

UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAZONAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

LIANA CARLA ALBUQUERQUE PERES MARTINHO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE IDADE NA MENARCA E FATORES DE RISCO
CARDIOVASCULAR EM UMA POPULAÇÃO BRASILEIRA: ESTUDO
CORAÇÕES DE BAEPENDI**

MANAUS

2024

LIANA CARLA ALBUQUERQUE PERES MARTINHO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE IDADE NA MENARCA E FATORES DE RISCO
CARDIOVASCULAR EM UMA POPULAÇÃO BRASILEIRA: ESTUDO
CORAÇÕES DE BAEPENDI**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Amazonas, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde na área de concentração em: Pesquisa Clínica e Saúde Pública.

Orientador: Prof. Dr. Rafael de Oliveira Alvim

MANAUS

2024

Ficha Catalográfica

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

M385a Martinho, Liana Carla Albuquerque Peres
Associação entre idade na menarca e fatores de risco cardiovascular em uma população brasileira : estudo corações de baependi / Liana Carla Albuquerque Peres Martinho . 2024
145 f.: il.; 31 cm.

Orientador: Rafael de Oliveira Alvim
Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Universidade Federal do Amazonas.

1. Menarca precoce. 2. Hipertensão. 3. Obesidade. 4. Risco cardiovascular. I. Alvim, Rafael de Oliveira. II. Universidade Federal do Amazonas III. Título

LIANA CARLA ALBUQUERQUE PERES MARTINHO

**ASSOCIAÇÃO ENTRE IDADE NA MENARCA E FATORES DE RISCO
CARDIOVASCULAR EM UMA POPULAÇÃO BRASILEIRA: ESTUDO
CORAÇÕES DE BAEPENDI**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Amazonas, como requisito para obtenção do grau de Mestre em Ciências da Saúde na área de concentração em: Pesquisa Clínica e Saúde Pública.

Orientador: Prof. Dr. Rafael de Oliveira Alvim.

COMISSÃO EXAMINADORA:

Profa Dra Luciane Alves da Rocha
Universidade Federal do Amazonas
Titular interno

Profa Dra Camila Maciel de Oliveira
Stanford School of Medicine
Titular externo

Profa Dra Lucia Alves da Rocha
Universidade Federal do Amazonas
Suplente interno

Prof Dr Guilherme Peixoto Tinoco Areas
Universidade Federal do Amapá
Suplente externo

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a Deus, por ser minha força, guia e fonte de inspiração constante. Sua presença em minha vida me dá coragem e sabedoria para enfrentar todos os desafios.

Ao meu amado marido Paulo, por seu amor e apoio incondicional. Sua presença torna cada jornada mais significativa e cada vitória mais gratificante. A principal pessoa que sempre esteve ao meu lado, compartilhando sonhos, superando desafios e celebrando conquistas. Seu incentivo e compreensão são fundamentais para todas as minhas realizações.

Aos meus amados filhos Isabela e Rafael, minha maior fonte de felicidade e inspiração. Vocês são a razão pela qual busco sempre ser melhor. Que este trabalho sirva como um exemplo de dedicação e esforço para vocês.

À minha mãezinha querida Glória (Glorinha), que me ensinou o valor da perseverança e da resiliência. Sua sabedoria e carinho me guiaram ao longo da vida, e sou eternamente grata por tudo que fez por mim.

Aos meus queridos irmãos Liliane, Liége e Michel, parte essencial da minha jornada e do meu coração. Admiro profundamente cada um de vocês, não apenas pelas pessoas honestas e sérias que são, mas também pelo sucesso profissional que alcançaram.

AGRADECIMENTOS

De forma especial, gostaria de expressar minha profunda gratidão ao meu orientador, doutor Rafael Alvim, que em nenhum momento, mesmo diante de sua carga considerável de trabalho, deixou de me atender e esclarecer todas as dúvidas. Sua dedicação, expertise e orientação foram fundamentais para o desenvolvimento desta dissertação. Suas palavras sábias e seu incentivo constante foram como um farol em meio à complexidade deste trabalho. Obrigada, doutor Rafael, por acreditar em meu potencial e por ser um exemplo de excelência acadêmica e humana.

Agradeço também de todo meu coração ao meu marido, Paulo e aos meus filhos, Isabela e Rafael. Obrigada por entenderem a importância deste mestrado nesta altura da minha vida e por estarem ao meu lado, me incentivando e me amparando em todos os momentos. Vocês, minha família, são meu porto seguro e minha fonte maior de amor e inspiração!

Também não posso deixar de agradecer à Universidade Federal do Amazonas (UFAM) pela oportunidade de seguir minha trajetória acadêmica. É com imenso orgulho que carrego o nome desta instituição em minha jornada, e sou grata por todas as experiências e aprendizado proporcionados durante este período.

Meu agradecimento também à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Hospital Samaritano, Ministério da Saúde e ao PROADI SUS, por financiarem o Projeto Corações de Baependi.

A todos que de alguma forma contribuíram para esta conquista, meu mais sincero obrigado!

RESUMO

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte no Brasil e no mundo. Fatores cardiometabólicos, ambientais, sociais e comportamentais estão intrinsecamente relacionados a esta alta incidência, inclusive quando consideramos o sexo feminino. Nos últimos anos, estudos vêm demonstrando a associação entre menarca precoce e fatores de risco cardiovasculares. Contudo, os possíveis fatores capazes de mediar essa associação não são claramente conhecidos. Assim, o objetivo do presente estudo é avaliar se a menarca precoce está associada a obesidade e hipertensão na vida adulta. Para isso, foram avaliadas 1524 mulheres com idade entre 18 e 100 anos, residentes na cidade de Baependi - MG. As informações relacionadas à vida reprodutiva das mulheres, incluindo idade da menarca e menopausa, foram captadas por meio de um questionário específico. As variáveis hemodinâmicas, antropométricas e bioquímicas foram avaliadas por meio de protocolos padrão. Os resultados demonstraram que a média de idade das mulheres foi de 45,5 anos e 21,3% delas apresentaram menarca precoce. A frequência de hipertensão foi 38,7%. A idade da menarca foi inferior nas mulheres pós-menopausa. Nas mulheres pré-menopausadas, a presença da menarca precoce elevou em 58% as chances de hipertensão em um modelo ajustado para idade, obesidade e tabagismo [(OR 1,581;(IC95% 1,016-2,461)]. Entretanto, em mulheres pós-menopausadas, a idade, obesidade e diabetes foram os únicos preditores de hipertensão, enquanto a menarca precoce não entrou no modelo. Esperamos que o presente estudo traga informações adicionais sobre a associação entre menarca precoce e fatores de risco cardiovasculares, pois a identificação desses fatores e seus possíveis mediadores, pode contribuir com a elaboração de estratégias de prevenção primária mais oportunas, a fim de produzir melhores resultados clínicos.

Palavras-chave: Menarca precoce; Hipertensão; Obesidade; Risco cardiovascular

ABSTRACT

Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death in Brazil and worldwide. Cardiometabolic, environmental, social, and behavioral factors are intrinsically related to this high incidence, even when considering the female gender. Recent studies have demonstrated the association between early menarche and cardiovascular risk factors. However, the possible factors capable of mediating this association are not clearly known. Thus, the present study aims to evaluate whether early menarche is associated with obesity and hypertension in adulthood. For this, 1524 women aged between 18 and 100 years residents in the city of Baependi- MG, were evaluated. Information related to the women's reproductive life, including age at menarche and menopause, was collected through a specific questionnaire. Hemodynamic, anthropometric, and biochemical variables were evaluated using standard protocols. The results showed that the mean age of the women was 45.5 years and 21.3% of them had early menarche. The frequency of hypertension was 38.7%. The age at menarche was lower in postmenopausal women. In premenopausal women, the presence of early menarche increased the odds of hypertension by 58% in a model adjusted for age, obesity, and smoking [(OR 1.581;(95%CI 1.016-2.461)]. However, in postmenopausal women, age, obesity, and DM were the only predictors of hypertension, while early menarche was not included in the model. We hope that the present study will provide additional information on the association between early menarche and cardiovascular risk factors since identifying these factors and their possible mediators can contribute to developing more timely primary prevention strategies to produce better clinical outcomes.

Keywords: Early menarche; Hypertension; Obesity; Cardiovascular risk

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Evolução da idade da menarca ao longo da história humana.	18
Figura 2 - Menarca precoce e fatores de risco cardiovascular.	21
Figura 3 - Fluxograma de determinação da amostra.	32
Figura 4 - Localização do município de Baependi-MG.	34
Figura 5 - Posto de atendimento - Projeto Corações de Baependi.	35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características gerais da amostra.	45
Tabela 2 - Comparativo das características principais da amostra estratificado pela menarca precoce.....	46
Tabela 3 - Comparação das características principais dos grupos categorizados de acordo com o estado menopausa e idade da menarca.	47
Tabela 4 - Preditores independentes de hipertensão em mulheres pré-menopausadas e pós menopausadas.....	49

LISTA DE SIGLAS

AVE- Acidente Vascular Encefálico
CAPP- Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CLAE- Cromatografia líquida de alta eficiência
CT- Colesterol Total
DAC- Doença Arterial Coronariana
DCV- Doenças Cardiovasculares
DIC- Doença Isquêmica do Coração
DM- Diabetes Mellitus
DM2- Diabetes Mellitus tipo 2
GnRH- Hormônio Liberador de Gonadotrofinas
HAS- Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL-c- Lipoproteína de Alta Densidade
IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMC- Índice de Massa Corporal
LDL-c- Lipoproteína de Baixa Densidade
LH- Hormônio Luteinizante
OMS- Organização Mundial da Saúde
PAD- Pressão Arterial Diastólica
PAS- Pressão Arterial Sistólica
SHBG- Globulina Ligadora de hormônios sexuais
TG- Triglicérides

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO.....	14
2 INTRODUÇÃO	15
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	16
3.1 EPIDEMIOLOGIA DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES.....	16
3.2 MENARCA.....	17
3.3 MENARCA PRECOCE E RISCO CARDIOVASCULAR.....	20
3.3.1 Menarca precoce e morbimortalidade cardiovascular.....	22
3.3.3 Menarca precoce e obesidade.....	23
3.3.4 Menarca precoce e diabetes mellitus tipo 2.....	25
3.3.5 Menarca precoce e hipertensão arterial sistêmica	26
3.3.6 Menarca precoce e dislipidemia	28
4 JUSTIFICATIVA.....	30
5 OBJETIVOS	31
5.1 GERAL	31
5.2 ESPECÍFICOS	31
6 MÉTODOS	32
6.1 POPULAÇÃO.....	32
6.2 DESENHO DO ESTUDO: "PROJETO CORAÇÕES DE BAEPENDI"	33
6.2.1 Área do estudo e distribuição da população.....	33
6.2.2 Seleção, recrutamento e convocação dos participantes.....	34
6.2.3 Questionário da pesquisa.....	35
6.2.4 Variáveis hemodinâmicas.....	36
6.2.5 Variáveis bioquímicas	36
6.2.6 Variáveis antropométricas.....	36
6.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA	37
7 RESULTADOS E DISCUSSÃO	38
7.1 MANUSCRITO	38
7.1.1 Introdução	40

7.1.2	Métodos	41
7.1.2.1	Desenho e população do estudo	41
7.1.2.2	Questionário da pesquisa	42
7.1.2.3	Menarca e menopausa	42
7.1.2.4	Medidas da pressão arterial.....	42
7.1.2.5	Variáveis bioquímicas.....	42
7.1.2.6	Variáveis antropométricas	43
7.1.2.7	Análise estatística.....	43
7.1.3	Resultados	45
7.1.4	Discussão	50
7.1.5	Referencias.....	54
8	CONCLUSÕES	59
9	REFERÊNCIAS	60
	ANEXO A - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA.....	75
	ANEXO B – ATA DE DEFESA.....	77
	ANEXO C - FREQUÊNCIA DA 61ª DEFESA DE DISSERTAÇÃO.....	79
	APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	80
	APÊNDICE B - MANUSCRITO 1 PUBLICADO	85
	APÊNDICE C - MANUSCRITO 2 PUBLICADO.....	100

1 APRESENTAÇÃO

No presente documento constam as seguintes seções: Introdução, Referencial teórico, Justificativa, Objetivos, Métodos, Resultados e Discussão, Conclusões, Referências, Apêndices e Anexos.

No Referencial teórico é apresentado, a partir da análise da literatura, o embasamento conceitual do trabalho. Em seguida são apresentados Justificativa e Objetivos (geral e específicos) do estudo. Na seção de Métodos consta a descrição geral do estudo. A seção Resultados e Discussão contemplando os objetivos específicos da dissertação, é apresentada na forma de manuscrito aceito no periódico *Journal of Hypertension*, e, por fim, são apresentadas as Conclusões e as Referências. Os documentos de apoio são exibidos nos Apêndices e Anexos, nos quais consta também o segundo manuscrito, publicado no periódico *Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde*.

2 INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de mortalidade no mundo e contribuem consideravelmente para a redução da qualidade de vida e aumento dos gastos com saúde (MENSAH et al, 2019). Nos últimos anos, diversos estudos vêm demonstrando a associação entre menarca precoce e desfechos cardiovasculares ao longo da vida (KIM Y, JE Y, 2018).

Neste referencial teórico, abordaremos conceitos e relevantes aspectos fisiológicos e clínicos relacionados à menarca precoce e sua associação com fatores de risco cardiovascular clássicos tais como: obesidade, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e dislipidemia. Destacamos também como a idade da primeira menstruação pode desempenhar um papel significativo na predisposição a esses fatores de risco cardiovasculares tradicionais, ampliando assim nossa compreensão da saúde cardiovascular em diferentes fases da vida da mulher.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 EPIDEMIOLOGIA DAS DOENÇAS CARDIOVASCULARES

As doenças cardiovasculares (DCV) são um grupo de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) incidentes em locais específicos do aparelho circulatório tais como coração e vasos. Dentre as DCV mais prevalentes destacam-se a doença arterial coronariana (DAC), acidente vascular encefálico (AVE) e doença arterial periférica. Diversos estudos populacionais demonstram que as DCV constituem a principal causa de mortalidade global sendo responsáveis por aproximadamente 17,9 milhões de mortes por ano (ROTH et al., 2020), sendo que somente em 2022 as DCV causaram cerca de 19,8 milhões de óbitos em todo o mundo, sendo que 34% dos casos em pessoas com menos de 70 anos de idade (MENSAH et al., 2023).

Nos Estados Unidos, as DCV também são a principal causa de morte entre mulheres, sendo responsáveis por quase 1 a cada 3 mortes (WU et al., 2002). Além disso, no sexo feminino a maior incidência de DCV concentra-se nas faixas etárias entre 45 a 65 anos (ARORA et al. 2019; IZADNEGAHDAR et al., 2014).

As DCV são consideradas um problema crescente de saúde pública e contribuem de maneira importante para a redução da qualidade de vida e aumento dos custos com saúde (MENSAH et al., 2019). Em muitos países de baixa e média renda, 80% das mortes ocorrem por DCV (PELLENSE et al., 2021). De acordo com Stevens et al. (2018), as principais DCV custaram em média 34,3 bilhões em 2016 aos cofres da saúde.

As DCV são a principal causa de óbito no Brasil. De acordo com os dados do relatório “Carga global de doenças e fatores de risco cardiovasculares” mais recente, publicado em dezembro de 2023 no *Journal of the American College of Cardiology*, DCVs tiraram a vida de aproximadamente 400 mil brasileiros em 2022, quase o equivalente ao total de mortos no pior ano da pandemia do novo coronavírus. No Brasil as mulheres também apresentam maiores taxas de mortalidade em relação aos homens, 22,42% e 20,89% respectivamente (OLIVEIRA et al., 2022).

Dado o impacto negativo na saúde individual, nos sistemas de saúde e na economia, causando prejuízos sobretudo às camadas mais vulneráveis da população, o monitoramento dos fatores de risco tornou-se imperativo para a prevenção e controle dessas patologias (CARNELOSSO et al., 2010; OLIVEIRA et al., 2022; SIQUEIRA; SIQUEIRA-FILHO; LAND, 2017).

Entre os fatores de risco cardiovascular mais prevalentes, destacam-se a hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), obesidade, sedentarismo, dislipidemia e histórico familiar. Além disso, é amplamente reconhecido que morbidades cardiovasculares podem ser agravadas por aspectos adicionais, tais como tabagismo, idade e sexo, assim como falta de acesso aos serviços de saúde, estresse no trabalho e na vida familiar e depressão/ansiedade (CARVALHO, et al., 2015; LOUREIRO et al., 2020). Determinar os fatores mais importantes no desenvolvimento das DCV e suas inter-relações é uma tarefa árdua. Presumivelmente, quando os fatores de risco ocorrem juntos, eles têm um efeito sinérgico (NEUMANN et al., 2007).

Embora existam muitos pontos em comum, várias diferenças entre homens e mulheres em termos de fatores de risco para DCV são evidenciadas. Tanto o acometimento quanto as mortes por HAS, DM, obesidade e dislipidemia afetam em maior número as mulheres do que os homens (HUXLEY et al., 2006). Além disso, a idade precoce da primeira menstruação e da menopausa e o uso de agentes contraceptivos hormonais podem estar associados ao aumento do risco de DCV (OKOTH et al., 2020).

Não há consenso na literatura a respeito do efeito da idade da menarca sobre a idade da menopausa. Todavia, alguns estudos sugerem que mulheres que tiveram a menarca precoce entram no período de menopausa precocemente (OTERO, 2011). Nesse sentido, há um consenso na literatura de que a menopausa precoce constitui maior risco ao desenvolvimento de problemas cardiovasculares, provavelmente, devido à redução da produção do estrógeno, pois acredita-se que baixos níveis de estrogênio estejam diretamente ligados ao aparecimento destas doenças (ANDARINI; SUJARWOTO, 2018). Observa-se, portanto, que fatores reprodutivos ligados ao sexo feminino podem estar associados ao aumento do risco de DCV (LEE et al., 2019), e a relação entre menarca precoce e DCV precisa ser melhor investigada (MILEWICZ et al., 2001).

3.2 MENARCA

Durante a adolescência das meninas há uma série de eventos que levam ao seu amadurecimento sexual por meio de sucessivas transformações em determinados tecidos, órgãos e sistemas corporais. O início da vida reprodutiva da menina é marcado pela menarca, início dos ciclos ovulatórios, e consequente liberação de hormônios sexuais, os quais são responsáveis pelo aparecimento dos caracteres sexuais secundários, como crescimento das mamas, redistribuição e aumento da gordura corporal, e o aparecimento da pilificação pubiana

e axilar (RICA, 2018).

A menarca é definida pela primeira menstruação. Geralmente ocorre em meninas com idade entre 9 e 18 anos, e cerca de dois a quatro anos após o início do aparecimento dos caracteres sexuais secundários (ROTONDO, 2000). Dessa maneira, a menarca é um marco no desenvolvimento das meninas, pois caracteriza o início da sua capacidade reprodutiva (PARENT et al., 2003). A menarca anuncia o início da função ovariana cíclica, que inclui aumento da secreção endógena de estradiol (PALMERT; BOEPPLE, 2001). Trata-se de um fenômeno fisiológico complexo que depende de um conjunto fortemente orquestrado de alterações neuro-hormonais no eixo hipotálamo-hipófise-ovário que influenciam a maturação sexual. O evento-chave do início do desenvolvimento puberal é o aumento e liberação pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) pelo hipotálamo. O GnRH é secretado para as veias portais hipofisárias, estimulando subsequentemente a secreção sistêmica episódica de hormônio luteinizante (LH) e hormônio folículo estimulante (FSH) da hipófise anterior. Esses dois hormônios coordenam a função dos ovários, permitindo-lhes produzir os esteroides sexuais (LOPEZ-RODRIGUEZ et al., 2021).

A evolução da idade da menarca desde a pré-história até o presente sugere que nas mulheres da Era Paleolítica a menarca ocorria entre 7 e 13 anos e que a maturidade sexual precoce compensava a expectativa de vida reduzida. Durante a Idade Média, há relatos de que a menarca ocorria por volta dos 14 anos (variando entre 12 a 15 anos). No Período Moderno, logo após a Revolução Industrial, era relatado que a menarca acontecia mais tardiamente, por volta dos 15 e 16 anos, provavelmente devido às piores condições de vida da população neste momento da história (Figura 1) (PAPADIMITRIOU, 2016).

Figura 1 - Evolução da idade da menarca ao longo da história humana.



Dados apontam que a partir do século XX a idade da menarca tenha diminuído cerca de 3 meses por década (PAPADIMITRIOU, 2016). Além disso, estudos relatam que a tendência secular para menarca mais precoce ainda está ocorrendo, tanto em países em desenvolvimento quanto nos desenvolvidos (HARRIS et al. 2008), mas a taxa de declínio nos últimos anos aparentemente foi muito mais lenta do que a observada no final do século XIX e início do século XX. Notavelmente, ainda é difícil identificar os principais fatores capazes de explicar esse fenômeno. Contudo, estudos populacionais sugerem que fatores como o clima, etnia e, principalmente, fatores nutricionais podem impactar, devido a sua associação com sobrepeso e obesidade. (CARVALHO et al., 2007).

Na última década, vários estudos de genômica identificaram grupos de variantes genéticas relacionados à idade da menarca. Dessa maneira, assume-se que uma predisposição genética poderia modular a idade da primeira menstruação (LIANG et al., 2021). Estudos com análise genômica expandida descreveram particularidades genéticas com associações significativas com a idade da menarca, evidenciando que a menarca precoce estaria relacionada com mutações/polimorfismos nos genes MKRN3/MAGEL2 (ABREU et al., 2013), (DLK1/WDR25 (DAUBER et al. 2017) e KCNK9 (PERRY et al., 2014).

O conhecimento atual sobre essa temática possibilita sugerir que a etnia é um fator importante na determinação da idade da menarca. Estudos apontam que meninas afro-americanas entram na puberdade mais precocemente e atingem a menarca em uma idade mais jovem do que as meninas caucasianas e hispânicas (DANIEL JR et al., 1980). Essas diferenças étnicas relacionadas ao tempo puberal são derivadas de uma mistura de fatores genéticos, sociais e ambientais que são heterogêneos dentro e entre as populações (RAMNITZ et al., 2013; STYNE, 2004).

Nos últimos anos, estudos demonstraram que as adolescentes com níveis socioeconômicos mais altos têm menarca mais cedo do que aquelas com níveis socioeconômicos baixo e intermediário, sugerindo que a tendência de redução na idade da menarca a longo prazo poderia ser influenciada pelas melhorias no status econômico-social apresentado nas últimas décadas (AKTER et al., 2013). Um indicativo da relação entre a idade da menarca e condição socioeconômica, é que fatores como desnutrição e insegurança alimentar estão associados a menarca tardia, enquanto ganho de peso súbito e elevados níveis de gordura corporal estão associados a menarca precoce (IBITOYE et al, 2017). Em um estudo com 160 meninas de 6 a 17 anos realizado na cidade de Londrina, no Estado do Paraná, por exemplo, pode-se observar que na população com nível socioeconômico elevado a idade da menarca é

semelhante à de populações de países desenvolvidos ou, seja, entre 10 e 12 anos, reforçando a premissa de que a idade da menarca tende a ser mais precoce que as encontradas em populações de níveis sócio econômicos mais baixos (BORGES; JÚNIOR, 2000).

Diversos estudos buscam entender como as experiências nos estágios iniciais da vida afetam a saúde ao longo do desenvolvimento. Nesse sentido, a epigenética explica como a exposição a diferentes contextos ambientais durante a infância e, até mesmo durante o período gestacional, pode modular a expressão gênica (ARCHAD et al., 2017; STEIN, 2012). Essas modificações epigenéticas têm o potencial de influenciar o risco de doenças e o curso do desenvolvimento ao longo da vida (GHARIPOUR et al., 2021).

Estudos sugerem que o baixo peso ao nascer e a desnutrição nos primeiros anos de vida favorecem o surgimento da obesidade ao longo do crescimento (BRISKIEWICZ, 2015). Sabe-se que crianças obesas crescem mais rápido e atingem a maturação sexual mais cedo do que crianças com peso adequado (VITALLE et al., 2003). A obesidade aliada à rápida maturação sexual pode trazer consequências negativas a longo prazo como o desenvolvimento de DCV (XAVIER; RIBEIRO, 2009).

Evidências indicam que a menarca precoce, quando ocorre antes dos 12 anos de idade, está associada com o aumento de obesidade (BARROS et al. 2019), síndrome metabólica (FRONTINI et al., 2003) e câncer de mama (DAY et al., 2015) na vida adulta. Além disso, cerca de 14,9% das meninas com idade da menarca anterior aos 12 anos parecem desenvolver morbidades relacionadas ao aparelho reprodutor, como desenvolvimento de mioma e pré-eclâmpsia além de outras como DCV, síndrome metabólica e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (AJONG et al., 2020; EDWARDS; BAIRD; HARTMANN, 2013). Ademais, estima-se que as mulheres que tiveram menarca precoce apresentam maior risco de mortalidade por DM, câncer de mama e outros tipos de câncer, em comparação com as que tiveram menarca tardia (LOZANO-ESPARZA et al., 2021).

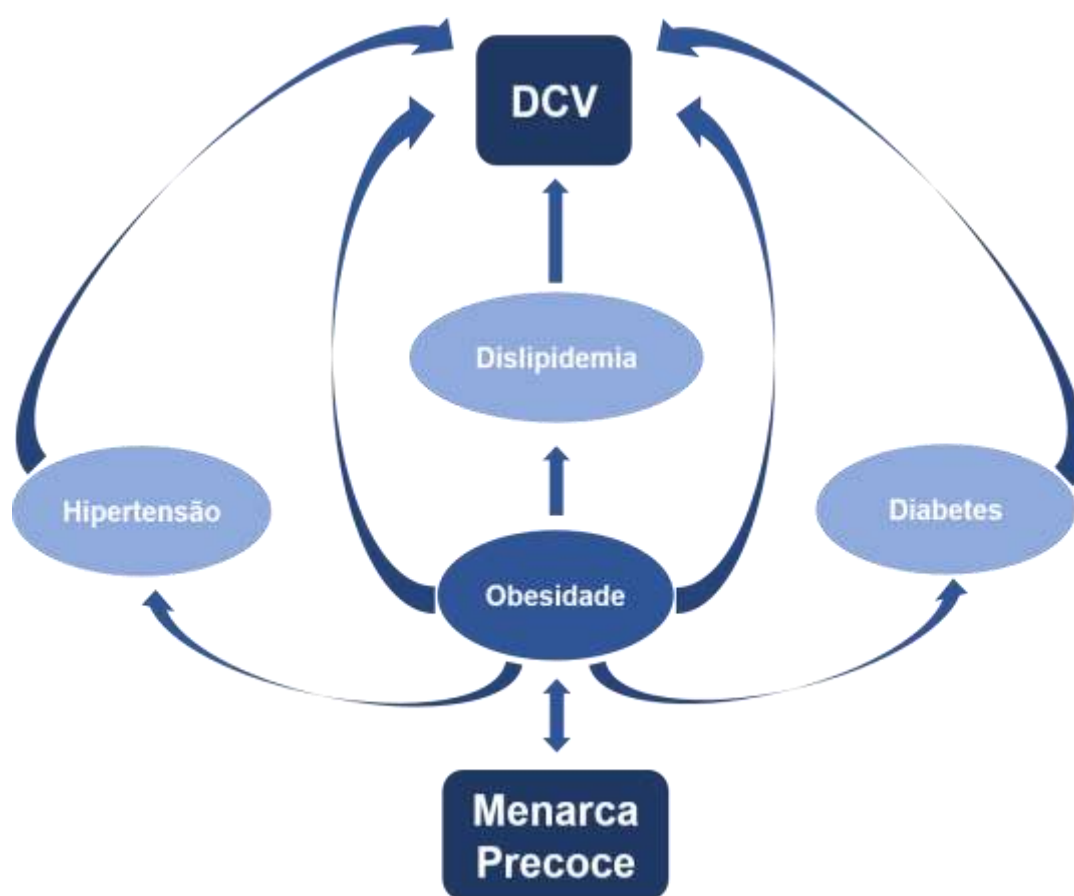
Os problemas relacionados à menarca precoce não ocorrem somente na vida adulta. Estima-se que na adolescência também possa facilitar o aparecimento de problemas psicossociais, como início precoce de consumo de álcool e da atividade sexual, aumentando a probabilidade de doenças sexualmente transmissíveis e gravidez (CASTILHO et al., 2012).

3.3 MENARCA PRECOCE E RISCO CARDIOVASCULAR

As DCV são a principal causa de morte em todo o mundo, representando 17,9 milhões de mortes a cada ano (ROTH *et al.*, 2020). Estudos apontam que a menarca precoce pode

aumentar o risco de mortalidade por DCV em mulheres, devido à sua relação com fatores de risco cardiovascular e possíveis alterações na estrutura e função dos vasos sanguíneos (KIM et al, 2021; LIANG et al, 2021). Sabe-se que a menarca precoce está associada ao aumento da adiposidade (VOROBEOVÁ et al, 2022) o que contribui para ocorrência de distúrbios cardiometabólicos, tais como DM2 (RUZE et al,2023) HAS (FAULKNER,2021) e dislipidemia (VERIC et al,2023). Finalmente, já é consenso na literatura que a presença de pelo menos um desses distúrbios impacta consideravelmente a saúde cardiovascular (Figura 2).

Figura 2 - Menarca precoce e fatores de risco cardiovascular.



Fonte: Arquivo do autora.

É importante considerar, contudo, que outras variáveis podem influenciar essa relação e estudos adicionais são necessários para entender completamente a associação entre menarca precoce e mortalidade cardiovascular (FAN et al., 2023; XU; ZHANG; CAO, 2022).

3.3.1 Menarca precoce e morbimortalidade cardiovascular

A ocorrência da alta morbimortalidade associada às DCV tem gerado grandes investimentos centrados na busca de seus principais determinantes (MAGALHÃES et al., 2014). Sendo assim, considerando a alta prevalência de DCV e seu consequente impacto a nível social e econômico, faz-se necessário investir na prevenção da doença e promoção da saúde.

A idade precoce da menarca tem sido associada ao risco aumentado de doença coronariana e ao aumento do risco de outros eventos cardiovasculares e mortalidade por todas as causas (LEE, J.J. et al., 2019). Nos últimos anos, diversos estudos têm demonstrado a associação entre idade da menarca e fatores de risco para DCV (REMSBERG et al. 2005; SAFFA et al., 2019). Um estudo realizado entre 2006 e 2010 no Reino Unido envolvendo mulheres com idade entre 40 e 69 anos evidenciou que a menarca precoce é fator de risco para DCV na vida adulta (PETERS; WOODWARD, 2018). Em uma importante metanálise realizada a partir de doze estudos de coorte envolvendo um total de 2.341.769 participantes, Chen et al. (2019) observaram que o aumento de um ano na idade da menarca reduziu o risco relativo de mortalidade para doença isquêmica do coração (DIC) e AVE. Os autores também determinaram uma associação dose-resposta não linear entre a idade da menarca e mortalidade por todas as causas, com o menor risco observado em idade da menarca aos 15 anos.

Em uma outra metanálise envolvendo 17 estudos, Mishra et al. (2021) observaram que uma vida reprodutiva mais curta pode ser associada a um maior risco de eventos cardiovasculares com o risco relativo de AVE sendo de aproximadamente 1,5 vezes maior entre mulheres que tiveram menarca precoce e posteriormente menopausa precoce, concluindo-se então que a redução de 1 ano na idade da menarca elevaria o risco de mortalidade por DCV em aproximadamente 8%.

Assim como Mishra et al. (2021), Mansoor et al. (2017), também observaram que o aumento de 1 ano na vida reprodutiva proporcionava uma redução de aproximadamente 3% no risco de desenvolvimento de DCV. Entre as mulheres com idade superior a 60 anos, um período mais longo da vida reprodutiva foi associado a um menor risco de DCV e AVC. Os autores destacam que esta associação se deve principalmente a uma redução no risco de AVC e angina em mulheres com início da menarca e menopausa em idade não precoce.

O aumento exagerado do índice de massa corporal (IMC) na adolescência pode causar transformações hormonais acelerando a maturação sexual e, consequentemente, antecipando a idade da menarca (JOSHI et al., 2014), que sabidamente está associada ao aumento dos fatores de risco para DCV, tais como elevação da pressão arterial e dos níveis de hemoglobina glicada,

dislipidemia e DM2 (MUELLER et al., 2014).

Vários fatores reprodutivos associados têm sido relacionados a um risco aumentado de doença arterial coronária e AVE. Esses fatores também podem estar ligados ao risco de doença arterial periférica e insuficiência cardíaca (OKOTH et al., 2020). Essas associações podem estar relacionadas, pelo menos em parte, ao nível de exposição ao estrogênio ao longo da vida (YERMACHENKO; DVORNYK, 2014).

3.3.3 Menarca precoce e obesidade

O sobrepeso é um problema global que atinge atualmente mais de 1 bilhão de pessoas, entre adultos e crianças (OMS, 2020). Até 2016, cerca de 39% dos adultos no mundo apresentava sobrepeso, sendo a incidência maior entre as mulheres. Do total de pessoas com excesso de peso, 11% eram obesos, sendo também a população feminina mais afetada (SAHIN; BORLU, 2022).

A obesidade é caracterizada pelo processo de acúmulo excessivo ou anormal de gordura corporal, com efeitos adversos e potencialmente significativos na manutenção da saúde. Pode ser considerada uma das maiores epidemias do mundo ocidental e atualmente é reconhecida como um grave problema de saúde pública (JUNIOR; MENSORIO, 2016). Alguns pesquisadores sugerem que a obesidade é resultado de um balanço energético positivo. Indiscutivelmente, esse desbalanço pode começar em qualquer fase da vida e pode ser influenciado por hábitos culturais ou familiares. Essa condição está associada a uma série de complicações socioeconômicas, assim como a diversas comorbidades relacionadas à saúde. Além disso, pode sofrer influências de múltiplos fatores, como genéticos, psicossociais, culturais, nutricionais, metabólicos e endócrinos (BLÜHER, 2019; WILLIAMS; PERIASAMY, 2020; DIAZ-THOMAS et al., 2023; STYNE et al., 2017).

Nesse sentido, há um consenso de que maior peso corporal e ganho de peso excessivo na infância aumenta o risco de menarca precoce (JUUL et al., 2017). Estudo envolvendo meninas entre 9 e 16 anos demonstrou que as meninas com menarca antes dos 12 anos apresentaram valores de IMC significativamente maiores do que as meninas com menarca após os 13,7 anos, ou seja, meninas que tiveram menarca precoce têm duas vezes mais chance de apresentarem obesidade na idade adulta (PLOMPEN et al., 2020). Esses dados sugerem que a obesidade pode ser um dos preditores para a ocorrência precoce da menarca. Além disso, estudos mostram que o aumento da gordura corporal pode precipitar o estirão de crescimento, acelerando ainda mais a ocorrência da menarca (FRISCH; REVELLE, 1971).

Ademais, a menarca precoce pode desencadear a obesidade, devido à manutenção contínua do acúmulo de gordura pela exposição prolongada ao estrogênio e aos esteróides adrenais responsáveis pelo controle metabólico (THANKAMONY et al., 2012). Prentice e Viner (2013), em um estudo longitudinal avaliando mulheres finlandesas, demonstrou que a menarca precoce se associou a um IMC mais elevado após a adolescência. Esses dados sugerem que a obesidade na vida adulta poderia estar relacionada à ocorrência de menarca precoce.

Estudos mostraram que os níveis de leptina estão aumentados em indivíduos com obesidade (IZQUIERDO et al., 2019). Além disso, sabe-se que a leptina pode estimular a secreção de gonadotrofinas de forma pulsátil e, consequentemente, desencadear o início da puberdade (CHAN et al., 2006). Esse hormônio, produzido principalmente pelo tecido adiposo branco, regula o apetite e o gasto energético no sistema nervoso central mantendo a homeostase do peso corporal. Além disso, a leptina tem papel importante na modulação do metabolismo de lipídios e carboidratos e da sensibilidade à insulina (NELSON; COX, 2022).

O tecido adiposo desempenha papel fundamental na modulação do sistema imune. A obesidade, caracterizada pelo excesso de tecido adiposo branco, é considerada uma doença de caráter inflamatório crônico (RADZIK-ZAJAC et al., 2023). Nesse sentido, a obesidade é acompanhada por liberação de citocinas pró- inflamatórias (interleucina-6, fator de necrose tumoral e proteína C reativa) e resposta inflamatória sistêmica (LEAN, 2000). A interleucina 6 foi identificada como um fator estimulante para a aromatase, que é uma enzima responsável pela produção de estrogênio no tecido adiposo por meio da conversão de andrógenos (PLOPEM et al, 2020, JUUL,2017). A inflamação crônica também favorece a diminuição da proteína carreadora de hormônios sexuais (SHBG - sexual hormone binding globuline) no fígado; tais alterações poderiam precipitar o desenvolvimento puberal precoce, com ativação secundária do eixo hipotálamo- hipófise-gonadal (AHMED; ONG; DUNGER, 2009; BLANK et al., 2009).

Foi levantada a hipótese de que os “desreguladores endócrinos”, ou seja, substâncias que podem perturbar a função endócrina normal, podem modificar a idade da menarca. Estudos epidemiológicos demonstram que a exposição precoce a estes desreguladores, como metais pesados e compostos organoclorados semelhantes ao estrogênio, tem sido associada ao aumento do risco de obesidade infantil e, consequentemente, de menarca precoce (LA MERRIL; BIRNBAUM, 2011).

A ligação, portanto, entre menarca precoce e obesidade na idade adulta pode ser devido à sua relação comum com excesso de gordura corporal. O rápido ganho de peso na infância pode ser o fator etiológico de crescimento precoce e é preditivo tanto para menarca precoce quanto para aumento do risco de obesidade (ONG et al., 2007).

3.3.4 Menarca precoce e diabetes mellitus tipo 2

No Brasil, o percentual de pessoas acometidas pelo DM aumentou 31% nos últimos dois anos. Em 2021, a taxa de morbidade hospitalar pelo diabetes mellitus correspondeu a 12.054.827 com 8.468 casos de internação e taxa de mortalidade de 5,49%, com predominância entre as faixas etárias de 20 a 80 anos (OLIVEIRA et al., 2021). Até 2014 cerca de 422 milhões de pessoas eram acometidas pelo DM no mundo. O DM2 é a forma mais comum de DM, que representa 90% a 95% de todos os pacientes diabéticos e estima-se que serão 439 milhões de casos até 2030 (CHEN; MAGLIANO; ZIMMET, 2012). Em 2019, o DM2 foi a causa direta de 1,5 milhão de mortes e 48% de todas as mortes por diabetes ocorreram antes dos 70 anos. Outras 460.000 mortes por doenças renais foram causadas pelo diabetes, e o pobre controle glicêmico causa cerca de 20% das mortes cardiovasculares (GLOVACI; WENJUN; WONG, 2019; WHO, 2023). O DM é uma doença caracterizada por hiperglicemia persistente, causada por uma deficiência na produção ou falta de insulina e/ou sua incapacidade de exercer adequadamente seus efeitos metabólicos. Acredita-se que essa hiperglicemia esteja associada a complicações crônicas micro e macrovasculares, aumento da morbidade, redução da qualidade de vida e elevação da taxa de mortalidade (BARBOSA; CAMBOIM, 2016).

Estudos observacionais mostraram que a menarca precoce pode estar associada a um maior risco de DM2 e intolerância à glicose; esta associação é mais fraca, mas ainda evidente, após o ajuste para obesidade na vida adulta (CHENG *et al.*, 2020). A obesidade na infância associada a menarca precoce pode também representar fator de risco para mulheres desenvolverem o DM2 na fase adulta (ZHANG et al., 2019). Além disso, a menarca precoce está associada a um IMC mais alto na vida adulta, e o próprio IMC elevado é um importante fator de risco para DM2 (ELKS et al., 2013; TRIKUDANATHAN *et al.*, 2013).

Em um estudo realizado na Coreia do Sul avaliando 4.657 mulheres com idades entre 20 e 50 anos também foi demonstrado que a menarca precoce aumentou o risco de DM2 (LIM et al., 2015). Essas associações são reforçadas por estudo de coorte de Zhang et al. (2019) realizado com três grupos de meninas (menarca precoce, grupo de referência e menarca tardia), no qual foi observado que o grupo com menarca precoce apresentou risco maior de DM2 (odds ratio [OR] = 1,21; IC 95% = 1,06-1,38; P = 0,004) quando comparado ao grupo controle, enquanto o grupo com menarca tardia apresentou menor risco de DM2 (OR = 0,78; IC 95% = 0,66-0,92; P = 0,003). Dessa forma, demonstraram que assim como a menarca precoce aumentaria o risco de DM2, a menarca tardia poderia minimizar o risco (ZHANG et al., 2019).

Também foi levantada a hipótese de que na menarca precoce, em função da exposição

a hormônios sexuais, como níveis mais altos de estradiol e menores concentrações de SHBG (THANKAMONY *et al.*, 2012), poderia afetar a regulação glicêmica e, por esse motivo, aumentar o risco de DM.

3.3.5 Menarca precoce e hipertensão arterial sistêmica

A HAS é caracterizada por valores de pressão arterial sistólica igual ou superior a 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica igual ou superior a 90 mmHg ou quando se faz uso de medicamentos anti-hipertensivos (MENDES *et al.*, 2014). Estudos têm evidenciado que a HAS é um relevante fator de risco para morbimortalidade cardiovascular e tem sido reconhecida como um problema de saúde pública em todo o mundo (LAWES *et al.*, 2008). HAS é nociva ao coração e aos vasos sanguíneos renais e cerebrais, podendo levar ao aumento da ocorrência de doença renal, insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana e AVE (FERREIRA *et al.*, 2019; NOBRE *et al.*, 2013).

Existem várias particularidades que podem estar relacionadas à incidência de HAS em mulheres, dentre elas destaca-se a menarca precoce (BUBACH *et al.*, 2017). Esta é associada ao aumento do IMC e exposição a níveis elevados de estrogênio, que demonstrou estar relacionado à pressão arterial (WANG *et al.*, 2023). A velocidade do desenvolvimento maturacional e a exposição precoce a altos níveis de estrogênio pode aumentar o risco de desenvolver HAS (BUBACH *et al.*, 2017).

Um estudo envolvendo 15.807 mulheres residentes do Reino Unido com idade entre 40 e 79 anos indicou que mulheres que tiveram a menarca precoce apresentaram maiores taxas de HAS e aumento da obesidade comparado com mulheres que não tiveram menarca precoce (LAKSHMAN *et al.*, 2009). Ademais, outro estudo com 6.242 mulheres na China com idades entre 21 a 92 anos mostrou que a menarca tardia acarretaria menor risco de HAS (QIU *et al.*, 2013), e uma análise de uma grande coorte de mulheres chinesas adultas jovens revelou que tanto a idade precoce quanto a tardia da menarca (≤ 12 ou ≥ 16 anos) estariam associadas ao surgimento de HAS, e com o risco substancialmente aumentado entre mulheres com outros fatores importantes, tais como obesidade, stress psicológico, tabagismo passivo e dieta desequilibrada (GUO *et al.*, 2018).

Em uma meta-análise realizada a partir de 17 estudos, Bubach *et al.* (2018) demonstra a relação causal entre menarca precoce e HAS. Os autores argumentam que a relação entre menarca precoce e HAS poderia ser explicada pelo fato da menarca precoce estar associada a um maior risco de obesidade e adiposidade na idade adulta. Concomitantemente, a obesidade

está associada a níveis pressóricos mais elevados. Desse modo, tal associação pode ser mediada pela composição corporal na idade adulta. No entanto, nenhum dos estudos incluídos nesta meta-análise estimou o efeito indireto da composição corporal na associação entre menarca precoce e hipertensão.

Observando a necessidade de maior aprofundamento da relação entre composição corporal, menarca precoce e níveis de pressão arterial, Bubach et al. (2021) conduziram um estudo em Pelotas-RS, que avaliou 1680 mulheres com idade média de 30,2 anos. Os resultados indicaram que 24,5% das participantes apresentaram menarca precoce, definida como ocorrendo antes dos 12 anos de idade. Os pesquisadores observaram que o índice de massa gorda (espessura em cm da camada de gordura visceral) foi o fator que mais explicou a associação entre menarca precoce e pressão arterial diastólica (PAD) (65,8%), espessura íntima-média da carótida (74,4%) e colesterol LDL (98,9%). Além disso, o IMC explicou entre 23,3% e 76,8% da associação entre menarca precoce e PAD, velocidade de onda de pulso, colesterol total, colesterol LDL e glicose plasmática.

A associação da menarca precoce foi significativa somente com a PAD. Os autores não fornecem uma explicação clara para a falta de associação entre a idade da menarca e a pressão arterial sistólica. No entanto, eles sugerem que a falta de associação pode ser devido ao fato de que a hipertensão sistólica é mais comum em idades mais avançadas e que a idade média das mulheres no estudo era de apenas 30 anos. Além disso, os autores afirmam que a falta de associação pode ser devido a outros fatores que não foram avaliados no estudo.

Estudos avaliando mulheres chinesas e iranianas sugerem a existência de significativa associação entre menarca precoce e anos de vida reprodutiva com o aumento do risco cardiometabólicos, indicando que mulheres que tiveram a menarca precoce podem alcançar precocemente a menopausa e manifestar doenças como HAS e outras comorbidades cardiovasculares e metabólicas (FARAHMAND et al., 2012; FENG et al., 2008; LIU et al., 2018).

A fisiopatologia subjacente a esta associação não está elucidada, no sentido de que outros estudos envolvendo outras populações poderiam corroborar a ideia de que há uma relação desses fatores com a obesidade na vida adulta. A idade precoce da menarca está associada ao aumento da obesidade na vida adulta independente do IMC na infância. Especula-se, portanto, que a associação entre maturação biológica e fatores de risco de hipertensão (com base na idade da menarca) pode ser mediada ou moderada por parâmetros de obesidade (SHEN et al., 2019; ZHANG et al., 2022).

3.3.6 Menarca precoce e dislipidemia

Os lipídios são substâncias essenciais à manutenção da vida, podendo atuar, dentre outras formas, como cofatores enzimáticos, agentes emulsificantes, reserva energética e de maneira estrutural. A dislipidemia é um distúrbio nos níveis de lipídios e/ou lipoproteínas no sangue, sendo um dos principais fatores de risco para aterosclerose (LIMA et al., 2018). Esse distúrbio está associado às principais doenças metabólicas causadoras de óbitos no Brasil. A taxa de mortes por síndromes metabólicas relacionadas à dislipidemia até 2010 era de 2,5 óbitos a cada 100 mil habitantes, e o colesterol elevado figura entre os fatores de riscos com maior contribuição para óbitos entre homens e mulheres. Na população acima de 18 a prevalência de dislipidemia em 2013 foi de aproximadamente 12,5%, e apenas nas capitais brasileiras em 2016 esse índice era de 24,8%. Na população de indivíduos com obesidade a prevalência dessas condições pode variar entre 60% a 75% (FALUDI, et al., 2017; OLIVEIRA et al., 2017; VALENÇA et al., 2021).

A associação entre idade da menarca e concentrações de lipoproteínas e lipídios ainda não é bem estabelecida. Estima-se que a idade da menarca teria um leve efeito inverso nas alterações nos níveis de triglicérides (TG) e não afetaria significativamente os níveis de lipoproteínas. Nas meninas do Fels Longitudinal Study, as concentrações de colesterol total (CT) e lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) aumentaram até os 12 anos e depois diminuíram, e as concentrações de triglicérides se elevaram até os 14 anos e depois caíram, enquanto as concentrações de Lipoproteína de Alta Densidade (HDL-c) permanecem praticamente inalteradas dos 8 aos 18 anos, independentemente da idade da menarca (SIERVOGEL et al., 1989).

No Princeton Maturation Study, evidenciou-se que o colesterol total caiu no meio da puberdade com uma redução no HDL-c, e um aumento tardio nos níveis de CT foi acompanhado pelo aumento dos níveis de LDL-c (MORRISON et al., 1979). Em uma análise transversal no Bogalusa Heart Study, as correlações entre a maturação sexual e as concentrações de lipídios e lipoproteínas foram muito baixas ou negativas para CT, TG e LDL-c e positivas para HDL-c (FREEDMAN et al., 1987). Estudo realizado na zona rural de Bangladesh com mulheres de idades entre 15 e 75 anos demonstrou a associação entre a menarca precoce e elevados níveis de TG e LDL-c, assim como nos níveis lipídicos na vida adulta. Embora possa ser um fator altamente associado a obesidade, essa relação precisa ser melhor investigada (AKTER et al., 2012).

Em um estudo realizado nos EUA com 2.583 mulheres sendo 1333 afro-americanas e

1250 brancas, com acompanhamento entre 1985 a 2011 (25 anos), a menarca precoce foi associada a hipertrigliceridemia (DREYFUS et al., 2015). Em outro estudo realizado com mulheres entre 25 e 45 anos, que tiveram menarca precoce, foram identificados fatores de risco cardiometabólicos tais como elevados níveis de CT, HDL-c, LDL-c, TG, glicemia de jejum, insulina e a presença de HAS (BLEIL et al., 2013; STÖCKL et al., 2011).

É possível avaliar a influência da idade da menarca nas mudanças dos fatores de risco para DCV ao longo do tempo. Dessa maneira, o início da puberdade tem grande impacto no metabolismo de lipídios e lipoproteínas. O rastreamento dos fatores de risco para DCV entre os indivíduos desde a infância até a idade adulta indica que a propensão à doença pode ser avaliada ainda na infância (REMSBERG et al., 2005).

4 JUSTIFICATIVA

Sabe-se que as doenças cardiovasculares são problema grave de saúde pública que contribuem consideravelmente para a redução da qualidade de vida e aumento dos gastos públicos com saúde, e como vimos que há estudos que mostram associação entre idade da menarca e fatores de risco para doenças cardiovasculares , o monitoramento da frequência da menarca precoce e sua associação com fatores de risco pode colaborar para a prevenção efetiva, estabelecimento de metas terapêuticas e medidas de controle dessas doenças na população feminina, justificando este trabalho.

5 OBJETIVOS

5.1 GERAL

Estimar a frequência de menarca precoce e avaliar sua associação com fatores de risco cardiovascular em uma população brasileira.

5.2 ESPECÍFICOS

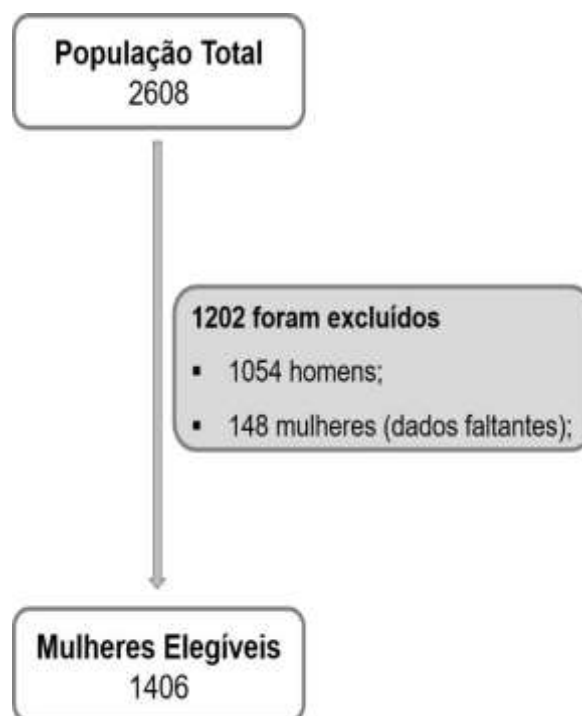
- Caracterizar a amostra segundo variáveis sociodemográficas e clínicas;
- Estimar a frequência de menarca precoce e de fatores de risco cardiovascular;
- Avaliar a associação entre menarca precoce e hipertensão e obesidade

6 MÉTODOS

6.1 POPULAÇÃO

Entre janeiro de 2010 e dezembro de 2013 foram avaliadas 1554 mulheres com idade entre 18 e 100 anos (Figura 1). Contudo, foram excluídas 148 mulheres devido à falta de dados relacionados ao desfecho e/ou a exposição. Assim, foram elegíveis para esse estudo 1406 mulheres. Todas as voluntárias elegíveis compareceram ao posto de atendimento para responder o questionário geral e realizar os exames clínicos previstos no protocolo de pesquisa. O presente estudo é derivado do protocolo de pesquisa intitulado "Mapeamento Genético e Herdabilidade de Fenótipos Cardiovasculares em Núcleos Familiares da População Brasileira: Projeto Corações de Baependi" e foi previamente aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (Protocolo de pesquisa nº 0494/10).

Figura 3 - Fluxograma de determinação da amostra.



Fonte: autora, 2024.

6.2 DESENHO DO ESTUDO: "PROJETO CORAÇÕES DE BAEPENDI"

Corações de Baependi é um estudo genético, epidemiológico e longitudinal, que investiga os fatores de risco para doenças cardiovasculares. O protocolo teve início entre dezembro de 2005 e janeiro de 2006, quando 1.695 indivíduos, distribuídos em 95 famílias residentes no município de Baependi foram selecionados para participar do estudo. Grupos familiares foram identificados, em várias etapas, a partir da população geral. Onze distritos censitários (de um total de doze) foram selecionados para o estudo e os endereços residenciais dentro de cada distrito foram selecionados aleatoriamente (primeiro sorteio de uma rua e, em seguida, um agregado familiar). Apenas indivíduos a partir de 18 anos de idade, que viviam no domicílio sorteado, foram convidados a participar do estudo.

Quando um grupo familiar foi matriculado, todos os seus parentes de primeiro (pais, irmãos e filhos), segundo (meios irmãos, avós / netos, tios / tias, sobrinhos / sobrinhas, primos) e terceiro grau (primos de segundo grau, tios-avós, e sobrinhos de segundo grau) foram convidados a participar. Após o primeiro contato com o núcleo familiar, os parentes de primeiro grau foram convidados por telefone a participar. Logo após, todos os parentes residentes na cidade de Baependi (área urbana e rural) e cidades vizinhas foram incluídos no estudo.

Em dezembro de 2010 foi iniciada a segunda fase do projeto corações de Baependi. Esta tinha como objetivo avaliar os mesmos indivíduos que participaram da primeira fase em 2005 e incluir novos indivíduos pertencentes aos núcleos familiares previamente selecionados. Entretanto, devido ao elevado apelo popular e a possibilidade iminente de ampliar o número amostral, optou-se por incluir 283 indivíduos pertencentes a 21 novas famílias.

O presente estudo analisou somente os dados referentes à segunda fase do projeto Corações de Baependi.

6.2.1 Área do estudo e distribuição da população

O estudo foi realizado na cidade de Baependi, Minas Gerais, localizada em região de área de proteção ambiental da Mantiqueira (figura 4).

Figura 4 - Localização do município de Baependi-MG.



Fonte: autora, 2024.

Segundo dados do censo de 2022 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), Baependi possui uma área de 750.554 Km² e uma população estimada em 18.366 habitantes (aumento populacional de 0,32% em relação ao censo de 2010). A densidade demográfica é de 24,47 habitantes por quilômetro quadrado e a cidade possui média de 2,69 moradores por residência. Apresenta 79,4% de domicílios com esgotamento sanitário adequado, 51,3% de domicílios urbanos em vias públicas com arborização e 19,8% de domicílios urbanos em vias públicas com urbanização adequada (presença de bueiro, calçada, pavimentação e meio-fio).

Em 2021, o salário médio mensal era de 1,7 salários mínimos. A proporção de pessoas ocupadas em relação à população total era de 19,53%. Sua economia é baseada na agricultura, artesanato de palha, comércio de pedras e no turismo.

6.2.2 Seleção, recrutamento e convocação dos participantes

Foram selecionados os mesmos indivíduos que participaram da primeira fase do projeto Corações de Baependi com adição de indivíduos pertencentes aos mesmos núcleos familiares, mas que em 2005 ainda não haviam completado 18 anos. Além disso, ainda foram incluídos 283 indivíduos pertencentes a 21 novas famílias cadastradas na segunda fase.

Para recrutar os participantes, a pesquisa foi divulgada em igrejas, na televisão local, jornal, rádio e via telefone. Para a realização do protocolo, foi utilizado um posto de atendimentos (figura 4) em um setor de fácil acesso na cidade de Baependi. Os participantes

que compareceram ao posto de atendimento foram esclarecidos acerca dos objetivos do projeto, e mediante aceitação em participar da pesquisa, assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

Figura 5 - Posto de atendimento - Projeto Corações de Baependi.



Fonte: autora, 2024.

6.2.3 Questionário da pesquisa

Um questionário foi aplicado para obter informações relacionadas a características demográficas, história médica e exposições ambientais. O tabagismo atual foi definido como o fato do indivíduo fumar cigarros atualmente. O nível de atividade física foi classificado utilizando-se a versão curta do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), validado para a população brasileira (MATSUDO et al., 2001). A prática de atividade física moderada ≥ 150 min/por semana, atividade física de intensidade vigorosa ≥ 75 min/por semana, ou uma combinação de ambas, foram os critérios para considerar o participante como fisicamente ativo (BRASIL, 2021).

As informações relacionadas à vida reprodutiva foram coletadas por meio de um questionário destinado somente às mulheres. A idade da menarca foi obtida por meio da seguinte questão: “quantos anos você tinha quando teve sua primeira menstruação?”; e a informação referente à menopausa foi obtida por meio da seguinte questão: “você ainda está tendo menstruação?”. Todas as mulheres que relataram ter tido a menarca com idade inferior a

12 anos de idade foram classificadas no grupo de menarca precoce (BUBACH et al., 2021).

6.2.4 Variáveis hemodinâmicas

A Pressão Arterial Sistólica (PAS) e Pressão Arterial Diastólica (PAD) foi mensurada pelo método oscilométrico, com um manômetro digital da marca OMRON, modelo HEM-741CINT, aprovado pela Sociedade Brasileira de Cardiologia. O manguito foi colocado no braço esquerdo, após repouso de cinco minutos. Foram realizadas três mensurações de pressão arterial, com intervalo de 3 minutos entre cada medida. Foram considerados hipertensos pacientes com $PAS \geq 140$ e/ou $PAD \geq 90$ mmHg ou em uso de medicamentos anti-hipertensivos (BARROSO et al., 2021).

6.2.5 Variáveis bioquímicas

Os participantes foram instruídos a fazer jejum de 12 horas e a comparecer ao laboratório da cidade para coleta das amostras de sangue e provas bioquímicas. Triglicérides, HDL-c e CT foram determinados pelo método enzimático colorimétrico. O LDL-c foi determinado via equação de Friedewald. O colesterol não-HDL foi calculado da seguinte forma: colesterol total - HDL-c. Os níveis de HbA1c foram determinados pelo método de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE). O diagnóstico de DM foi estabelecido na presença de glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL ou uso de drogas antidiabéticas (OLIVEIRA et al., 2022). A hipercolesterolemia foi definida como nível de colesterol total (CT) ≥ 190 mg/dL (FALUDI et al., 2017).

6.2.6 Variáveis antropométricas

A avaliação antropométrica foi baseada nas medidas de peso, altura, cálculo do IMC e circunferência abdominal e de quadril. O peso foi aferido em balança de plataforma da marca Filizola®, com uma carga máxima de 180 Kg e precisão de 100g. Os indivíduos foram pesados em pé, descalços e com roupas leves. A estatura foi determinada por meio de um estadiômetro Sanny standard® com escala em centímetros e precisão de 1 milímetro. Os indivíduos foram colocados de costas para o marcador, com os pés unidos, em posição ereta, olhando para frente, sendo que a leitura foi feita no milímetro mais próximo. O IMC foi calculado a partir do peso

corporal, em quilogramas (Kg) e da estatura, em metros (m): $[IMC = \text{Peso (Kg)} / \text{Estatura (m)}^2]$. Obesidade foi determinada por $IMC \geq 30.0 \text{ kg/m}^2$.

6.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis contínuas foram apresentadas como média e desvio padrão, enquanto as variáveis categóricas foram apresentadas como número absoluto e percentuais. A distribuição normal das principais variáveis foi testada por meio do teste Kolmogorov-Smirnov.

A amostra foi dividida em grupos de mulheres pré-menopausadas e pós-menopausadas. As variáveis contínuas desses dois grupos independentes foram comparadas por meio do teste t de Student e o teste de qui-quadrado de Pearson foi utilizado para comparar as proporções entre as variáveis categóricas.

Uma análise de subgrupo foi realizada considerando a idade da menarca (≥ 12 anos vs. < 12 anos). A associação linear entre a idade da menarca, variável independente, e as principais características da amostra ajustada pela idade cronológica foi testada por meio de uma análise de covariância (ANCOVA).

A regressão logística multivariada *stepwise* foi usada para gerar automaticamente o modelo de melhor ajuste a partir de um conjunto de potenciais preditores independentes para hipertensão. Esses preditores potenciais foram: idade cronológica (variável contínua), menarca precoce (< 12 anos), diabetes mellitus, obesidade, tabagismo, atividade física e dislipidemia. Foram retiradas do modelo as variáveis que apresentaram valor de probabilidade $F \geq 0,20$.

Todas as análises estatísticas foram conduzidas por meio do pacote estatístico SPSS versão 24.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

7 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados e a discussão desta dissertação de mestrado serão apresentados no formato de um artigo científico original.

7.1 MANUSCRITO

Associação entre menarca precoce e hipertensão em mulheres pré e pós menopausadas:
Estudo Corações de Baependi.

Submetido em: 04 de abril de 2024

Revisado em: 02 de julho de 2024

Aceito em: 28 de setembro de 2024

Resumo:

Introdução: A menarca precoce tem sido associada ao aumento do risco de hipertensão arterial. Não se sabe se a associação entre menarca precoce e hipertensão é independente do estado menopausal. O objetivo deste estudo foi investigar a associação entre menarca precoce e hipertensão arterial em mulheres na pré e pós-menopausa.

Métodos: Estudo transversal que analisou dados de 1406 mulheres de 18 a 100 anos. Idade da menarca, estado menopausal, dados hemodinâmicos, antropométricos e bioquímicos foram coletados utilizando-se protocolos padronizados. Menarca <12 anos foi definida como menarca precoce. Pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg e/ou diastólica ≥ 90 mmHg e/ou uso de medicação anti-hipertensiva foram utilizados como critérios para classificar hipertensão.

Resultados: No total, 21,3% das mulheres menstruaram precocemente (<12 anos), e a frequência de hipertensão foi de 38,7%. Mulheres na pré-menopausa com menarca precoce tiveram chance 58% maior de desenvolver hipertensão, mesmo após ajuste para idade, obesidade e tabagismo [OR 1,58;(IC95% 1,016-2,461)]. Em mulheres na pós-menopausa, idade, obesidade e diabetes mellitus foram preditores de hipertensão, enquanto menarca precoce não.

Conclusão: A chance de hipertensão foi maior com a menarca precoce, mas apenas em mulheres em idade reprodutiva. Em mulheres na pós-menopausa, as alterações fisiológicas inerentes ao envelhecimento e a presença de mais comorbidades, como o diabetes, podem se sobrepor à influência da menarca precoce sobre a hipertensão.

Palavras-chave: hipertensão; menarca precoce; menopausa.

7.1.1 Introdução

A hipertensão arterial continua sendo a principal causa de morbidade e mortalidade no mundo (BROUWERS et al., 2021). Segundo a Organização Mundial da Saúde (2023), a hipertensão arterial afeta mais de um bilhão de pessoas em todo o mundo, com incidência de um em cada quatro homens e uma em cada cinco mulheres, principalmente nos países em desenvolvimento, onde a população frequentemente enfrenta maior vulnerabilidade socioeconômica. No Brasil, a hipertensão autorreferida atingiu 23,9% na população adulta, sendo maior entre as mulheres (26,4%) e idosos (55,0%) (MALTA et al., 2022).

O fenótipo da hipertensão tem sido associado a vários preditores tradicionais, tais como antecedentes genéticos (CESANA et al., 2013), maus hábitos alimentares (MENTE et al., 2018), sedentarismo (GUTHOLD et al., 2018) e tabagismo (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2022). Embora esses preditores possam afetar homens e mulheres indistintamente, outros preditores não tão conhecidos podem ter um impacto específico conforme o sexo na trajetória da pressão arterial ao longo do tempo. Sobre essa questão, recentemente foi demonstrado que o desenvolvimento puberal mais precoce afetou mais os níveis pressóricos em meninas do que em meninos em uma coorte chinesa (LI et al., 2021). Além disso, a menarca mais precoce pode causar maiores faixas de adiposidade até meados da idade adulta. Além do aumento da adiposidade, cada um ano de adiantamento na idade da menarca mostrou estar associado a um maior risco de síndrome metabólica (DREYFUS et al., 2015). Esse achado está de acordo com estudo prospectivo realizado em mulheres brasileiras, que demonstrou que o efeito da menarca precoce (menarca < 12 anos) sobre o pior perfil lipídico e maior pressão diastólica foi mediado pelo aumento da adiposidade (BUBACH et al., 2021).

Até onde sabemos, o estudo longitudinal com maior tempo de seguimento (46 anos) avaliando fenótipos associados à puberdade precoce foi conduzido por Hardy et al. (2006). Esse estudo mostrou que, enquanto nos homens a pressão arterial aumentou com a diminuição da idade na puberdade, nas mulheres adultas a pressão arterial não foi associada à puberdade precoce. Vale ressaltar que os participantes tinham 53 anos de idade no seguimento. Portanto, possivelmente uma grande proporção de mulheres estava na pós-menopausa. Guo et al. (2018), por sua vez, relataram a associação entre idade da menarca e hipertensão em mulheres em idade reprodutiva, sendo que as maiores chances de hipertensão na vida adulta ($\approx$ 30 anos) foram observadas naquelas mulheres que referiram menarca <12 anos.

O estudo Corações de Baependi é um estudo de coorte altamente miscigenado realizado

em uma cidade rural brasileira. Como uma coorte familiar, o estudo começou a fornecer informações valiosas sobre uma variedade de condições, incluindo a herdabilidade de fatores de risco para resultados cardiovasculares (EGAN et al,2016). Dada a ampla faixa de idade dessa coorte, esta é uma oportunidade para estudar a menarca precoce como preditora de hipertensão futura tanto em mulheres em idade reprodutiva quanto em mulheres na pós menopausa. Assim, a hipótese deste estudo foi que a chance de hipertensão é maior em mulheres que tiveram menarca precoce, independentemente do estado menopausal e dependente do estado de obesidade.

7.1.2 Métodos

7.1.2.1 Desenho e população do estudo

O estudo “Corações de Baependi” é um estudo de coorte longitudinal desenhado principalmente para investigar a base genética das doenças cardiovasculares em uma população tipicamente rural brasileira. Detalhes sobre a caracterização da coorte e descrição dos métodos foram abordados em publicação anterior (EGAN et al., 2016). Baependi é uma pequena cidade (751 km², 18366 habitantes) localizada no estado de Minas Gerais, sudeste do Brasil (CENSO, 2022). Embora localizada em uma área rural, aproximadamente 70% da população de Baependi vive na área urbana. Agricultura e pecuária não são as atividades econômicas principais, devido ao solo acidentado. As principais atividades econômicas são o turismo religioso e o comércio de produtos artesanais.

Para a presente análise, foi realizado um estudo transversal com dados coletados em segunda visita de 2010 a 2013, que resultou em 2608 participantes com idades entre 18 e 100 anos. Para este estudo, 1054 homens e 148 mulheres com dados faltantes sobre a idade da menarca, medidas de pressão arterial e uso de drogas antihipertensivas foram excluídos.

O protocolo do estudo obedeceu aos padrões éticos internacionais baseados na Declaração de Helsinque e foi aprovado pelo comitê de ética do Hospital das Clínicas (SDC: 3485/10/074) da Universidade de São Paulo, Brasil. Consentimento informado foi obtido de todos os participantes incluídos no estudo.

7.1.2.2 Questionário da pesquisa

Um questionário foi aplicado para obter informações relacionadas a características demográficas, história médica e exposições ambientais. O tabagismo atual foi definido como o fato do indivíduo fumar cigarros atualmente. O nível de atividade física foi classificado utilizando-se a versão curta do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), validado para a população brasileira (MATSUDO et al., 2001). A prática de atividade física moderada ≥ 150 min/por semana, atividade física de intensidade vigorosa ≥ 75 min/por semana, ou uma combinação de ambas, foram os critérios para considerar o participante como fisicamente ativo (BRASIL, 2021).

7.1.2.3 Menarca e menopausa

As informações relacionadas à idade reprodutiva foram coletadas por meio de questionário destinado apenas às mulheres. A idade da menarca foi obtida por meio da seguinte pergunta: "Quantos anos você tinha quando menstruou pela primeira vez?"; e a informação sobre menopausa foi obtida por meio da seguinte pergunta: "Você ainda menstrua?". De acordo com definições anteriores (BUBACH et al, 2021), a menarca precoce foi atribuída às mulheres que relataram menarca antes dos 12 anos de idade. As mulheres foram consideradas na pós-menopausa se respondessem que não menstruavam mais.

7.1.2.4 Medidas da pressão arterial

A pressão arterial foi medida com um aparelho oscilométrico automático (OMRON, OMRON Eletrônica do Brasil Ltda., SP, Brasil) no braço esquerdo após 5 minutos de repouso na posição sentada. As pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD) foram calculadas pela média de três medidas, com intervalo mínimo de 3 minutos. Hipertensão foi definida como média de PAS ≥ 140 mmHg e/ou PAD ≥ 90 mmHg e/ou uso de anti-hipertensivo (BARROSO et al., 2021).

7.1.2.5 Variáveis bioquímicas

A coleta de sangue foi realizada por punção venosa após jejum de 12 horas. Os níveis de triglicérides, colesterol total, colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-c), colesterol

da lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) e glicemia de jejum foram medidos por técnicas padronizadas. Triglicérides foram mensurados utilizando o método colorimétrico glicerol-fosfato peroxidase, o método enzimático colorimétrico homogêneo sem precipitação foi utilizado para medir HDL, e o método de hexoquinase foi utilizado para medir a glicose de jejum; cromatografia líquida de alta eficiência foi usada para determinar HbA1C, e a fórmula de Friedewald foi utilizada para estimar o LDL-C. O diabetes mellitus foi diagnosticado na presença de glicemia de jejum ≥ 126 mg/dL, HbA1c $\geq 6,5\%$, ou uso contínuo de drogas antidiabéticas (DINTSHI; KONE; KHOZA, 2022). Hipercolesterolemia foi definida como colesterol total ≥ 190 mg/dL (FALUDI et al., 2017).

7.1.2.6 Variáveis antropométricas

As medidas antropométricas foram peso, estatura e circunferência da cintura. Todos esses parâmetros foram mensurados de acordo com um protocolo padrão (EGAN et al., 2016). O peso foi aferido em balança digital calibrada (Filizola®), com carga máxima de 180 kg e precisão de 100 g, com os indivíduos em pé, descalços e com roupas leves. A estatura foi determinada utilizando-se estadiômetro padrão® Sanny, com escala em centímetros e precisão de 1 milímetro. A circunferência da cintura foi medida no ponto médio entre o rebordo costal interior e a crista ilíaca. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado como o peso corporal (kg) dividido pela altura ao quadrado (m^2). Obesidade foi definida como IMC ≥ 30 kg/ m^2 (WHO, 2000).

7.1.2.7 Análise estatística

Os dados são descritos como média e desvio padrão para as variáveis contínuas e como número absoluto e porcentagem para as variáveis categóricas. A normalidade das variáveis principais foi testada por meio do teste Kolmogorov-Smirnov.

A amostra foi dividida em dois grupos de mulheres: menarca em idade normal (≥ 12 anos) e menarca precoce (< 12 anos). As características gerais foram comparadas entre esses grupos com o teste independente t de Student. Para comparação de proporções foi utilizado o teste do qui-quadrado de Pearson.

Uma análise de subgrupo foi realizada levando-se em consideração o momento da menarca ($\geq 12y$ vs. $< 12y$) e o estágio da menopausa (pré-menopausa vs. pós-menopausa). A associação linear entre a idade da menarca como variável independente e as principais

características da amostra, ajustada por idade, no momento da coleta de dados, foi testada com o Modelo Linear Geral.

Uma regressão logística multivariada stepwise foi usada para gerar automaticamente o modelo de melhor ajuste a partir de um conjunto de potenciais preditores independentes de hipertensão. Esses potenciais preditores foram: idade (variável contínua), menarca precoce (<12 anos), diabetes melito, obesidade, tabagismo, atividade física, hipercolesterolemia e terapia de reposição hormonal (grupo pós-menopausa). Foi definido como critério de inclusão variáveis com valor de probabilidade $F \leq 0.10$ e foram retiradas do modelo as variáveis que apresentaram valor de probabilidade $F \geq 0,20$. Todos os procedimentos estatísticos foram realizados com o pacote estatístico SPSS versão 24.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA).

7.1.3 Resultados

As características gerais da amostra estão resumidas na Tabela 1. Como destacado, a menarca precoce foi relatada em cerca de um quinto da amostra. Além disso, mais de um terço foram hipertensas, dois terços tinham hipercolesterolemia e quase 15% eram diabéticas.

Tabela 1 - Características gerais da amostra.

	Total n (%) ou média ± DP
N	1406
Idade (anos)	45,5 ± 16,0
Idade na menarca (anos)	12,8 ± 1,8
Menarca precoce (<12 anos)	299 (21,3)
IMC (kg/m ²)	26,6 ± 5,5
Obesidade	347 (24,7)
CC (cm)	92,1 ± 12,7
PAS (mmHg)	122,2 ± 16,4
PAD (mmHg)	75,6 ± 9,9
Hipertensão	545 (38,7)
Drogas anti-hipertensivas	467 (33,2)
CT (mg/dL)	200,6 ± 40,0
HDL-c (mg/dL)	50,1 ± 11,8
LDL-c (mg/dL)	123,8 ± 35,3
Hipercolesterolemia	830 (59,0)
Drogas hipolipemiantes	165 (11,7)
Glicemia de jejum (mg/dL)	93,5 ± 24,2
HbA1c (%)	5,6 ± 0,9
Diabetes mellitus	204 (14,5)
Mulheres pós-menopausadas	564 (40,1)
Fumantes	147 (10,6)
Fisicamente ativas	201 (14,3)

Os valores referem-se a todas as mulheres incluídas no estudo. Dados são apresentados como média e DP (desvio padrão) ou valores absolutos e porcentagens. N: número da amostra; IMC: índice de massa corporal; CC, circunferência da cintura; PAD: Pressão Arterial Diastólica; PAS: Pressão Arterial Sistólica; CT: Colesterol Total; HbA1c: Hemoglobina Glicada.

Em toda a amostra, as mulheres que referiram menarca precoce eram mais jovens e apresentaram maior frequência de obesidade quando comparadas aquelas cujas menarcas

ocorreu mais tardiamente.

Tabela 2 - Comparativo das características principais da amostra estratificado pela menarca precoce

	Menarca ≥ 12 y	Menarca < 12 y	Valor p
N	1107	299	-
Idade (anos)	46,1 (16,1)	42,9 (15,2)	0,002
Idade da menarca (anos)	13,4 (1,4)	10,5 (0,7)	<0,001
IMC (kg/m²)	26,4 (5,5)	27,7 (5,3)	<0,001
Obesidade, n(%)	253 (22,8)	94 (31)	0,002
CC (cm)	91,7 (12,7)	93,8 (12,4)	0,012
PAS (mmHg)	122,5 (13,6)	121,4 (15,2)	0,316
PAD (mmHg)	75,6 (10,1)	75,5 (9,4)	0,972
Hipertensão, n(%)	431 (38,9)	114 (38,1)	0,808
CT (mg/dL)	200,4 (40,7)	201,8 (37,5)	0,580
HDL-c (mg/dL)	49,9 (11,7)	50,7 (12,1)	0,274
LDL-c (mg/dL)	123,8 (36,1)	123,7 (31,8)	0,984
Hipercolesterolemia, n(%)	645 (58,3)	185 (61,9)	0,267
Glicemia de jejum (mg/dL)	93,6 (23,4)	93,0 (27,0)	0,690
HbA1c (%)	5,7 (0,9)	5,6 (0,9)	0,355
Diabetes Mellitus, n(%)	161 (14,5)	43 (14,4)	0,948
Mulheres pós-menopausadas, n(%)	457 (41,3)	107 (35,8)	0,085
Fumantes, n(%)	118 (10,6)	31 (10,4)	0,888
Fisicamente ativo, n(%)	153 (13,8)	48 (16,1)	0,325

Dados são media e desvio padrão ou número absoluto e porcentagem. IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; CT: colesterol total; HbA1c: hemoglobina glicada. Diferença significativa em $P < 0.05$.

A Tabela 3 mostra que, em mulheres na pré e pós-menopausa, a menarca precoce ocorreu em faixa etária semelhante (média de 10 anos). Tanto em mulheres na pré-menopausa quanto na pós-menopausa, a menarca precoce associou-se à maiores pesos, IMC e circunferência da cintura. Além disso, a proporção de mulheres com obesidade foi maior naquelas que relataram menarca precoce. Por outro lado, não foi detectada diferença na PAS, PAD e proporção de mulheres hipertensas entre os grupos, independentemente de estarem na pré ou pós-menopausa.

Tabela 3 - Comparação das características principais dos grupos categorizados de acordo com o estado menopausa e idade da menarca.

	Mulheres pré-menopausadas			Mulheres pós-menopausadas		
	Menarca ≥ 12y	Menarca < 12y	Valor P	Menarca ≥ 12y	Menarca < 12y	Valor P
N	650	192	-	457	107	-
Idade (anos)	35,4 (9,9)	33,8 (9,9)	0,033	61,5 (9,5)	59,2 (9,1)	0,022
Idade da menarca (anos)	13,3 (1,3)	10,6 (0,7)	<0,001	13,7 (1,5)	10,5 (0,8)	<0,001
IMC (kg/m ²)	25,3 (5,5)	26,9 (5,0)	<0,001	27,8 (5,2)	29,2 (5,5)	0,010
CC (cm)	88,4 (12,6)	91,7 (11,8)	0,001	95,8 (11,6)	97,9 (12,5)	0,104
Obesidade, n(%)	109 (16,8)	47 (24,5)	0,016	143 (31,3)	47 (43,9)	0,013
PAS (mmHg)	117 (14)	117 (12)	0,835	129 (17)	131 (17)	0,277
PAD (mmHg)	74 (10)	75 (10)	0,610	77 (10)	77 (09)	0,994
Hipertensão, n(%)	118 (18,2)	45 (23,5)	0,089	305 (66,9)	69 (64,9)	0,690
CT (mg/dL)	190 (37)	196 (37)	0,061	214 (42)	214 (36)	0,938
HDL-c (mg/dL)	50 (12)	51 (12)	0,549	50 (12)	51 (12)	0,274
LDL-c (mg/dL)	116 (32)	119 (29)	0,270	135 (38)	133 (34)	0,685
Hipercolesterolemia, n(%)	319 (49,1)	103 (53,6)	0,266	325 (71,4)	82 (76,6)	0,278
Glicemia de jejum(mg/dL)	87 (12)	87 (17)	0,741	101 (31)	104 (34)	0,465
HbA1c (%)	5,4 (0,5)	5,4 (0,6)	0,529	6,1 (1,1)	6,0 (1,2)	0,794
Diabetes Mellitus, n(%)	57 (8,8)	16 (8,3)	0,850	104 (22,8)	27 (25,2)	0,585
Fumante, n(%)	69 (10,6)	17 (8,9)	0,479	49 (10,7)	14 (13,1)	0,485
Fisicamente ativa, n(%)	105 (16,2)	33 (17,2)	0,734	48 (10,5)	15 (14,0)	0,299

Dados estão em média e desvio padrão, exceto para variáveis categóricas que estão em valores absolutos e porcentagem. A média de valores de todas as variáveis contínuas abaixo de “idade da menarca” foram ajustadas

por idade. IMC: índice de massa corporal; CC: circunferência da cintura; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; CT: colesterol total; HbA1: hemoglobina glicada. Diferença significativa em $P < 0,05$.

Os preditores que compõem o modelo de melhor ajuste para explicar a hipertensão em mulheres na pré e pós-menopausa são apresentados na Tabela 4.

Em mulheres na pré-menopausa, a presença de menarca precoce aumentou as chances de hipertensão em 58% no modelo ajustado para idade, obesidade e tabagismo. No entanto, em mulheres na pós-menopausa, apenas idade, obesidade e diabetes mellitus foram preditores de hipertensão, enquanto a menarca precoce não entrou no modelo.

Tabela 4 - Preditores independentes de hipertensão em mulheres pré-menopausadas e pós menopausadas.

	Pré-menopausadas					Pós-menopausadas				
	Preditores	OR	IC95%	P-valor	R ²	Preditores	OR	IC95%	P-valor	R ²
Etapa1	Idade	1,115	1,092-1,139	<0,001	0,227	Idade	1,088	1,062-1,114	<0,001	0,134
Etapa2	Idade	1,111	1,087-1,136	<0,001	0,278	Idade	1,093	1,066-1,120	<0,001	0,172
	Obesidade	3,397	2,242-5,146	<0,001		Obesidade	2,362	1,551-3,598	<0,001	
Etapa3	Idade	1,110	1,086-1,135	<0,001	0,285	Idade	1,091	1,064-1,118	<0,001	0,181
	Obesidade	3,346	2,207-5,072	<0,001		Obesidade	2,282	1,495-3,481	<0,001	
	Tabagismo	1,749	1,026-2,981	0,040		Diabetes Mellitus	1,663	1,007-2,738	0,047	
Etapa 4	Idade	1,113	1,088-1,138	<0,001	0,291					
	Obesidade	3,224	2,122-4,897	<0,001						
	Tabagismo	1,763	1,033-3,009	0,037						
	Menarca<12y	1,581	1,016-2,461	0,042						

Regressão logística Forward stepwise. OR: razão de chance; IC95%:intervalo de confiança 95%; R2:R ao quadrado do modelo de Nagelkerke.

7.1.4 Discussão

O principal achado deste estudo foi que a presença de menarca precoce aumentou a chance de hipertensão em 58% em mulheres na pré-menopausa. No entanto, em mulheres na pós-menopausa, a menarca precoce não foi preditora de hipertensão. Obesidade, entretanto, explicou muito da chance de hipertensão tanto em mulheres pré-menopausadas como pós menopausadas.

Neste estudo, a alta proporção de mulheres com colesterol elevado e diabetes tipo 2 chamou nossa atenção. Dados da Pesquisa Nacional de Saúde de 2019 mostraram que a prevalência de colesterol elevado foi de 17,6% em mulheres de 18 anos de idade ou mais (SÁ et al, 2022), enquanto que a prevalência de diabetes tipo 2 foi 8,4% (REIS et al, 2022). Esta diferença de perfil epidemiológico indica que a população deste estudo não é representativa da população de mulheres brasileiras com o mesmo intervalo de idade. Apesar disso, a amostra é apropriada para estudos de associação e mecanismos de doenças, mas não para estudos de prevalência de fatores de risco em mulheres brasileiras.

No presente estudo, a idade da menarca foi de aproximadamente 13 anos e 21,3% das mulheres relataram menarca menor de 12 anos. Uma proporção próxima foi observada no estudo realizado por Bubach et al. (2021), no qual a menarca precoce (<12 anos) foi relatada por 24,5% das 1680 mulheres avaliadas. Resultados semelhantes de dois estudos independentes de base populacional realizados com amostras probabilísticas podem indicar que a menarca ocorre mais cedo do que o esperado em cerca de um quarto/um quinto das mulheres brasileiras. Também é interessante notar que a menarca precoce foi evidenciada em mulheres significativamente mais jovens (tabela 2), o que está alinhado com os resultados de estudos anteriores, revelando uma tendência crescente em direção a menarca mais precoce nas últimas décadas (WANG et al, 2024; KRIEGER et al, 2015; CHO et al, 2010). Apesar das causas subjacentes ainda estarem sob debate, a obesidade infantil tem sido consistentemente evidenciada como preditora de início precoce de puberdade (AHMED et al, 2009). Em concordância com essa suposição, mesmo observando amplas disparidades na média de idade da menarca de acordo com etnia e raça, a obesidade explicou 46% da proporção das tendências temporais em direção a uma menarca precoce (WANG et al, 2024)

Assim como o presente estudo, outros demonstraram que a menarca mais precoce está associada à maior adiposidade na vida adulta (PRENTICE, VINER, 2013; CHO, HAN, 2023). Menarca precoce em mulheres é relatada como levar a uma elevada incidência de obesidade, atribuída a exposição prolongada a esteroides estrogênicos e adrenais, os quais promovem

acúmulo contínuo de gordura e afetam a sensibilidade insulínica, contribuindo para a obesidade na vida adulta (PRENTICE, VINER, 2013). No entanto, é importante examinar a pertinência de se estabelecer tal associação sem levar em conta o estado de adiposidade antes da puberdade, uma vez que foi demonstrado que a menarca precoce pode ser consequência do sobrepeso persistente na infância. É o que indica um estudo de base populacional realizado com crianças e adolescentes brasileiros (BARROS et al., 2019). Em uma subpopulação composta por 2274 meninas de 12 a 17 anos, a menarca ocorreu mais precocemente naquelas com sobrepeso ou obesidade. Em consonância com esse resultado, estudos longitudinais têm demonstrado que quanto maior o ganho de peso na infância a partir do nascimento, mais precoce é a menarca (WANG; DINSE; ROGAN, 2012; BLEIL et al., 2021). Desse ponto de vista, a obesidade persistente na vida adulta não seria necessariamente atribuída à menarca precoce, mas uma consequência de fatores obesogênicos ambientais/genéticos persistentes, de modo que a menarca precoce não seria um fator causal, mas sim mediador. De fato, a idade precoce da menarca tem sido associada ao baixo peso ao nascer, rápido ganho de peso durante a infância e obesidade infantil, o que implica que a programação do desenvolvimento desempenha um papel na regulação do tempo puberal e nos resultados subsequentes na idade adulta, como obesidade, diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares (ZHOU et al, 2019; DUNGER et al, 2006).

Em uma análise preliminar, apesar da maior proporção de obesidade no grupo da menarca precoce, a proporção de pressão arterial elevada e diabetes não foi igualmente maior. Vale ressaltar que, devido à natureza não ajustada da análise, o tão importante papel mediador da idade não foi considerado. Isso faz sentido porque, na análise posterior, a idade e a obesidade foram incluídas como preditoras de hipertensão em mulheres mais jovens, enquanto o diabetes entrou no modelo apenas em mulheres mais velhas (Tabela 4)

Até onde sabemos, poucos estudos abordaram especificamente a associação entre menarca precoce e hipertensão na idade adulta, e resultados conflitantes foram obtidos. Em concordância com nosso achado, Guo e coautores observaram maiores chances de hipertensão associada à idade da menarca de ≤ 12 anos (OR = 1,47, IC 95%: 1,28 - 1,70). Entretanto, a menarca tardia (≥ 16 anos) também representou maiores chances de hipertensão (GUO et al., 2019). No estudo de Zhou et al. (2019), a cada aumento de 1 ano na idade da menarca, aumentava-se em 15% as chances de hipertensão. Outro grande estudo populacional da China mostrou que cada atraso de 1 ano na menarca estava associado a um aumento de 6,2% na prevalência de hipertensão (CHEN et al., 2021). Em contrapartida, a chance de hipertensão diminuiu em 3,0% a cada 1 ano de atraso na idade da menarca (ZHANG et al., 2020), enquanto a menarca precoce (≤ 14 anos) não se associou à hipertensão do adulto. Observou-se, ainda, efeito mediador

significativo do IMC sobre a associação entre idade da menarca e hipertensão. Em consonância, Chen et al., relataram uma redução de 3,1% na chance de hipertensão a cada aumento de 1 ano na idade da menarca, enquanto a menarca precoce não teve associação com hipertensão. Curiosamente, o efeito protetor da menarca tardia foi mediado pelo índice de massa corporal e circunferência da cintura, com efeito moderador pelo status menopausal. Em termos práticos, em mulheres na pré-menopausa, o efeito da menarca tardia sobre as menores chances de hipertensão dependeu dos valores de índice de massa corporal e circunferência da cintura (CHEN et al., 2023).

Embora a maioria indique outra direção, algumas observações interessantes podem ser feitas entre o presente estudo e o anterior. A distribuição da massa corporal e da adiposidade central são bastante diferentes comparando-se as populações chinesa e brasileira. Neste estudo, o IMC foi maior que 29 kg/m² e a circunferência da cintura foi de quase 98 cm no grupo de mulheres pós-menopausadas. No estudo de Zhang et al. (2020) o IMC foi de aproximadamente 25 kg/m², e a circunferência da cintura foi inferior a 80 cm em um subgrupo composto por dois terços das mulheres na pós-menopausa (ZHOU et al., 2019). Assim, na população brasileira de mulheres na pós-menopausa, a obesidade pode ser um preditor dominante de hipertensão, a ponto de sobrepôr um papel marginal da idade da menarca como preditor de hipertensão na idade adulta.

Com base em uma lacuna observada na literatura, pretendemos testar se a menarca precoce aumentaria as chances de hipertensão na idade adulta e, em caso afirmativo, a menopausa mudaria essa relação? Descobriu-se recentemente que um grupo de genes está associado à hipertensão e obesidade de início precoce em adolescentes taiwanesas cuja menarca era precoce (FAN et al., 2023). Embora esse resultado precise ser reproduzido em mulheres adultas, essa evidência apoia, pelo menos em parte, nossa hipótese. Como supostos mecanismos subjacentes, os efeitos protetores vasculares do estradiol são conhecidos por retardar o desenvolvimento da hipertensão e proteger os vasos sanguíneos dos efeitos prejudiciais da hipertensão. Comparadas a homens e mulheres na pós-menopausa, as mulheres na pré-menopausa estão relativamente protegidas contra a hipertensão e suas complicações (DUBEY et al., 2002). No entanto, mulheres que apresentam estimulação estrogênica precoce desenvolverão maior adiposidade, resultando em maior resistência à insulina, aumento da resistência vascular periférica, aumento da atividade do sistema nervoso simpático e do sistema renina-angiotensina-aldosterona e disfunção endotelial (ZHANG et al., 2019), que sabidamente contribuem para o desenvolvimento e progressão da hipertensão (PAZ; MENDONZA; CASTILHO, 2023). Apesar disso, entre as mulheres que já entraram na menopausa, os efeitos

da menarca podem ser mitigados por causa do envelhecimento, obesidade e outros distúrbios cardiometabólicos que são mais prevalentes neste grupo (MARCHI et al, 2017; OPPERMANN, SPRITZER, 2024). É bem sabido que o envelhecimento em homens e mulheres é tipicamente marcado por níveis elevados de pressão arterial (BAKSI et al, 2009). Um mecanismo potencial que contribui para o aumento da pressão arterial em mulheres idosas na pós-menopausa é a ativação do sistema renina-angiotensina, como evidenciado pelo aumento da atividade da renina plasmática (SCHUKERT et al, 1997). Além disso, a obesidade é uma característica central da síndrome metabólica, um conjunto de condições que incluem resistência à insulina, diabetes tipo 2, dislipidemia e hiperleptinemia, que podem influenciar os níveis de pressão arterial. O aumento do peso corporal, os níveis elevados de leptina plasmática e o envelhecimento têm sido associados ao aumento da ativação do sistema nervoso simpático em mulheres na pós-menopausa (HOGARTH et al, 2008). Portanto, é plausível sugerir que esses fatores coletivamente promovem um impacto mais significativo na hipertensão em mulheres na pós-menopausa em comparação com a menarca precoce isolada.

Este estudo apresenta algumas limitações. Primeiramente, não exploramos outros fatores de confusão relacionados à saúde reprodutiva feminina, como menopausa de início precoce, menopausa induzida por cirurgia, multiparidade e nuliparidade e pré-eclâmpsia. Em segundo lugar, todos os participantes residem em Baependi, uma pequena cidade com grande atividade rural localizada no Sudeste do Brasil. Portanto, esses resultados não podem ser extrapolados para a população brasileira em geral. Em terceiro lugar, dada a natureza transversal do estudo, a relação de causa e efeito não pode ser determinada. Quarto, a idade da menarca foi adquirida por meio de questionário, portanto, pode estar sujeita a viés de memória. No entanto, como esse é um evento significativo na vida da mulher, a chance de equívoco provavelmente será minimizada. Por outro lado, os principais pontos fortes são que nosso estudo possui um tamanho amostral adequado, o que permitiu alto poder estatístico, e, adicionalmente, as medidas antropométricas e de pressão arterial foram obtidas por um único examinador.

Em conclusão, nossos dados indicam que a chance de hipertensão foi maior em mulheres que relataram menarca precoce, mas apenas naquelas em idade reprodutiva. A proporção de hipertensão explicada pela menarca precoce foi muito pequena, e a obesidade foi o principal preditor de hipertensão, independentemente do estado menopausal. Esses achados evidenciam a necessidade de abordagens precoces relacionadas à saúde reprodutiva da mulher desde a infância, principalmente o controle precoce da adiposidade, visando prevenir o rastreamento de doenças cardiometabólicas relacionadas à obesidade.

7.1.5 Referencias

AHMED, M. L.; ONG, K. K.; DUNGER, D. B. Childhood obesity and the timing of puberty. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, v. 20, n. 5, p. 237-42, 2009.

BAKSI, A. J. et al. A meta-analysis of the mechanism of blood pressure change with aging. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 54, p. 2087, 2009.

BARROS, B. S. et al. ERICA: age at menarche and its association with nutritional status. **Journal of Pediatrics**, v. 95, n. 1, p. 106-111, 2019.

BARROSO, W. K. S. et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 116, n. 3, p. 516-658, 2021.

BLEIL, M. E. et al. Patterns of early life weight gain and female onset of puberty. **Journal of the Endocrine Society**, v. 5, n. 12, p. bvab165, 2021.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Promoção da Saúde. Guia de Atividade Física para a População Brasileira [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, 2021.

BROUWERS, S. et al. Arterial hypertension. **Lancet**, v. 398, n. 10296, p. 249–261, 2021.

BUBACH, S. et al. Early age at menarche and metabolic cardiovascular risk factors: mediation by body composition in adulthood. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 148, 2021.

CENSUS DATA 2022. Population and Households - First Results [Internet]. 2022. Disponível em: <https://censo2022.ibge.gov.br/panorama/>. Acesso em: 6 mar. 2024.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Heart Disease and Stroke. 2022. https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/health_effects/heart_disease/index.htm. Acesso em: 6 mar. 2024.

CESANA, F. et al. Does the 9p region affect arterial stiffness? Results from a cohort of hypertensive individuals. **Blood Pressure**, v. 22, n. 5, p. 302-306, 2013.

CHEN, J. et al. Mediation Effect of Obesity on the Association of Age at Menarche with Blood Pressure Among Women in Southwest China. **Journal of the American Heart Association**, v. 12, n. 5, p. e027544, 2023.

CHEN, L. et al. Age at menarche and risk of hypertension in Chinese adult women: Results from a large representative nationwide population. **Journal of Clinical Hypertension**, v. 23, n. 8, p. 1615-1621, 2021.

CHO, G. J. et al. Age at menarche in a Korean population: secular trends and influencing factors. **European Journal of Pediatrics**, v. 169, n. 1, p. 89-94, 2010.

CHO, H.; HAN, J. W. Obesity-Related Factors in Adult Women with Early Menarche. **Healthcare**, v. 11, n. 4, p. 557, 2023.

DINTSHI, M.; KONE, N.; KHOZA, S. Comparison of measured LDL cholesterol with calculated LDL-cholesterol using the Friedewald and Martin-Hopkins formulae in diabetic adults at Charlotte Maxeke Johannesburg Academic Hospital/NHLS Laboratory. **PLOS One**, v. 17, n. 12, p. e0277981, 2022.

DREYFUS, J. et al. Age at menarche and cardiometabolic risk in adulthood: the coronary artery risk development in young adults study. **Journal of Pediatrics**, v. 167, n. 2, p. 344-352, 2015.

DUBEY, R. K. et al. Sex hormones and hypertension. **Cardiovascular Research**, v. 53, n. 3, p. 688-708, 2002.

DUNGER, D. B.; AHMED, M. L.; ONG, K. K. Early and late weight gain and the timing of puberty. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 254, p. 140–145, 2006.

EGAN, K. J. et al. Cohort profile: the Baependi Heart Study - a family-based, highly admixed

cohort study in a rural Brazilian town. **BMJ Open**, v. 6, n. 10, p. e011598, 2016.

FALUDI, A. A. et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, p. 1-76, 2017.

FAN, H. Y. et al. Hypertension as a Novel Link for Shared Heritability in Age at Menarche and Cardiometabolic Traits. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**, p. 104, 2023.

GUO, L. et al. Age at menarche and prevention of hypertension through lifestyle in young Chinese adult women: result from project ELEFANT. **BMC Women's Health**, v. 18, p. 1-10, 2018.

GUTHOLD, R. et al. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1.9 million participants. **Lancet Global Health**, v. 6, n. 10, p. e1077-e1086, 2018.

HARDY, R. et al. Age at puberty and adult blood pressure and body size in a British birth cohort study. **Journal of Hypertension**, v. 24, n. 1, p. 59-66, 2006.

HOGARTH, A. J. et al. Sympathetic nerve hyperactivity of essential hypertension is lower in postmenopausal women than men. **Journal of Human Hypertension**, v. 22, p. 544-549, 2008.

KRIEGER, N. et al. Age at menarche: 50-year socioeconomic trends among US-born black and white women. **American Journal of Public Health**, v. 105, n. 2, p. 388-97, 2015.

LI, Y. et al. Association between pubertal development and elevated blood pressure in children. **Journal of Clinical Hypertension**, v. 23, n. 8, p. 1498-1505, 2021.

MALTA, D. C. et al. Self-reported arterial hypertension, use of health services and guidelines for care in Brazilian population: National Health Survey, 2019. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 31, p. e20210084, 2022.

MARCHI, R. et al. Prevalence of metabolic syndrome in pre- and postmenopausal women. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, v. 61, n. 2, p. 160-166, 2017.

MATSUDO, S. et al. Questionário internacional de atividade física (IPAQ): Estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. **Revista Brasileira de Atividade Física e Saúde**, v. 6, n. 2, p. 5-18, 2001.

MENTE, A. et al. Urinary sodium excretion, blood pressure, cardiovascular disease, and mortality: a community-level prospective epidemiological cohort study. **Lancet**, v. 392, n. 10146, p. 496-506, 2018.

OPPERMANN, K.; SPRITZER, P. M. Prevalence and risk factors associated with diabetes mellitus among middle-aged women in southern Brazil: a population-based study. **Menopause**, v. 31, n. 3, p. 225-230, 2024.

PAZ, M.R.; MENDOZA, B.M.T.; CASTILLO, N.T. Age of the onset of menarche and its complications: a literature review. **International journal of gynaecology and obstetrics**, v. 162, n. 1, p. 244-255, 2023.

PRENTICE, P.; VINER, R. M. Pubertal timing and adult obesity and cardiometabolic risk in women and men: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Obesity**, v. 37, n. 8, p. 1036-1043, 2013.

REIS, R. C. P. D. et al. Evolution of diabetes in Brazil: prevalence data from the 2013 and 2019 Brazilian National Health Survey. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 6, n. 38, p. e00149321, 2022.

SÁ, A. C. M. G. et al. Prevalence and factors associated with self-reported diagnosis of high cholesterol in the Brazilian adult population: National Health Survey 2019. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, n. 31, p. e2021380, 2022.

SCHUNKERT, H. et al. Effects of estrogen replacement therapy on the renin-angiotensin

system in postmenopausal women. **Circulation**, v. 95, p. 39-45, 1997.

WANG, Y.; DINSE, G. E.; ROGAN, W. J. Birth weight, early weight gain and pubertal maturation: a longitudinal study. **Pediatric Obesity**, v. 7, n. 2, p. 101-9, 2012.

WANG, Z. et al. Menarche and Time to Cycle Regularity Among Individuals Born Between 1950 and 2005 in the US. **JAMA Network Open**, v. 7, n. 5, p. e2412854, 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity**: preventing and managing the global epidemic [Internet]. Geneva: World Health Organization, 2000. Disponível em: https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/. Acesso em: 6 mar. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World health statistics 2023**: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization, 2023. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240074323>. Acesso em: 6 mar. 2024.

ZHANG, L. et al. Early menarche is associated with an increased risk of type 2 diabetes in rural Chinese women and is partially mediated by BMI: The Henan Rural Cohort Study. **Menopause**, v. 26, n. 11, p. 1265-1271, 2019.

ZHANG, L. et al. Mediation effect of BMI on the relationship between age at menarche and hypertension: The Henan Rural Cohort Study. **Journal of Human Hypertension**, v. 34, n. 6, p. 448-456, 2020.

ZHOU, W. et al. Association between Age at Menarche and Hypertension among Females in Southern China: A Cross-Sectional Study. **International Journal of Hypertension**, v. 2019, p. 9473182, 2019.

8 CONCLUSÕES

Nossos dados demonstram que a frequência de mulheres que apresentaram menarca precoce foi de 21,3%. Além disso, nossos dados indicam que a chance de hipertensão foi maior em mulheres que relataram menarca precoce, mas apenas naquelas em idade reprodutiva. A proporção de hipertensão explicada pela menarca precoce foi muito pequena, e a obesidade foi o principal preditor de hipertensão, independentemente do estado menopausal. Esses achados evidenciam a necessidade de abordagens precoces relacionadas à saúde reprodutiva da mulher desde a infância, principalmente o controle precoce da adiposidade, visando prevenir o rastreamento de doenças cardiometabólicas relacionadas à obesidade.

9 REFERÊNCIAS

ABREU, A.P. et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. **New England Journal of medicine**, v. 368, n. 26, p. 2467-2475, 2013.

AHMED, M. L.; ONG, K.K.; DUNGER, D.B. Childhood obesity and the timing of puberty. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 20, n. 5, p. 237-242, 2009.

AJONG, A.B. et al. Knowledge of peri-menarcheal changes and a comparative analysis of the age at menarche among young adolescent school girls in urban and rural Cameroon. **BMC Public Health**, v. 20, p. 1-10, 2020.

AKTER, S. et al. Association of age at menarche with metabolic syndrome and its components in rural Bangladeshi women. **Nutrition & metabolism**, v. 9, p. 1-7, 2012.

AKTER, S. et al. Higher gravidity and parity are associated with increased prevalence of metabolic syndrome among rural Bangladeshi women. **PloS one**, v. 8, n. 8, p. e68319, 2013.

ANDARINI, S.; SUJARWOTO, S. Early menarche and premature natural menopause in Indonesia. **Annals of human Biology**, v. 45, n. 5, p. 419-427, 2018.

ARORA, S. et al. Twenty-year trends and sex differences in young adults hospitalized with acute myocardial infarction: the ARIC Community Surveillance Study. **Circulation**, v. 139, n. 8, p. 1047-1056, 2019.

ARSHAD, S. H. et al. Multigenerational cohorts in patients with asthma and allergy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 139, n. 2, p. 415-421, 2017.

BARBOSA, S.A.; CAMBOIM, F.E.F. Diabetes mellitus: cuidados de enfermagem para controle e prevenção de complicações. **Temas em saúde**, v. 16, n. 3, p. 404-17, 2016.

BARROS, B.S. et al. ERICA: age at menarche and its association with nutritional status. **Jornal**

de pediatria, v. 95, p. 106-111, 2019.

BARROSO, W.K.S. et al. Brazilian guidelines of hypertension–2020. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 116, p. 516-658, 2021.

BLANK, S.K. et al. Modulation of gonadotropin-releasing hormone pulse generator sensitivity to progesterone inhibition in hyperandrogenic adolescent girls—implications for regulation of pubertal maturation. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 94, n. 7, p. 2360-2366, 2009.

BLEIL, M.E. et al. Childhood adversity and pubertal timing: understanding the origins of adulthood cardiovascular risk. **Biological psychology**, v. 93, n. 1, p. 213-219, 2013.

BLÜHER, M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. **Nature Reviews Endocrinology**, v. 15, n. 5, p. 288-298, 2019.

BORGES, G.A.; JÚNIOR, R.P. Idade da menarca em adolescentes de Londrina-PR. **Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde**, v. 5, n. 3, p. 5-11, 2000.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Promoção da Saúde. Guia de Atividade Física para a População Brasileira [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde, 2021. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_atividade_fisica_populacao_brasileira.pdf. Acesso em: 03 set. 2024.

BRISKIEWICZ, B.L. **Marcadores de desnutrição na infância, idade da menarca e síndrome metabólica em participantes do estudo longitudinal de saúde do adulto (ELSA-BRASIL)**. 2015. 77f. Dissertação (Mestrado em Saúde e Nutrição) - Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2015.

BUBACH, S. et al. Early age at menarche and metabolic cardiovascular risk factors: mediation by body composition in adulthood. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 148, 2021.

BUBACH, S. et al. Early menarche and blood pressure in adulthood: systematic review and meta-analysis. **Journal of Public Health**, v. 40, n. 3, p. 476-484, 2018.

BUBACH, S. **Idade da menarca, composição corporal e fatores de risco cardiometabólicos em mulheres adultas jovens: análises nas Coortes de Nascimento de Pelotas de 1982 e 1993**. 2017. 203f. Tese (Doutorado em Epidemiologia) - Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelota, Pelotas, 2017.

CARNELOSSO, M.L. et al. Prevalência de fatores de risco para doenças cardiovasculares na região leste de Goiânia (GO). **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 15, p. 1073-1080, 2010.

CARVALHO, C.A.D. et al. Associação entre fatores de risco cardiovascular e indicadores antropométricos de obesidade em universitários de São Luís, Maranhão, Brasil. **Ciência & saúde coletiva**, v. 20, p. 479-490, 2015.

CARVALHO, W.R.G.; FARIAS, E. S.; GUERRA-JÚNIOR, G. A idade da menarca está diminuindo?. **Revista Paulista de Pediatria**, v. 25, n. 1, p. 76-81, 2007.

CASTILHO, S.D. et al. Tendência secular da idade da menarca avaliada em relação ao índice de massa corporal. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 56, p. 195-200, 2012.

CHAN, J.L. et al. Differential regulation of metabolic, neuroendocrine, and immune function by leptin in humans. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 103, n. 22, p. 8481-8486, 2006.

CHEN, L.; MAGLIANO, D.J.; ZIMMET, P.Z. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus—present and future perspectives. **Nature reviews endocrinology**, v. 8, n. 4, p. 228-236, 2012.

CHEN, X. et al. Age at menarche and risk of all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and dose–response meta-analysis. **Menopause**, v. 26, n. 6, p. 670-676, 2019.

CHENG, T.S. et al. Association of puberty timing with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. **PLoS medicine**, v. 17, n. 1, p. e1003017, 2020.

DANIEL JR, W. A. et al. Secondary sex characteristics of girls 12 to 17 years of age: the US Health Examination Survey. **The Journal of pediatrics**, v. 96, n. 6, p. 1074-1078, 1980.

DAUBER, A. et al. Paternally inherited DLK1 deletion associated with familial central precocious puberty. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 102, n. 5, p. 1557-1567, 2017.

DAY, F.R. et al. Puberty timing associated with diabetes, cardiovascular disease and also diverse health outcomes in men and women: the UK Biobank study. **Scientific reports**, v. 5, n. 1, p. 1-12, 2015.

DIAZ-THOMAS, A.M. et al. Endocrine Health and Health Care Disparities in the Pediatric and Sexual and Gender Minority Populations: An Endocrine Society Scientific Statement. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 108, n. 7, p. 1533-1584, 2023.

DREYFUS, J. et al. Age at menarche and cardiometabolic risk in adulthood: the coronary artery risk development in young adults study. **The Journal of pediatrics**, v. 167, n. 2, p. 344-352. e1, 2015.

EDWARDS, D.R.; BAIRD, D. D.; HARTMANN, K.E. Association of age at menarche with increasing number of fibroids in a cohort of women who underwent standardized ultrasound assessment. **American journal of epidemiology**, v. 178, n. 3, p. 426-433, 2013.

ELKS, C.E. et al. Age at menarche and type 2 diabetes risk: the EPIC-InterAct study. **Diabetes care**, v. 36, n. 11, p. 3526-3534, 2013.

FALUDI, A.A. et al. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose–2017. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 109, p. 1-76, 2017.

FAN, H.Y. et al. **Hypertension as a Novel Link for Shared Heritability in Age at Menarche and Cardiometabolic Traits. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, p.dgad104, 2023.

FARAHMAND, M. et al. Whether age of menarche is influenced by body mass index and lipoproteins profile? a retrospective study. **Iranian Journal of Reproductive Medicine IJRM**, v.10, n.4, p.337-342, 2012.

FAULKNER, J.L. Obesity-associated cardiovascular risk in women: hypertension and heart failure. **Clinical Science**, v. 135, n. 12, p. 1523-1544, 2021..

FENG, Y. et al. Effects of age at menarche, reproductive years, and menopause on metabolic risk factors for cardiovascular diseases. **Atherosclerosis**, v. 196, n. 2, p. 590-597, 2008.

FERREIRA, P.A.A.; BODEVAN, E.C.; DE OLIVEIRA, L.C. Características sociodemográficas associadas à prevalência de hipertensão arterial sistêmica. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 17, n. 1, 2019.

FREEDMAN, D. S. et al. Black-white differences in serum lipoproteins during sexual maturation: the Bogalusa Heart Study. **Journal of Chronic Diseases**, v. 40, n. 4, p. 309-318, 1987.

FRISCH, R.E.; REVELLE, R. The height and weight of girls and boys at the time of initiation of the adolescent growth spurt in height and weight and the relationship to menarche. **Human Biology**, v.43, n.1, p. 140-159, 1971.

FRONTINI, M. G. et al. Longitudinal changes in risk variables underlying metabolic Syndrome X from childhood to young adulthood in female subjects with a history of early menarche: the Bogalusa Heart Study. **International journal of obesity**, v. 27, n. 11, p. 1398-1404, 2003.

GHARIPOUR, M. et al. How are epigenetic modifications related to cardiovascular disease in older adults?. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 18, p. 9949, 2021.

GLOVACI, D.; FAN, W.; WONG, N.D. Epidemiology of diabetes mellitus and cardiovascular disease. **Current cardiology reports**, v. 21, p. 1-8, 2019.

GUO, L. et al. Age at menarche and prevention of hypertension through lifestyle in young Chinese adult women: result from project ELEFANT. **BMC women's health**, v. 18, p. 1-10, 2018.

HARRIS, M. A.; PRIOR, J.C.; KOEHOORN, Mi. Age at menarche in the Canadian population: secular trends and relationship to adulthood BMI. **Journal of Adolescent Health**, v. 43, n. 6, p. 548-554, 2008.

HUXLEY, R.; BARZI, F.; WOODWARD, M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. **British medical journal**, v. 332, n. 7533, p. 73-78, 2006.

IBITOYE, M. et al. Early menarche: A systematic review of its effect on sexual and reproductive health in low-and middle-income countries. **PloS One**, v. 12, n. 6, p. e0178884, 2017.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). **Censo Demográfico 2022: resultados preliminares da população e dos domicílios**. Rio de Janeiro: IBGE, 2022. Disponível em: <https://censo2022.ibge.gov.br/panorama/>. Acesso em: 6 mar. 2024.

IZADNEGAHDAR, M. et al. Do younger women fare worse? Sex differences in acute myocardial infarction hospitalization and early mortality rates over ten years. **Journal of women's health**, v. 23, n. 1, p. 10-17, 2014.

IZQUIERDO, A.G. et al. Leptin, obesity, and leptin resistance: where are we 25 years later?. **Nutrients**, v. 11, n. 11, p. 2704, 2019.

JOSHI, S.M. et al. Tracking of cardiovascular risk factors from childhood to young adulthood—the Pune Children's Study. **International journal of cardiology**, v. 175, n. 1, p. 176-178, 2014.

JUNIOR, Á.L.C.; MENSORIO, M.S. Obesidade e estratégias de enfrentamento: o que destaca a literatura?. **Psicologia, Saúde e Doenças**, v. 17, n. 3, p. 468-482, 2016.

JUUL, F. et al. Birth weight, early life weight gain and age at menarche: a systematic review of longitudinal studies. **Obesity Reviews**, v. 18, n. 11, p. 1272-1288, 2017.

KIM, Y, JE Y. Early Menarche and Risk of Metabolic Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. **J Womens Health** 2019;28(1):77–86; doi: 10.1089/jwh.2018.6998

KIM, H.; LIM, D.H; KIM, Y. Classification and prediction on the effects of nutritional intake on overweight/obesity, dyslipidemia, hypertension and type 2 diabetes mellitus using deep learning model: 4–7th Korea national health and nutrition examination survey. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 11, p. 5597, 2021.

LA MERRILL, M.; BIRNBAUM, L.S. Childhood obesity and environmental chemicals. **Mount Sinai Journal of Medicine: a Journal of translational and personalized medicine**, v. 78, n. 1, p. 22-48, 2011.

LAKSHMAN, R. et al. Early age at menarche associated with cardiovascular disease and mortality. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 94, n. 12, p. 4953-4960, 2009.

LAWES, C.M.M. et al. **Global burden of blood-pressure-related disease**, 2001. *Lancet*, v. 371, p. 1513-1518, 2008.

LEAN, M. E. J. Pathophysiology of obesity. **Proceedings of the Nutrition Society**, v. 59, n. 3, p. 331-336, 2000.

LEE, J.J. et al. Age at menarche and risk of cardiovascular disease outcomes: Findings from

the national heart lung and blood institute-sponsored women's ischemia syndrome evaluation. **Journal of the American Heart Association**, v. 8, n. 12, p. e012406, 2019.

LIANG, Z. et al. Joint associations of actual age and genetically determined age at menarche with risk of mortality. **JAMA Network Open**, v. 4, n. 6, p. e2115297-e2115297, 2021.

LIM, J. S. et al. Early menarche increases the risk of type 2 diabetes in young and middle-aged Korean women. **Diabetic Medicine**, v. 32, n. 4, p. 521-525, 2015.

LIMA, S.D. et al. Dislipidemias: bases fisiopatológicas e perspectiva na sociedade contemporânea. **Mostra Científica em Biomedicina**, v. 3, n. 1, 2018.

LIU, G. et al. Association of age at menarche with obesity and hypertension among southwestern Chinese women: a new finding. **Menopause**, v. 25, n. 5, p. 546-553, 2018.

LOPEZ-RODRIGUEZ, D. et al. Endocrine-disrupting chemicals and their effects on puberty. **Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism**, v. 35, n. 5, p. 101579, 2021.

LOUREIRO, N. S.L. et al. Relação de indicadores antropométricos com fatores de risco para doença cardiovascular em adultos e idosos de Rio Branco, Acre. **Revista de Saúde Pública**, v. 54, p. 24, 2020.

LOZANO-ESPARZA, S. et al. Menarche characteristics in association with total and cause-specific mortality: a prospective cohort study of Mexican teachers. **Annals of Epidemiology**, v. 62, p. 59-65, 2021.

MAGALHÃES, A.M. F. 2014. **Que relação entre a razão apoB/apoA1, a Síndrome Metabólica e a história familiar de doença cardiovascular em adolescentes obesos?** Dissertação (Mestrado em Doenças Metabólicas e Comportamento Alimentar). Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa, Lisboa, 2014.

MANSOOR, H. et al. Duration of reproductive years and the risk of cardiovascular and

cerebrovascular events in older women: insights from the National Health and Nutrition Examination Survey. **Journal of women's health**, v. 26, n. 10, p. 1047-1052, 2017.

MENDES, G.S.; MORAES, C.F.; GOMES, L. Prevalência de hipertensão arterial sistêmica em idosos no Brasil entre 2006 e 2010. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, v. 9, n. 32, p. 273-278, 2014.

MENSAH, G. A.; FUSTER, V.; MURRAY, C. J. L.; ROTH, G. A.; Global burden of cardiovascular diseases and risks collaborators. Global burden of cardiovascular diseases and risks, 1990-2022. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 82, n. 25, p. 2350-2473, 19 dez. 2023.

MENSAH, G.A.; ROTH, G.A.; FUSTER, V. The global burden of cardiovascular diseases and risk factors: 2020 and beyond. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 74, n. 20, p. 2529-2532, 2019.

MILEWICZ, A.; TWOROWSKA, U.; DEMISSIE, M. Menopausal obesity—myth or fact?. **Climacteric**, v. 4, n. 4, p. 273-283, 2001.

MISHRA, S.R. et al. Duration of estrogen exposure during reproductive years, age at menarche and age at Menopause, and risk of cardiovascular disease events, all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. **An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 128, n. 5, p. 809-821, 2021.

MORRISON, J.A. et al. Lipids, lipoproteins, and sexual maturation during adolescence: the Princeton maturation study. **Metabolism**, v. 28, n. 6, p. 641-649, 1979.

MUELLER, N.T. et al. Earlier age at menarche is associated with higher diabetes risk and cardiometabolic disease risk factors in Brazilian adults: Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Cardiovascular diabetology**, v. 13, p. 1-8, 2014.

NELSON, D.L.; COX, M.M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. Artmed Editora, 2022.

NEUMANN, A.I.C.P. et al. Padrões alimentares associados a fatores de risco para doenças cardiovasculares entre residentes de um município brasileiro. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 22, n. 5, p. 329-339, 2007.

NOBRE, F. et al. Hipertensão arterial sistêmica primária. **Medicina**, v. 46, n. 3, p. 256-272, 2013.

OKOTH, K. et al. Association between the reproductive health of young women and cardiovascular disease in later life: umbrella review. **British medical journal**, v. 371, 2020.

OLIVEIRA, G.M. M. de et al. Estatística cardiovascular–Brasil 2021. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 118, p. 115-373, 2022.

OLIVEIRA, G.M.M. de et al. Posicionamento sobre a Saúde Cardiovascular nas Mulheres–2022. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 119, p. 815-882, 2022..

OLIVEIRA, L. B. et al. Prevalência de dislipidemias e fatores de risco associados. **Journal of Health & Biological Sciences**, v. 5, n. 4, p. 320-325, 2017.

ONG, K. K. et al. Earlier mother's age at menarche predicts rapid infancy growth and childhood obesity. **PLoS medicine**, v. 4, n. 4, p. e132, 2007.

OTERO, U.B. **Associação entre posição socioeconômica precoce e tardia e idade da menopausa em funcionárias públicas do Rio de Janeiro**. 2011. 137f. Tese (Doutorado em Ciências Saúde Pública) – Fundação Oswaldo Cruz- Rio de Janeiro, 2011.

PALMERT, M.R.; BOEPPLE, P. A. Variation in the timing of puberty: clinical spectrum and genetic investigation. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 86, n. 6, p. 2364-2368, 2001.

PAPADIMITRIOU, A. The evolution of the age at menarche from prehistorical to modern times. **Journal of pediatric and adolescent gynecology**, v. 29, n. 6, p. 527-530, 2016.

PARENT, A.S. et al. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. **Endocrine reviews**, v. 24, n. 5, p. 668-693, 2003.

PELLENSE, M.C.S et al. Avaliação da mortalidade por doenças cardiovasculares no brasil: uma série temporal de 2015 a 2019. **Revista Ciência Plural**, v. 7, n. 3, p. 202-219, 2021.

PERRY, J.R.B. et al. Parent-of-origin-specific allelic associations among 106 genomic loci for age at menarche. **Nature**, v. 514, n. 7520, p. 92-97, 2014.

PETERMANN, X.B. et al. Epidemiologia e cuidado à Diabetes Mellitus praticado na Atenção Primária à Saúde: uma revisão narrativa. **Saúde**, p. 49-56, 2015.

PETERS, S.A.E.; WOODWARD, M. Women's reproductive factors and incident cardiovascular disease in the UK Biobank. **Heart**, v. 104, n. 13, p. 1069-1075, 2018.

PETRY, C.J. et al. Age at menarche and blood pressure in pregnancy. **Pregnancy hypertension**, v. 15, p. 134-140, 2019.

PLOMPEN, M.V.L. et al. Age at menarche and heart failure risk: the EPIC-NL study. **Maturitas**, v. 131, p. 34-39, 2020.

PRENTICE, P.; VINER, R.M. Pubertal timing and adult obesity and cardiometabolic risk in women and men: a systematic review and meta-analysis. **International journal of obesity**, v. 37, n. 8, p. 1036-1043, 2013.

QIU, C. et al. Associations between age at menarche and menopause with cardiovascular disease, diabetes, and osteoporosis in Chinese women. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 98, n. 4, p. 1612-1621, 2013.

RADZIK-ZAJĄC, J. et al. The role of the novel adipokines vaspin and omentin in chronic inflammatory diseases. **Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism**, v. 29, n. 1, p. 48-

52, 2023.

RAMNITZ, M.S.; LODISH, M.B. Racial disparities in pubertal development. In: *Seminars in Reproductive Medicine*. **Thieme Medical Publishers**, p. 333-339.2013

REMSBERG, K.E. et al. Early menarche and the development of cardiovascular disease risk factors in adolescent girls: the Fels Longitudinal Study. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 90, n. 5, p. 2718-2724, 2005.

RICA, R.L.; GAMA, E.F. O tempo de atividade física, a percepção da dimensão e imagem corporal é alterado após a menarca de meninas de alto nível sócio econômico?. **ConScientiae Saúde**, v. 17, n. 4, p. 485-492, 2018.

ROTH, G.A. et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990–2019: update from the GBD 2019 study. **Journal of the American college of cardiology**, v. 76, n. 25, p. 2982-3021, 2020.

ROTONDO, J.M. **Relação entre menarca, idade óssea e idade dentária**. 2000. 50f. Monografia (Especialização em Radiologia) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2000.

RUZE, R. et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus: Connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. **Frontiers in endocrinology**, v. 14, p. 1161521, 2023..

SAFFA, G. et al. Is the timing of menarche correlated with mortality and fertility rates?. **PLoS One**, v. 14, n. 4, p. e0215462, 2019.

ŞAHİN, T.; BORLU, A. Prevalence of obesity in women of reproductive age group and related factors. A study from Southeastern Turkey. **Nigerian Journal of Clinical Practice**, v. 25, n. 6, p. 801-808, 2022.

SHEN, L. et al. Associations of the ages at menarche and menopause with blood pressure and

hypertension among middle-aged and older Chinese women: a cross-sectional analysis of the baseline data of the China Health and Retirement Longitudinal Study. **Hypertension Research**, v. 42, n. 5, p. 730-738, 2019.

SIERVOGEL, R. M. et al. Maturity and its relationship to plasma lipid and lipoprotein levels in adolescents: The Fels longitudinal study. **American Journal of Human Biology**, v. 1, n. 2, p. 217-226, 1989.

SIQUEIRA, A.S.E.; SIQUEIRA-FILHO, A.G.; LAND, M.G.P. Análise do impacto econômico das doenças cardiovasculares nos últimos cinco anos no Brasil. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 109, p. 39-46, 2017.

STEIN, R.A. Epigenetics and environmental exposures. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 66, n. 1, p. 8-13, 2012.

STEVENS, B. et al. The economic burden of heart conditions in Brazil. **Arquivos brasileiros de cardiologia**, v. 111, p. 29-36, 2018.

STYNE, D.M. et al. Pediatric obesity—assessment, treatment, and prevention: an Endocrine Society clinical practice guideline. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 102, n. 3, p. 709-757, 2017.

STYNE, D.M. Puberty, obesity and ethnicity. **Trends in Endocrinology & Metabolism**, v. 15, n. 10, p. 472-478, 2004.

THANKAMONY, A. et al. Higher levels of IGF-I and adrenal androgens at age 8 years are associated with earlier age at menarche in girls. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 97, n. 5, p. 786-790, 2012.

TRIKUDANATHAN, S. et al. Association of female reproductive factors with body composition: the Framingham Heart Study. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 98, n. 1, p. 236-244, 2013.

VALENÇA, S.E.O. et al. Prevalência de dislipidemias e consumo alimentar: um estudo de base populacional. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 26, p. 5765-5776, 2021.

VEKIC, J.; STEFANOVIC, A.; ZELJKOVIC, A.. Obesity and dyslipidemia: a review of current evidence. **Current Obesity Reports**, v. 12, n. 3, p. 207-222, 2023.

VITALLE, M.S. de Souza et al. Índice de massa corporal, desenvolvimento puberal e sua relação com a menarca. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 49, p. 429-433, 2003.

VOROBEOVÁ, L.; FALBOVÁ, D.; ČERNANOVÁ, V. Contribution of environmental factors and female reproductive history to hypertension and obesity incidence in later life. **Annals of human biology**, v. 49, n. 5-6, p. 236-247, 2022.

WANG, G. et al. Age at menarche and its association with blood pressure in adult women of developing countries: a systematic review and meta-analysis. **Annals of Human Biology**, v. 50, n. 1, p. 126-135, 2023.

WILLIAMS, R.; PERIASAMY, M. Genetic and environmental factors contributing to visceral adiposity in Asian populations. **Endocrinology and Metabolism**, v. 35, n. 4, p. 681-695, 2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Obesity and overweight**. 2023. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Acesso em: 17 jun. 2024.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World health statistics 2023**: monitoring health for the SDGs, Sustainable Development Goals. Geneva: World Health Organization, 2023.

WU, T.; MENDOLA, P.; BUCK, G.M. Ethnic differences in the presence of secondary sex characteristics and menarche among US girls: the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. **Pediatrics**, v. 110, n. 4, p. 752-757, 2002.

XAVIER, N.L.; RIBEIRO, P.L.I. Obesidade na População Feminina de Xangri-Lá: perfil de

risco. **Clinical and Biomedical Research**, v. 29, n. 2, 2009.

XU, C.; ZHANG, P.; CAO, Z. Cardiovascular health and healthy longevity in people with and without cardiometabolic disease: A prospective cohort study. **EClinical Medicine**, v. 45, p. 101329, 2022.

YERMACHENKO, A.; DVORNYK, V. Nongenetic determinants of age at menarche: a systematic review. **BioMed research international**, v. 2014, 2014.

ZHANG, L. et al. Early menarche is associated with an increased risk of type 2 diabetes in rural Chinese women and is partially mediated by BMI: the Henan Rural Cohort Study. **Menopause**, v. 26, n. 11, p. 1265-1271, 2019.

ZHANG, L. et al. Mediator or moderator? The role of obesity in the association between age at menarche and blood pressure in middle-aged and elderly Chinese: a population-based cross-sectional study. **BMJ open**, v. 12, n. 5, p. e051486, 2022.

ANEXO A - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

SIC 3485/10/074

HC

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 27/10/10, **APROVOU** os documentos abaixo referentes ao Protocolo de Pesquisa nº **0494/10**, intitulado: **"Mapeamento Genético e Herdabilidade de Fenótipos Cardiovasculares em Núcleos Familiares da População Brasileira: Projeto Corações de Bapendi"**, apresentado pela **Comissão Científica do InCor**.

- Protocolo da Estudo versão 2010
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso X.2, letra "c").

Esta Comissão aprova o projeto, e visa que não há necessidade de envio do mesmo à CONEP, conforme parecer em anexo.

Pesquisador(a) Responsável: **Dr. José Eduardo Krieger**
 Pesquisador(a) Executor: **Rafael de Oliveira Alvim**

CAPPesq 27 de Outubro de 2010.


PROF. DR. EDUARDO MASSAD
 Presidente da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

COMISSÃO CIENTÍFICA
 REGISTRO
 08/11/10


Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCPqUSP e da FMUSP
 Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
 Rua Ondina Pinheiro Lages, 233, 1º andar - CEP 05403-010 - São Paulo - SP
 Fone: 311 - 3066442 Fax: 311 - 3066 6452 e-mail: ccomissaoetica@hosp.usp.br / ccomissaoetica@fmed.usp.br
 Site



PARECER CONSUBSTANCIADO – CAPPESQ – HCFMUSP

TÍTULO DA PESQUISA: Mapeamento Genético e Herdabilidade de Fenótipos Cardiovasculares em Núcleos Familiares da População Brasileira: Projeto Corações de Baependi

PESQUISADOR (A) RESPONSÁVEL: José Eduardo Krieger

PESQUISADOR (A) EXECUTANTE: Rafael de Oliveira Alvim

INSTITUIÇÃO ONDE SERÁ REALIZADO: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

PROTOCOLO DE PESQUISA CAPPESQ N°

O presente trabalho tem como objetivo realizar mapeamento genético associado a fatores de risco cardiovascular em 1700 indivíduos, por meio da análise de uma plataforma de 1.000.000 de SNPs, além de dar seguimento a evolução dos fenótipos cardiovasculares já coletados em uma fase anterior e determinar a influência genética de novos fenótipos cardiovasculares.

As amostras serão enviadas ao exterior para serviços terceirizados, sendo que as mesmas serão mantidas anônimas. Portanto, não será necessário o encaminhamento do projeto à CONEP.

Projeto bastante interessante e amplo, com metodologia adequada aos objetivos propostos.

Diante do exposto a CAPPesq de acordo com as atribuições definidas na Res. 196/96 manifesta-se pela aprovação do projeto.


Prof. Dr. Eduardo Massad
 Presidente da Comissão de Ética
 para Análise de Projetos
 de Pesquisa
 HCFMUSP

ANÁLISE CERTIFICA
 RECEBIDA

08/11/12
 Equipe

ANEXO B – ATA DE DEFESA



Poder Executivo
Ministério da Educação
Universidade Federal do Amazonas
Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu*
Mestrado em Ciências da Saúde
Homologado pelo CNE (Port. MEC 1331, de 08/11/2012, DOU 09/11/2012, sec 1, p. 8)



ATA DO JULGAMENTO DA 61ª DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE Mestrado, EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, REALIZADA NO DIA 23 DE SETEMBRO DE 2024.

Aos vinte e três dias do mês de setembro do ano de dois mil e vinte e quatro, às quatorze horas, através de videoconferência, nesta cidade de Manaus/Amazonas, reuniu-se a Banca Examinadora, indicada pela Coordenação do Curso de Pós-Graduação *Stricto Sensu* Mestrado em Ciências da Saúde, para julgamento da Defesa de Dissertação de Mestrado, apresentada pelo(a) candidato(a) **Liana Carla Albuquerque Peres Martinho** sobre o Plano de Trabalho intitulado: **"Associação entre Idade na Menarca e Fatores de Risco Cardiovascular em uma População Brasileira: Estudo Corações de Baependi"**. O julgamento do trabalho foi realizado em sessão pública, compreendendo exposição do(a) mestrando(a) seguida de arguição dos examinadores. Os trabalhos foram instalados pelo presidente da banca, que fez o discurso de boas-vindas aos presentes e passou à palavra a mestranda para que esta expusesse seu trabalho. Ao término da apresentação oral da discente, a Banca Examinadora reuniu-se em sessão secreta a fim de concluir o julgamento da dissertação, tendo sido a mestranda: **(X) APROVADA, () NÃO APROVADA** pelos seus membros. Proclamado o resultado pelo Prof. Dr. Rafael de Oliveira Alvim, presidente da banca examinadora, o mesmo agradeceu a presença de todos, em seguida encerrou os trabalhos e, para constar, lavrou-se a presente ata que é assinada pelos membros da banca examinadora, Manaus, 23 de setembro de 2024.

Menções realizadas pela banca:

- Ajustar o resumo de acordo com o artigo
- Alinhar as conclusões de acordo com os objetivos da tese
- Incluir introdução e tópico de referencial teórico

Rua Afonso Pena, 1053, Centro, CEP: 69020-160 – Manaus/AM



(92) 3305-1181, Ramal 2210



ppgmcisaude@ufam.edu.br



<http://ppgcis.sites.ufam.edu.br>



Poder Executivo
Ministério da Educação
Universidade Federal do Amazonas
Programa de Pós-Graduação *Stricto Sensu*
Mestrado em Ciências da Saúde

Homologado pelo CNE (Port. MEC 1331, de 08/11/2012, DOU 09/11/2012, sec 1, p. 8)



Documento assinado digitalmente
RAFAEL DE OLIVEIRA ALVIM
(Data: 23/09/2024 17:17:28-090)
Verificar em: https://validar.dl.gov.br

Prof. Dr. Rafael de Oliveira Alvim
Presidente – PPGCIS/UFAM

Prof. Dr. Luciane Alves da Rocha Amorim
Membro Titular – PPGRACI/UFAM

Prof.ª Dr.ª Camila Maciel de Oliveira
Membro Titular – STANFORD

Estou ciente do resultado do julgamento da
minha defesa de dissertação e das menções
realizadas pela banca examinadora:



Documento assinado digitalmente
LIANA CARLA ALBUQUERQUE PERES MARTINHO
(Data: 23/09/2024 19:25:23-000)
Verificar em: https://validar.dl.gov.br

Liana Carla Albuquerque Peres Martinho
Mestranda
Matricula n.º 2220536

Rua Afonso Pena, 1053, Centro, CEP: 69020-160 – Manaus/AM



(92) 3305-1181, Ramal 2210



ppgmcsaude@ufam.edu.br



http://ppgcis.sites.ufam.edu.br

ANEXO C - FREQUÊNCIA DA 61ª DEFESA DE DISSERTAÇÃO



Poder Executivo
Ministério da Educação
Universidade Federal do Amazonas
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - PPGCIS
Mestrado em Ciências da Saúde



FREQUÊNCIA DA 61ª DEFESA DE DISSERTAÇÃO

Mestrando	Liana Carla Albuquerque Peres Martinho	
Número de matrícula: 2220536	Ano de ingresso: 2022/2	
Título da Dissertação	Associação entre Idade na Menarca e Fatores de Risco Cardiovascular em uma População Brasileira: Estudo Corações de Baependi.	
Presidente da Banca Examinadora	Prof. Dr. Rafael de Oliveira Alvim	
Local: videoconferência	Data: 23 / 09 / 2024	

Ord.	Nome	E-mail
01	Rafael de Oliveira Alvim	rafa.alvim20@gmail.com
02	Liana Carla Albuquerque Peres Martinho	lianacapm@gmail.com
03	Luciane da Rocha Amorim	lucianerocha.amorim@gmail.com
04	Camila Maciel de Oliveira	camilamacieloliveira@gmail.com
05	Lucia Alves da Rocha	ada_rocha@hotmail.com
06	Paulo Sérgio Castelo Branco Martinho	paulomartinho@me.com
07	Sharala Kumari	dra.sharala@gmail.com
08	Alzemira Canuto	alzemira.canuto@ufam.edu.br
09	Paloma Sodré Cardoso	palomasodcardoso@gmail.com
10	Jordana Herzog Siqueira	Jordana.herzog@gmail.com
11		
12		
13		
14		
15		
16		
17		
18		
19		
20		
21		
22		
23		
24		
25		

Prof. Dr. Rafael de Oliveira Alvim
 Presidente – PPGCIS/UFAM

Rua Afonso Pena, 1053, Centro, CEP: 69020-160 – Manaus/AM



(92) 3305-1181, Ramal 2210



ppgmcsaude@ufam.edu.br



http://ppgcis.sites.ufam.edu.br

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HC/FMUSP

Protocolo: “Mapeamento Genético e Herdabilidade de Fenótipos Cardiovasculares em Núcleos Familiares da População Brasileira: Projeto Corações de Baependi”

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº

SEXO .M ☐ F ☐ DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO.....Nº.....

APTO:.....BAIRRO:.....

CIDADE.....CEP:.....TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL.....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº:.....

SEXO: M ☐ F ☐ DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO.....Nº.....

APTO:.....BAIRRO:.....

CIDADE.....CEP:.....TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: “Mapeamento Genético e Herdabilidade de Fenótipos Cardiovasculares em Núcleos Familiares da População Brasileira: Projeto Corações de Baependi”

PESQUISADOR: José Eduardo Krieger

CARGO/FUNÇÃO: Pesquisador do Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 61539

UNIDADE/DEPARTAMENTO: Instituto do Coração - InCor

1. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☐ RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

1. DURAÇÃO DA PESQUISA: 24 meses / 2 anos de duração do projeto completo.

1 – Você está sendo convidado (a) a participar do estudo de **“Mapeamento Genético e Herdabilidade de Fenótipos Cardiovasculares em Núcleos Familiares da População Brasileira: Projeto Corações de Baependi”** que tem como objetivo estudar a forma com que as doenças do coração, pressão arterial e diabetes são herdadas por membros da mesma família. Para isso você e sua família foram escolhidas (as) para participar deste projeto após uma seleção, mas não houve um motivo em especial.

2 – Você preencherá um questionário relacionado a diversas questões (saúde, alimentação, atividade física, qualidade do sono etc.). Além disso, você terá a sua pressão avaliada com o aparelho de medir pressão, será submetido a exames de sangue que serão tirados de uma veia do braço com seringas e agulhas descartáveis causando um leve desconforto. Os exames do seu sangue são exames de rotina (hemograma, colesterol, glicose, triglicérides etc.). Além disso, medidas antropométricas (peso, altura, circunferência de cintura etc.), ecocardiograma de carótida, determinação da velocidade

de onda de pulso (elasticidade da artéria), determinação do índice tornozelo-braço, avaliação de distúrbios do sono, eletrocardiograma e monitoramento ambulatorial da pressão arterial (MAPA). Lembrando que nenhum desses testes citados acima são invasíveis e causam dores. Uma amostra do seu sangue e do DNA (material genético) que será coletado de seu sangue deverá ser congelada e armazenada no Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do Instituto do Coração – HCFMUSP, sob responsabilidade do diretor deste Laboratório, para possíveis análises futuras, que somente serão realizadas com o seu consentimento.

3 – Os desconfortos que esses exames podem acarretar são: dor na hora de tirar sangue da veia do braço, pequeno sangramento no local da picada da agulha, gasto de seu tempo para a realização dos seus exames. Será necessário a disponibilidade de dois dias para realização de todos os exames. Não há riscos maiores para esses exames.

4 – Com a participação nesse estudo você estará contribuindo com o esclarecimento de algumas questões genéticas que podem influenciar na pressão arterial, distúrbios do sono, diabetes e doenças do coração. Além disso, você terá a oportunidade de fazer exames sofisticados que podem ajudar a diagnosticar algum problema de saúde que você possa ter. Finalmente, os resultados do presente estudo podem ser extrapolados para o restante da população brasileira.

5 – Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o **Dr. José Eduardo kriegler** que pode ser encontrado no endereço: Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44/10º andar, Cerqueira César, São Paulo - SP Telefone (s): (011) 3069-5329.

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) através do(s) telefone(s): (11) 3069-6492 / (11) 3069-6442; e-mail: cappesq@hcnet.usp.br / secretariacappesq2@hcnet.usp.br; ou endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – CEP: 05430-010

6 – É garantida a sua liberdade de retirada de consentimento a qualquer momento, portanto você poderá deixar de participar deste estudo, sem qualquer prejuízo;

7 – Direito de confidencialidade: As informações obtidas de seus exames e consultas serão analisadas juntamente com as de outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente;

8 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas. Você poderá questionar sobre os resultados deste estudo que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

9 – Não há custos pelos exames e consultas. Também não há compensação financeira, e nenhum tipo de pagamento ou remuneração relacionado à sua participação no estudo;

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: **“Mapeamento Genético e Herdabilidade de Fenótipos Cardiovasculares em Núcleos Familiares da População Brasileira: Projeto Corações de Baependi”**

Eu discuti com o **Dr. José Eduardo Krieger** sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido durante o estudo.

O (a) sr.(a) concorda que uma amostra de sangue, urina e do DNA do seu sangue sejam congelados e armazenados para estudos futuros?

Sim ()

Não ()

Assinatura do paciente/representante legal Data ____/____

Assinatura da testemunha Data ____/____

OBS: para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semianalfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____/____

APÊNDICE B - MANUSCRITO 1 PUBLICADO

RBPS

Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde, 2024;26(1)
https://doi.org/10.47954/rbps.v26n1.43554

ARTIGO DE REVISÃO

Menarca precoce e risco cardiovascular em mulheres na idade adulta: uma revisão narrativa

Early menarche and cardiovascular risk in adult women: a narrative review

Liana Carla Albuquerque Peres Martinho¹, Ana Eliza Andreazzi²,
Carlos Alberto Mourão-Junior² (in memoriam), Rafael de Oliveira Alvim^{1,3}

¹ Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Universidade Federal do Amazonas, Manaus/AM, Brasil.

² Departamento de Biofísica e Fisiologia, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora/MG, Brasil.

³ Departamento de Ciências Fisiológicas, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Amazonas, Manaus/AM, Brasil.

Correspondência:
rafael.alvim20@gmail.com

Direitos autorais:
Copyright © 2024 Liana Carla Albuquerque Peres Martinho, Ana Eliza Andreazzi, Carlos Alberto Mourão-Junior, Rafael de Oliveira Alvim.

Licença:
Este é um artigo distribuído em Acesso Aberto sob os termos da Creative Commons Atribuição 4.0 Internacional.

Submetido:
7/12/2023

Aprovado:
21/3/2024

ISSN:
2446-5410

RESUMO

Introdução: As doenças cardiovasculares (DCV) representam a principal causa de mortalidade global, exercendo um impacto significativo na qualidade de vida e nos custos com a saúde. A identificação precoce dos fatores de risco associados às DCV e seus possíveis mediadores é crucial para o desenvolvimento de estratégias de prevenção mais eficazes e para o estabelecimento de metas terapêuticas, visando melhores resultados clínicos e a prevenção de desfechos adversos. As evidências sugerem que a menarca precoce está associada ao aumento do risco de desenvolvimento de DCV na vida adulta. Portanto, considerar a idade da menarca durante as avaliações clínicas pode ser um fator importante para identificar mulheres com maior probabilidade de desenvolver DCV e seus fatores de risco ao longo da vida. **Objetivos:** Revisar a literatura sobre a relação entre menarca precoce e risco cardiovascular em mulheres na idade adulta. **Métodos:** Foram utilizados artigos científicos em inglês e português publicados até 2023 nas bases de dados PubMed, Scopus e SciELO, utilizando os descritores "early menarche, hypertension, dyslipidemia, diabetes e obesity" com o operador booleano "and". **Resultados:** Esta revisão explora aspectos fundamentais relacionados às alterações metabólicas e hormonais associadas ao desenvolvimento puberal precoce, bem como sua ligação com os principais fatores de risco para DCV, como obesidade, hipertensão, diabetes e dislipidemia. **Conclusão:** A obesidade desempenha um papel significativo como mediadora da influência da maturação precoce sobre os demais fatores de risco. No entanto, outras variáveis devem ser consideradas, evidenciando a necessidade de investigações adicionais para uma compreensão mais abrangente da associação entre menarca precoce e os fatores de risco para DCV.

Palavras-chave: Menarca precoce, Dislipidemia, Hipertensão, Diabetes, Obesidade.

ABSTRACT

Introduction: Cardiovascular diseases (CVD) represent the leading cause of global mortality, significantly impacting quality of life and healthcare costs. Early identification of risk factors associated with CVD and their potential mediators is crucial for developing more effective prevention strategies and establishing therapeutic goals aimed at better clinical outcomes and preventing adverse events. Evidence indicates that early menarche is associated with an increased risk of developing CVD in adulthood. Therefore, considering menarche age during clinical evaluations may be an important factor in identifying women with a higher likelihood of developing CVD and its risk factors throughout life. **Objectives:** To review the literature on the relationship between early menarche and cardiovascular risk in adult women. **Methods:** Scientific articles in English and Portuguese published up to 2023 were selected from the online databases PubMed, Scopus, and SciELO, using the descriptors "early menarche, hypertension, dyslipidemia, diabetes, and obesity" with the Boolean operator "and". **Results:** This review explores key aspects related to metabolic and hormonal changes associated with early puberty onset and its connection with major CVD risk factors such as obesity, hypertension, diabetes, and dyslipidemia. **Conclusion:** Obesity plays a significant role as a mediator in the influence of early maturation on other risk factors. However, it is important to consider that other variables may influence this relationship, highlighting the need for further research to gain a more comprehensive understanding of the association between early menarche and CVD risk factors.

Keywords: Early menarche, Dyslipidemia, Hypertension, Diabetes, Obesity.

INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de mortalidade no mundo e contribuem consideravelmente para a redução da qualidade de vida e o aumento dos gastos com saúde¹. Nos últimos anos, diversos estudos têm demonstrado a associação entre menarca precoce e desfechos cardiovasculares ao longo da vida^{2,3}.

Nesta revisão narrativa, abordamos conceitos e aspectos fisiológicos e clínicos relevantes relacionados à menarca precoce e sua associação com fatores de risco cardiovascular clássicos, tais como: obesidade, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), hipertensão arterial sistêmica (HAS) e dislipidemia. Destacamos também como a idade da primeira menstruação pode desempenhar um papel significativo na predisposição a esses fatores de risco cardiovasculares tradicionais, ampliando nossa compreensão da saúde cardiovascular em diferentes fases da vida da mulher.

Para esta revisão, foram utilizados artigos científicos em língua inglesa e portuguesa publicados até o ano de 2023. A pesquisa bibliográfica foi realizada nas bases de dados online (PubMed, Scopus e SciELO), utilizando os descritores "early menarche, hypertension, dyslipidemia, diabetes e obesity", assim como suas respectivas versões em língua portuguesa, utilizando o operador booleano "and".

RESULTADOS

As DCV são um grupo de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) que afetam locais específicos do aparelho circulatório, como o coração e os vasos sanguíneos. Dentre as DCV mais prevalentes, destacam-se a doença arterial coronariana (DAC), o acidente vascular encefálico (AVE) e a doença arterial periférica (DAP)⁴. Diversos estudos populacionais demonstram que as DCV constituem a principal causa de mortalidade global, sendo responsáveis por aproximadamente 17,9 milhões de mortes por ano⁵.

No que diz respeito à mortalidade por DCV entre os sexos, no Brasil, as mulheres apresentam maiores taxas em relação aos homens, 22,42% e 20,89%, respectivamente^{6,6}. Nos Estados Unidos, as

DCV também são a principal causa de morte entre mulheres, sendo responsáveis por quase 1 a cada 3 mortes⁷. Além disso, no sexo feminino, a maior incidência de DCV concentra-se nas faixas etárias entre 45 e 65 anos^{8,9}.

As DCV são consideradas um problema crescente de saúde pública e contribuem de maneira importante para a redução da qualidade de vida e o aumento dos custos com saúde⁴. Em países subdesenvolvidos, 80% das mortes são decorrentes de DCV¹⁰, que em 2016 custaram em média 34,3 bilhões aos cofres da saúde¹¹.

Em 2018, o Brasil registrou aproximadamente 395.700 óbitos em decorrência das DCV. Dado o impacto negativo na saúde individual, nos sistemas de saúde e na economia, causando prejuízos sobretudo às camadas mais vulneráveis da população, o monitoramento dos fatores de risco tornou-se imperativo para a prevenção e controle dessas patologias^{12,14}.

Entre os fatores de risco cardiovascular mais prevalentes, destacam-se a HAS¹⁵, DM¹⁶, obesidade¹⁷, sedentarismo¹⁸, dislipidemia¹⁹ e histórico familiar²⁰. Além disso, é amplamente reconhecido que morbidades cardiovasculares podem ser agravadas por fatores adicionais, como tabagismo, idade, sexo, falta de acesso aos serviços de saúde, estresse no trabalho e na vida familiar, e depressão/ansiedade^{21,22}. Determinar os fatores mais importantes no desenvolvimento das DCV e suas inter-relações é uma tarefa complexa. Presumivelmente, quando os fatores de risco ocorrem juntos, eles têm um efeito sinérgico²³.

Embora existam muitos pontos em comum, várias diferenças entre homens e mulheres em termos de fatores de risco para DCV são evidentes. Tanto o risco de acometimento quanto as mortes por HAS e DM2 afetam em maior número os homens do que as mulheres^{24,26}; entretanto, a obesidade e a dislipidemia são mais prevalentes no sexo feminino^{27,28}. Nas mulheres, eventos como menarca e menopausa precoces, bem como o uso de agentes hormonais contraceptivos, podem estar associados ao aumento do risco de DCV³⁰.

Não há consenso na literatura a respeito do efeito da idade da menarca sobre a idade da menopausa. Todavia, alguns estudos sugerem que mulheres que

tiveram menarca precoce entram no período de menopausa mais cedo³¹. Nesse sentido, há um consenso na literatura de que a menopausa precoce constitui um maior risco para o desenvolvimento de problemas cardiovasculares, provavelmente devido à redução da produção de estrógeno, uma vez que se acredita que seus baixos níveis estejam diretamente ligados ao aparecimento dessas doenças³². Observa-se, portanto, que fatores reprodutivos ligados ao sexo feminino podem estar associados ao aumento do risco de DCV³³, e a relação entre menarca precoce e DCV precisa ser mais bem investigada³⁴.

DISCUSSÃO

Durante a adolescência, as meninas passam por uma série de eventos que levam ao amadurecimento sexual por meio de sucessivas transformações em tecidos, órgãos e sistemas corporais. O início da vida reprodutiva é marcado pela menarca, início dos ciclos ovulatórios e consequente liberação de hormônios sexuais, responsáveis pelo aparecimento dos caracteres sexuais secundários, como o crescimento das mamas, redistribuição e aumento da gordura corporal e o surgimento da pilificação pubiana e axilar³⁵.

A menarca é definida como a primeira menstruação. Geralmente, ocorre em meninas com idades entre 9 e 18 anos, cerca de dois a quatro anos após o início do aparecimento dos caracteres sexuais secundários³⁶.

Dessa forma, a menarca é um marco no desenvolvimento das meninas, pois caracteriza o início da capacidade reprodutiva³⁷. A menarca anuncia o início da função ovariana cíclica, que inclui o aumento da secreção endógena de estradiol³⁸. Trata-se de um fenômeno fisiológico complexo que depende de um conjunto fortemente orquestrado de alterações neuro-hormonais no eixo hipotálamo-hipófise-ovário, influenciando a maturação sexual. O evento-chave para o início do desenvolvimento puberal é o aumento e a liberação pulsátil do hormônio liberador de gonadotrofinas (GnRH) pelo hipotálamo. O GnRH é secretado para as veias portais hipofisárias, estimulando subsequentemente a secreção sistêmica episódica de hormônio luteinizante (LH) e hormônio foliculo-estimulante (FSH) pela hipófise anterior. Esses dois hormônios coordenam a função dos ovários, permitindo a produção dos esteroides sexuais e o desenvolvimento folicular^{39,40}.

A estimativa evolutiva da idade da menarca desde a pré-história até o presente sugere que, nas mulheres da era paleolítica, a menarca ocorria entre 7 e 13 anos, e a maturidade sexual precoce compensava a expectativa de vida reduzida. Durante a Antiguidade e a Idade Média, há relatos de que a menarca ocorria por volta dos 14 anos (variando entre 12 e 15 anos). No período Moderno, logo após a Revolução Industrial, a menarca era relatada como ocorrendo mais tardiamente, por volta dos 15 e 16 anos, provavelmente devido às piores condições de vida da população naquele momento da história⁴¹ (Figura 1).

FIGURA 1. Evolução da idade da menarca ao longo da história humana



Fonte: Elaboração própria.

Dados indicam que, a partir do século XX, a idade da menarca diminuiu cerca de 3 meses por década⁴¹. Além disso, estudos relatam que a tendência secular para uma menarca mais precoce ainda está em curso, tanto em países em desenvolvimento quanto nos desenvolvidos⁴², mas a taxa de declínio nos últimos anos foi muito mais lenta do que a observada no final do século XIX e início do século XX. Identificar os principais fatores que explicam esse fenômeno ainda é difícil. Contudo, estudos populacionais sugerem que fatores como clima, etnia e, principalmente, fatores nutricionais podem ter impacto, devido à sua associação com sobrepeso e obesidade⁴³.

Na última década, vários estudos de genômica identificaram grupos de variantes genéticas relacionados à idade da menarca⁴⁴⁻⁴⁶. Assim, assume-se que uma predisposição genética poderia modular a idade da primeira menstruação⁴⁷. Estudos envolvendo análises de genoma inteiro descreveram particularidades genéticas com associações significativas com a idade da menarca, evidenciando que a menarca precoce está associada a mutações/polimorfismos nos genes *MKRN3/MAGEL2*⁴⁴, *DLK1/WDR25*⁴⁵ e *KCNK9*⁴⁶.

O conhecimento atual sobre essa temática sugere que a etnia é um fator importante na determinação da idade da menarca. Estudos apontam que meninas afro-americanas entram na puberdade mais cedo e atingem a menarca em idade mais jovem do que meninas caucasianas e hispânicas⁴⁸. Essas diferenças étnicas no tempo puberal resultam de uma combinação de fatores genéticos, sociais e ambientais, que são heterogêneos tanto dentro quanto entre as populações^{49,50}.

Nos últimos anos, estudos têm demonstrado que adolescentes com níveis socioeconômicos mais altos têm menarca mais cedo do que aquelas com níveis socioeconômicos baixo e intermediário, sugerindo que a tendência de redução na idade da menarca a longo prazo poderia ser influenciada pelas melhorias no status socioeconômico das últimas décadas⁵¹. Um indicativo da relação entre a idade da menarca e a condição socioeconômica é que fatores como desnutrição e insegurança alimentar estão associados à menarca tardia, enquanto ganho de peso

súbito e elevados níveis de gordura corporal estão associados à menarca precoce⁵². Em um estudo realizado com 160 meninas de 6 a 17 anos na cidade de Londrina, no estado do Paraná, observou-se que, no grupo de meninas com nível socioeconômico mais elevado, a idade da menarca foi semelhante à de populações de países desenvolvidos, ou seja, entre 10 e 12 anos, reforçando a premissa de que a idade da menarca tende a ser mais precoce em populações com maior nível socioeconômico⁵³.

Diversos estudos vêm tentando compreender como as experiências nos estágios iniciais da vida afetam a saúde ao longo do desenvolvimento. Nesse sentido, a epigenética explica como a exposição a diferentes contextos ambientais durante a infância e até mesmo no período gestacional pode modular a expressão gênica^{54,55}. Essas modificações epigenéticas têm o potencial de influenciar o risco de doenças e o curso do desenvolvimento ao longo da vida⁵⁶.

Estudos sugerem que o baixo peso ao nascer e a desnutrição nos primeiros anos de vida favorecem o surgimento de obesidade ao longo do crescimento⁵⁷. Sabe-se que crianças obesas crescem mais rápido e atingem a maturação sexual mais cedo do que crianças com peso adequado⁵⁸. A obesidade aliada à rápida maturação sexual pode trazer consequências negativas a longo prazo, como o desenvolvimento de DCV⁵⁹.

Evidências indicam que a menarca precoce, quando ocorre antes dos 12 anos de idade, está associada ao aumento da obesidade⁶⁰, à síndrome metabólica⁶¹ e ao câncer de mama⁶² na vida adulta. Além disso, cerca de 14,9% das meninas que tiveram menarca antes dos 12 anos parecem desenvolver morbidades relacionadas ao aparelho reprodutor, como miomas e pré-eclâmpsia, além de outras condições, como DCV, síndrome metabólica e DM2^{63,64}. Ademais, estima-se que mulheres que tiveram menarca precoce apresentam maior risco de mortalidade por DM2, câncer de mama e outros tipos de câncer, em comparação com aquelas que tiveram menarca mais tardiamente⁶⁵. Os problemas relacionados à menarca precoce não ocorrem apenas na vida adulta. Estima-se que, na adolescência, a menarca precoce possa facilitar o aparecimento

de problemas psicossociais, como o início precoce do consumo de álcool e da atividade sexual, aumentando a probabilidade de doenças sexualmente transmissíveis e gravidez⁶⁶.

Por fim, destaca-se que nos últimos anos, diversos estudos têm demonstrado que a menarca precoce pode aumentar o risco de mortalidade por DCV em mulheres, devido à sua relação com fatores de risco cardiovascular e possíveis alterações na estrutura e função dos vasos sanguíneos^{67,68}. Sabe-se que a menarca precoce está associada ao aumento da adiposidade⁶⁹, o que contribui para a ocorrência de distúrbios cardiometabólicos, como DM⁷⁰, HAS⁷¹ e dislipidemia⁷². Já é consenso na literatura que a presença de pelo menos um desses distúrbios impacta consideravelmente a saúde cardiovascular (Figura 2).

FIGURA 2. Menarca precoce e fatores de risco cardiovascular



Fonte: Elaboração própria.

Menarca precoce e morbimortalidade cardiovascular

A alta morbimortalidade associada às DCV tem gerado grandes investimentos centrados na identificação de seus principais determinantes⁷³. Considerando a alta prevalência de DCV e seu consequente impacto social e econômico, é essencial investir na prevenção da doença e na promoção da saúde.

A menarca precoce tem sido associada ao risco aumentado de doença coronariana e a um maior

risco de outros eventos cardiovasculares, além de mortalidade por todas as causas⁷⁴. Nos últimos anos, diversos estudos têm demonstrado a associação entre a idade da menarca e fatores de risco para DCV^{74,75}. Um estudo realizado no Reino Unido entre 2006 e 2010, envolvendo mulheres de 40 a 69 anos, evidenciou que a menarca precoce é um fator de risco para DCV na vida adulta⁷⁶. Em uma metanálise abrangendo doze estudos de coorte, com um total de 2.341.769 participantes, Chen *et al.*⁷⁷ observaram que o aumento de um ano na idade da menarca reduziu o risco relativo de mortalidade por doença isquêmica do coração e AVE. Os autores também identificaram uma associação dose-resposta não linear entre a idade da menarca e mortalidade por todas as causas, com o menor risco observado em idades de menarca aos 15 anos.

Além disso, em outra metanálise envolvendo 17 estudos, Mishra *et al.*⁷⁸ observaram que uma vida reprodutiva mais curta pode estar associada a um maior risco de eventos cardiovasculares, com o risco relativo de AVE sendo aproximadamente 1,5 vezes maior entre mulheres que tiveram menarca precoce e, posteriormente, menopausa precoce. Esse mesmo estudo mostrou que a redução de um ano na idade da menarca aumentaria o risco de mortalidade por DCV em aproximadamente 8%.

Similarmente ao demonstrado por Mishra *et al.*⁷⁸, Mansoor *et al.*⁷⁹ observaram que o aumento de um ano na vida reprodutiva proporcionava uma redução de aproximadamente 3% no risco de desenvolvimento de DCV. Entre mulheres com mais de 60 anos, um período mais longo de vida reprodutiva foi associado a um menor risco de DCV e AVE. Os autores destacam que essa associação se deve principalmente à redução do risco de AVE e angina em mulheres que não tiveram menarca e menopausa em idade precoce.

O aumento exagerado do índice de massa corporal (IMC) na adolescência pode causar transformações hormonais, acelerando a maturação sexual e, consequentemente, antecipando a idade da menarca⁸⁰, que sabidamente está associada ao aumento dos fatores de risco para DCV, como elevação da pressão arterial, níveis de hemoglobina glicada, dislipidemia e DM^{28f}.

Vários fatores reprodutivos têm sido relacionados ao risco aumentado de DAC e AVE. Esses fatores também podem estar ligados ao risco de DAP e insuficiência cardíaca³⁰. Essas associações podem estar relacionadas, pelo menos em parte, ao nível de exposição ao estrogênio ao longo da vida³².

Menarca precoce e obesidade

O sobrepeso é um problema global que atualmente afeta mais de 1 bilhão de pessoas, incluindo adultos e crianças³³. Em 2016, cerca de 39% dos adultos no mundo apresentavam sobrepeso, sendo a incidência maior entre as mulheres. Do total de pessoas com excesso de peso, 11% eram obesas, sendo também a população feminina a mais afetada³⁴.

A obesidade é caracterizada pelo acúmulo excessivo ou anormal de gordura corporal, com efeitos adversos significativos na manutenção da saúde. É considerada uma das maiores epidemias do mundo ocidental e atualmente é reconhecida como um grave problema de saúde pública³⁵. Alguns pesquisadores sugerem que a obesidade é resultado de um balanço energético positivo³⁶. Esse desbalanço pode começar em qualquer fase da vida e ser influenciado por hábitos culturais ou familiares. Essa condição está associada a complicações socioeconômicas e a várias comorbidades relacionadas à saúde. Além disso, pode ser influenciada por múltiplos fatores, como genéticos, psicossociais, culturais, nutricionais, metabólicos e endócrinos³⁷⁻⁴⁰.

Há consenso de que maior peso corporal e ganho de peso excessivo na infância aumentam o risco de menarca precoce³¹. Um estudo envolvendo meninas de 9 a 16 anos demonstrou que aquelas com menarca antes dos 12 anos apresentaram valores de IMC significativamente maiores do que as meninas com menarca após os 13,7 anos. Ou seja, meninas que tiveram menarca precoce têm duas vezes mais chance de apresentarem obesidade na idade adulta³². Esses dados sugerem que a obesidade pode ser um dos preditores para a ocorrência de menarca precoce. Além disso, estudos mostraram que o aumento da gordura corporal pode precipitar o estirão de crescimento, acelerando ainda mais a ocorrência da menarca³³.

Ademais, a menarca precoce pode desencadear obesidade devido à manutenção contínua do acúmulo de gordura pela exposição prolongada ao estrogênio e aos esteróides adrenais responsáveis pelo controle metabólico³⁴. Prentice e Viner³⁵, em um estudo longitudinal envolvendo mulheres finlandesas, demonstraram que a menarca precoce estava associada a um IMC mais elevado após a adolescência. Esses dados sugerem que a obesidade na vida adulta poderia estar relacionada à ocorrência de menarca precoce.

Estudos mostram que os níveis de leptina estão aumentados em indivíduos com obesidade³⁶. Além disso, sabe-se que a leptina pode estimular a secreção de gonadotrofinas de forma pulsátil e, consequentemente, desencadear o início da puberdade³⁷. Esse hormônio, produzido principalmente pelo tecido adiposo branco, regula o apetite e o gasto energético no sistema nervoso central, mantendo a homeostase do peso corporal. Além disso, a leptina desempenha um papel importante na modulação do metabolismo de lipídios e carboidratos e na sensibilidade à insulina³⁸.

O tecido adiposo desempenha um papel fundamental na modulação do sistema imunológico. A obesidade, caracterizada pelo excesso de tecido adiposo branco, é considerada uma doença de caráter inflamatório crônico³⁹. Nesse contexto, a obesidade é acompanhada pela liberação de citocinas pró-inflamatórias (interleucina-6, fator de necrose tumoral e proteína C reativa) e uma resposta inflamatória sistêmica⁴⁰. A interleucina-6 foi identificada como um fator estimulante para a aromatase, uma enzima responsável pela produção de estrogênio no tecido adiposo por meio da conversão de andrógenos^{41,42}. A inflamação crônica também favorece a diminuição da proteína carreadora de hormônios sexuais (SHBG - *sex hormone-binding globulin*) no fígado; tais alterações poderiam precipitar o desenvolvimento puberal precoce, com ativação secundária do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal^{43,44}.

Foi levantada a hipótese de que os "desreguladores endócrinos", ou seja, substâncias que podem perturbar a função endócrina normal, podem modificar a idade da menarca. Estudos epidemiológicos demonstram que a exposição precoce a esses

desreguladores, como metais pesados e compostos organoclorados semelhantes ao estrogênio, tem sido associada ao aumento do risco de obesidade infantil e, consequentemente, de menarca precoce¹⁰³.

Portanto, a ligação entre menarca precoce e obesidade na idade adulta pode estar relacionada à sua associação comum com o excesso de gordura corporal. O rápido ganho de peso na infância pode ser o fator etiológico de crescimento precoce e é um preditor tanto para menarca precoce quanto para o aumento do risco de obesidade¹⁰⁴.

Menarca precoce e diabetes mellitus tipo 2

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é uma doença caracterizada por hiperglicemia persistente, causada por uma deficiência na produção ou falta de insulina e/ou sua incapacidade de exercer adequadamente seus efeitos metabólicos¹⁰⁵. No Brasil, o percentual de pessoas acometidas pelo DM2 aumentou 31% nos últimos dois anos. Em 2021, a taxa de morbidade hospitalar por DM2 foi de 12.054.827 casos, com 8.468 internações e uma taxa de mortalidade de 5,49%, com predominância nas faixas etárias de 20 a 80 anos¹⁰⁶. Até 2014, cerca de 422 milhões de pessoas eram acometidas por DM2 no mundo. O DM2 é a forma mais comum de diabetes, representando 90% a 95% de todos os pacientes diabéticos, e estima-se que serão 439 milhões de casos até 2030¹⁰⁷. Em 2019, o DM2 foi a causa direta de 1,5 milhão de mortes, e 48% desses óbitos ocorreram antes dos 70 anos. Outras 460.000 mortes por doenças renais foram causadas pelo diabetes, e o controle glicêmico inadequado é responsável por cerca de 20% das mortes cardiovasculares¹⁰⁸. Acredita-se que essa hiperglicemia esteja associada a complicações crônicas micro e macrovasculares, aumento da morbidade, redução da qualidade de vida e elevação da taxa de mortalidade¹⁰⁹.

Estudos observacionais mostraram que a menarca precoce pode estar associada a um maior risco de DM2 e intolerância à glicose; essa associação é mais fraca, mas ainda evidente após o ajuste para obesidade na vida adulta¹¹⁰. A obesidade na infância associada à menarca precoce também pode re-

presentar um fator de risco para o desenvolvimento de DM2 na fase adulta¹¹¹. Além disso, a menarca precoce está associada a um IMC mais alto na vida adulta, e o próprio IMC elevado é um importante fator de risco para DM2^{112,113}.

Um estudo realizado na Coreia do Sul avaliando 4.657 mulheres com idades entre 20 e 50 anos também demonstrou que a menarca precoce aumentou o risco de DM2¹¹⁴. Essas associações são reforçadas por um estudo de coorte que envolveu três grupos de meninas (menarca precoce, grupo de referência e menarca tardia), no qual foi observado que o grupo com menarca precoce apresentou um risco maior de DM2 (odds ratio [OR] = 1,21; IC 95% = 1,06-1,38; P = 0,004) quando comparado ao grupo de referência, enquanto o grupo com menarca tardia apresentou menor risco de DM2 (OR = 0,78; IC 95% = 0,66-0,92; P = 0,003)¹¹⁴.

Além disso, foi levantada a hipótese de que, na menarca precoce, devido à maior exposição a hormônios sexuais, com níveis mais altos de estradiol e menores concentrações de SHBG, poderia haver alteração na regulação glicêmica, aumentando o risco de DM²⁰⁴.

Menarca precoce e hipertensão arterial sistêmica

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é caracterizada por valores de pressão arterial (PA) sistólica iguais ou superiores a 140 mmHg e/ou PA diastólica iguais ou superiores a 90 mmHg, ou pelo uso de medicamentos anti-hipertensivos¹¹⁵. Estudos têm evidenciado que a HAS é um importante fator de risco para morbimortalidade cardiovascular e tem sido reconhecida como um problema de saúde pública em todo o mundo¹¹⁶. A HAS é nociva ao coração e aos vasos sanguíneos renais e cerebrais, podendo levar ao aumento da ocorrência de doença renal, insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana (DAC) e acidente vascular encefálico (AVE)^{117,118}.

Existem várias particularidades que podem estar relacionadas à incidência de HAS em mulheres, dentre elas a menarca precoce¹¹⁹. Esta está associada à exposição a níveis elevados de estrogênio, que

demonstrou estar relacionado à regulação da PA¹²⁰. A observação da variação da PA durante episódios de alteração dos níveis de estrogênio em mulheres levou à hipótese de que esses hormônios poderiam estar envolvidos na regulação da PA¹²¹.

Dados de estudos *in vivo* e *in vitro* forneceram evidências de que o estradiol (E2) – o estrogênio mais potente em humanos – é um vasodilatador¹²², o que potencialmente levaria à redução da PA. No entanto, o E2 também pode induzir resistência à insulina e, consequentemente, elevar a PA. Níveis elevados de E2 em estados fisiológicos, como puberdade, fase lútea do ciclo menstrual e final da gravidez, estão associados à resistência à insulina¹²³. A velocidade do desenvolvimento maturacional e a exposição precoce a altos níveis de E2 podem aumentar o risco de desenvolvimento de HAS¹²⁴. A idade precoce da menarca pode resultar em um período mais longo de exposição e níveis mais elevados de estrogênio. Ademais, níveis elevados de E2 podem inibir a produção de SHBG pelo fígado, e níveis baixos dessas globulinas estão associados a um aumento do risco de HAS¹²⁴.

É importante ressaltar que a relação entre menarca precoce e níveis de SHBG ainda é objeto de pesquisa e debate na comunidade científica. Além disso, os níveis de SHBG podem variar consideravelmente de pessoa para pessoa devido a fatores genéticos, hormonais e ambientais. Portanto, a relação entre a menarca precoce e os níveis de SHBG é complexa e envolve múltiplos fatores. O estrogênio também pode aumentar a PA por meio de atividades pró-inflamatórias¹²⁵. O metabolismo do estrogênio está alterado, por exemplo, em pacientes com doenças autoimunes, como o lúpus eritematoso sistêmico¹²⁶. Há evidências também de que a exposição precoce a níveis elevados de estradiol pode afetar o desenvolvimento e a maturação do sistema vascular, levando a alterações na estrutura e função dos vasos sanguíneos, o que pode contribuir para a HAS¹²⁷.

Um estudo envolvendo 15.807 mulheres residentes no Reino Unido, com idades entre 40 e 79 anos, indicou que mulheres que tiveram menarca precoce apresentaram maiores taxas de HAS e aumento da obesidade em comparação com mulheres que não

tiveram menarca precoce¹²⁸. Ademais, outro estudo com 6.242 mulheres na China, com idades entre 21 e 92 anos, mostrou que a menarca tardia acarretaria menor risco de HAS¹²⁹, e a análise de uma grande coorte de mulheres chinesas adultas jovens revelou que tanto a idade precoce quanto a tardia da menarca (≤ 12 ou ≥ 16 anos) estariam associadas ao surgimento de HAS, com o risco substancialmente aumentado entre mulheres com outros fatores importantes, como obesidade, estresse psicológico, tabagismo passivo e dieta desequilibrada¹³⁰.

Em uma meta-análise realizada com 17 estudos, Bubach *et al.*¹³¹ demonstraram a relação causal entre menarca precoce e HAS. Os autores argumentam que a relação entre menarca precoce e HAS poderia ser explicada pelo fato de a menarca precoce estar associada a um maior risco de obesidade e adiposidade na idade adulta. Concomitantemente, a obesidade está associada a níveis pressóricos mais elevados. Desse modo, tal associação pode ser mediada pela composição corporal na idade adulta. No entanto, nenhum dos estudos incluídos nesta meta-análise estimou o efeito indireto da composição corporal na associação entre menarca precoce e HAS.

Com o objetivo de elucidar a associação entre composição corporal, menarca precoce e níveis de pressão arterial, Bubach *et al.*¹³¹ conduziram um estudo em Pelotas/RS, avaliando 1.680 mulheres com idade média de 30,2 anos. Os resultados indicaram que 24,5% das participantes apresentaram menarca precoce, definida como ocorrendo antes dos 12 anos de idade. Os pesquisadores observaram que o índice de massa gorda (espessura em centímetros da camada de gordura visceral) explicou 65,8% da associação entre menarca precoce e PA diastólica. A associação da menarca precoce foi significativa somente com a PA diastólica. Os autores não forneceram uma explicação clara para a falta de associação entre a idade da menarca e a PA sistólica. No entanto, sugerem que a falta de associação pode ser devido ao fato de que a hipertensão sistólica é mais comum em idades mais avançadas, e que a idade média das mulheres no estudo era de apenas 30 anos.

Estudos envolvendo mulheres chinesas e iranianas sugerem a existência de uma associação significativa entre menarca precoce, anos de vida re-

produtiva e o aumento do risco cardiometabólico, indicando que mulheres que tiveram menarca precoce podem alcançar precocemente a menopausa e manifestar doenças como HAS e outras comorbidades cardiovasculares e metabólicas^{132,134}.

A fisiopatologia subjacente a essa associação ainda não está completamente elucidada. Estudos com outras populações poderiam corroborar a ideia de que há uma relação entre esses fatores e a obesidade na vida adulta. A idade precoce da menarca está associada ao aumento da obesidade na vida adulta, independentemente do IMC na infância. Especula-se, portanto, que a associação entre maturação biológica e fatores de risco para HAS (com base na idade da menarca) pode ser mediada ou moderada por parâmetros de obesidade^{133,136}.

Menarca precoce e dislipidemia

Os lipídios são substâncias essenciais à manutenção da vida, desempenhando funções como cofatores enzimáticos, agentes emulsificantes, reserva energética e papéis estruturais. A dislipidemia é um distúrbio nos níveis de lipídios e/ou lipoproteínas no sangue, sendo um dos principais fatores de risco para aterosclerose¹³⁷. Esse distúrbio está associado às principais doenças metabólicas causadoras de óbitos no Brasil. A taxa de mortes por síndromes metabólicas associadas à dislipidemia é, em média, de 4 milhões por ano, e o colesterol elevado figura entre os fatores de risco com maior contribuição para óbitos entre homens e mulheres¹³⁸. Na população acima de 18 anos, a prevalência de dislipidemia em 2013 foi de aproximadamente 12,5%, e, em 2016, nas capitais brasileiras, esse índice era de 24,8%. Na população com obesidade, a prevalência dessas condições pode variar entre 60% e 75%^{139,141}.

A associação entre a idade da menarca e as concentrações de lipoproteínas e lipídios ainda não está bem estabelecida. Estima-se que a idade da menarca teria um leve efeito inverso nas alterações dos níveis de triglicerídeos (TG) e não afetaria significativamente os níveis de lipoproteínas. Nas meninas do *Fels Longitudinal Study*, as concentrações de colesterol total (CT) e lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) aumentaram até os 12 anos e depois

diminuíram, enquanto as concentrações de TG se elevaram até os 14 anos e, em seguida, caíram. As concentrações de lipoproteína de alta densidade (HDL-c) permaneceram praticamente inalteradas dos 8 aos 18 anos, independentemente da idade da menarca¹⁴².

No *Princeton Maturation Study*, observou-se que o colesterol total caiu no meio da puberdade com uma redução no HDL-c, e um aumento tardio nos níveis de CT foi acompanhado pelo aumento dos níveis de LDL-c¹⁴³. Em uma análise transversal do *Bogalusa Heart Study*, as correlações entre a maturação sexual e as concentrações de lipídios e lipoproteínas foram muito baixas ou negativas para CT, TG e LDL-c, e positivas para HDL-c¹⁴⁴. Um estudo realizado na zona rural de Bangladesh com mulheres entre 15 e 75 anos demonstrou a associação entre a menarca precoce e níveis elevados de TG e LDL-c, além de níveis lipídicos alterados na vida adulta. Embora essa associação possa estar altamente relacionada à obesidade, essa relação precisa ser mais bem investigada¹⁴⁵.

Em um estudo realizado nos EUA com 2.583 mulheres, sendo 1.333 afro-americanas e 1.250 brancas, acompanhadas de 1985 a 2011 (25 anos), a menarca precoce foi associada à hipertrigliceridemia¹⁴⁶. Em outro estudo com mulheres entre 25 e 45 anos que tiveram menarca precoce, foram identificados fatores de risco cardiometabólicos, como níveis elevados de CT, HDL-c, LDL-c, TG, glicemia de jejum, insulina e a presença de HAS^{147,148}.

É possível avaliar a influência da idade da menarca nas mudanças dos fatores de risco para DCV ao longo do tempo. Dessa forma, o início da puberdade tem um grande impacto no metabolismo de lipídios e lipoproteínas. O rastreamento dos fatores de risco para DCV desde a infância até a idade adulta indica que a propensão à doença pode ser avaliada ainda na infância⁷⁴.

CONCLUSÃO

A menarca precoce tem sido associada a um aumento significativo na incidência de distúrbios cardiometabólicos na vida adulta, como DM2, dislipi-

demia, HAS e obesidade. Esses são fatores de risco importantes para DCV e estão intimamente ligados ao ganho excessivo de peso corporal durante a infância. Essa relação pode ser parcialmente atribuída às alterações hormonais e metabólicas que ocorrem durante o desenvolvimento puberal precoce. Portanto, compreender a interconexão entre menarca precoce e os fatores de risco é crucial para identificar grupos vulneráveis desde a infância e implementar estratégias preventivas precoces. Intervenções direcionadas à promoção de um estilo de vida saudável e ao monitoramento metódico da saúde metabólica em mulheres que experimentaram menarca precoce podem ter um papel importante no controle do risco cardiovascular ao longo da vida.

REFERÊNCIAS

- Mensah GA, Roth GA, Fuster V. The global burden of cardiovascular diseases and risk factors: 2020 and beyond. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(20):2529-32.
- Kim Y, Je Y. Early menarche and risk of metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Womens Health (Larchmt)*. 2019;28(1):77-86. doi: 10.1089/jwh.2018.6998.
- Jeong SM, Jeon KH, Jung W, et al. Association of reproductive factors with cardiovascular disease risk in pre-menopausal women: nationwide population-based cohort study. *Eur J Prev Cardiol*. 2023;30(3):264-73.
- Vassou C, Panagiotakos D. Beliefs, emotions, behaviors & cardiovascular disease risk. *Health Res J*. 2022;8(2):63-7.
- Mansur AP, Favarato D, Strunz CMC, et al. Sex differences in cardiovascular disease mortality in Brazil between 1996 and 2019. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(19):12827.
- Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, et al. Estatística cardiovascular - Brasil 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2022;118:115-373.
- Wu T, Mendola P, Buck GM. Ethnic differences in the presence of secondary sex characteristics and menarche among US girls: the third national health and nutrition examination survey, 1988-1994, 2002.
- Arora S, Stouffer GA, Kucharska-Newton AM, et al. Twenty-year trends and sex differences in young adults hospitalized with acute myocardial infarction: the ARIC community surveillance study. *Circulation*. 2019;139(8):1047-56. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037137.
- Izadnegahdar M, Singer J, Lee MK, et al. Do younger women fare worse? Sex differences in acute myocardial infarction hospitalization and early mortality rates over ten years. *J Womens Health (Larchmt)*. 2014;23(1):10-7.
- da Silva Peilense MC, de Amorim MS, Dantas ESO, et al. Avaliação da mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil: uma série temporal de 2015 a 2019. *Rev Ciênc Plural*. 2021;7(3):202-19.
- Stevens R, Pezzullo L, Verdian L, et al. The economic burden of heart conditions in Brazil. *Arq Bras Cardiol*. 2018;111:29-36.
- Carneiro ML, Barbosa MA, Porto CC, et al. Prevalência de fatores de risco para doenças cardiovasculares na região leste de Goiânia (GO). *Ciênc Saúde Colet*. 2010;15(Suppl 1):373-80. doi: 10.1590/S1413-81232010000700014.
- de Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, et al. Cardiovascular statistics - Brazil 2021. *Arq Bras Cardiol*. 2022;118(1):115. doi: 10.36660/abc.20211012.
- Siqueira A de SE, De Siqueira-Filho AG, Land MGP. Análise do impacto econômico das doenças cardiovasculares nos últimos cinco anos no Brasil. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(1):39-46. doi: 10.5935/abc.20170068.
- Tini G, Autore C, Musumeci B. The many faces of arterial hypertension in hypertrophic cardiomyopathy and its phenocopies: bystander, consequence, modifier. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2021;28(4):327-9.
- Jatoi NA, Elamin YA, Said AH, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors among patients with diabetes mellitus type 2 at King Fahad University Hospital, Saudi Arabia. *Cureus*. 2022;14(9).
- Iyen B, Weng S, Vinogradova Y, et al. Long-term body mass index changes in overweight and obese adults and the risk of heart failure, cardiovascular disease and mortality: a cohort study of over 260,000 adults in the UK. *BMC Public Health*. 2021;21(1):10606. doi: 10.1186/s12889-021-10606-1.
- Chaves JVCDS, Pinto KLS, de Sousa KM, et al. Cardiovascular risk factors, functionality, and quality of life in climacteric women. *Int J Cardiovasc Sci*. 2021;34(4):393-7. doi: 10.36660/ijcs.20200410.
- Tom K, De Silva N, Polack A, et al. Clinician management of childhood dyslipidemia in the community setting. *Paediatr Child Health*. 2022;27.
- Kim SJ, Kwon OD, Lee EI, et al. Impact of a family history of cardiovascular disease on prevalence, awareness, treatment, control of dyslipidemia, and healthy behaviors: findings from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One*. 2021;16(7).
- Carvalho CA, Fonseca PCA, Barbosa JB, et al. The association between cardiovascular risk factors and anthropometric obesity indicators in university students in São Luís, Maranhão, Brazil. *Ciênc Saúde Colet*. 2015;20(2):479-90. doi: 10.1590/1413-81232015202.02342014.
- Loureiro NSI, Amaral TL, Amaral CA, et al. Relação de indicadores antropométricos com fatores de risco para doença cardiovascular em adultos e idosos de Rio Branco, Acre. *Rev Saúde Pública*. 2020;54:24.
- Neumann AJCP, Martins IS, Marcopito LE, et al. Padrões alimentares associados a fatores de risco para doenças cardiovas-

- culares entre residentes de um município brasileiro. *Rev Panam Salud Publica*. 2007;22(5):329-39.
24. Barretto A, Del Carlo CH, Ramos Neto JA, et al. Mortality and predictors of death in women and men with congestive heart failure with preserved, mildly reduced, and reduced ejection fraction. *Eur Heart J*. 2022;43(Suppl 2). doi: 10.1093/eurheartj/ehac544.2253.
 25. Dronkers J, Meema LMG, Van Veldhuisen DJ, et al. Sex differences in associations of comorbidities with incident cardiovascular disease: focus on absolute risk. *Eur Heart J Open*. 2022;2(2). doi: 10.1093/ehjopen/oeac017.
 26. Lopez-Jaramillo P, Joseph P, Lopez-Lopez JE, et al. Risk factors, cardiovascular disease, and mortality in South America: a PURE substudy. *Eur Heart J*. 2022;43(30):2841-51.
 27. Hegde S, Shetty S. Study of lipid profile pattern in type 2 diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2022;26(Suppl 1).
 28. Rabiye A, Terzioğlu E. The most important health problem of the 21st century: investigation of obesity in women according to their life periods. *Türk Kadın Sağlığı Neonatol Deng*. 2022;4(4):183-90.
 29. Rehman Khalil SN, Kumar N. Gender difference in lipid profile in hypertensive patients: a hospital-based study. *Cardio Open*. 2022;7(1):195-99.
 30. Okoth K, Chundun IS, Marshall T, et al. Association between the reproductive health of young women and cardiovascular disease in later life: umbrella review. *BMJ*. 2020;371. doi: 10.1136/bmj.m3502.
 31. Otero UB. Associação entre posição socioeconômica precoce e tardia e idade da menopausa em funcionárias públicas do Rio de Janeiro [dissertação]. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2011.
 32. Andarini S, Sujarwoto S. Early menarche and premature natural menopause in Indonesia. *Ann Hum Biol*. 2018;45(5):419-27. doi: 10.1080/03014460.2018.1521461.
 33. Lee JJ, Cook-Wiens G, Johnson BD, et al. Age at menarche and risk of cardiovascular disease outcomes: findings from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(12).
 34. Milewicz A, Tsurouska U, Demias M. Menopausal obesity—myth or fact? *Climacteric*. 2001;4(4):273-83.
 35. Riza RI, Gama EF. O tempo de atividade física, a percepção da dimensão e imagem corporal é alterado após a menarca de meninas de alto nível socioeconômico? *ConScientiae Saúde*. 2018;17(4):485-92.
 36. Rotondo JM. Relação entre menarca, idade óssea e idade dentária. 2000.
 37. Parent AS, Teilmann G, Juul A, et al. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev*. 2003;24(5):668-93.
 38. Palmert MR, Boepple PA. Variation in the timing of puberty: clinical spectrum and genetic investigation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(6):2364-8.
 39. López-Rodríguez D, Franssen D, Heger S, et al. Endocrine-disrupting chemicals and their effects on puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021;35(5):301579.
 40. Passarelli A, Lettieri A, Demirci TN, et al. Gonadotropin-releasing hormone-secreting neuron development and function: an update. *Minerva Endocrinol*. 2022.
 41. Papadimitriou A. The evolution of the age at menarche from prehistorical to modern times. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2016;29(6):527-30.
 42. Harris MA, Prior JC, Koeboorn M. Age at menarche in the Canadian population: secular trends and relationship to adulthood BMI. *J Adolesc Health*. 2008;43(6):548-54. doi: 10.1016/j.jadohealth.2008.07.017.
 43. De Carvalho RG, Santos Farias E, Guerra-Junior G. A idade da menarca está diminuindo? Is the age of menarche decreasing? 2007.
 44. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med*. 2013;368(26):2467-75. doi: 10.1056/NEJMoa1302160.
 45. Dauber A, Cunha-Silva M, MacEdo DB, et al. Paternally inherited DLK1 deletion associated with familial central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(5):1557-67. doi: 10.1210/clinem.2016-3677.
 46. Perry JR, Day F, Elks CE, et al. Parent-of-origin-specific allelic associations among 106 genomic loci for age at menarche. *Nature*. 2014;514(7520):92-7.
 47. Liang Z, Ma H, Song Q, et al. Joint associations of actual age and genetically determined age at menarche with risk of mortality. *JAMA Netw Open*. 2021;4(6). doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.13297.
 48. Daniel WA, Harlan WR, Harland EA, et al. Secondary sex characteristics of girls 12 to 17 years of age: the U.S. health examination survey. *J Pediatr*. 1980;96(6):1074-8. doi: 10.1016/S0022-3476(80)80647-0.
 49. Ramnitz MS, Lodish MB. Racial disparities in pubertal development. *Semin Reprod Med*. 2013;31(5):333-9.
 50. Styne DM. Puberty, obesity and ethnicity. *Trends Endocrinol Metab*. 2004;15(10):472-8.
 51. Akter S, Jesmin S, Rahman MM, et al. Higher gravidity and parity are associated with increased prevalence of metabolic syndrome among rural Bangladeshi women. *PLoS One*. 2013;8(8). doi: 10.1371/journal.pone.0068319.
 52. Ibitoye M, Choi C, Tai H, et al. Early menarche: a systematic review of its effect on sexual and reproductive health in low- and middle-income countries. *PLoS One*. 2017;12(6). doi: 10.1371/journal.pone.0178884.
 53. Borges GA, Júnior RP. Idade da menarca em adolescentes de Londrina-PR. *Rev Bras Ativ Fis Saúde*. 2000;5(1):5-11.
 54. Arshad SH, Karmaus W, Zhang H, et al. Multigenerational cohorts in patients with asthma and allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(2):415-21. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.002.

55. Stein RA. Epigenetics and environmental exposures. *J Epidemiol Community Health*. 2012;66(1):8-13.
56. Gharipour M, Mani A, Baghbahadorani MA, et al. How are epigenetic modifications related to cardiovascular disease in older adults? *Int J Mol Sci*. 2021;22(18):9987. doi: 10.3390/ijms22189949.
57. Briskiewicz BL. Marcadores de desnutrição na infância, idade da menarca e síndrome metabólica em participantes do estudo de saúde do adulto (ELSA-BRASIL). 2015.
58. Vitalle MS, Tomioka CY, Juliano Y, et al. Índice de massa corporal, desenvolvimento pueril e sua relação com a menarca. *Rev Assoc Med Bras*. 2003;49(4):429-33.
59. Xavier NL, Ribeiro PL. Obesidade na população feminina de Xangri-Lá: perfil de risco. *Clin Biomed Res*. 2009;29(3):157-63.
60. Barros BS, Kaschnir MCC, Bloch KV, et al. ERICA: age at menarche and its association with nutritional status. *J Pediatr (Rio J)*. 2019;95(1):106-11. doi: 10.1016/j.jped.2017.12.004.
61. Frontini MG, Srinivasan SR, Berenson GS. Longitudinal changes in risk variables underlying metabolic syndrome X from childhood to young adulthood in female subjects with a history of early menarche: the Bogalusa heart study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(11):1398-404. doi: 10.1038/sj.jio.0802422.
62. Day FR, Elks CE, Murray A, et al. Puberty timing associated with diabetes, cardiovascular disease and also diverse health outcomes in men and women: the UK Biobank study. *Sci Rep*. 2015;5:11208. doi: 10.1038/srep11208.
63. Ajong AB, Tankala NN, Yakum MN, et al. Knowledge of peri-menarcheal changes and a comparative analysis of the age at menarche among young adolescent school girls in urban and rural Cameroon. *BMC Public Health*. 2020;20(1):1047. doi: 10.1186/s12889-020-09787-y.
64. Velez Edwards DR, Baird DD, Hartmann KE. Association of age at menarche with increasing number of fibroids in a cohort of women who underwent standardized ultrasound assessment. *Am J Epidemiol*. 2013;178(3):426-33. doi: 10.1093/aje/kws585.
65. Lozano-España S, Jansen EC, Hernandez-Avila JE, et al. Menarche characteristics in association with total and cause-specific mortality: a prospective cohort study of Mexican teachers. *Ann Epidemiol*. 2021;62:59-65.
66. Castilho SD, Damasceno Pinheiro C, Bento CA, et al. Tendência secular da idade da menarca avaliada em relação ao índice de massa corporal. 2012.
67. Kim H, Lim DH, Kim Y. Classification and prediction on the effects of nutritional intake on overweight/obesity, dyslipidemia, hypertension and type 2 diabetes mellitus using deep learning model: 4-7th Korea national health and nutrition examination survey. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(11):5597.
68. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, et al. Global burden of cardiovascular diseases and risk factors, 1990-2019: update from the GBD 2019 study. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(25):2982-3021.
69. Vorobelová L, Falbová D, Candrašková Čerhanová V. Contribution of environmental factors and female reproductive history to hypertension and obesity incidence in later life. *Am Hum Biol*. 2022;49(5-6):236-47.
70. Ruze R, Liu T, Zou X, et al. Obesity and type 2 diabetes mellitus connections in epidemiology, pathogenesis, and treatments. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;14:1161521. doi: 10.3389/fendo.2023.1161521.
71. Faulkner JL. Obesity-associated cardiovascular risk in women: hypertension and heart failure. *Clin Sci (Lond)*. 2021;135(12):1523-44. doi: 10.1042/CS20210384.
72. Vekic J, Stefanovic A, Zeljkovic A. Obesity and dyslipidemia: a review of current evidence. *Curr Obes Rep*. 2023;12(3):207-22. doi: 10.1007/s13679-023-00518-z.
73. Magalhães AME. Qae relação entre a razão ApoB/ApoA1, a síndrome metabólica e a história familiar de doença cardiovascular em adolescentes obesos? [dissertação de mestrado]. Lisboa: Universidade de Lisboa; 2014.
74. Remsberg KE, Demerath EW, Schubert CM, et al. Early menarche and the development of cardiovascular disease risk factors in adolescent girls: the Fels longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(5):2718-24.
75. Saffa G, Kubicka AM, Hromada M, et al. Is the timing of menarche correlated with mortality and fertility rates? *PLoS One*. 2019;14(4).
76. Peters SAE, Woodward M. Women's reproductive factors and incident cardiovascular disease in the UK Biobank. *Heart*. 2018;104(13):1069-75.
77. Chen X, Liu Y, Sun X, et al. Age at menarche and risk of all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Menopause*. 2019;26(6):670-6. doi: 10.1097/GME.0000000000001289.
78. Mishra SR, Chung H, Waller M, et al. Duration of estrogen exposure during reproductive years, age at menarche and age at menopause, and risk of cardiovascular disease events, all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *BBOG*. 2021;128(5):809-21.
79. Mansoor H, Elgendy IY, Segal R, et al. Duration of reproductive years and the risk of cardiovascular and cerebrovascular events in older women: insights from the National Health and Nutrition Examination Survey. *J Womens Health (Larchmt)*. 2017;26(10):1047-52.
80. Joshi SM, Katre PA, Kumaran K, et al. Tracking of cardiovascular risk factors from childhood to young adulthood—the Pune Children's Study. *Int J Cardiol*. 2014;175(1):176-8.
81. Mueller NT, Duncan BB, Barreto SM, et al. Earlier age at menarche is associated with higher diabetes risk and cardiometabolic disease risk factors in Brazilian adults: Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:1-8.
82. Yermachenko A, Dvornyk V. Nongenetic determinants of age at menarche: a systematic review. *Biomed Res Int*. 2014;2014:371583. doi: 10.1155/2014/371583.
83. World Health Organization. World Health Organization. 2020.

84. Şahin T, Borlu A. Prevalence of obesity in women of reproductive age group and related factors: a study from Southeastern Turkey. *Niger J Clin Pract.* 2022;25(6):801-8.
85. Mensorio MS, Junior ALC. Obesidade e estratégias de enfrentamento: o que destaca a literatura? *Psicol Saúde Doenças.* 2016;17(3):468-82.
86. Brondel L, Quilliot D, Mosillot T, et al. Taste of fat and obesity: different hypotheses and our point of view. *Nutrients.* 2022;14(3):555. doi: 10.3390/nu14030555.
87. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(5):288-98. doi: 10.1038/s41574-019-0176-8.
88. Williams R, Periasamy M. Genetic and environmental factors contributing to visceral adiposity in Asian populations. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2021;35(4):681-95. doi: 10.3803/ENM.2020.772.
89. Diaz-Thomas AM, Golden SH, Dabelea DM, et al. Endocrine health and health care disparities in the pediatric and sexual and gender minority populations: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(7):1533-84. doi: 10.1210/clinem/dgad124.
90. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al. Pediatric obesity—assessment, treatment, and prevention: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(3):700-57.
91. Joul F, Chang VW, Brar P, et al. Birth weight, early life weight gain and age at menarche: a systematic review of longitudinal studies. *Obes Rev.* 2017;18(11):1272-88.
92. Plompen MV, van der Schouw YT, Rutten FH, et al. Age at menarche and heart failure risk: the EPIC-NL study. *Maturitas.* 2020;131:34-9.
93. Frisch RE, Revelle R. The height and weight of girls and boys at the time of initiation of the adolescent growth spurt in height and weight and the relationship to. 1971.
94. Thankamony A, Ong KK, Ahmed ML, et al. Higher levels of IGF-I and adrenal androgens at age 8 years are associated with earlier age at menarche in girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5).
95. Prentice P, Viner RM. Pubertal timing and adult obesity and cardiometabolic risk in women and men: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond).* 2013;37(8):1036-43.
96. Izquierdo AG, Crujeiras AB, Casanueva FF, et al. Leptin, obesity, and leptin resistance: where are we 25 years later? *Nutrients.* 2019;11(11):2704.
97. Chan IL, Matarese G, Shetty GK, et al. Differential regulation of metabolic, neuroendocrine, and immune function by leptin in humans. 2006.
98. Nelson DL, Cox MM. *Princípios de Bioquímica de Lehninger.* Porto Alegre: Artmed Editora; 2022.
99. Radzik-Zajac J, Wytrychowski K, Wiśniewski A, et al. The role of the novel adipokines vaspin and omentin in chronic inflammatory diseases. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2023;28(1).
100. Lean ME. Pathophysiology of obesity. *Proc Nutr Soc.* 2000;39(3):331-6.
101. Ahmed ML, Ong KK, Dunger DB. Childhood obesity and the timing of puberty. *Trends Endocrinol Metab.* 2009;20(5):237-42. doi: 10.1016/j.tem.2009.02.004.
102. Blank SK, McCartney CR, Chhabra S, et al. Modulation of gonadotropin-releasing hormone pulse generator sensitivity to progesterone inhibition in hyperandrogenic adolescent girls: implications for regulation of pubertal maturation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2360-6. doi: 10.1210/jc.2008-2606.
103. La Merrill M, Birnbaum LS. Childhood obesity and environmental chemicals. *Mt Sinai J Med.* 2011;78(1):22-48.
104. Ong KK, Northstone K, Wells JC, et al. Earlier mother's age at menarche predicts rapid infancy growth and childhood obesity. *PLoS Med.* 2007;4(4).
105. Zaccardi F, Webb DR, Yates T, et al. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. *Postgrad Med J.* 2016;92(1084):63-9. doi: 10.1136/postgradmedj-2015-133281.
106. de Oliveira GMM, de Almeida MCC, Marques-Santos C, et al. Position statement on women's cardiovascular health – 2022. *Arq Bras Cardiol.* 2022;119(5):815-82. doi: 10.36660/abc.20220734.
107. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus: present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(4):228-36. doi: 10.1038/nrendo.2011.183.
108. Glovac D, Fan W, Wang ND. Epidemiology of diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep.* 2019;21(4):21. doi: 10.1007/s11886-019-1107-y.
109. Araújo Barbosa S, Elidivânia F, Camboim F. Diabetes mellitus: cuidados de enfermagem para controle e prevenção de complicações. 2016;16(3):210-6.
110. Cheng TS, Day FR, Lakshman R, et al. Association of puberty timing with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2020;17(1). doi: 10.1371/journal.pmed.1003017.
111. Zhang L, Li Y, Wang C, et al. Early menarche is associated with an increased risk of type 2 diabetes in rural Chinese women and is partially mediated by BMI: the Henan rural cohort study. *Menopause.* 2019;26(11):1265-71. doi: 10.1097/GME.0000000000001385.
112. Ellis CE, Ong KK, Scott RA, et al. Age at menarche and type 2 diabetes risk: the EPIC-InterAct study. *Diabetes Care.* 2013;36(11):3526-34. doi: 10.2337/dc13-0446.
113. Trikudanathan S, Pedley A, Massaro JM, et al. Association of female reproductive factors with body composition: the Framingham heart study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(1):236-44.
114. Lim IS, Lee HS, Kim EY, et al. Early menarche increases the risk of type 2 diabetes in young and middle-aged Korean women. *Diabet Med.* 2015;32(4):521-5.
115. Mendes GS, Moraes CF, Gomes L. Prevalência de hipertensão arterial sistêmica em idosos no Brasil entre 2006 e 2010. *Rev Bras Med Fam Comunidade.* 2014;9(32):273-8.

116. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008;371(9623):1513-8.
117. Ferreira PA, Bodevan EC, Oliveira LC. Características socio-demográficas associadas à prevalência de hipertensão arterial sistêmica. *Rev Univ Vale Rio Verde*. 2019;17(1). doi: 10.5892/revrv.v17i1.5003.
118. Nobre F, Coelho EB, Lopes PC, et al. Hipertensão arterial sistêmica primária. *Medicina (B Aires)*. 2013;46(4):256-72.
119. Bubach S, De Mola CL, Hardy R, et al. Early menarche and blood pressure in adulthood: systematic review and meta-analysis. *J Public Health (Oxf)*. 2018;40(3):476-84. doi: 10.1093/pubmed/idx118.
120. Wang G, Shao W, Chen X, et al. Age at menarche and its association with blood pressure in adult women of developing countries: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hum Biol*. 2023;50(1):126-35.
121. Webb Z, Nasser SA, El-Yazbi A, et al. Estrogen and bisphenol A in hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2020;22(3):22. doi: 10.1007/s11906-020-1022-z.
122. Caulin-Glasz T, Garcia-Cardena G, Sarrel P, et al. 17 β -estradiol regulation of human endothelial cell basal nitric oxide release independent of cytosolic Ca²⁺ mobilization. *Circ Res*. 1997;81(5):885-92.
123. Livingstone C, Collison M. Sex steroids and insulin resistance. *Clin Sci (Lond)*. 2002;102(2):151-66.
124. Daka B, Rosen T, Jansson A, et al. Low sex hormone-binding globulin is associated with hypertension: a cross-sectional study in a Swedish population. *BMC Endocr Disord*. 2013;13:30.
125. Brooks-Asplund EM, Tupper CE, Dunn JM, et al. Hormonal modulation of interleukin-6, tumor necrosis factor and associated receptor secretion in postmenopausal women. *Cytokine*. 2002;19(4):193-200. doi: 10.1006/cyto.2002.1963.
126. Lahita RG. Sex hormones and systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2000;26(4):951-68.
127. Wang L, Szklo M, Folsom AR, et al. Endogenous sex hormones, blood pressure change, and risk of hypertension in postmenopausal women: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2012;224(1):228-34. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2012.07.005.
128. Lakshman R, Forouhi NG, Sharp SJ, et al. Early age at menarche associated with cardiovascular disease and mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):4953-60.
129. Qiu C, Chen H, Wen J, et al. Associations between age at menarche and menopause with cardiovascular disease, diabetes, and osteoporosis in Chinese women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(4):1612-21.
130. Guo L, Peng C, Xu H, et al. Age at menarche and prevention of hypertension through lifestyle in young Chinese adult women: result from project ELEFANT. *BMC Womens Health*. 2018;18(1):67. doi: 10.1186/s12905-018-0677-y.
131. Bubach S, Horta BL, Gonçalves H, et al. Early age at menarche and metabolic cardiovascular risk factors: mediation by body composition in adulthood. *Sci Rep*. 2021;11(1):10587. doi: 10.1038/s41598-020-80496-7.
132. Farahmand M, Se M, Tehrani R, et al. Whether age of menarche is influenced by body mass index and lipoproteins profile? A retrospective study. 2012.
133. Feng Y, Hong X, Wilker E, et al. Effects of age at menarche, reproductive years, and menopause on metabolic risk factors for cardiovascular diseases. *Atherosclerosis*. 2008;196(2):590-7. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2007.06.016.
134. Liu G, Yang Y, Huang W, et al. Association of age at menarche with obesity and hypertension among southwestern Chinese women: a new finding. *Menopause*. 2018;25(5):546-53.
135. Shen L, Wang L, Hu Y, et al. Associations of the ages at menarche and menopause with blood pressure and hypertension among middle-aged and older Chinese women: a cross-sectional analysis of the baseline data of the China Health and Retirement Longitudinal Study. *Hypertens Res*. 2019;42(5):730-8.
136. Zhang L, Yang L, Wang C, et al. Mediator or moderator? The role of obesity in the association between age at menarche and blood pressure in middle-aged and elderly Chinese: a population-based cross-sectional study. *BMJ Open*. 2022;12(5). doi: 10.1136/bmjopen-2021-051486.
137. de Lima SD, Lopes DL, Lopes IL, et al. Dislipidemias: bases fisiopatológicas e perspectiva na sociedade contemporânea. *Mostra Cient Biomed*. 2018;3(1):32-8.
138. Marateb HR, Mohebian MR, Javanmard SH, et al. Prediction of dyslipidemia using gene mutations, family history of diseases and anthropometric indicators in children and adolescents: the CASPIAN-III study. *Comput Struct Biotechnol J*. 2018;16:121-30. doi: 10.1016/j.csbj.2018.02.009.
139. Faludi AA, Izar MC, Saraiva JK, et al. Atualização da diretriz brasileira de dislipidemias e prevenção da aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109:1-76.
140. de Oliveira LB, de Carvalho IB, Dourado CS, et al. Prevalência de dislipidemias e fatores de risco associados. *J Health Biol Sci*. 2017;5(4):320-5.
141. Valença SEO, Brito ADM, Silva DC, et al. Prevalência de dislipidemias e consumo alimentar: um estudo de base populacional. *Ciência Saúde Colet*. 2021;26:5765-76.
142. Siervogel RM, Baumgartner RN, Roche AF, et al. Maturity and its relationship to plasma lipid and lipoprotein levels in adolescents: the Fels longitudinal study. *Am J Hum Biol*. 1989;1(2):217-26.
143. Morrison JA, Laskerzewski PM, Raah JL, et al. Lipids, lipoproteins, and sexual maturation during adolescence: the Princeton maturation study. *Metabolism*. 1979;28(6):641-9.
144. Freedman DS, Srinivasan SR, Webber LS, et al. Black-white differences in serum lipoproteins during sexual maturation: the Bogalusa heart study. *Am J Public Health*. 1987;77(2):143-7.

145. Akter S, Jesmin S, Islam M, et al. Association of age at menarche with metabolic syndrome and its components in rural Bangladeshi women. *Nutr Metab (Lond)*. 2012;9:99. doi: 10.1186/1743-7075-9-99.

146. Dreyfus J, Jacobs DR, Mueller N, et al. Age at menarche and cardiometabolic risk in adulthood: the coronary artery risk development in young adults study. *J Pediatr*. 2015;167(2):344-52.

147. Bleil ME, Adler NE, Appelhans BM, et al. Childhood adversity and pubertal timing: understanding the origins of adulthood cardiovascular risk. *Biol Psychol*. 2013;93(1):213-9.

148. Stöckl D, Meisinger C, Peters A, et al. Age at menarche and its association with the metabolic syndrome and its components: results from the KORA F4 study. *PLoS One*. 2011;6(10).

DECLARAÇÕES

Contribuição dos autores

Concepção: LCAPM, ROA. Metodologia: LCAPM, ROA. Tratamento e análise de dados: . Redação: LCAPM. Revisão: AEA, CAMI, ROA. Aprovação da versão final: LCAPM, AEA, ROA. Supervisão: ROA.

Financiamento

O artigo contou com financiamento próprio.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Aprovação no comitê de ética

Não se aplica.

Disponibilidade de dados de pesquisa e outros materiais

Dados de pesquisa e outros materiais podem ser obtidos por meio de contato com os autores.

Editores responsáveis

Carolina Florin Anhoque, Ilina Fux.

Endereço para correspondência

Departamento de Ciências Fisiológicas, Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal do Amazonas, Av. Jaúary Marinho, Setor Sul, Coroado, Manaus/AM, Brasil, CEP: 69080-900.

APÊNDICE C - MANUSCRITO 2 PUBLICADO

Original Article

Association between early menarche and hypertension in pre and postmenopausal women: Baependi Heart Study

Liana Carla Albuquerque Peres Martinho^a, Divanei Zaniqueli^b, Ana Eliza Andreazzi^c, Camila Maciel de Oliveira^d, Alexandre Costa Pereira^d, and Rafael de Oliveira Alvim^{a,*}

Background: Early menarche has been associated with an increased risk of arterial hypertension. Whether the association between early menarche and hypertension is independent of menopausal status is unknown. This study aimed to investigate the association between early menarche and hypertension in pre and postmenopausal women.

Methods: This cross-sectional study analyzed data from 1406 women aged 18–100. Age at menarche, menopause status, hemodynamic, anthropometric, and biochemical data were collected by using standard protocols. Menarche <12 years was defined as early menarche. Systolic blood pressure ≥ 140 mmHg and/or diastolic ≥ 90 mmHg and/or intake of antihypertensive medication, were used as criteria for hypertension.

Results: In total, 21.3% of women had early menarche (<12 years), and the frequency of hypertension was 38.7%. Premenopausal women with early menarche had a 58% higher chance of developing hypertension, even after adjusting for age, obesity, and smoking (odds ratio (OR) 1.58; (95% confidence interval, CI 1.016–2.461)). In postmenopausal women, age, obesity, and diabetes mellitus were predictors of hypertension, while early menarche was not.

Conclusion: The odds of hypertension were higher with early menarche, but only in women of reproductive age. In postmenopausal women, the physiological changes inherent to aging and the presence of more comorbidities, such as diabetes, might overlap the influence of early menarche on hypertension.

Keywords: early menarche, hypertension, menopause

Abbreviations: BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; HbA1c, glycated hemoglobin; HDL-C, high-density lipoprotein cholesterol; IPAQ, International Physical Activity Questionnaire; LDL-C, low-density lipoprotein cholesterol; PWV, pulse wave velocity; SBP, systolic blood pressure

affects >1 billion people around the world, with an incidence of one in four men and one in five women, especially in developing countries where the population often faces greater socioeconomic vulnerability. In Brazil, self-reported hypertension reached 23.9% in the adult population, being higher among women (26.4%) and older adults (55.0%) [3].

The hypertension phenotype has been linked to several traditional predictors such as genetic background [4], poor eating habits [5], sedentary lifestyle [6], and smoking [7]. Although these predictors can affect both men and women indistinctly, other not so well known predictors might have a sex-specific impact on blood pressure trajectory over time. On this issue, it was recently shown that earlier pubertal development affected blood pressure levels more in girls than in boys in a Chinese cohort [8]. Moreover, earlier menarche may cause greater adiposity tracks to mid-adulthood. Beyond increased adiposity, each 1-year earlier menarche has shown to be associated with greater risk of metabolic syndrome [9]. This finding agrees with a prospective study conducted on Brazilian women, which showed that the effect of early menarche (menarche < 12 years) on the worse lipid profile and higher diastolic pressure was mediated by increased adiposity [10].

To our knowledge, the longitudinal study with a major follow-up time (46 years) evaluating phenotypes associated with early puberty was conducted by Hardy and co-authors [11]. That study showed that while in men blood pressure increased with decreasing age at puberty, in women, adult blood pressure was not associated with early puberty. It is

INTRODUCTION

Arterial hypertension remains the leading cause of morbidity and mortality worldwide [1]. According to the World Health Organization [2], hypertension

Journal of Hypertension 2024, 42:000–000

^aPostgraduate Program in Health Sciences, Federal University of Amazonas (UFAM), Manaus, AM; ^bClinic of Cardiovascular Investigation, Federal University of Espírito Santo (UFES), Vitória, ES; ^cDepartment of Biophysics and Physiology, Institute of Biological Sciences, Federal University of Juiz de Fora (UFJF), Juiz de Fora, MG; ^dLaboratory of Genetics and Molecular Cardiology, Heart Institute, University of São Paulo (InCor-IMUSP), São Paulo, SP and ^eDepartment of Physiological Sciences, Federal University of Amazonas (UFAM), Manaus, AM, Brazil

Correspondence to: Rafael de Oliveira Alvim, Department of Physiological Sciences, Federal University of Amazonas (UFAM), Av. Jaúny Martinho – Setor Sul – Contado, Manaus, AM 69077-000, Brazil. Tel: +55 923 305 4229; e-mail: r.alvim@hotmail.com

Received 4 April 2024 Revised 12 September 2024 Accepted 28 September 2024
J Hypertens 42:000–000 Copyright © 2024 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

DOI: 10.1087/hjh.0000000000003908

worth noting that the participants were 53 years old at follow-up. Therefore, possibly a large proportion of women were postmenopausal. Guo and colleagues in turn [12], reported the association between age at menarche and hypertension in women of reproductive age, with the greatest odds of hypertension in adult life (≈ 30 years old) being observed in those women who reported menarche < 12 years.

The Baependi Heart Study is a highly admixed cohort study carried out in a rural Brazilian town. As a family-based cohort, the study has begun to provide valuable information on a variety of conditions including the heritability of risk factors for cardiovascular outcomes [13]. Given the wide age span of this cohort, this is an opportunity to study the early menarche as a predictor of future hypertension both in women of reproductive age and in postmenopausal women. Thus, the hypothesis of this study was that the odds of hypertension is greater in women who had early menarche regardless of menopausal status, and dependent on the obesity status.

METHODS

Study design and population

The Baependi Heart Study is a longitudinal cohort designed primarily to investigate the genetic basis of cardiovascular diseases in a typically rural Brazilian population. Details on the cohort characterization and methods description were addressed in a previous publication [13]. Baependi is a small town (751 km², 18 366 inhabitants) located in Minas Gerais state, southeast Brazil [14]. Although located in a rural area, nearly 70% of the population of Baependi lives in the urban area. Agriculture and livestock farming are not the main economic activities, owing to the rugged soil. The main economic activities are religious tourism and trade of handicraft products.

For the present analysis, a cross-sectional study was carried out with data collected during the second visit (2010–2013), which resulted in 2608 participants aged 18–100 years old. For this study, 1054 men, and 148 women with missing information about age at menarche, blood pressure measurements, and antihypertensive drugs, were excluded. The study protocol conformed to international ethics standards based on the Declaration of Helsinki and was approved by the ethics committee of the *Hospital das Clínicas* (SDC: 3485/10/074), University of São Paulo, Brazil. Informed consent was obtained from all participants included in the study.

Survey questionnaire

A questionnaire was administered to obtain information related to demographic characteristics, medical history, and environmental exposures. Current smoking status was defined as whether the individual smoked cigarettes currently. The level of physical activity was classified by using the short version of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), validated for the Brazilian population [15]. Engagement in moderate physical activity ≥ 150 min/per week vigorous-intensity physical activity ≥ 75 min/per week or a combination of both, were the criteria to consider the participant as physically active [16].

Menarche and menopause

Information related to reproductive age was collected through a questionnaire intended only for women. Age at menarche was obtained through the following question: “How old were you when you had your first menstruation?”; and menopause information was obtained through the following question: “Do you still menstruate?”. According to previous definitions [10], early menarche was attributed to women who reported menarche before 12 years of age. Women were postmenopausal if responded they no longer menstruate.

Blood pressure measurements

Blood pressure was measured with an automated oscillometric device (OMRON, OMRON Eletrônica do Brasil Ltda., SP, Brazil) on the left arm after a 5-min rest in the seated position. Systolic (SBP) and diastolic blood pressures (DBP) were calculated by the average of three measures, within a minimal interval of 3 min. Hypertension was defined as a mean SBP ≥ 140 mmHg and/or DBP ≥ 90 mmHg and/or use of the antihypertensive drug [17].

Biochemical measurements

Blood collection was performed by venipuncture after 12 h of fasting. Levels of triglycerides, high-density lipoprotein cholesterol (HDL-c), fasting glucose, and glycated hemoglobin (HbA1c) were measured by standard techniques. Triglycerides were measured using the glycerol-phosphate peroxidase colorimetric method, homogeneous enzymatic colorimetric method without precipitation was used to measure HDL, hexokinase method was used to measure fasting glucose, high-performance liquid chromatography was used to determine HbA1c, and Friedewald formula to estimate low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c). Diabetes mellitus was diagnosed in the presence of fasting glucose ≥ 126 mg/dL, HbA1c $\geq 6.5\%$, or continuous use of antidiabetic drugs [18]. Hypercholesterolemia was defined as a total cholesterol level ≥ 190 mg/dL and/or use of lipid lowering drugs [19].

Anthropometric evaluations

Anthropometric measures were weight, height, and waist circumference. All these parameters were measured according to a standard protocol [13]. Weight was measured on a calibrated digital scale (Filizola), with a maximum load of 180 kg and precision of 100 g, with the individuals standing, barefoot and wearing light clothes. Height was determined using a Sanny standard stadiometer with a scale in centimeters and a precision of 1 mm. Waist circumference was measured at the mean point between the lowest rib margin and the iliac crest. Body mass index (BMI) was calculated as body weight (kg) divided by squared height (m²). Obesity was defined as a BMI ≥ 30 kg/m² [20].

Statistical analysis

The data are described as mean and standard deviation for the continuous variables and as count and percentage for the categorical variables. The normality of the main variables was tested with Kolmogorov-Smirnov.

The sample was divided into two groups of women: regular menarche (≥ 12 years) and early menarche (< 12 years).

The general characteristics were compared between these groups with independent Student's *t*-test. To compare the proportions Pearson's chi-square test was used.

A subgroup analysis was carried out considering the timing of menarche (≥ 12 years vs. < 12 years) and the menopause stage (premenopausal vs. postmenopausal). The linear association between the age of menarche as the independent variable and the main characteristics of the sample adjusted by age at the time of data collection, was tested with the General Linear Model.

A stepwise multivariate logistic regression (forward selection) was used to automatically generate the best-fit model from a set of potential independent predictors of hypertension. These potential predictors were age (continuous), early menarche (< 12 years), diabetes mellitus, obesity, smoking, physical activity, hypercholesterolemia, and hormone replacement therapy (postmenopausal group). Probability-of-*F*-to-enter ≤ 0.10 was set as a criterion to include and probability-of-*F*-to-remove ≥ 0.20 was set as a criterion to remove a variable into the multivariate model.

All statistical procedures were conducted with SPSS version 24.0 statistical package (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

RESULTS

The general characteristics of the sample are summarized in Table 1. As highlighted, early menarche was reported in about one-fifth of the sample. Also, more than one-third was hypertensive, two-thirds were hypercholesterolemic, and almost 15% were diabetic.

In the whole sample, women who reported early menarche were younger and presented a higher frequency of obesity compared to those whose menarche occurred later (Table 2).

Table 3 shows that in premenopausal and postmenopausal women, early menarche occurred in a similar age range (average 10 years). In both premenopausal and postmenopausal women, early menarche was associated with higher weight, BMI, and waist circumference. Moreover, the proportion of women with obesity was higher in those who reported early menarche. On the other hand, no difference was detected in SBP, DBP, and the proportion of hypertensive women between groups, regardless of whether they are premenopausal or postmenopausal.

The predictors that compose the best-fit model to explain hypertension in premenopausal and postmenopausal women are shown in Table 4. In premenopausal women, the presence of early menarche increased the odds of hypertension by 58% in the model adjusted for age, obesity, and smoking. However, in postmenopausal women, only age, obesity, and diabetes mellitus were predictors of hypertension, whereas early menarche did not enter the model.

DISCUSSION

The main finding of this study was that the presence of early menarche increased the odds of hypertension by 58% in premenopausal women. In postmenopausal women, early menarche was not a predictor of hypertension. Obesity,

TABLE 1. General characteristics of the sample

N	Total n (%) or mean $\pm$ SD
Age (years)	45.5 $\pm$ 16.0
Age at menarche (years)	12.8 $\pm$ 1.8
Early menarche (< 12 years)	299 (21.3)
BMI (kg/m ²)	26.6 $\pm$ 5.5
Obesity	347 (24.7)
WC (cm)	92.1 $\pm$ 12.7
SBP (mmHg)	122.2 $\pm$ 16.4
DBP (mmHg)	75.6 $\pm$ 9.9
Hypertension	545 (38.7)
TC (mg/dL)	200.6 $\pm$ 40.0
HDL-c (mg/dL)	50.1 $\pm$ 11.8
LDL-c (mg/dL)	123.8 $\pm$ 35.3
Hypercholesterolemia	830 (59.0)
Fasting glucose (mg/dL)	93.5 $\pm$ 24.2
HbA1c (%)	5.6 $\pm$ 0.9
Diabetes mellitus	204 (14.3)
Postmenopausal women	564 (40.1)
Smoking	147 (10.0)
Physically active	201 (14.3)

Values refer to all women included in the study. Data are presented as mean and SD (standard deviation) or absolute values and percentages. BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; HDL-c, glycated hemoglobin; N, sample number; SBP, systolic blood pressure; TC, total cholesterol; WC, waist circumference.

however, explained most of the odds of hypertension in both premenopausal and postmenopausal women.

In this study, the high proportion of women with high cholesterol and type 2 diabetes caught our attention. Data from the 2019 National Health Survey showed that the prevalence of high cholesterol was 17.6% in women aged 18 years or older [21], while the prevalence of type 2 diabetes was 8.4% [22]. This difference in epidemiological profile indicates that the population of this study is not representative of Brazilian women of the same age span. Therefore, the sample is appropriate for studies of association and disease mechanisms, but not for studies of prevalence of risk predictors in the Brazilian women.

In the present study, age at menarche was approximately 13 years, and 21.3% of the women reported menarche under 12. A close proportion was observed in the study conducted by Bubach *et al.* [10], in which early menarche (< 12 years) was reported by 24.5% of 1680 women evaluated. These similar results from two independent population-based studies indicate that menarche occurs earlier than expected in about one-fourth/one-fifth of Brazilian women. It is also interesting to note that early menarche was found in significantly younger women (Table 2), which is in line with the results from previous studies revealing an increasing trend towards earlier menarche in the last decades [23–25]. Although the underlying causes are still under debate, childhood obesity has been consistently highlighted as predictor of early onset puberty [26]. In agreement with this assumption, even observing large disparities in the mean age at menarche according to the ethnic or racial group, obesity explained 46% of the proportion of the temporal trends toward earlier menarche [23].

Like the present study, others have shown that earlier menarche is associated with greater adiposity in adulthood

TABLE 2. Comparison of the main characteristics of the sample stratified by early menarche

	Menarche ≥ 12 years	Menarche < 12 years	P-value
N	1107	399	-
Age (years)	46.1 (16.1)	42.9 (15.2)	0.002
Age of menarche (years)	13.4 (1.4)	10.5 (0.7)	<0.001
BMI (kg/m^2)	26.4 (5.5)	27.7 (5.3)	<0.001
Obesity, n (%)	253 (22.8)	94 (31%)	0.002
WC (cm)	91.7 (12.7)	93.8 (12.4)	0.012
SBP (mmHg)	122.5 (13.6)	121.4 (15.2)	0.316
DBP (mmHg)	75.6 (10.1)	75.5 (9.4)	0.972
Hypertension, n (%)	431 (38.9)	114 (38.1)	0.808
TC (mg/dl)	200.4 (40.7)	201.8 (37.5)	0.580
HDL-c (mg/dl)	49.9 (11.7)	50.7 (12.1)	0.274
LDL-c (mg/dl)	123.8 (36.1)	123.7 (31.8)	0.984
Hypercholesterolemia, n (%)	645 (58.3)	185 (61.9)	0.267
Fasting glucose (mg/dl)	93.6 (23.4)	93.0 (27.0)	0.690
HbA1c (%)	5.7 (0.9)	5.8 (0.9)	0.359
Diabetes mellitus, n (%)	161 (14.5)	43 (14.4)	0.948
Postmenopausal women, n (%)	457 (41.3)	107 (35.8)	0.085
Smoker, n (%)	118 (10.6)	31 (10.4)	0.888
Physically active, n (%)	153 (13.8)	48 (16.1)	0.325

Data are mean and standard deviation or absolute count and percentage.

BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; HbA1c, glycated hemoglobin; SBP, systolic blood pressure; TC, total cholesterol; WC, waist circumference.

Significant difference at $P < 0.05$.

TABLE 3. Comparison of the main characteristics of the groups categorized according to menopause stage and age of menarche

	Premenopausal women			Postmenopausal women		
	Menarche ≥ 12 years	Menarche < 12 years	P-value	Menarche ≥ 12 years	Menarche < 12 years	P-value
N	650	192	-	457	107	-
Age (years)	35.4 (9.9)	33.8 (9.9)	0.033	61.5 (9.5)	59.2 (9.1)	0.022
Age of menarche (years)	13.3 (1.3)	10.6 (0.7)	<0.001	13.7 (1.5)	10.5 (0.8)	<0.001
BMI (kg/m^2)	25.3 (5.5)	26.9 (5.0)	<0.001	27.8 (5.2)	29.2 (5.5)	0.010
WC (cm)	88.4 (12.6)	91.7 (11.8)	0.001	95.8 (11.6)	97.9 (12.5)	0.104
Obesity, n (%)	109 (16.6)	47 (24.5)	0.016	143 (31.3)	47 (43.9)	0.013
SBP (mmHg)	117 (14)	117 (12)	0.635	129 (17)	131 (17)	0.277
DBP (mmHg)	74 (10)	75 (10)	0.610	77 (10)	77 (9)	0.994
Hypertension, n (%)	118 (18.2)	45 (23.5)	0.089	305 (66.9)	69 (64.9)	0.690
TC (mg/dl)	190 (37)	196 (37)	0.061	214 (42)	214 (36)	0.938
HDL-c (mg/dl)	50 (12)	51 (12)	0.549	50 (12)	51 (12)	0.274
LDL-c (mg/dl)	116 (32)	119 (29)	0.270	135 (38)	133 (34)	0.685
Hypercholesterolemia, n (%)	319 (49.1)	103 (53.6)	0.266	325 (71.4)	82 (76.6)	0.278
Fasting glucose (mg/dl)	87 (12)	87 (17)	0.741	101 (31)	104 (34)	0.465
HbA1c (%)	5.4 (0.5)	5.4 (0.6)	0.529	6.1 (1.1)	6.0 (1.2)	0.794
Diabetes mellitus, n (%)	57 (8.8)	16 (8.3)	0.850	104 (22.8)	27 (25.2)	0.585
Smoker, n (%)	68 (10.6)	12 (6.3)	0.479	49 (10.7)	14 (13.1)	0.485
Physically active, n (%)	105 (16.2)	33 (17.2)	0.734	48 (10.5)	15 (14.0)	0.299

Data are mean and standard deviation, except for categorical variables that are absolute count and percentage. The mean values of all continuous variables below age at menarche were adjusted for age.

BMI, body mass index; DBP, diastolic blood pressure; HbA1c, glycated hemoglobin; SBP, systolic blood pressure; TC, total cholesterol; WC, waist circumference.

Significant difference at $P < 0.05$.

TABLE 4. Independent predictors of hypertension in premenopausal and postmenopausal women

	Premenopausal				Postmenopausal			
	Predictors	OR	95% CI	P-value	Predictors	OR	95% CI	P-value
Step 1	Age	1.115	1.092–1.139	<0.001	Age	1.088	1.052–1.124	<0.001
Step 2	Age	1.111	1.087–1.136	<0.001	Age	1.093	1.066–1.120	<0.001
	Obesity	3.397	2.242–5.146	<0.001	Obesity	2.362	1.551–3.598	<0.001
Step 3	Age	1.110	1.086–1.135	<0.001	Age	1.091	1.064–1.118	<0.001
	Obesity	3.346	2.207–5.072	<0.001	Obesity	2.282	1.495–3.481	<0.001
	Smoking	1.749	1.026–2.981	0.040	Diabetes mellitus	1.663	1.007–2.738	0.047
Step 4	Age	1.113	1.088–1.138	<0.001				
	Obesity	3.224	2.121–4.897	<0.001				
	Smoking	1.763	1.033–3.009	0.037				
	Menarche < 12 years	1.581	1.016–2.461	0.042				

Forward stepwise logistic regression; 95% CI, 95% confidence interval; OR, odds ratio; R^2 , Nagelkerke R squared of the model.

[27,28]. Early menarche in women is reported to lead to a higher incidence of obesity, attributed to prolonged exposure to estrogen and adrenal steroids, which promote continuous fat accumulation and affect insulin sensitivity contributing to obesity in adulthood [27]. However, it is important to scrutinize the appropriateness of establishing such an association without considering the adiposity status before puberty, as it has been shown that early menarche can be a consequence of persistent overweight in childhood. This is what indicates a population-based study conducted on Brazilian children and adolescents [29]. In a subpopulation comprised of 2274 girls aged 12–17 years, menarche occurred earlier in those who were overweight or obese. In line with this result, longitudinal studies have shown that the greater the weight gain to birth weight during infancy, the earlier the menarche [30,31]. From this point of view, persistent obesity in adult life would not be necessarily attributed to early menarche, but a consequence of persistent environmental/genetic obesogenic factors, so early menarche would be not a causal, but instead a mediating factor. Indeed, an earlier age at menarche has been linked to low birth weight, rapid weight gain during infancy, and childhood obesity, implying that developmental programming plays a role in regulating pubertal timing and subsequent adulthood outcomes such as obesity, type 2 diabetes and cardiovascular disease [32,33].

It is noteworthy that in the comparison of groups, with no adjustment for confounding variables (Table 3), although the difference in the proportion of hypertensive women was numerically greater in the early menarche group, the calculated probability of type I error was greater than the alpha set *ad hoc*. On the other hand, in the logistic regression, after adjusting for other independent variables, notably obesity, but also age, early menarche was a significant predictor of hypertension. The reason of this apparently contradiction probably lies in the fact that in the comparison analysis, the influence of early menarche on the proportion of hypertension was mitigated by the younger age of this group, whereas in logistic regression, age is already being considered in the model.

To the best of our knowledge, only a few studies addressed specifically the association between early menarche and adulthood hypertension, and conflicting results have been obtained. In line with our finding, Guo *et al.* observed higher odds of hypertension associated with the age at menarche of ≤ 12 years (odds ratio (OR) = 1.47, 95% confidence interval (CI): 1.28–1.70). However, late menarche (≥ 16 years) also represented higher odds of hypertension [12]. In the study by Zhou *et al.*, every 1-year increase in age at menarche, increased by 15% the odds of hypertension [32]. Another large population study from China showed that each 1-year delay in menarche was associated with a 6.2% increase in the prevalence of hypertension [34]. In contrast, Zhang *et al.* showed that the odds of hypertension decreased by 3.0% with each 1-year delay in age at menarche [35], whereas early menarche (≤ 14 years) was not associated with adult hypertension. Also, a significant mediating effect of BMI on the association between age at menarche and hypertension was observed. Similarly to the findings of Zhang *et al.* [35], other authors reported a 3.1% decrease in the odds of hypertension with each 1-year

increase in age at menarche, whereas early menarche had no association with hypertension [36]. Interestingly, the protective effect of late menarche was mediated by body mass index and waist circumference, with a moderation effect by menopause status. In practical terms, in premenopausal women, the effect of later menarche on the lower odds of hypertension depended upon the values of body mass index and waist circumference [36].

Although most indicate another direction, some interesting observations can be made between the present study and the previous one. The distributions of body mass and central adiposity are quite different comparing the Chinese and Brazilian populations. In this study, BMI was greater than 29 kg/m² and waist circumference was nearly 98 cm in the postmenopausal group. In the study by Zhang *et al.* BMI was approximately 25 kg/m² [35], and in the study by Zhou *et al.* [32] waist circumference was lower than 80 cm in a subgroup comprising two-thirds of postmenopausal women. Thus, in the Brazilian population of postmenopausal women, obesity can be such a dominant predictor of hypertension, to the point of overlapping a marginal role of age at menarche as a predictor of adulthood hypertension.

Based on a gap observed in the literature we intended to test whether early menarche would increase the odds of adult hypertension, and if so, would menopause change this relationship? A group of genes was recently discovered to be associated with early-onset hypertension and obesity in Taiwanese adolescents whose menarche was precocious [37]. Although this result needs to be reproduced in adult women, this evidence supports at least in part our hypothesis. As the supposed underlying mechanisms, the vascular protective effects of estradiol are known to delay the development of hypertension and to protect blood vessels from the detrimental effects of hypertension. Compared to men and postmenopausal women, premenopausal women are relatively protected against hypertension and its complications [38]. Nonetheless, women who present an early estrogen stimulation will develop higher adiposity, resulting in higher insulin resistance, increased vascular peripheral resistance, increased activity of the sympathetic nervous system and renin-angiotensin-aldosterone system, and endothelial dysfunction [39], which are known to contribute to the development and progression of hypertension [40]. Despite that, among women who have already entered menopause, the effects of early menarche may be mitigated because of aging, obesity and other cardiometabolic disorders that are more prevalent in this group [41,42]. It is well known that aging in both men and women is typically marked by elevated blood pressure levels [43]. One potential mechanism contributing to increased blood pressure in aging postmenopausal women is the activation of the renin-angiotensin system, as evidenced by increased plasma renin activity [44]. Moreover, obesity is a central feature of the metabolic syndrome, a cluster of conditions including insulin resistance, type 2 diabetes, dyslipidemia, and hyperleptinemia, all of which can influence blood pressure levels. Increased body weight, elevated plasma leptin levels, and aging itself have been linked to heightened sympathetic nervous system activation in postmenopausal women [45]. Therefore, it is plausible to suggest that these factors collectively promote a more significant impact

on hypertension in postmenopausal women compared to early menarche alone.

This study has some limitations. First, we did not explore other confounding factors related to female reproductive health such as early onset menopause, surgical induced menopause, multiparity and nulliparous status, and pre-eclampsia. Second, all participants live in a rural small city with located in Southeast Brazil. Therefore, these results cannot be extrapolated to the Brazilian population in general. Third, given the cross-sectional nature of the study, cause-and-effect relationship cannot be determined. Fourth, age at menarche was acquired through a questionnaire, therefore it may be subject to recall bias. However, as this is a significant event in a woman's life, prejudice will likely be minimized. On the other hand, the main strengths are that our study has an adequate sample size, which allowed high statistical power, and, additionally, anthropometric and blood pressure measurements were obtained by a single investigator.

In conclusion, our data indicate that the odds of hypertension were higher in women who reported early menarche, but only in those of reproductive age. The proportion of hypertension explained by early menarche was quite small, and obesity was the main predictor of hypertension, regardless of menopause status. These findings highlight the need for early approaches related to women's reproductive health from childhood, mainly the early control of adiposity, aiming to prevent the tracking of obesity-related cardiometabolic diseases.

ACKNOWLEDGEMENTS

The current research was supported by grants from São Paulo Research Foundation (FAPESP). This work was supported by Hospital Samaritano Society (grant no. 25000.180.664/2011-35), through Ministry of Health to Support Program Institutional Development of the Unified Health System (SUS-PROADI) and Higher Education Personnel Improvement Coordination (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior, CAPES).

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

REFERENCES

- Brouwers S, Sudano L, Kokubo Y, Salata EM. Arterial hypertension. *Lancet* 2021; 398:249–261.
- World Health Organization. World health statistics 2023: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: World Health Organization; 2023. Available at: <https://www.who.int/publications/item/9789240074325> [Accessed March 6, 2024].
- Malta DC, Bernal RT, Pires JES, Vasconcelos NMD, Gomes CS, Stopa SR, et al. Self-reported arterial hypertension, use of health services and guidelines for care in Brazilian population: National Health Survey, 2019. *Epidemiol Ser Saude* 2022; 31:e20210084.
- Cosana F, Nava S, Merini C, Boffi L, Varroci M, Merini P, et al. Does the 9p region affect arterial stiffness? Results from a cohort of hypertensive individuals. *Blood Press* 2013; 22:902–906.
- Mente A, O'Donnell M, Rangarajan S, McQueen M, Dagenais G, Wiergoz A, et al. Urinary sodium excretion, blood pressure, cardiovascular disease, and mortality: a community-level prospective epidemiological cohort study. *Lancet* 2018; 392:496–506.
- Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 558 population-based surveys with 1.9 million participants. *Lancet Glob Health* 2018; 6:e1077–e1086.
- Centers for Disease Control and Prevention. Heart Disease and Stroke; 2022. Available at: https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/health_effects/heart_disease/index.htm [Accessed March 6, 2024].
- Li Y, Dong Y, Zou Z, Gao D, Wang X, Yang Z, et al. Association between pubertal development and elevated blood pressure in children. *J Clin Hypertens* 2021; 23:1498–1505.
- Dreyfus J, Jacobs DR Jr, Mueller N, Schreiner PJ, Moran A, Camethon MB, et al. Age at menarche and cardiometabolic risk in adulthood: the coronary artery risk development in young adults study. *J Pediatr* 2015; 167:341–352.
- Rebouch S, Horta BL, Gonçalves H, Assunção MCF. Early age at menarche and metabolic cardiovascular risk factors: mediation by body composition in adulthood. *Sci Rep* 2021; 11:148.
- Hardy R, Kuh D, Whincup PH, Wadsworth ME. Age at puberty and adult blood pressure and body size in a British birth cohort study. *J Hypertens* 2006; 24:59–66.
- Gao L, Peng C, Xu H, Wilson A, Li PH, Wang H, et al. Age at menarche and prevention of hypertension through lifestyle in young Chinese adult women: result from project ELEFANT. *BMC Womens Health* 2016; 16:1–10.
- Egan KJ, Von Schantz M, Negrão AB, Santos HC, Horimoto AR, Duane NF, et al. Cohort profile: the Bupend Heart Study: a family-based, highly-admitted cohort study in a rural Brazilian town. *BMC Open* 2016; 6:e011598.
- Census data 2022. Population and households - first results. 2022. Available at: <https://cens2022.ibge.gov.br/paranama/> [Accessed March 6, 2024].
- Mataudo S, Araújo T, Marvão V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LG, et al. Questionário internacional de atividade física (IPAQ): Estado de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev Bras Ativ Fís Saude* 2001; 6:5–18.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Promoção da Saúde. Guia de Atividade Física para a População Brasileira [recurso eletrônico]. Brasília: Ministério da Saúde; 2021.
- Barroso WKS, Rodrigues CIS, Bortolotto LA, Mota-Gomes MA, Brandão AA, Felfosa ADM, et al. Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial – 2020. *Arq Bras Cardiol* 2021; 116:516–658.
- Dietrich M, Kone N, Khouta S. Comparison of measured LDL cholesterol with calculated LDL cholesterol using the Friedewald and Martin-Hopkins formulae in diabetic adults at Charlotte-Mecklenburg Academic Hospital/NIH Laboratory. *PLoS One* 2022; 17:e0277981.
- Faludi AA, Izar MCD, Saraiva JPK, Chacra APM, Bianco HT, Afonso A, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol* 2017; 109:1–76.
- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: World Health Organization; 2000. Available at: https://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TES_99/en/ [Accessed March 6, 2024].
- Nogueira de Sá ACMG, Gomes CS, Moreira AD, Velasquez-Mecklenz G, Malta DC. Prevalence and factors associated with self-reported diagnosis of high cholesterol in the Brazilian adult population: National Health Survey 2019. *Epidemiol Ser Saude* 2022; 29:e2021380.
- Reis BCPD, Duncan BB, Malta DC, Iser BPM, Schmidt ML. Evolution of diabetes in Brazil: prevalence data from the 2013 and 2019 Brazilian National Health Survey. *Cad Saude Publica* 2022; 6:e00149321.
- Wang Z, Asokan G, Ornelo JP, Baird DD, Jukic AMZ, Wilcox AJ, et al. Menarche and time to cycle regularity among individuals born between 1950 and 2005 in the US. *JAMA Netw Open* 2023; 7:e2412954.
- Krieger N, Kiang MV, Koshaleva A, Waterman PD, Chen JT, Beckfield J. Age at menarche: 50-year socioeconomic trends among US-born black and white women. *Am J Public Health* 2015; 105:388–397.
- Cho GJ, Park HT, Shin JH, Hur JY, Kim YT, Kim SH, et al. Age at menarche in a Korean population: secular trends and influencing factors. *Eur J Pediatr* 2010; 189:889–894.
- Ahmed ML, Ong KK, Dhanraj DB. Childhood obesity and the timing of puberty. *Trends Endocrinol Metab* 2009; 20:237–242.
- Premake P, Viner RM. Pubertal timing and adult obesity and cardiometabolic risk in women and men: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes* 2013; 37:1036–1043.
- Cho H, Han JW. Obesity-related factors in adult women with early menarche. *Healthcare (Basel)* 2023; 11:557.

29. Barros BS, Kucshair MCMC, Bloch KV, Silva TIND. EBICA: age at menarche and its association with nutritional status. *J Pediatr* 2019; 99:106–111.
30. Wang Y, Dierse GE, Rogan WJ. Birth weight, early weight gain and pubertal maturation: a longitudinal study. *Pediatr Obes* 2012; 7:101–109.
31. Bleil ME, Appelhans BM, Gregorich SE, Thomas AS, Hafl RA, Roismun GL *et al*. Patterns of early life weight gain and female onset of puberty. *J Endocr Soc* 2021; 5:twab165.
32. Zhou W, Wang T, Zhu L, Wen M, Hu L, Huang X, *et al*. Association between age at menarche and hypertension among females in southern China: a cross-sectional study. *Int J Hypertens* 2019; 2019:9173182.
33. Dunger DB, Ahmed ML, Ong KK. Early and late weight gain and the timing of puberty. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 254:140–145.
34. Chen L, Zhang L, Chen Z, Wang X, Zheng C, Kang Y, *et al*. Age at menarche and risk of hypertension in Chinese adult women: results from a large representative nationwide population. *J Clin Hypertens* 2021; 23:1615–1621.
35. Zhang L, Li Y, Zhou W, Wang C, Dong X, Mao Z, *et al*. Mediation effect of BMI on the relationship between age at menarche and hypertension: the Henan Rural Cohort Study. *J Hum Hypertens* 2020; 34:448–456.
36. Chen J, Yan M, Suolang D, Han M, Bama Y, Mi F, *et al*. Mediation effect of obesity on the association of age at menarche with blood pressure among women in southwest China. *J Am Heart Assoc* 2023; 12:e027544.
37. Fan HY, Chien KL, Huang YT, Hsu JB, Chen YY, Lai EY, *et al*. Hypertension as a novel link for shared heritability in age at menarche and cardiometabolic traits. *J Clin Endocrinol Metab* 2023; 108:dgad104.
38. Dubey RK, Qatir S, Imilhami B, Jackson EK. Sex hormones and hypertension. *Cardiovasc Res* 2002; 55:688–708.
39. Zhang L, Li Y, Wang C, Mao Z, Zhou W, Tian Z, *et al*. Early menarche is associated with an increased risk of type 2 diabetes in rural Chinese women and is partially mediated by BMI: The Henan Rural Cohort Study. *Menopause* 2019; 26:1205–1271.
40. Rivas Paz M, Torres Mendoza BM, Torres Castillo N. Age of the onset of menarche and its complications: a literature review. *Int J Gynecol Obstet* 2023; 162:244–255.
41. Marchi R, Dell'Agnolo CM, Lopes TCR, Gravena AAF, Demitto MO, Brischiliari SCR, *et al*. Prevalence of metabolic syndrome in pre and postmenopausal women. *Arch Endocrinol Metab* 2017; 61:160–166.
42. Oppermann K, Spritzer PM. Prevalence and risk factors associated with diabetes mellitus among middle-aged women in southern Brazil: a population-based study. *Menopause* 2020; 31:225–230.
43. Rakai AJ, Treibel TA, Davies JE, Hadjilovica N, Poole RA, Parker KH, *et al*. A meta-analysis of the mechanism of blood pressure change with aging. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54:2087.
44. Schunkert H, Danzer AH, Herse HW, Derckx FH, Korzinger S, Riegger GA. Effects of estrogen replacement therapy on the renin-angiotensin system in postmenopausal women. *Circulation* 1997; 95:39–45.
45. Hogarth AJ, Burns J, McIntosh AF, Mary DA. Sympathetic nerve hyperactivity of essential hypertension is lower in postmenopausal women than men. *J Hum Hypertens* 2008; 22:544–549.

Received 10 May 2024; revised 10 July 2024; accepted 10 July 2024; first published online 10 July 2024
 © 2024 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.