consensual union	137 (49.5)	84 (30.3)	56 (20.2)	277 (89.0)		62 (36.9)	55 (32.7)	51 (30.4)	168 (84.9)	
Others	21 (61.8)	6 (17.6)	7 (20.6)	34 (11.0)		15 (50.0)	6 (20.0)	9 (30.0)	30 (15.1)	
Monthly household income (MW)					0.082					0.445
≥ 5	27 (49.1)	21 (38.2)	7 (12.7)	55 (17.9)		6 (25.0)	11 (45.8)	7 (29.2)	24 (12.2)	
3 – 5	42 (57.5)	21 (28.8)	10 (13.7)	73 (23.4)		22 (40.7)	17 (31.5)	15 (27.8)	54 (27.4)	
< 3	88 (49.2)	46 (25.7)	45 (25.1)	179 (57.7)		49 (41.2)	33 (27.7)	37 (31.1)	119 (60.4)	
Breast-feeding duration (months)					0.292					0.857
≥ 6	62 (58.5)	23 (21.7)	21 (19.8)	106 (34.6)		27 (40.3)	20 (29.9)	20 (29.9)	67 (34.0)	
4 –< 6	49 (47.6)	32 (31.1)	22 (21.4)	103 (33.1)		29 (42.0)	19 (27.5)	21 (30.4)	69 (35.0)	
<4	46 (46.0)	34 (34.0)	20 (20.0)	100 (32.3)		21 (34.4)	22 (36.1)	18 (29.5)	61 (31.0)	
Type of breast-feeding					0.196					0.789
Exclusive	63 (57.8)	24 (22.0)	22 (20.2)	109 (35.2)		28 (40.6)	20 (29.0)	21 (30.4)	69 (35.0)	
Non-exclusive	89 (48.1)	58 (31.4)	38 (20.5)	185 (59.9)		44 (38.6)	38 (33.3)	32 (28.1)	114 (57.9)	
Artificial food	5 (33.3)	7 (46.7)	3 (20.0)	15 (4.9)		5 (35.7)	3 (21.4)	6 (42.9)	14 (7.1)	
Gestational weight gain					0.001					0.001
Adequate	113 (65.7)	35 (20.3)	24 (14.0)	172 (55.3)		57 (51.4)	30 (27.0)	24 (21.6)	111 (56.0)	
Excessive	45 (32.4)	55 (39.6)	39 (28.1)	139 (44.7)		20 (23.0)	31 (35.6)	36 (41.4)	87 (44.0)	

Abbreviations: BMI = body mass index; MW = minimum wage (US\$306.00).

Table 2. Longitudinal analysis of the effect of age at menarche on the risk of excess body weight in women during the two follow-up periods. PREDI Study, Joinville, Brazil (2013-2017).

Age at menarche	Model 1 ^a		Model 2 ^b	
	β (95% CI)	<i>p</i>	β (95% CI)	<i>p</i>
≥ 12	Reference		Reference	
< 12	1.29 (1.05, 1.60)	0.018	1.23 (1.01, 1.49)	0.037

^aUnadjusted analysis.

^bAnalysis adjusted for gestational weight gain and age at delivery.

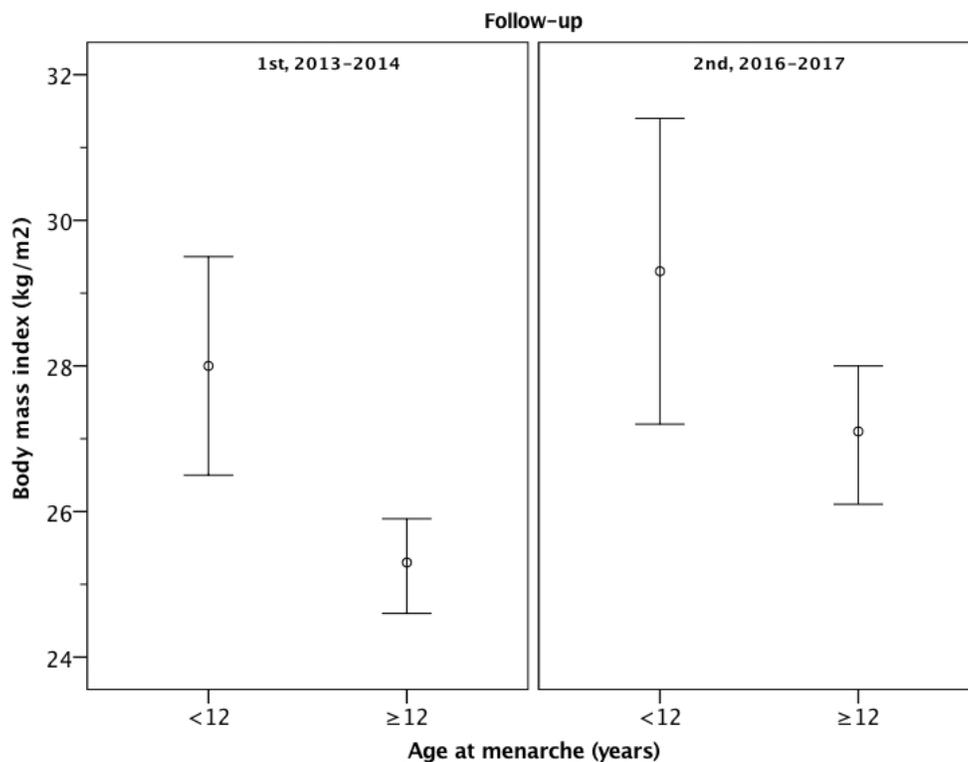
For Peer Review Only

1
2
3 **Figure legends:**
4
5
6

7
8 **Figure 1.** Mother’s Body Mass Index (BMI) according to age at menarche and follow-up.
9 PREDI Study, Joinville, Brazil 2013-2017.
10
11

12
13 **Figure 2.** Linear regression of age at menarche and Body Mass Index (BMI) in mothers
14 according to follow-up. PREDI Study, Joinville, Brazil 2013-2017.
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

For Peer Review Only



Mother's Body Mass Index (BMI) according to age at menarche and follow-up. PREDI Study, Joinville, Brazil 2013-2017.

262x208mm (72 x 72 DPI)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

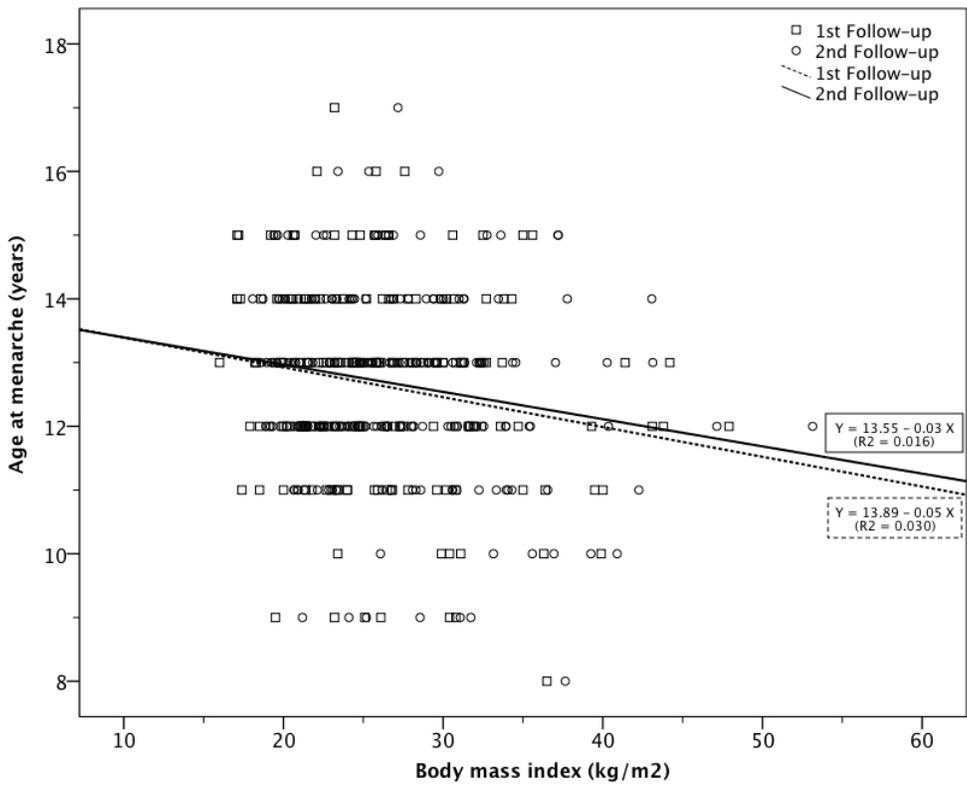


Figure 2. Linear regression of age at menarche and Body Mass Index (BMI) in mothers according to follow-up. PREDI Study, Joinville, Brazil 2013-2017.

291x232mm (72 x 72 DPI)

AUTORIZAÇÃO

Nome da autora: Cecília Burigo Corrêa

RG: 4.089.910

Título da Dissertação: Idade da Menarca e seu Efeito no Estado Nutricional Materno Dois e Quatro Anos após o Parto: Estudo de Coorte

Autorizo a Universidade da Região de Joinville – UNIVILLE, através da Biblioteca Universitária, disponibilizar cópias da dissertação de minha autoria.

Joinville, 03 de abril de 2019.


Cecília Burigo Corrêa