



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS (UFPEL)
PROGRAMA DE POS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA
MESTRADO EM EPIDEMIOLOGIA**

**ÁREA DE CONCENTRAÇÃO:
EPIDEMIOLOGIA DO CICLO VITAL**

**Padrões de crescimento na infância e ocorrência de
menarca antes dos 12 anos de idade. Estudo de coorte de
nascimento de Pelotas, 1982**



**Dissertação apresentada como requisito para a obtenção do grau de:
Mestre em Epidemiologia do Ciclo Vital**

Mestrando: Jeovany Martínez Mesa

Orientadora: Professora Cora Luiza Araújo

**Pelotas-RS-Brasil
2006**

*"Não sabendo que era impossível, foi lá e fez."
Jean Cocteau*

a mis padres, por su eterna paciencia con mi impaciencia
a mis abuelos, por mi impaciencia con su eterna paciencia
a mi esposa, para que su paciencia con mi paciencia, sea también eterna

APRESENTAÇÃO

A presente dissertação de Mestrado em Epidemiologia do Ciclo Vital foi desenvolvida como parte de um programa financiado pela *Wellcome Trust Foundation* para a formação de pesquisadores de países em desenvolvimento, junto ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia do Departamento de Medicina Social, da Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pelotas.

A dissertação de mestrado teve como orientadora a professora Cora Luiza Araújo e a assessoria do professor César Gomes Victora.

Este volume está dividido em cinco partes: **(1)** Projeto de Pesquisa; **(2)** Justificativa das alterações feitas a partir do projeto original; **(3)** Trabalho de campo e perguntas utilizadas; **(4)** Artigo a ser submetido ao “*International Journal of Epidemiology*”; **(5)** Anexos, onde constam outros resultados que vão ser publicados em um outro artigo após modificações e também um relatório para ser publicado no jornal Diário Popular.

Agradecimentos

Gostaria de agradecer de forma cronológica e breve as pessoas que contribuíram para que esse dia fosse realidade.

Chegar em outro país e enfrentar um estilo de vida totalmente diferente e sob a grande dúvida de “será que eu serei capaz?”, é sempre difícil. Agradeço então a **Margarette**, a **Fátima**, a **Marilda**, o **Clóvis** e a **Alicia** pelo jeito com que organizaram a logística da minha chegada neste maravilhoso país, assim como pelo apoio sincero durante todo este tempo.

Também a os meus parceiros “bem-vindos”, que foram sempre de uma ajuda crucial. Seguindo a cronologia os primeiros são a **Pilar** e o **Gabriel**, casal especial, que me ajudaram muito principalmente nos tempos de ter chegado defasado e com o bolso tão magro. Não olvidarei as seções de estudo e também não as palmadas nas costas.

Logo o **David**, com que compartilhei a “república” durante esses quase 2 anos. Posso afirmar com certeza que não poderia ter encontrado um parceiro melhor. Obrigado amigo, por tantas vezes me acordar para aulas e por saber sempre onde estavam todas as coisas.

A **Adriana** “mãe Wellcome” entra agora. Sempre com sua capacidade de mostrar que não existem limites de idade e que podem ser combinados perfeitamente os filhos, o Stata, o ônibus e o sorriso.

É a vez da **Marian**, que tem sido uma excelente amiga. Obrigado por sempre compartilhar comigo e com todos, os conhecimentos, convocações, artigos etc. Peço-te que continues sendo assim. As pessoas como tu, são as que verdadeiramente triunfam.

Ao internacional **Aydin**, quem, talvez, por sua experiência de vida, foi sempre um exemplo de serenidade, humildade e companheirismo. Dar importância para o que realmente tem. Muito obrigado amigo.

Quero agradecer também a todos os colegas brasileiros da turma. De cada um deles eu aprendi alguma coisa. Especialmente menciono a **Samanta** pela ajuda dada a todos nós nas primeiras batalhas para pegar o difícil ritmo do curso. Ao **João Luis** e ao **Fúlvio** por tanta e boa conversa, pelos momentos de reflexões, e pelas férias inesquecíveis. Um aparte também para a **Leila**, o **Samuel** e a **Camila**, por o seu apoio e a sua gentileza com

todos. Por não deixar que ficassemos para atrás e estender a sua mão para que “subíssemos no trem”.

Dos funcionários do Centro de Pesquisa sempre recebemos o melhor dos tratamentos. Sempre havendo um tempo para nos perguntar como estávamos nos sentindo, ou como estávamos passando no inverno, além da ajuda sempre pronta, para cada situação em que precisamos deles. Obrigado a todos.

Aos professores e monitores (para mim, professores todos) das diferentes disciplinas ao longo do mestrado todo. Aos que contribuíram tanto com conhecimentos como com o exemplo pessoal. Especial menção ao **César**, pela ideia de nos trazer e confiar-nos o trabalhar nas coortes. Além de sempre estar preocupado em relação a como estávamos indo a cada etapa e ter um sábio conselho para cada situação.

Gostaria de agradecer a **Iândora** pela ajuda nas discussões prévias à elaboração do projeto.

Quero encerrar agradecendo a **Cora** por me orientar todo este tempo. Na realidade o seu trabalho foi muito mais longe que uma fria orientação metodológica. Incluiu além de uma grande carga de “portunhol”, que às vezes não dava nem para ter uma ideia de o que eu estava tentando transmitir, a sempre preocupação com meu estado de ânimo. Admiro de ti a tua modéstia. A tua capacidade de reconhecer para ti mesma que chegaste num ponto em que precisas perguntar para alguém. “Sábio é aquele que pergunta.” (Schüller). Sempre ciente de que estamos todo o tempo aprendendo e que não temos a verdade presa na mão. Isso é uma grande virtude mesmo. Se eu voltasse a começar aqui amanhã, sem dúvidas pediria para que fosses, de novo, a minha orientadora. Muito obrigado.

Índice

Parte 1	1
PROJETO DE PESQUISA.....	1
1. Introdução.....	2
1.1. Revisão bibliográfica.....	2
1.2 Maturação sexual.....	3
1.3 Idade da menarca. Tendência secular.....	4
1.4 Puberdade e menarca precoce: pontos de corte.....	5
1.5 Determinantes da idade da menarca.....	5
1.5.1 Variáveis perinatais e desenvolvimento sexual (menarca).....	6
1.5.2. Amamentação e menarca.....	7
1.5.3. Padrões de crescimento e desenvolvimento reprodutivo.....	7
2. Marco teórico.....	9
3. Modelo teórico.....	12
4. Justificativa do estudo	12
5. Objetivos.....	13
5.1. Objetivo geral	13
5.2 Objetivos específicos.....	13
6. Hipóteses	14
7. Metodologia.....	14
7.1. Delineamento. Justificativa da escolha.....	14
7.2. População alvo.....	14
7.3. Critérios de inclusão	14
7.4. Metodologia da Coorte de Nascimento de 1982	15
7.5. Logística dos acompanhamentos de interesse (1982, 1984, 1986 e 2004-5).	15
7.6. Operacionalização da variável dependente (desfecho).....	17
7.7. Variáveis independentes categorizadas (exposições).....	18
7.8. Instrumentos	19
7.9. Controle de qualidade.....	20
7.10. Modelo da análise.....	21
7.11. Plano de análise	22
7.12. Cálculo do tamanho da amostra	22
7.13. Aspectos éticos	23
8. Cronograma	23
9. Anexo	23
9.1 Principais artigos	23
9.2 Questões úteis para o estudo.....	24
10. Bibliografia.....	27
Parte 2	32
JUSTIFICATIVA DAS ALTERAÇÕES	32
Modelo da análise.....	35
Plano de análise	35
Cálculo do tamanho da amostra	35
Parte 3	37
TRABALHO DE CAMPO E PERGUNTAS UTILIZADAS	37
Trabalho de campo	38

Perguntas e manual de instruções utilizadas para o artigo final	39
Data do nascimento	40
Parte 4	42
ARTIGO À SER SUBMETIDO AO “International Journal of Epidemiology”	42
Background.....	42
Introduction	43
Methods	44
Results	46
Discussion.....	49
Acknowledgement.....	51
Bibliography	52
Hierarchical model	54
Figure 2.....	55
Figure 3.....	56
Parte 5	65
ANEXO	65
Nota para imprensa.....	66
Hierarchical model	69
Table 1	70
Table 2	72
NORMAS PARA PUBLICAÇÃO.....	74

Parte 1

PROJETO DE PESQUISA

1. Introdução

A idade da menarca (primeiro sangramento menstrual) é um sinal do começo da fase reprodutiva da mulher, e é considerado por alguns um importante preditor da saúde na adolescência, na vida adulta e também da vida após a menopausa (1). Ocorre, após a menarca, uma grande maturação uterina (2), que permite o acontecimento da gravidez (3).

A menarca tem sido estudada em associação com numerosos fatores como raça, etnia e aspetos genéticos (1, 4, 5). A idade da menarca tem sido usada como preditor do Índice de Massa Corporal (IMC) na vida adulta (1), como fator de risco para algumas doenças, entre elas, o câncer de mama (6) e, em associação com o desenvolvimento de doenças psiquiátricas como a depressão na vida adulta (7), entre outros.

A adolescência, fase do ciclo vital comumente marcada pela ocorrência da menarca, é considerada um período de grandes desequilíbrios metabólicos e hormonais, que facilitam o desenvolvimento de doenças crônicas como a obesidade, especialmente nas meninas (8). No *National Longitudinal Study of Adolescent Health*, realizado nos Estados Unidos, mulheres com menarca precoce foram duas vezes mais propensas ao sobrepeso quando adultas (9). Em contraposição, segundo estudo da coorte de Bogulasa, a obesidade na vida adulta esteve mais relacionada com obesidade na infância que com a idade da menarca, (10)

1.1. Revisão bibliográfica

Foi realizada uma revisão bibliográfica nas bases Medline, Lilacs e também usando o pesquisador Google da Internet.

A primeira estratégia de pesquisa foi colocar o termo *menarche* livre de restrições em *PubMed*. Dessa forma, foram localizados um total de 5055 artigos. Posteriormente colocou-se *menarche* como termo *MeSH* encontrando-se 2884 publicações. Outros termos foram associados ao anterior na busca tais como *birth weight, growth and development, foetal programming, cohort, longitudinal study, nutrition, prenatal nutrition*.

Para cada uma das estratégias de busca revisaram-se os títulos e resumos disponíveis. Os artigos considerados relevantes, aproximadamente 80, foram resgatados em publicações *online* ou nas revistas originais. Em casos de impossibilidade de acesso, os autores foram contatados. Alguns enviaram cópias das suas publicações.

Outra fonte importante de artigos foi a revisão minuciosa das seções de bibliografia dos artigos estudados. Os critérios de inclusão para os artigos foram fundamentalmente que abordaram os determinantes da idade da menarca. Também estudos longitudinais que abordaram, de alguma maneira, dados de etapas precoces da vida em relação com a menarca e também aqueles que contribuíram de forma teórica à compreensão da Hipótese de Programação Fetal das Doenças Crônicas ou Hipóteses de Barker. Os artigos de revisão foram buscados prioritariamente. Na tabela 1, que se encontra no Anexo, aparecem alguns dos artigos utilizados. Os critérios para ser incluídos nela foram ter delineamento de coorte e estudar indireta ou diretamente associações entre variáveis perinatais e/ou variáveis da infância e a menarca.

A seguir é apresentada a revisão bibliográfica focalizando os principais tópicos relacionados, pela literatura científica atual, sobre a época da idade da menarca.

1.2 Maturação sexual

A maturação somática, em geral, e a sexual, em particular, são fenômenos importantes para se entender o desenvolvimento da obesidade nas meninas. A maturação é a progressiva aquisição de funções, entretanto, na morfologia adulta pode ser identificada como a aparição das características sexuais secundárias durante a adolescência (4).

O ciclo menstrual inclui a coordenação de muitos eventos no eixo hipotálamo – hipófise – ovário e é influenciado por mudanças fisiológicas, patológicas e psicológicas, que ocorrem no período de desenvolvimento sexual (3). Os andrógenos adrenais são transformados em estrógeno no tecido gorduroso e, por isso, as meninas com maior peso têm altos níveis desse hormônio no sangue (6) e tendem a apresentar menarca precoce quando comparadas com as demais (11). Isto é explicado pelo fato de que os estrógenos são também lipogênicos, por isso não surpreende que a gordura corporal esteja positivamente associada ao status de maturação na adolescência (4, 12).

A concentração sérica de leptina está relacionada com a massa de gordura corporal. Esta substância atua sobre o hipotálamo, controlando o consumo de calorias, diminuindo a termogênese, aumentando os níveis de insulina sérica e aumentando a secreção pulsátil de GnRH, regulando, dessa forma, o início da puberdade (3).

A associação entre maturação e gordura corporal leva à especulações de que o aumento secular na obesidade está associado ao incremento da frequência de puberdade

precoces (4), sendo também observada uma tendência secular na aparição da menarca precoce (9, 13-17).

Descreve-se na literatura que meninas atletas tendem a ter menarca mais tardiamente. As explicações circulam devido ao estresse do treinamento ou ao fato de que as meninas atletas são mais magras e altas do que aquelas não atletas (17, 18)

1.3 Idade da menarca. Tendência secular.

A média de idade da menarca é reportada desde o século XIX. Por exemplo, em 1840, na Noruega, a média de idade foi mais de 16 anos, mas em 1940 foi de 13,5, o que representa uma taxa de redução de 3 meses por década. Na França, também descreve-se o fenômeno da diminuição da idade atual quando comparada com os anos 1930 (14).

Outros trabalhos reportam que países da Europa como a Holanda, a Suécia e a Grã Bretanha apresentam redução da media de idade da menarca em comparação com períodos passados (19), assim como nos Estados Unidos (20).

No Brasil também se discute acerca da tendência secular. Duarte em 1993 reportou que a média no país é aproximadamente de 13 anos, menor quando comparada com os reportes de início do século XX que relatavam em média 14 anos (17).

No entanto, a tendência de diminuir tem se estabilizado segundo alguns autores em 13 anos como média mundial (16).

Em informe de 1995 do Comitê de Especialistas da Organização Mundial da Saúde (OMS), o Brasil aparece com uma média da menarca na cidade de São Paulo, no ano 1978, de 12,2 anos nas adolescentes com prosperidade socioeconômica, enquanto que entre aquelas mais pobres foi de 12,8 anos. Neste mesmo relatório, Cuba aparece com uma média na capital, Cidade de Havana, de 12,8 enquanto que nas zonas rurais é de 13,3 anos. A Nova Guiné reportou uma média de idade da menarca de 18 anos (21).

Na cidade de Pelotas, segundo estudo de 1991, a média de idade da menarca foi de 12,7 anos, sendo de 12,5 em adolescentes de melhor nível socioeconômico (22). Dados não publicados de um estudo transversal do Centro de Pesquisas Epidemiológicas no ano 2002, revelaram que a média de idade da menarca na cidade de Pelotas foi de 12,8 ($DP \pm 1,7$) anos em uma amostra de 1770 mulheres.

1.4 Puberdade e menarca precoce: pontos de corte.

Marshall e Tanner em 1969 definiram puberdade precoce como qualquer característica sexual secundária aparecida antes dos 8 anos ou a presença de menstruação antes dos 10 anos de idade. Esses limites são um tanto controversos atualmente. É sabido que, muitas vezes, aparecem características sexuais secundárias antes dos 8 anos e não raro a menarca acontece após os 10 anos de idade, contrariando a afirmação dos autores acima (3, 23).

Um grande número de autores propõe divisões diferentes. A mais aceita é aquela que considera a menarca precoce como a aparição do primeiro sangramento menstrual nas idades menores de 12 anos, menarca normal entre 12 e 14 anos e acima desta idade consideram como tardia (6, 7, 10, 18, 24-27). A partir destes pontos de corte, descrevem-se riscos e/ou associações.

1.5 Determinantes da idade da menarca.

Os diferentes resultados encontrados na literatura permitem entender que a idade da menarca está influenciada não somente por variáveis biológicas, mas também socioeconômicas, atuando em conjunto sobre as comportamentais tais como dieta, atividade física, entre outras (17).

Tanner em estudos clássicos descreveu a associação existente entre a desnutrição e o desenvolvimento tardio das características reprodutivas. Como consequência, isso se traduz em menarca tardia ou retardada. No mencionado informe de especialistas da OMS de 1995, é descrito que diferenças ou variações da média de idade em que acontece a menarca são o resultado de diferenças genéticas e ambientais. As diferenças entre grupos rurais e urbanos ou entre as meninas pobres e aquelas de situação abastada, obedecem a desigualdades nos fatores socioeconômicos vinculados à saúde como nutrição, higiene, atenção de saúde e outras (21).

Autores relatam que as meninas que moram em áreas urbanas, com melhores níveis socioeconômicos, que pertencem a famílias pequenas, que não praticam atividade física, que consomem poucas fibras na dieta, entre outras, tem maior risco de menarca precoce (17, 27, 28).

É conhecido que a população mundial e especialmente a população latino-americana passa por um período de transição epidemiológica na nutrição que permite o

desenvolvimento do sobrepeso e obesidade na pobreza (29). Os maiores níveis de gordura nas meninas são associados inversamente com a idade da menarca (30), ressaltando-se a importância de se estudar os fatores dietéticos e sua influência sobre a menarca. Estudo feito por Koo et al demonstra que meninas que consomem maior quantidade de fibras na dieta apresentam a menarca em idades mais tardias do que aquelas que consomem menor quantidade (27). Outro estudo refere que aquelas meninas que consomem maior quantidade de alimento de origem animal têm maior risco para menarca precoce do que aquelas que comem mais vegetais (31).

Outro aspecto estudado em relação a menarca é o fato de que as meninas que praticam esportes além do lazer, ou seja, como atletas de alto rendimento, apresentam a menarca tardia quando comparadas com aquelas que não o fazem. As explicações dividem-se em duas grandes vertentes: (a) aquela que atribui maior peso ao fato de estresse do treinamento; e (b) outra que indica que essas meninas têm percentual de gordura menor do que as não esportistas (17, 18, 32).

Há diferenças que aparecem, por exemplo, na população afro-americana nos Estados Unidos que apresentam a menarca mais precoce quando comparada com a população branca (21). Himes et al atribuem a este achado um peso maior às condições socioeconômicas do que à influência de diferenças raciais (4).

Também se reporta na literatura o fato de que as filhas de mães fumantes durante a gravidez apresentam maior risco de apresentar menarca precoce quando comparadas com as filhas de não fumantes (25).

1.5.1 Variáveis perinatais e desenvolvimento sexual (menarca)

A bibliografia epidemiológica sobre a relação entre variáveis perinatais e desenvolvimento sexual é pobre e esparsa. Existem alguns estudos que utilizaram variáveis perinatais para estudar a associação com a menarca (13, 28, 33, 34). Estudo feito com meninas polonesas de 14 anos mostrou que aquelas que nasceram com baixo peso tiveram maior risco de apresentar menarca antes dos 12 anos quando comparadas com aquelas de peso normal (33).

Estudo realizado na Coorte de nascimento de Cebu, nas Filipinas, não encontrou associação entre o peso ao nascer e a idade da menarca para a amostra como um todo. Todavia, quando testada associação entre o comprimento ao nascer e a menarca precoce no

estrato de meninas *long-light* (compridas e magras) esta foi positiva e estatisticamente significativa (28).

Outro estudo feito na Espanha mostra que aquelas meninas com puberdade precoce, que apresentaram baixo peso ao nascer têm a menarca mais precoce quando comparadas com aquelas com puberdade precoce e peso ao nascer normal (13) .

Reporta-se na literatura que filhas de mães que apresentaram pré-eclampsia têm a menarca meses antes quando comparadas com aquelas de mães normotensas ainda que essa associação tenha sido estatisticamente não significativa (34). Na coorte de 82 contam-se com dados que permitirão análises similares, no presente estudo.

1.5.2. Amamentação e menarca

Existe consenso na atualidade sobre os benefícios da amamentação nos primeiros anos de vida. Vários autores têm publicados resultados conclusivos sobre o efeito protetor da amamentação sobre a mortalidade infantil (35), o risco de internação por pneumonia nos períodos iniciais da vida (36) e outros. Em relação com a obesidade na infância tem autores que reportam proteção nas crianças amamentadas (37, 38). Estudo em preparação da coorte 1993 de Pelotas não encontrou associação.

Nas últimas décadas os neonatologistas e nutricionistas recomendam o aleitamento materno como o melhor leite para os recém nascidos (39), sendo considerado como a continuidade da alimentação do período intra-útero (38).

Li et al mostraram um efeito protetor da amamentação sobre a obesidade entre os 4 e 8 anos e entre os 9-18 (40), enquanto que Victora et al não comprovaram associação entre amamentação e IMC em estudo longitudinal realizado em homens de 18 anos (41).

Com relação a associação entre amamentação e idade da menarca somente foi localizado um estudo. Nele, os autores concluem que as meninas que foram alimentadas com fórmula mista (lactância materna não predominante) apresentaram maior risco para menarca precoce do que aquelas que não o foram (42).

1.5.3. Padrões de crescimento e desenvolvimento reprodutivo

Na puberdade ocorre um crescimento rápido (21) devido ao fato de o tronco crescer mais do que as extremidades (2). A menarca ocorre depois deste crescimento rápido, dois após anos em média (2, 16, 21). Isso tem sido discutido e rebatido por alguns autores que

delineiam que nem sempre isso ocorre, argumentando que não é possível determinar a idade de início da puberdade conhecendo a idade da menarca (20).

A menarca está marcada pelo desenvolvimento puberal prévio: meninas que têm puberdade precoce (antes dos 8-9 anos) também têm menarca precoce. Mas, se o crescimento pré-natal foi normal permanecem um tempo maior no período puberal e apresentam menarca normal. Se o desenvolvimento pré-natal é restritivo, então têm menarca precoce (13, 43).

Estudos longitudinais descrevem associações entre os padrões de crescimento na infância e eventos nas etapas posteriores da vida tais como o desenvolvimento de obesidade (44, 45).

Em relação aos períodos de crescimento na infância e na adolescência De Stavola et al, estudando fatores de risco para câncer de mama, descrevem que aquelas meninas que cresceram mais rápido entre os 4-7 e entre os 7-11 anos apresentaram maior risco de ter menarca antes dos 12 anos e têm menor estatura quando adultas (6).

Estudo realizado por Gigante et al na coorte de nascimento de Pelotas descreve que as meninas com menarca precoce tiveram pouca alteração em relação com o IMC entre os 15 e 19 anos. Neste estudo, o grupo com menarca precoce foi o que apresentou menor ganho de estatura. O grupo com menarca após os 14 anos apresentou um incremento maior tanto em estatura como em peso (24).

Estudo de revisão feito por Monteiro et al avaliou a relação entre padrões de crescimento e obesidade. Destacaram que os diversos autores utilizaram diferentes critérios para definir quais períodos da ontogenia são importantes para avaliar a velocidade de crescimento e também quais são os métodos estatísticos mais adequados(45).

Além disso, existe escassa literatura epidemiológica relacionada à influência das variáveis perinatais sobre a maturação sexual. É preciso também levar em conta que o comportamento das variáveis biológicas é modulado por variáveis sociais (46). Portanto, nenhum dos fatores citados anteriormente funciona como causa única ou suficiente para a ocorrência de menarca precoce (47).

2. Marco teórico

Desde tempos passados é admitida a influência de fatores externos associados ao estilo de vida, os quais atuando adversamente sobre o indivíduo geneticamente susceptível provocam a aparição das doenças crônicas (48).

Por outro lado, existem evidências na literatura científica de que as doenças crônicas têm origem intra-útero, sendo postulada então a hipótese de que restrições no período fetal podem favorecer a programação para desenvolver doenças nos períodos ontogênicos posteriores até a vida adulta (6, 10, 23, 49-56).

No que se refere ao impacto das condições da vida intra-útero sobre a saúde na vida adulta, estudos têm mostrado que condições desfavoráveis causariam uma programação anômala nas vias metabólicas (53, 54). Em seguida, fatores ambientais atuam sobre os condicionantes aparecidos nos primeiros estágios da vida (55). Esta teoria é conhecida como Hipótese de Barker ou “*fetal programming*” entre outras denominações (51).

A teoria começa a ter força a partir de um trabalho publicado por David Barker e sua equipe de pesquisa, em 1986 (57). Neste estudo os pesquisadores demonstram que as taxas de mortalidade por doenças coronarianas, em diferentes áreas da Inglaterra e País de Gales, coincidiam com aquelas de maior mortalidade neonatal nas primeiras décadas no século XX (57, 58).

Mas a teoria tem antecedentes. Outros cientistas e pensadores de séculos passados já destacavam os prejuízos das limitações na infância sobre a vida adulta. Por exemplo, Engels, filósofo materialista, em 1884, já chamava a atenção para a alta mortalidade entre os pobres, dadas às condições precárias de vida da classe operária na Inglaterra e alertava para as influências deletérias das privações sofridas na infância sobre a saúde na idade adulta (46).

Os primeiros estudos apoiando a Teoria de Barker são provenientes de Rose e Forsdahl (51). O primeiro descreve alta incidência de fetos mortos e elevada mortalidade infantil entre irmãos de pacientes com doenças coronarianas. O segundo encontrou que áreas da Noruega com maior incidência de doença coronariana foram as mesmas que apresentaram alta mortalidade infantil 50 anos antes (51), concordando com os resultados obtidos por Barker.

A má nutrição fetal foi associada posteriormente não somente a doenças cardíacas, mas também ao desenvolvimento de diabetes (59, 60), hiperlipidemia, obesidade (44, 61, 62), anômala programação do apetite (63) resistência insulínica (64-66), hipertensão (50), níveis de colesterol (67) entre outras.

As restrições nutricionais na vida fetal programam de forma anômala a massa de células beta no pâncreas e também condicionam uma resistência periférica à insulina, favorecendo o desenvolvimento de obesidade. Por tal motivo, encontra-se na literatura o termo “diabesity” para descrever a forte associação entre esses fenômenos, que têm em comum uma base inflamatória metabólica (64).

Outro efeito é a diminuição da massa muscular fetal que provoca o crescimento pós-natal rápido e o incremento do apetite, proporcionando o desenvolvimento de obesidade, assim como de resistência à insulina, ovários policísticos, diabetes na gestação e outras doenças crônicas na vida adulta (66).

Neste contexto, destacam-se também os modelos sociais que explicam a ocorrência das doenças crônicas e toda a influência das categorias analíticas socioeconômicas e biológicas (46, 68).

Para desenvolver a presente análise serão usados os postulados da Hipótese de Barker ou Programação Fetal.

No modelo hierárquico apresentado, os determinantes de cada nível exercem influência sobre o nível imediatamente inferior (Figura 1), permitindo entender os possíveis mediadores e fatores de confusão no processo (69, 70).

As condições socioeconômicas e demográficas influenciam o nível imediatamente inferior e também os demais níveis. A classe social a qual pertence o indivíduo (neste caso os pais da criança), a renda familiar, a escolaridade, as condições da habitação, o número de filhos prévios, o acesso a serviços de saúde, ser mãe solteira ou não, além de determinar as características comportamentais, podem também influenciar diretamente a ocorrência da menarca. Alguns estudos demonstram que as meninas de melhores condições socioeconômicas têm a menarca em idades mais jovens quando comparadas com aquelas de menor nível econômico (28, 71). O mesmo se verifica naquelas morando em área urbana, quando comparadas com as que moram na área rural (28). Variáveis biológicas genéticas

ou adquiridas, influenciam também positiva ou negativamente o processo (46, 68, 69, 72, 73).

As categorias comportamentais, as quais são influenciadas por aspectos sociodemográficos (culturais, étnicos, tais como a religião) podem influenciar as características da gravidez. Por exemplo, é comum pessoas de baixo nível educacional utilizarem-se de ritual religioso em vez de consultar um médico para resolver seus problemas de saúde. Em algumas comunidades mais “primitivas” em suas relações de produção, as pessoas escutam e confiam no guru ou o chamam para tratar os doentes. Além disso, algumas religiões não permitem procedimentos médicos, tais como transfusões de sangue, o que pode influenciar o processo saúde-doença. Às vezes, algumas carnes e alimentos são considerados sagrados e, por isso não são consumidos, interferindo na alimentação da mãe.

Outras categorias comportamentais como o consumo de medicamentos ou de substâncias tóxicas como álcool, café, alguns chás, fumo e atividade física, podem influenciar as condições em que transcorre a gestação, favorecendo restrições fetais que influenciam finalmente sobre a aparição da menarca precoce (25).

Assim, as características comportamentais podem determinar as condições perinatais como o tipo de parto, o peso ao nascer e a idade gestacional. Filhos de mães com menor nível educacional, com menores recursos econômicos, com menos consultas pré-natais, etc, tendem a apresentar mais baixo peso ao nascer e prematuridade. Estudos têm mostrado uma associação positiva entre estas variáveis e a idade da menarca (13, 28, 30) .

Não foi encontrado nenhum artigo avaliando características tais como a ameaça de aborto ou diabetes gestacional sobre a idade da menarca. Tendo em vista que esses fatores afetam as características do produto da gestação, produzindo baixo peso ao nascer (74, 75), no presente estudo testar-se-á a associação destas características com a idade da menarca.

A amamentação, o tempo de duração da mesma e o fato de ser exclusiva ou mista são determinados pelos níveis superiores, influenciando os padrões de crescimento na infância, assim como a proteção para o desenvolvimento de doenças como diarreia e pneumonia (35, 36).

Da mesma forma uma criança que nasceu com baixo peso, prematura ou vítima de outras condições adversas citadas previamente poderá apresentar deficiente desenvolvimento em idades posteriores (25, 45, 73, 76).

No nível mais proximal e determinado pelos níveis superiores encontra-se o padrão de crescimento na adolescência, época da vida onde ocorre a menarca a qual será fortemente influenciada em primeiro lugar expressão do estado nutricional daquele momento, sendo precoce em meninas com maior IMC (1, 6, 12, 23, 67, 77). Entretanto, a menarca também depende da história de como a menina transcorreu pelas etapas anteriores da vida.

3. Modelo teórico

Variáveis socioeconômicas e demográficas	Variáveis biológicas Genéticas / Adquiridas
Variáveis comportamentais	
Características da gestação Ambiente fetal	
Condições ao nascer	
Amamentação	
Padrões de crescimento na infância	
Padrões de crescimento na adolescência	
Menarca precoce	

Figura 1: Modelo teórico sobre os determinantes distais, intermediários e proximais, no desenvolvimento da menarca precoce.

4. Justificativa do estudo

Atualmente existe uma epidemia de obesidade, que se apresenta tanto em países desenvolvidos quanto naqueles em desenvolvimento, especialmente entre mulheres. Também aumenta o número de casos de câncer de mama. A idade da menarca é

considerada um fator associado com ambas as condições. Por isso, é importante realizar estudos para continuar caracterizando os fatores que podem influenciar a idade da menarca.

Até o presente momento, não foi possível localizar na revisão da literatura algum estudo que tenha relacionado o peso ao nascer, a idade gestacional, a amamentação, o fumo na gestação, o ganho de peso da mãe durante a gestação, os padrões de crescimento durante os quatro primeiros anos de vida, com a idade da menarca.

O banco de dados da Coorte 1982 de Pelotas oferece a oportunidade de estudar algumas informações relacionadas a esta lacuna do conhecimento.

5. Objetivos

5.1. Objetivo geral

Avaliar a associação entre variáveis perinatais, crescimento durante a infância e a menarca precoce.

5.2 Objetivos específicos

Avaliar a associação entre as variáveis abaixo e a menarca precoce:

- escolaridade;
- cor da pele;
- renda familiar;
- nível socioeconômico (ABIPEME)
- fumo durante a gestação;
- ganho de peso da mãe durante a gestação;
- IMC pré-gestacional;
- presença de risco obstétrico (ameaça de aborto, diabetes gestacional ou hipertensão)
- peso ao nascer;
- idade gestacional;
- amamentação predominante;
- crescimento durante os dois primeiros anos de vida e dos dois aos quatro anos;

6. Hipóteses

A ocorrência de menarca precoce está associada com:

1. Cor da pele não branca.
2. Baixo peso ao nascer.
3. Prematuridade.
4. Menor tempo de aleitamento materno predominante (AMP).
5. Fumo durante a gestação.
6. Ganho de peso <10 kg, durante a gestação.
7. Mãe com obesidade pré-gestacional.
8. Gestação de risco.
9. Crescimento acelerado durante os dois primeiros anos assim como entre os dois e quatro anos.

7. Metodologia

7.1. Delineamento. Justificativa da escolha.

O delineamento do presente estudo é do tipo de coorte. Esse tipo de estudo caracteriza-se pelo acompanhamento de indivíduos durante determinado tempo e permite avaliar a temporalidade da possível associação entre doença e os fatores de risco ou de proteção, além de diminuir possíveis vieses (de memória, causalidade reversa) (78). Esse delineamento permite avaliar a hipótese de que as doenças crônicas na vida adulta apresentam uma programação fetal usando os dados primários coletados ao longo do tempo. Assim, é importante não apenas conhecer as atuais características dos indivíduos, mas também as ocorrências na vida desde o nascimento até o momento atual.

7.2. População alvo

Mulheres nascidas em 1982, na cidade de Pelotas (coorte 1982).

7.3. Critérios de inclusão

Serão incluídas todas as mulheres nascidas no ano de 1982 da área urbana da cidade de Pelotas (Coorte de nascimento) e que possuem informações nos acompanhamentos analisados (1982, 1984, 1986 e 2004-5).

7.4. Metodologia da Coorte de Nascimento de 1982

Na cidade de Pelotas existem três coortes de nascimentos (1982, 1993 e 2004), sobre as quais se dispõe de dados ao longo do tempo. O presente estudo utilizará os dados da coorte 82, para avaliar a influência de alguns fatores perinatais e durante a infância sobre a idade da menarca.

Em 1982, Pelotas, situada na região sul do Brasil, tinha uma taxa de mortalidade infantil ao início do estudo de aproximadamente 40/1000 nascidos vivos. Sua população era de 250.000 habitantes na área urbana e as principais atividades na região foram as agrícolas (frutas e verduras) e a atividade pecuária (79, 80).

Na figura 2 apresenta-se um esquema dos acompanhamentos que foram realizados na Coorte 82 (79). Aqueles destacados em cor mais escura serão utilizados no presente estudo. Aparecem também referidas as perdas para cada acompanhamento. Nos próximos parágrafos serão explicados somente os acompanhamentos que serão utilizados neste estudo.

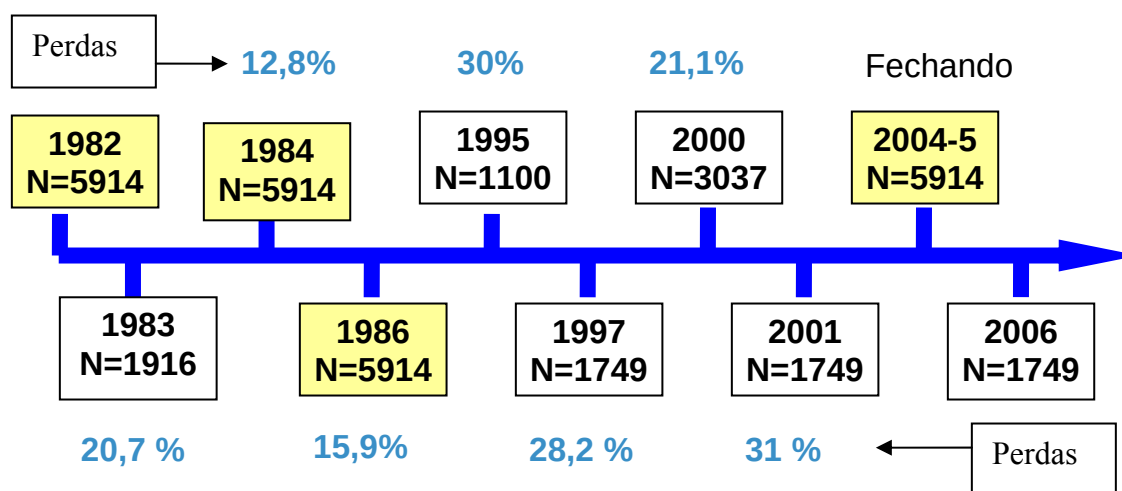


Figura 2. Esquema do acompanhamento da Coorte 1982

7.5. Logística dos acompanhamentos de interesse (1982, 1984, 1986 e 2004-5).

A coorte de nascimento da cidade de Pelotas 1982 incluiu todos os nascimentos hospitalares da zona urbana do município (99,2% do total de nascimentos na cidade), ocorridos entre primeiro de Janeiro e 31 de dezembro daquele ano. O estudo começou

como uma pesquisa de saúde perinatal, incluindo os 6.011 nascimentos nas três maternidades da cidade. Dentre esses, participaram da coorte 5.914 crianças nascidas vivas.

As crianças e suas mães foram pesadas e entrevistadas sobre aspectos socioeconômicos, demográficos e de saúde.

Em 1984 toda a coorte foi acompanhada ($n = 5.914$ e 12,8% de perdas). As crianças foram localizadas através de um censo domiciliar realizado em toda a cidade. As crianças tinham em média 19,4 meses de idade. O acompanhamento seguinte ocorreu em 1986 e as crianças foram localizadas através de visita aos 80.000 domicílios da cidade ($n = 5.914$ e 15,9% de perdas). Nesses acompanhamentos foram também coletados dados socioeconômicos, sobre alimentação e variáveis antropométricas. Durante o censo de todos os domicílios urbanos, realizado em 1984, tentou-se também identificar crianças nascidas em 1982 de parto domiciliar. Apenas 46 dessas crianças foram encontradas, o que garante a representatividade populacional da coorte hospitalar, por haver incluído cerca de 99,2% de todos os nascimentos do ano (79, 80).

Em 2004-2005 um novo acompanhamento foi realizado com o objetivo de entrevistar toda a coorte. Informações sobre a idade da menarca foram obtidas nos acompanhamentos durante a adolescência e também neste último. Para o presente estudo vai ser usada a informada no acompanhamento de 2004-5.

Para este localizou-se 77% da coorte original, identificando-se 282 óbitos. Em agosto de 2004 começou o trabalho de localização de todos os participantes da coorte de 82. A tentativa de localização concentrou-se principalmente em duas estratégias, sendo a primeira grande tarefa a realização do Censo da Cidade que localizou 2929 indivíduos. Em seguida, a busca através de endereços antigos, obtidos em outros acompanhamentos, foi realizada e permitiu localizar 1627 jovens. Outras estratégias de localização foram o censo feito no ano 2002 nas escolas de ensino fundamental da cidade para um outro estudo antropológico. Também as inscrições feitas para o vestibular das duas universidades da cidade e o site do Datasus.

Desta forma, foi possível obter informações sobre as cidades em que residiam algumas mães localizadas. De posse desta listagem, maiores informações sobre endereços e telefones de cada pessoa foram disponibilizados pelas secretarias municipais de saúde das cidades de Pelotas, Capão do Leão, Santa Vitória e Rio Grande. Como uma estratégia

alternativa de busca, o Orkut (Rede Mundial de Relacionamento) foi utilizado com intuito de encontrar os jovens ainda não entrevistados. A estratégia foi viabilizada devido à criação de uma comunidade (X-Files: Pelotas - 1982) pelos próprios jovens participantes da coorte.

Também foi aproveitado o estudo da coorte 2004 e a FENADOCE onde a coorte teve um cardais na área da Universidade Federal. Foram usados também, os dados do SINASC para tentar localizar participantes.

7.6. Operacionalização da variável dependente (desfecho)

Menarca: Primeiro sangramento menstrual.

A variável idade da menarca será categorizada da maneira que aparece em baixo para realizar a descrição geral da amostra.

Idade da menarca:

Precoce <12 anos

Normal 12 – 14 anos

Tardia > 14 anos

Para realizar a análise por regressão logística, a variável será dicotomizada em: menarca precoce (< de 12 anos) e menarca normal ($\geq$ de 12 anos).

7.7. Variáveis independentes categorizadas (exposições)

Na tabela 1 aparece assinalados os acompanhamentos que serão usados como fonte de obtenção das variáveis de interesse para o presente estudo.

Tabela 1. Variáveis a serem utilizadas e respectivos acompanhamentos.

Variáveis	Acompanhamentos			
	1982	1984	1986	2004-5
Ganho do peso na gestação	X			
Fumo na gestação	X			
Risco obstétrico	X			
IMC pré-gestacional	X			
Escolaridade da mãe	X			
Renda familiar	X			
Nível socioeconômico (ABIPEME)	X			
Cor da pele	X			
Peso ao nascer	X			
Amamentação		X	X	
Idade gestacional	X			
Incremento de peso entre zero e 2 anos e entre 2 e 4 anos de idade	X	X	X	
Incremento de estatura entre 2 e 4 anos de idade		X	X	
IMC e incremento de IMC entre 2 e 4 anos de idade		X	X	
Idade da menarca				X

Cor da pele:

Branca

Não branca

Fumo na gestação: Consumo de tabaco em qualquer forma, apresentação ou intensidade durante a gestação.

Sim/Não

Ganho do peso durante a gestação (em quilogramas) (36)

< 10 kg

$\geq 10 \text{ kg}$

IMC materno pré-gestacional: (Kg/m²)

Risco obstétrico: Definido pela presença ou não de diabetes gestacional, hipertensão arterial ou ameaça de aborto.

Peso ao nascer em gramas:

Baixo peso: <2500

Normo peso 2500 – 4000

Macrossômico >4000

Idade gestacional em semanas:

Pré-termo: <37

A termo: ≥ 37

Tempo de duração da amamentação predominante em meses:

Zero: Não amamentou.

< 1

1 até 4

≥ 5

Incremento de peso entre zero e 2 anos de idade (em quilogramas): Peso aos 2 anos – Peso
ao nascer

Incremento de peso 2-4 anos de idade (em quilogramas): Peso aos 4 anos – Peso aos 2 anos

Incremento de estatura entre 2-4 anos de idade (em centímetros)

Índice de Massa Corporal (kg/m²)

Aos dois anos de idade

Aos quatro anos de idade

Incremento de IMC entre 2-4 anos de idade

7.8. Instrumentos

Nos diferentes acompanhamentos, foram utilizados questionários para coletar as diferentes variáveis. Para as medidas antropométricas foram usados instrumentos certificados. As crianças eram pesadas com balança CMS tipo Salter, especialmente projetada para esse tipo de pesquisa domiciliar, e eram medidas deitadas com um infantômetro AHRTAG. A metodologia de pesagem e mensuração era padronizada e, antes

do início de cada fase do trabalho de campo, os entrevistadores foram treinados durante diversas sessões realizadas em creches.

Em anexo, apresentam-se relacionadas as diferentes perguntas feitas nos distintos acompanhamentos que foram úteis para o estudo.

7.9. Controle de qualidade

Cerca de 5% das entrevistas e mensurações eram repetidas por um supervisor para controle de qualidade. Para cada acompanhamento foi treinado pessoal para aplicar os questionários, incluindo também a repetição do 5% das entrevistas e das medições pelo supervisor do trabalho de campo, sessões de padronização e dupla entrada dos dados.

7.10. Modelo da análise

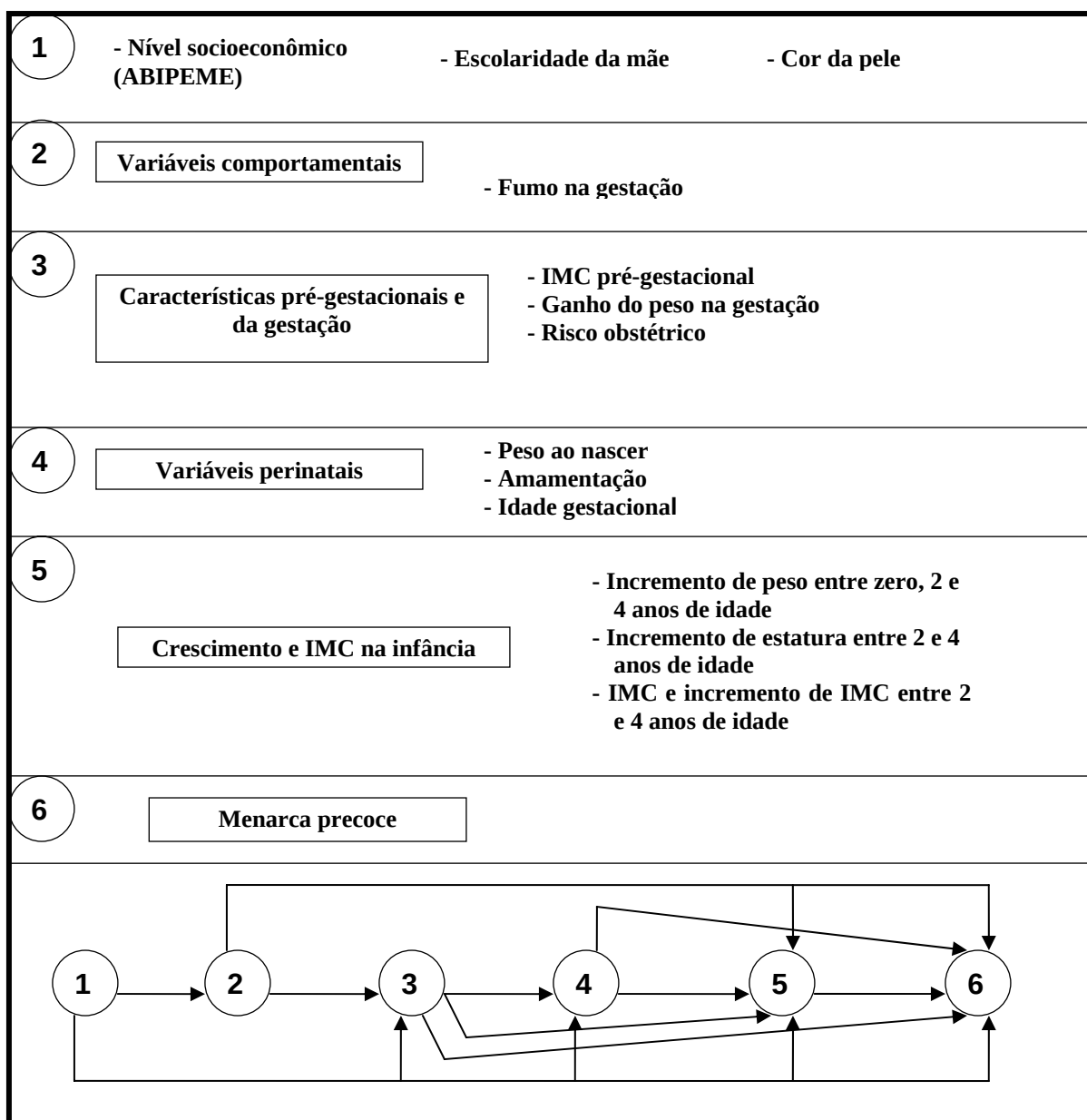


Figura 3. Modelo de análise.

Na Figura 3 apresentamos o modelo de análise para a presente pesquisa, tendo em conta os objetivos e as variáveis com as quais contamos da Coorte 1982. Este esquema mostra os determinantes distais, intermediários e proximais do problema em estudo, os quais permitirão realizar a posterior análise dos dados (47, 70).

É possível que variáveis mais distais influenciem as mais proximais diretamente, sem passar por toda a cadeia. Devido a isso, aparece no extremo inferior do esquema os números correspondentes a cada nível e as setas que indicam estas relações.

7.11. Plano de análise

Será feito uma análise bi-variada entre as diferentes exposições e o desfecho. Depois será rodado um modelo estatístico usando a regressão logística. As suposições do modelo serão avaliadas mediante gráficos. Também ter-se-á em conta, a possibilidade de colinearidade entre exposições.

7.12. Cálculo do tamanho da amostra

Tabela 2. Cálculo de tamanho da amostra para associação entre menarca precoce (P=16%) e alguns exposições.

Variáveis	P	N.E./E	P(%) nos N.E	1- β	α	Risco relativo	Tamanho da amostra	Amostra mais 30% de perdas
Baixo peso	15%	85/15	12	80	0,05	3	193	251
			14			2	527	685
			14			1,7	993	1291
Amamentação predominante	38%	62/38	9	80	0,05	3	166	216
			12			2	363	472
			14			1,3	561	729
Diabetes gestacional	15%	85/15	12	80	0,05	3	193	251
			14			2	527	685
			14			1,7	993	1291
Ameaça de aborto	16%	84/16	12	80	0,05	3	188	244
			14			2	500	650
			14			1,7	944	1227
Pré eclampsia	5,9%	94/6	14	80	0,05	3	350	455
			15			2	1067	1387
			15			1,7	2017	2622
Fumo na gestação	18%	82/18	12	80	0,05	3	172	224
			14			2	461	599
			14			1,7	861	1119
Obesidade na infância	15%	85/15	12	80	0,05	3	193	251
			14			2	527	685
			14			1,7	993	1291

P- Prevalência na população
NE/E- Não expostos/ expostos
1- β - Poder estatístico
 α - Nível de significância

Tendo em vista o cálculo de tamanho da amostra apresentado na Tabela 2, a única associação que poderia ficar exposta a não ter suficiente poder estatístico, será aquela entre pré eclampsia e menarca precoce para detectar um risco relativo de 1,7.

O resto das associações não vão ter esse problema. Isso é devido ao fato que da coorte original (5914) foi localizado o 77% (4553 participantes). Destes últimos podemos estimar que a metade aproximadamente são mulheres (2277).

7.13. Aspectos éticos

O estudo de Coorte de Nascimento de 1982 em Pelotas tem a aprovação do comitê de ética da UFPEL. Em todos os acompanhamentos foi coletado o consentimento informado.

8. Cronograma

	2005												2006											
	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	J	F	M	A	M	J	J	A	S	O	N	D	J	
Revisão bibliográfica	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆					
Elaboração do projeto		◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆															
Análise dos dados											◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆							
Redação do artigo																		◆	◆	◆	◆	◆		
Defesa da tese																							◆	

9. Anexo

9.1 Principais artigos

Na Tabela 3 apresentam-se um grupo de artigos que reúnem como características ser estudos de coorte e além disso fazer análise entre variáveis perinatais ou de crescimento durante a infância.

Tabela 3: Relação dos principais artigos de coorte revisados na literatura.

Autor principal	Amostra	Ponto de coorte para menarca precoce	Análise	Medida de efeito
Windham, G.C. (25)	N=994	<12 anos	F teste Chi quadrado	Odds Ratio
Adair, L.S. (28)	N=997	≤ 12 anos	Regressão múltipla Análise da variância Análise de sobrevivência Procedimento de Weibull	Hazard Ratio
Vatten, L.J.I. (34)	N=4096	----	Kaplan-Meier Survival Analise	Diferença de medias
De Stavola, B.L. (6)	N=2547	<12,5 anos	Regressão de Cox Regressão univariada e multivariada Imputação múltipla	Odds Ratio

9.2 Questões úteis para o estudo

a- Questionário 1982 (perinatal)

21-22. Anos de estudo completados com sucesso: anos

23. Renda familiar do casal – SM (salário mínimo):

☐ ≤ 1 SM (1)

☐ 3,1 – 6 SM (3)

☐ > 10 SM (5)

☐ 1,1 – 3 SM (2)

☐ 6,1 – 10 SM (4)

24. Raça: ☐ branca (1)

☐ negra (2)

☐ outra (3)

25. Fumo:

☐ não (1)

☐ ≥15 cig/d parte grav (4)

☐ 1-14 cig/d parte grav (2)

☐ ≥15 cig/d toda grav (5)

☐ 1-14 cig/d toda grav (3)

28-30. Peso pré-gestacional: , Kg

31-34. Peso no dia do parto: , Kg

54. Fatores de alto risco gestacional:

☐ não (1)

☐ aborto, natimorto ou pré-termo prévio (5)

☐ diabetes (2)

☐ ameaça de aborto (6)

☐ toxemia (3)

☐ outra (7)

☐ hipert. arterial (4)

55-56. Idade gestacional: semanas

59-62. Peso de nascimento: , g

b- Questionário 1984

27. Por quanto tempo a criança mamou no peito?

_____ meses e _____ dias (vá para a perg. 29)

() não mamou (97) (vá para a perg. 28)

() ainda mama (98) (vá para a perg. 30)

() ignorado (99)

31. Quando a criança começou a tomar leite de vaca?

_____ dias ou _____ meses

(nunca tomou regularmente = 97; ign. = 99)

32. Quando começou a tomar leite em pó?

_____ dias ou _____ meses

(nunca tomou regularmente = 97; ign. = 99)

66. Peso:

Observador nº 1: _____, _____ Kg

Observador nº 2: _____, _____ Kg

67. Altura:

Observador nº 1: _____, _____ cm

Observador nº 2: _____, _____ cm

c- Questionário 1986

14. Por quanto tempo **** mamou no seio?

_____ meses e _____ dias (97) nunca mamou (98)
ainda mama

Mamou: _____ meses

_____ dias

66. Esta criança foi amamentada até que idade?

_____ meses e _____ dias

(88) não se aplica (97) nunca mamou
(98) continua mamando

103. PESO:

Observador nº 1: _____, _____ Kg

Observador nº 2: _____, _____ Kg

104. ESTATURA:

Observador nº 1: _____, _____ cm

Amamentação:

Duração:

_____ meses (b16-b17)

_____ dias (b18-19)

Leite de vaca:

_____ dias (b32-b33)

_____ meses (b34-b35)

Leite em pó:

_____ dias (b36-b37)

_____ meses (b38-b39)

Peso:

Obs. nº 1: _____, _____ (d17-19)

Obs. nº 2: _____, _____ (d20-22)

Altura:

Obs. nº 1: _____, _____ (d23-26)

Obs. nº 2: _____, _____ (d27-30)

Amamentada

_____ meses e _____ dias

Peso:

Obs. Nº1 _____, _____ Kg

Obs. Nº2 _____, _____ Kg

Estatura:

Obs nº 1: _____, _____ cm

Observador nº 2: ____ ____, ____ cm

Obs nº 2: ____ ____, ____ cm

d- Questionário 2005

163. Com que idade tu menstruaste pela primeira vez?

____ __ *anos*

10. Bibliografia

1. Allsworth JE, Weitzen S, Boardman LA. Early age at menarche and allostatic load: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Ann Epidemiol* 2005;15(6):438-44.
2. Tanner JM. Growth and maturation during adolescence. *Nutr Rev* 1981;39(2):43-55.
3. Hickey M, Balen A. Menstrual disorders in adolescence: investigation and management. *Hum Reprod Update* 2003;9(5):493-504.
4. Himes JH, Obarzanek E, Baranowski T, Wilson DM, Rochon J, McClanahan BS. Early sexual maturation, body composition, and obesity in African-American girls. *Obes Res* 2004;12 Suppl:64S-72S.
5. Styne DM. Puberty, obesity and ethnicity. *Trends Endocrinol Metab* 2004;15(10):472-8.
6. De Stavola BL, dos Santos Silva I, McCormack V, Hardy RJ, Kuh DJ, Wadsworth ME. Childhood growth and breast cancer. *Am J Epidemiol* 2004;159(7):671-82.
7. Herva A, Jokelainen J, Pouta A, Veijola J, Timonen M, Karvonen JT, et al. Age at menarche and depression at the age of 31 years: findings from the Northern Finland 1966 Birth Cohort Study. *J Psychosom Res* 2004;57(4):359-62.
8. Spadano JL, Bandini LG, Must A, Dallal GE, Dietz WH. Does menarche mark a period of elevated resting metabolic rate? *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;286(3):E456-62.
9. Wang Y. Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American boys versus girls. *Pediatrics* 2002;110(5):903-10.
10. Freedman DS, Khan LK, Serdula MK, Dietz WH, Srinivasan SR, Berenson GS. The relation of menarcheal age to obesity in childhood and adulthood: the Bogalusa heart study. *BMC Pediatr* 2003;3:3.
11. Mandel D, Zimlichman E, Mimouni FB, Grotto I, Kreiss Y. Age at menarche and body mass index: a population study. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2004;17(11):1507-10.
12. De Souza MS, Tomioka CY, Juliano Y, Silverio OM. Índice de massa corporal, desenvolvimento puberal e sua relação com a menarca. *Rev Assoc Med Bras* 2003;49(4):429-33.
13. Ibanez L, Ferrer A, Marcos MV, Hierro FR, de Zegher F. Early puberty: rapid progression and reduced final height in girls with low birth weight. *Pediatrics* 2000;106(5):E72.
14. Clavel-Chapelon F. Evolution of age at menarche and at onset of regular cycling in a large cohort of French women. *Hum Reprod* 2002;17(1):228-32.
15. Chodick G, Huerta M, Balicer RD, Davidovitch N, Grotto I. Secular trends in age at menarche, smoking, and oral contraceptive use among Israeli girls. *Prev Chronic Dis* 2005;2(2):A12.
16. Cole TJ. The secular trend in human physical growth: a biological view. *Econ Hum Biol* 2003;1(2):161-8.
17. Duarte Mde F. [Physical maturation: a review with special reference to Brazilian children]. *Cad Saude Publica* 1993;9 Suppl 1:71-84.
18. Fujii K, Demura S. Relationship between change in BMI with age and delayed menarche in female athletes. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci* 2003;22(2):97-104.

19. de Muinich Keizer SM, Mul D. Trends in pubertal development in Europe. *Hum Reprod Update* 2001;7(3):287-91.
20. Coleman L, Coleman J. The measurement of puberty: a review. *J Adolesc* 2002;25(5):535-50.
21. Comité de expertos de la OMS. El estado físico: uso e interpretación de la antropometría. Ginebra: OMS; 1995.
22. Horta RL, Santos I. Idade da menarca em Pelotas: Estudo piloto. *R. AMRIGS, Porto Alegre* 1991;35(2):83-7.
23. Curcoy AIB, Trenchs V, Ibáñez L, Rodríguez F. Influencia del peso al nacer sobre el inicio y progresión de la pubertad y la talla final en la pubarquia precoz. *An Pediatr (Barc)* 2004;60(5):436-9.
24. Gigante DP, Rasmussen KM, Victora CG. Pregnancy increases BMI in adolescents of a population-based birth cohort. *J Nutr* 2005;135(1):74-80.
25. Windham GC, Bottomley C, Birner C, Fenster L. Age at menarche in relation to maternal use of tobacco, alcohol, coffee, and tea during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2004;159(9):862-71.
26. Kac G, Velasquez-Melendez G, Valente JG. [Menarche, early pregnancy, and obesity in selected Brazilian women from a health care center in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil]. *Cad Saude Publica* 2003;19 Suppl 1:S111-8.
27. Koo MM, Rohan TE, Jain M, McLaughlin JR, Corey PN. A cohort study of dietary fibre intake and menarche. *Public Health Nutr* 2002;5(2):353-60.
28. Adair LS. Size at birth predicts age at menarche. *Pediatrics* 2001;107(4):E59.
29. Organización Panamericana de la Salud. La obesidad en la pobreza. Un nuevo reto para la salud pública. Washington DC: OPS; 2000.
30. Laitinen J, Power C, Jarvelin MR. Family social class, maternal body mass index, childhood body mass index, and age at menarche as predictors of adult obesity. *Am J Clin Nutr* 2001;74(3):287-94.
31. Berkey CS, Gardner JD, Frazier AL, Colditz GA. Relation of childhood diet and body size to menarche and adolescent growth in girls. *Am J Epidemiol* 2000;152(5):446-52.
32. Georgopoulos N, Markou K, Theodoropoulou A, Paraskevopoulou P, Varaki L, Kazantzi Z, et al. Growth and pubertal development in elite female rhythmic gymnasts. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84(12):4525-30.
33. Koziel S, Jankowska EA. Effect of low versus normal birthweight on menarche in 14-year-old Polish girls. *J Paediatr Child Health* 2002;38(3):268-71.
34. Vatten LJ, Romundstad PR, Holmen TL, Hsieh CC, Trichopoulos D, Stuver SO. Intrauterine exposure to preeclampsia and adolescent blood pressure, body size, and age at menarche in female offspring. *Obstet Gynecol* 2003;101(3):529-33.
35. Victora CG, Smith PG, Vaughan JP, Nobre LC, Lombardi C, Teixeira AM, et al. Evidence for protection by breast-feeding against infant deaths from infectious diseases in Brazil. *Lancet* 1987;2(8554):319-22.
36. Cesar JA, Victora CG, Barros FC, Santos IS, Flores JA. Impact of breast feeding on admission for pneumonia during postneonatal period in Brazil: nested case-control study. *Bmj* 1999;318(7194):1316-20.
37. Clifford TJ. Breast feeding and obesity. *Bmj* 2003;327(7420):879-80.
38. Balaban G, Silva GA. [Protective effect of breastfeeding against childhood obesity]. *J Pediatr (Rio J)* 2004;80(1):7-16.
39. Harris RJ. Nutrition in the 21st century: what is going wrong. *Arch Dis Child* 2004;89(2):154-8.

40. Li L, Parsons TJ, Power C. Breast feeding and obesity in childhood: cross sectional study. *Bmj* 2003;327(7420):904-5.
41. Victora CG, Barros F, Lima RC, Horta BL, Wells J. Anthropometry and body composition of 18 year old men according to duration of breast feeding: birth cohort study from Brazil. *Bmj* 2003;327(7420):901.
42. Novotny R, Daida YG, Grove JS, Acharya S, Vogt TM. Formula feeding in infancy is associated with adolescent body fat and earlier menarche. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2003;49(8):1289-93.
43. Zukauskaitė S, Seibokaite A, Lasas L, Lasiene D, Urbonaite B, Kiesilyte J. Serum hormone levels and anthropometric characteristics in girls with hyperandrogenism. *Medicina (Kaunas)* 2005;41(4):305-12.
44. Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *Bmj* 2000;320(7240):967-71.
45. Monteiro PO, Victora CG. Rapid growth in infancy and childhood and obesity in later life--a systematic review. *Obes Rev* 2005;6(2):143-54.
46. Barata RB. Epidemiologia social. *Rev Bras Epidemiol* 2005;8(1):7-17.
47. Olsen J. What characterises a useful concept of causation in epidemiology? *J Epidemiol Community Health* 2003;57(2):86-8.
48. Harrap SB. Hypertension: genes versus environment. *Lancet* 1994;344(8916):169-71.
49. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Winter PD, Osmond C, Barker DJ. Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. *Bmj* 1999;318(7181):427-31.
50. Eriksson J, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker D. Fetal and childhood growth and hypertension in adult life. *Hypertension* 2000;36(5):790-4.
51. Moreno JM, Dalmau JS. Alteraciones en la nutrición fetal y efectos a largo plazo: ¿algo más que una hipótesis? *Acta Pediatr Esp* 2001;59: 573-81.
52. Soto N, Mericq V. Restricción del crecimiento fetal e insulinoresistencia. Nuevos hallazgos y revisión de la literatura. *Rev Méd Chile* 2005;133:97-104.
53. Fowden AL, Forhead AJ. Endocrine mechanisms of intrauterine programming. *Reproduction* 2004;127(5):515-26.
54. Ward AM, Syddall HE, Wood PJ, Chrousos GP, Phillips DI. Fetal programming of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis: low birth weight and central HPA regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(3):1227-33.
55. Barker DJ. The fetal and infant origins of disease. *Eur J Clin Invest* 1995;25(7):457-63.
56. Dempsey JC, Williams MA, Luthy DA, Emanuel I, Shy K. Weight at birth and subsequent risk of preeclampsia as an adult. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189(2):494-500.
57. Barker DJ, Osmond C. Infant mortality, childhood nutrition, and ischaemic heart disease in England and Wales. *Lancet* 1986;1(8489):1077-81.
58. Barker DJ, Osmond C. Death rates from stroke in England and Wales predicted from past maternal mortality. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295(6590):83-6.
59. Hypponen E, Power C, Smith GD. Prenatal growth, BMI, and risk of type 2 diabetes by early midlife. *Diabetes Care* 2003;26(9):2512-7.
60. Eriksson JG, Forsen TJ, Osmond C, Barker DJ. Pathways of infant and childhood growth that lead to type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26(11):3006-10.

61. Li H, Stein AD, Barnhart HX, Ramakrishnan U, Martorell R. Associations between prenatal and postnatal growth and adult body size and composition. *Am J Clin Nutr* 2003;77(6):1498-505.
62. McMillen IC, Adam CL, Muhlhausler BS. Early origins of obesity: programming the appetite regulatory system. *J Physiol* 2005;565(Pt 1):9-17.
63. Desai M, Gayle D, Babu J, Ross MG. Programmed obesity in intrauterine growth-restricted newborns: modulation by newborn nutrition. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005;288(1):R91-6.
64. Schmidt MI, Duncan BB. Diabetes: an inflammatory metabolic condition. *Clin Chem Lab Med* 2003;41(9):1120-30.
65. Yajnik CS. Early life origins of insulin resistance and type 2 diabetes in India and other Asian countries. *J Nutr* 2004;134(1):205-10.
66. Ong KK, Dunger DB. Birth weight, infant growth and insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2004;151 Suppl 3:U131-9.
67. Huxley R, Owen CG, Whincup PH, Cook DG, Colman S, Collins R. Birth weight and subsequent cholesterol levels: exploration of the "fetal origins" hypothesis. *Jama* 2004;292(22):2755-64.
68. Almeida-Filho N. Modelos de determinação social das doenças crônicas não-transmissíveis. *Ciência & Saúde Coletiva* 2004;9(4):865-84.
69. Kraemer HC, Stice E, Kazdin A, Offord D, Kupfer D. How do risk factors work together? Mediators, moderators, and independent, overlapping, and proxy risk factors. *Am J Psychiatry* 2001;158(6):848-56.
70. Victora CG, Huttly SR, Fuchs SC, Olinto MT. The role of conceptual frameworks in epidemiological analysis: a hierarchical approach. *Int J Epidemiol* 1997;26(1):224-7.
71. Eveleth PB, Tanner JM. *Worldwide variation in human growth*: Cambridge University; 1976.
72. Gillman MW, Rifas-Shiman S, Berkey CS, Field AE, Colditz GA. Maternal gestational diabetes, birth weight, and adolescent obesity. *Pediatrics* 2003;111(3):e221-6.
73. Gluckman PD, Cutfield W, Hofman P, Hanson MA. The fetal, neonatal, and infant environments-the long-term consequences for disease risk. *Early Hum Dev* 2005;81(1):51-9.
74. Weiss JL, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, et al. Threatened abortion: A risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol* 2004;190(3):745-50.
75. Buchanan TA, Xiang AH. Gestational diabetes mellitus. *J Clin Invest* 2005;115(3):485-91.
76. Monteiro PO, Victora CG, Barros FC, Monteiro LM. Birth size, early childhood growth, and adolescent obesity in a Brazilian birth cohort. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27(10):1274-82.
77. Anderson SE, Dallal GE, Must A. Relative weight and race influence average age at menarche: results from two nationally representative surveys of US girls studied 25 years apart. *Pediatrics* 2003;111(4 Pt 1):844-50.
78. Grimes DA, Schulz KF. Cohort studies: marching towards outcomes. *Lancet* 2002;359(9303):341-5.
79. Victora CG, Barros FC, Lima RC, Behague DP, Gonçalves H, Horta BL, et al. The Pelotas birth cohort study, Rio Grande do Sul, Brazil, 1982-2001. *Cad Saude Publica* 2003;19(5):1241-56.

80. Victora CG. Tendência e diferenciais na saúde materno-infantil: delineamento e metodologia das coortes de 1982 e 1993 de mães e crianças de Pelotas, Rio Grande do Sul. Cad Saúde Pública 1996;12(1):7-14.

Parte 2

JUSTIFICATIVA DAS ALTERAÇÕES FEITAS A PARTIR DO PROJETO ORIGINAL

Os alunos do PPGE têm a oportunidade de apresentarem os resultados de seus trabalhos na disciplina “Seminários de Pesquisa”. Dessa atividade acadêmica participam professores e alunos do PPGE que, ao fim das apresentações fazem comentários, críticas e sugestões sobre o trabalho apresentado.

Em 3 de outubro de 2006 foram apresentados os resultados das análises preliminares desse estudo conforme o projeto original, constante dessa dissertação. Na avaliação de alguns dos professores e alunos presentes ao Seminário, mantidas essas análises, o artigo final poderia ficar excessivamente longo. Sugeriram então, a eliminação de parte das variáveis do estudo, assim como modificar o foco da análise com o objetivo de reduzir o tamanho do trabalho, justificando que artigos muito extensos podem ser mais difíceis de serem aceitos por algumas revistas. O foco da análise, a partir do seminário, passou a ser então, a associação entre menarca precoce e crescimento durante os dois primeiros anos de vida e dos dois aos quatro anos, a qual era um dos objetivos do projeto original. Além disso, a partir das discussões no Seminário, preferiu-se substituir o termo menarca “precoce” por menarca “antes dos 12 anos de idade”, uma vez que não há uma definição precisa para menarca precoce.

As tabelas referentes às análises realizadas e apresentadas no Seminário de Pesquisa encontram-se na Parte 5 dessa dissertação, apenas para que a banca tome conhecimento sobre o que havia sido feito, conforme consta no projeto original. Com relação a esses resultados pretende-se futuramente, redigir um novo artigo e encaminhá-lo para publicação.

A seguir, serão descritas as modificações feitas nas variáveis, após o Seminário, que foram utilizadas no artigo final.

Permaneceram no artigo ora apresentado as seguintes variáveis: renda familiar, cor da pele, IMC materno pré-gestacional, fumo na gestação, duração da amamentação, incrementos de peso e de altura do nascimento aos dois anos e de dois a quatro anos de idade e menarca antes dos 12 anos. Não constam do presente estudo as variáveis: ganho de peso de peso na gestação, risco obstétrico, escolaridade materna e nível socioeconômico (ABIPEME).

A partir do seminário, o único objetivo do projeto original, que permaneceu para análise, foi o estudo da associação entre menarca antes dos 12 anos e padrões de crescimento entre o nascimento e os dois anos, e dos dois aos quatro anos de idade. Algumas variáveis que permaneceram no estudo foram utilizadas como variáveis explanatórias (referentes ao estado nutricional e padrões de crescimento) e outras, como

variáveis de ajuste (cor da pele, renda familiar, fumo na gestação, IMC materno pré-gestacional e duração da amamentação).

O uso de incrementos de peso e de altura em gramas e centímetros, respectivamente, foram substituídos por incrementos de escores Z nos índices peso/idade, altura/idade e peso/altura. O motivo para esta modificação foi a sugestão feita por professores, os quais consideraram mais adequada a utilização do critério proposto por Katherine Ong (referência nº 20), também utilizado em outras publicações da coorte de 82 (referências nºs 21 e 24), segundo o qual, considera-se como “catch-up” uma mudança de escore $Z \geq 0,67$ para qualquer um dos índices citados e como “catch-down” mudança no escore $Z \leq -0,67$. Considerou-se como tendo crescimento normal aquelas crianças cujas mudanças nos escores Z dos índices antropométricos estudados estavam entre -0,669 e 0,669.

As variáveis, peso ao nascer e idade gestacional foram utilizadas para a construção do escore Z segundo os dados da curva de Williams. Essa informação foi necessária para a geração das variáveis que descrevem as mudanças no escore Z de peso/idade entre o nascimento e os 19,4 meses de idade. Além disso, também serviu para a análise das mudanças nos escores Z, segundo tercis da curva de Williams (maiores detalhes podem ser encontrado na metodologia descrita no artigo).

Além do estudo dos padrões de crescimento foi nosso interesse avaliar as associações entre menarca antes dos 12 anos e estado nutricional aos 19,4 e 43,1 meses de idade. Tendo em vista o pequeno número de crianças classificadas nos grupos de escores Z inferiores a zero e, ainda, dado que nosso interesse maior era avaliar o efeito do excesso de peso e/ou de altura sobre a idade da menarca, optou-se por categorizar os escores Z em ≤ 0 ; de 0,01 até 1; de 1,1 até 2 e >2 escores-Z tanto para peso/idade, altura/idade e peso/altura como para aquele segundo a curva de Williams. Os escores Z aos 19,4 e 43,1 meses foram gerados a partir das novas curvas de crescimento da OMS.

No projeto constava que iríamos usar a idade da criança em anos completos. Quando os dados foram mais explorados deu-se preferência pela utilização da média de idade em meses, por refletir melhor as características etárias das meninas participantes do estudo.

Modelo da análise

O modelo de análise que consta no projeto (Figura 3) foi modificado, tendo em vista as novas sugestões feitas no Seminário. O novo modelo de análise faz parte do artigo final.

Plano de análise

Consta no projeto que seria utilizada a regressão logística para a análise multivariável. Entretanto, tendo em vista a prevalência de menarca antes dos 12 anos, encontrada nas meninas da coorte 82, optou-se por usar a regressão de Poisson.

Cálculo do tamanho da amostra

Nesta seção apresentou-se uma tabela que achamos esta errada, já que o cálculo foi feito (mesmo como o pessoal do consorcio fez) e não como na realidade seria. Ou seja, com um número fixo de participantes (Coorte de 1982) com informações do desfecho (2083 mulheres) e tendo em vista a prevalência do desfecho e as prevalências das diferentes exposições a serem usadas.

O cálculo de tamanho de amostra apresentado no projeto foi feito como se as participantes do estudo tivessem que ser ainda procuradas. Um novo cálculo é apresentado no quadro abaixo apenas para as variáveis incluídas no estudo.

Cálculo do valor da menor estimativa de risco detectável com um poder de 80% e um nível de significância de 5%, tendo em vista a prevalência de 24,3% de menarca antes dos 12 anos de idade.

Variáveis	Prevalencia exposição	N	Ne	Nê	Valores missing	PDe	Pdê	RP
Escore-Z peso/altura aos 19.4 meses	0.06	1924	119	1805	7.6%	0.35	0.23	1.53
Escore-Z peso/altura aos 43.1 meses	0.06	1888	113	1775	9.4%	0.36	0.23	1.52
Escore-Z peso/idade aos 19.4 meses	0.03	1925	62	1863	7.6%	0.41	0.23	1.73
Escore-Z peso/idade aos 43.1 meses	0.03	1889	58	1831	9.3%	0.42	0.23	1.77
Escore-Z altura/idade aos 19.4 meses	0.01	1926	24	1902	7.5%	0.54	0.24	2.27
Escore-Z altura/idade aos 43.1 meses	0.01	1889	21	1868	9.3%	0.56	0.24	2.35
Diferença entre os escores Z de peso/idade ao nascer e 19,4m	0.41	1540	631	909	26.1%	0.28	0.21	1.29
Diferença entre os escores Z de peso/idade aos 19,4 e 43,1 m	0.08	1796	143	1653	13.8%	0.35	0.23	1.5
Sempre catch-up	0.03	1443	45	1398	30.7%	0.44	0.23	1.88
Diferença entre os escores Z de altura/idade aos 19,4 e 43,1 m	0.14	1794	258	1536	13.9%	0.32	0.23	1.39
Diferença entre os escores Z de peso/altura aos 19,4 e 43,1 m	0.11	1797	202	1595	13.7%	0.33	0.23	1.42

PDe Prevalência de doença nos expostos

PDê Prevalência de doença nos não expostos

N Total de observaciones que apresenta a variável

Ne Total de expostos

Nê Total de não expostos

RP(1) Razão de prevalência mínima calculada

RP(2) Razão de prevalência obtida no estudo

* Poder para detectar RP(2) como significativa

Parte 3

TRABALHO DE CAMPO E PERGUNTAS UTILIZADAS

Trabalho de campo

Na cidade de Pelotas foram desenvolvidas três coortes de nascimento – 1982, 1993 e 2004 – as quais foram acompanhadas em diferentes anos para coletar informações diversas sobre saúde.

Estudos de coorte permitem avaliar os efeitos de condições que ocorrem precocemente na vida dos indivíduos sobre sua saúde futura. Os indivíduos pertencentes a coorte de 1982, de Pelotas têm sido estudados em sua totalidade ou uma amostra deles, em diversos acompanhamentos. Várias publicações utilizando esses dados, ou comparações entre esta e outras coortes de Pelotas (1993 e 2004) têm evidenciado a importância que condições gestacionais, perinatais e infantis precoces podem ter sobre a saúde em fases como adolescência e vida adulta.

O presente trabalho foi elaborado como parte do Mestrado em Epidemiologia em estudos de Ciclo Vital, desenvolvido através do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia (PPGE) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas (UFPel) e contou com o apoio financeiro da Wellcome Trust (Major Awards for Latin America on Health Consequences of Population Change). O mestrado foi realizado na cidade de Pelotas (Rio Grande do Sul) Brasil, tendo seu início no mês de março do ano 2005 e com uma duração máxima de 24 meses.

O artigo aqui apresentado, assim como os trabalhos dos demais alunos do Mestrado em Ciclo Vital da turma 2005/2006 utilizaram dados pertencentes às coortes, dando prioridade ao estudo das exposições perinatais e seus possíveis efeitos no estado de saúde dos indivíduos, em longo prazo.

Parte dos resultados do presente projeto foi apresentada na modalidade de pôster no 11º Congresso Mundial de Saúde pública e 8º Congresso Brasileiro de Saúde Coletiva realizado na cidade do Rio de Janeiro em agosto de 2006.

O Mestrado em Epidemiologia requer que os alunos tenham experiência na realização de pesquisas epidemiológicas como parte importante de sua formação. Tendo em vista que os dados utilizados para a elaboração da presente dissertação já haviam sido coletados, os mestrando tiveram que complementar sua formação participando da fase de campo de sub-estudo da coorte de 82, que ocorreu de janeiro à abril de 2006.

Como parte do processo de formação do mestrado a turma 2005-6 participou no acompanhamento de uma amostra da coorte de 1982, que foi realizada entre fevereiro e abril de 2006. Neste acompanhamento foram coletadas medidas antropométricas

(cintura e quadril), informações sobre saúde do trabalhador e saúde bucal, dados comportamentais e sobre rinite alérgica, entre outras. Os mestrandos e um doutorando participaram de todas as fases, desde o planejamento até a validação das digitações. Alguns resultados deste estudo serão apresentados no XV Congresso de Iniciação Científica e VIII Encontro de Pós-Graduação organizado pela UFPel, a realizar-se-á em Pelotas em dezembro de 2006.

Perguntas e manual de instruções utilizadas para o artigo final

As perguntas utilizadas no artigo final foram originadas nos acompanhamentos 1982, 1984, 1986 e 2004-5 são apresentadas a seguir. Os manuais de instruções referentes aos acompanhamentos de 1982, 1984 e 1986 não puderam ser localizados. O acompanhamento 2004-5, do qual se obteve a idade da menarca, tinha as instruções de acordo com o bloco ao qual pertencia que se apresentam embaixo.

Questionário 1982 (perinatal)

23. Renda familiar do casal – SM (salário mínimo):

- ☐ ≤ 1 SM (1) ☐ 3,1 – 6 SM (3) ☐ > 10 SM (5)
☐ 1,1 – 3 SM (2) ☐ 6,1 – 10 SM (4)

24. Raça: ☐ branca (1) ☐ negra (2) ☐ outra (3)

25. Fumo:

- ☐ não (1) ☐ ≥ 15 cig/d parte grav (4)
☐ 1-14 cig/d parte grav (2) ☐ ≥ 15 cig/d toda grav (5)
☐ 1-14 cig/d toda grav (3)

28-30. Peso pré-gestacional: , Kg

35-36. Altura: 1, m

55-56. Idade gestacional: semanas

59-62. Peso de nascimento: , g

Questionário 1984

5. Data do nascimento: ____ / ____ / 1982

27. Por quanto tempo a criança mamou no peito?

Amamentação:

Duração:

_____ meses e _____ dias (vá para a perg. 29)

() não mamou (97) (vá para a perg. 28)

() ainda mama (98) (vá para a perg. 30)

() ignorado (99)

66. Peso:

Observador nº 1: _____, _____ Kg

Observador nº 2: _____, _____ Kg

67. Altura:

Observador nº 1: _____, _____ cm

Observador nº 2: _____, _____ cm

_____ meses (b16-b17)

_____ dias (b18-19)

Peso:

Obs. nº 1: _____, _____ (d17-19)

Obs. nº 2: _____, _____ (d20-22)

Altura:

Obs. nº 1: _____, _____ (d23-26)

Obs. nº 2: _____, _____ (d27-30)

Questionário 1986

7. Data do nascimento: ____ / ____ / 1982

____ / ____ / 82

Data do nascimento

14. Por quanto tempo **** mamou no seio?

Mamou: _____ meses

_____ meses e _____ dias (97) nunca mamou
(98) ainda mama

_____ dias

66. Esta criança foi amamentada até que idade?

Amamentada

_____ meses e _____ dias

_____ meses e _____ dias

(88) não se aplica (97) nunca mamou (98)
continua mamando

103. PESO:

Peso:

Observador nº 1: _____, _____ Kg

Obs. Nº1 _____, _____ Kg

Observador nº 2: _____, _____ Kg

Obs. Nº2 _____, _____ Kg

104. ESTATURA:

Estatura:

Observador nº 1: _____, _____ cm

Obs nº 1: _____, _____ cm

Observador nº 2: _____, _____ cm

Obs nº 2: _____, _____ cm

Questionário 2005-6

AGORA NÓS VAMOS CONVERSAR A RESPEITO DA TUA MENSTRUACÃO

Esta parte do questionário somente deve ser respondida pelas mulheres. Repita a frase que introduz esta parte e faça as perguntas. No caso dos homens preencha os campos de codificação com (8) NSA.

162) Tu estás grávida?

Preencha de acordo com a resposta da entrevistada.

163) Com que idade tu menstruaste pela primeira vez?

164) Tu já tentaste engravidar e não conseguiste ou tiveste que fazer tratamento para engravidar?

165) Alguma vez o teu médico falou que tu tens cisto no ovário?

166) Qual a data da tua última menstruação? ____/____/____

Parte 4

ARTIGO À SER SUBMETIDO

AO

“International Journal of Epidemiology”

Growth patterns in early childhood and the onset of menarche before age 12. The 1982 Pelotas Birth-Cohort Study.

Background

There is evidence that rapid growth in early childhood produces negative effects on health in later periods. However, the relationship between these early factors and puberty, especially with regard to the onset of menarche, has been poorly studied.

Methods

The current study included 2083 women belonging to *The 1982 Pelotas Birth-Cohort Study*. Statistical analyses employed Pearson X^2 and X^2 for linear trends.

Moreover, multivariate analyses were performed using Poisson regression, following a hierarchical model reflecting a life-course approach.

Results

The mean of age of menarche was 12.4 years and the prevalence of menarche before age 12 was 24.3%. Increasing Z-score values for weight/age, height/age and weight/height at 19.4 and 43.1 months corresponded to linear tendencies of increasing prevalence and relative risks for the onset of menarche before age 12. The relative risks were systematically higher at 43.1 months than at 19.4 months.

In addition, those girls who experienced rapid growth (gaining 0.67 Z-score or more) between birth and 19.4 months for weight/age Z-score or between 19.4 and 43.1 months for weight/age or height/age Z-score also showed greater risk. The risk of menarche before age 12 was highest when rapid growth in weight/age Z-score occurred in both periods and showed the highest value among girls who experience it and belonged to the first Williams' curves tertile at birth. Rapid growth in weight/height Z-score was not associated with menarche before age 12.

Conclusions

Menarche is influenced by nutritional status and growth patterns in early childhood. For that reason, avoiding overweight and obesity in early childhood and keeping the “normal” pattern of growth- avoiding accelerated growth increments in early childhood- seems to be significant preventing health outcome in future life.

Keywords

menarche, obesity, puberty, life-course epidemiology, cohort studies, anthropometry, sexual maturation, adolescent, female, risk factors.

Introduction

Menarche (first menstrual bleeding) is a milestone in a woman's reproductive life and has been cited as an important predictor of health in adolescence, adult life and the post-menopausal period. In addition, early menarche has been described as a risk factor for some chronic disease, especially for breast cancer^(1, 2).

Findings from *The 1982 Pelotas (Brazil) Birth-Cohort Study*, point to a high BMI and lower increment in weight gain after adolescent pregnancy among girls who

experienced menarche before age 12⁽³⁾, and a lower stature at 19 when menarche was before 13⁽⁴⁾.

On the other hand, evidence suggests that chronic diseases are programmed by restrictive environments during the intra-uterine life⁽⁵⁻¹²⁾ resulting in abnormally programmed metabolic pathways that function to regulate hormono-metabolic adaptive capacities in future life^(5, 9, 13, 14). Therefore, identifying early determinants of health, also known as the life-course approach^(15, 16), can be seen as new goals of epidemiology and public health⁽⁶⁾. In addition, the early childhood period has been suggested as a “window” in programming chronic disease⁽¹⁷⁾ and there is evidence that rapid growth produces negative effects on health in later periods^(10, 14, 17-23). If rapid growth happen after a period of “restriction”, it is known as “catch-up”, could show short-terms benefits producing less infections in childhood⁽²⁴⁾, but there is evidence of long-terms health damage^(11, 14).

The literature linking early events to early menarche is scarce. Some authors have identified associations between the timing of puberty and early weight gain^(23, 25) and between low birthweight and early menarche^(23, 26, 27).

The objective of this study was to examine the relationship between growth patterns in early childhood and the onset of menarche before age 12, using data from *The 1982 Pelotas Birth-Cohort Study*.

Methods

The 1982 Pelotas (Brazil) Birth-Cohort included 5914 live-born births. To date, the members of the cohort have been followed up in several studies. Detailed information about the follow-ups are available elsewhere⁽²⁸⁻³⁰⁾.

The current study used information from perinatal study (1982) and the follow-ups from 1984, 1986 and 2004-5. Briefly, in 1982 all participants were weighed and the mothers answered a questionnaire on socioeconomic, demographic and health-related conditions. The length at birth was not collected. During the 1984 and 1986 follow-ups, the mother or caretaker also answered a questionnaire and the children were weighted and measured. The participants were on average with 19.4 and 43.1 months and could not be located 12.8% and 15.9% from the original cohort, respectively. Likewise, in 2004-05, participants were with 23-24 years old and the 22.6% from the original cohort could not be located. All follow-ups collected informed consent. Interviewers were

thoroughly trained before fieldwork and quality control included repeating 5% of the interviews and double data entry.

The variables from the perinatal follow-up used to control confusion were: skin color, family income in minimum wage quintiles, smoking during pregnancy and pre-gestational maternal BMI. Weight/age Z-score using Williams' curves⁽³¹⁾ were used in function to generate other variables (see below). In addition, from the 1984 and 1986 follow-ups breastfeeding duration was used to control confusion. Height, weight and age were used to generate weight/age, height/age and weight/height Z-score using the 2006 WHO curves, and were categorized as ≤ 0 , 0.01 to 1, 1.01 to 2 and > 2 .

Growth patterns were analyzed in two age periods; period 1 and 2, corresponding to the time between birth and 19.4 months and between 19.4 and 43.1 months, respectively. In period 1 the change in weight/age Z-score was generated as "Z-score value at 19.4 months *minus* Z-score value using Williams' curves". In period 2 it was generated as "Z-score at 43.1 months *minus* Z-score at 19.4 months".

The change in height/age and weight/height Z-scores was analyzed alone in period 2 as "Z-score at 43.1 months *minus* Z-score at 19.4 months", respectively. Rapid growth has been described as gaining more than 0.67 Z-score⁽²⁰⁾, and this cut-off has been used in some studies^(22, 24). In addition, values were considered "catch-down" if they were ≤ -0.67 ; "normal" if between -0.669 and 0.669 and "rapid growth" if ≥ 0.67 . Otherwise, a variable analyzing change in both periods in weight/age Z-score was generated as "never rapid growth" (if in period 1 and 2 experienced catch-down or was normal), "rapid growth/no rapid growth" (if in period 1 experienced rapid growth and in period 2 was normal or catch-down), "no rapid growth/rapid growth" (the opposite of the previous category) and "always rapid growth" (rapid growth in both periods 1 and 2). These analyses were performed in the total sample and stratified by tertiles of Z-score at the beginning of each period (at birth and at 19.4 months).

The age of menarche was obtained from the 2004-5 follow-up and was analyzed as a dichotomic outcome: < 12 and ≥ 12 years.

This study included 2084 women with information on menarche. One participant was excluded because of a uterine tumor, resulting in a sample of 2083 women. Pearson's X^2 and X^2 for linear trends were used. Multivariable analysis was

performed using Poisson regression with a robust variance estimative to obtain a prevalence ratio. The analyses were performed with Stata 9. The regression was based on a hierarchical model (Figure 1).

All potential confounders (Figure 1) were cross-tabulated against the outcome and also against the explanatory variables and only those showing an association of $p < 0.20$ were taken to the multivariate analysis. Confusion was defined as the difference between crude and adjusted estimative higher than 10%.

In levels 2 and 3 (Figure 1), two independent models: one “static” and other “dynamic” were analysed and denoted by letters (a) through (g). The variables in level 3 were adjusted for the corresponding “static” model in level 2 (letters a-c), and by variables from level 1, but never among themselves. Those in level 2 belonging to the “dynamic” model (letters d - g) were adjusted only for level 1, but never among themselves.

Using the real sample size, a calculation to detect prevalence ratio with a power of 80% and a significance level of 5% was performed. Some independent variables showed missing values, notably: change in period 1 in weight/age Z-score (26.1%) and change in both periods in weight/age Z-score (30.7%). Moreover, the characteristics of data from the missing individuals showed a similar distribution for family income quintiles, indicating that they were not different to the other participants in this regard. The number of observations for each regression model is included in respective tables.

(Figure1: Hierarchical model)

Results

Menarche displayed a mean age of 12.44 ($CI_{95\%}$: 12.38; 12.51); the median was 12 years old and the standard error was 1.51. The prevalence of menarche before 12 was 24.3% (CI : 22.5; 26.2) and between age 12 and 14 and higher than 14 years it was 66.8% and 8.9%, respectively. In addition, the asymmetry coefficient was equal to 0.15 with Kurtosis of 3.53, indicating near-normal frequency distribution.

(Table 1)

Table 1 shows a summary description of the sample including the proportions in Z-score classical groups recommended to evaluate nutritional status among populations (< -2 ; -2 to 2 ; > 2). Table 2 displays the difference in proportions of menarche before age

12 and Poisson regression results by Z-score groups. Increasing values for weight/age, height/age and weight/height Z-scores at 19.4 and 43.1 months corresponded to linear tendencies of increasing prevalence of menarche before age 12. The prevalence and relative risks of menarche before age 12 were systematically higher in groups with Z-scores >2 and higher at 43.1 months than at 19.4 months. On the other hand, weight/age Z-score >2 at 19.4 and at 43.1 months showed higher risk of menarche before age 12 than the ≤ 0 Z-score group. Negative confusion was detected at 43.1 months.

Height/age Z-score (Table 2) at 19.4 months and at 43.1 months showed that taller girls had a higher chance of the onset of menarche before 12 than shorter girls ($p<0.001$). The association at 43.1 months was negatively confounded. Analysing weight/height Z-score revealed the highest risk of menarche before age 12 in the >2 group at 43.1 months and positive confusion (*crude PR*=1.95; $p<0.001$; *adjusted PR*=1.73; $p=0.002$).

(Table 2 and 3)

Table 3 displays findings corresponding to growth variables. In period 1, those girls who experienced rapid growth showed the greatest prevalence of menarche before age 12 (29.2%; $p<0.001$). The same was shown in period 2, but with greater prevalence of menarche before age 12 (34.3%; $p<0.001$) than in period 1. In fact, girls who experienced rapid growth in both periods showed the greatest prevalence (37.8%; $p<0.001$) of menarche before age 12. Those girls who experienced rapid growth in height/age during period 2 showed the greatest prevalence of menarche before age 12 (34.2%; $p<0.001$). Moreover, change in weight/height Z-score was not associated with menarche before age 12 ($p=0.22$).

On the other hand, in period 1 (Table 3), those girls who experienced rapid growth in weight/age Z-score showed higher risk in both crude (*PR*=1.65; $p<0.001$) and adjusted analyses (*PR*=1.75; $p<0.001$) than those who experienced catch-down. The same was shown to occur in period 2, but with higher relative risk (*crude PR*=1.68; $p=0.003$; *adjusted PR*=1.82; $p=0.002$) than in period 1. Moreover, girls who experienced rapid growth in both periods showed the highest risk for the onset of menarche before age 12. Those girls who experienced rapid growth in height/age Z-score during period 2 showed the highest relative risk for menarche before age 12. Change in weight/height Z-score was not associated with the outcome in crude analyses ($p=0.2$) but marginally associated after controlling for confounders (*PR*=1.28; $p=0.07$).

In table 4 shows the relative risks of menarche before age 12 by growth patterns, taking into account the girls' initial Z-score tertiles, adjusted by family income. This analyse was not adjusted for all the confounder exposure because the missing values produce a lesser number of participant in each stratum. In addition, family income was the only exposure free of missing values. Girls belonging to the first tertile of Williams' curves, who experienced rapid growth in period 1, showed the highest risk of menarche before age 12 ($PR=2.09$; $p=0.01$). If they belonged to the second or third tertile, the risk was less. If rapid growth occurred in period 2, the girls from first and second tertiles showed no risk ($p=0.2$). Those girls from the third tertile showed higher relative risks than those who experienced catch-down. Otherwise, if rapid growth was present in both periods, girls belonging to first tertile showed the highest risk ($PR=2.85$, $p=0.01$).

Changes in weight/age Z-score in period 2 (Table 4) were analyzed taking account weight/age Z-score tertiles at 19.4 months. Here, the risk was increased among girls belonged to the highest tertiles. Changes in height/age Z-score in period 2 showed that the relative risk for menarche before age 12 was similar among height/age Z-score tertiles at 19.4 months. Finally, change in weight/height Z-score in period 2 showed risks only in the third tertile ($PR=1.83$, $p=0.001$).

(Table 4)

The findings indicating change in weight/age Z-score in period 1 and 2 are summarized in figure 2. In period 1, a significant association between growth patterns and menarche before age 12 was obtained in the total sample ($p<0.001$). The most interesting finding was the association within Williams' curves, showing the highest relative risk among girls belonging to the first tertile ($p=0.01$). However, in period 2 for the total sample, the association was significant ($p=0.003$), but analyzing within Williams' curves, this association was significant only among girls born in the third tertile.

Figure 3 displays a summary of results analyzing growth patterns combining both periods in weight/age Z-score. The relative risk of the onset of menarche before age 12 in the total sample was highest among girls who always experienced rapid growth. Apparently, the most important period with regard to the onset of menarche before age 12 was period 2, which is nearer to the age of menarche ($p<0.001$). On the other hand, performing the analyses within Williams' curves, those girls among the

third tertile showed a similar tendency as the total sample ($p=0.01$). Notably, girls born in the first tertile showed the highest relative risk of the onset of menarche before age 12 if rapid growth was experienced in both periods. Moreover, among this group, the most “dangerous” period was the first.

(Figure 2 and 3)

Discussion

The 1982 Pelotas Birth-Cohort Study has data of good quality with which to perform this study. Notwithstanding, there are some limitations: the absence of length measurement at birth and the lack of a follow-up near menarche age for all girls. Age at menarche was collected retrospectively and in complete years at age 24. Two active birth-cohort studies in Pelotas involving those born in 1993 and 2004 will allow more detailed investigation.

The mean of age of menarche obtained in the study (12.4 y) was lightly lower than other studies from the same city, one which showed a mean of 12.7 years in 1991⁽³²⁾. Unpublished data from the “*Post-graduate Program in Epidemiology*” showed a mean of 12.8 years among 1770 women in 2002. In the early 1990s, the mean age of menarche in Brazil was 13.2 years⁽³³⁾. The foremost point to argue could be that these studies did not take into account the year of birth, also known as the cohort effect⁽¹⁶⁾.

The current study found that higher weight and/or height/age in early childhood was associated with menarche before age 12, coinciding with the medical literature^(17, 23, 25-27).

Our findings agree with the argument of Dunger et al, who placed a great importance on rapid growth occurring between birth and 2 years in relation with the onset of puberty⁽¹⁷⁾. In our study, girls who experienced rapid growth in weight in the early period showed less apparent risk for menarche before age 12 than girls who experienced rapid growth in later period. After stratifying by Williams’ curves tertiles, the risk of menarche before age 12 was clearly higher among “short” girls at birth who experienced rapid growth in both periods. Moreover, the period that seemed to be worse for these girls was the first. This early acceleration in weight gain was associated with younger age of menarche, coinciding with the literature^(17, 25).

There is biological plausibility in our findings regarding the association of early rapid growth and menarche before age 12. A study analyzing the same age periods in a

sub-sample of participants from *The 1982 Pelotas Birth-Cohort* showed an association between rapid growth and overweight/obesity in adolescence⁽²²⁾. This finding could explain the mechanism linking catch-up with age of menarche because it is possible that these girls developed higher levels of fat, and as established, higher levels of fat increase the risk for early menarche^(17, 34), possibly due to levels of leptin^(17, 25).

On the other hand, trying to disconnect and analyze nutritional status (static model) from growth patterns (dynamic model) could be a useful yet challenging method in life-course epidemiology^(15, 16). In our opinion, both models view the same issue with different perspectives.

The dynamic model showed an advantage in describing the relative risk, especially in girls who were “short” at birth (first Williams’ curves tertile). For example, it showed risk between girls who grew ≥ 0.67 Z-score but did not reach a high Z-score value (static model) at 19.4 or at 43.1 months. However, studies detailing the specificity and the sensibility for each approach should be performed. In summary, both models permit evaluation of relative risk at the individual level of developing health problems in future life.

Our findings can be interpreted as support for the notion of avoiding overweight or obesity in early childhood and also maintaining “normal” growth patterns in girls. Rapid growth in childhood is associated with short-terms benefits as lower risk of hospital admission and lower mortality⁽²⁴⁾, but in long-terms it appear to be a risk for health outcome^(11, 14, 20, 22). Moreover, accelerated growth should be taken into account when following up “healthy” children in preventative medicine.

These findings show that early experiences may partially determine later health outcomes and are consistent with a life-course approach⁽¹⁶⁾.

Key messages

1. Avoid overweight and obesity in early childhood.
2. Try to keep the “normal” pattern of growth, avoiding accelerated growth increments if it is possible.
3. Further studies investigating the associations between early experiences and age of menarche are required.

Acknowledgement

This analysis was supported by the Wellcome Trusts initiative entitled Major Awards for Latin America on Health Consequences of Population Change. Earlier phases of the 1982 cohort study were funded by the International Development Research Center (Canada), the World Health Organization (Department of Child and Adolescent Health and Development, and Human Reproduction Programme), the Overseas Development Administration (United Kingdom), the United Nations Development Fund for Women, the National Program for Centers of Excellence (Brazil), the National Research Council (Brazil) and the Ministry of Health (Brazil).

Bibliography

1. De Stavola BL, dos Santos Silva I, McCormack V, Hardy RJ, Kuh DJ, Wadsworth ME. Childhood growth and breast cancer. *Am J Epidemiol* 2004;159(7):671-82.
2. Romundstad PR, Vatten LJ, Nilsen TI, Holmen TL, Hsieh CC, Trichopoulos D, et al. Birth size in relation to age at menarche and adolescent body size: implications for breast cancer risk. *Int J Cancer* 2003;105(3):400-3.
3. Gigante DP, Rasmussen KM, Victora CG. Pregnancy increases BMI in adolescents of a population-based birth cohort. *J Nutr* 2005;135(1):74-80.
4. Gigante DP, Horta BL, Lima RC, Barros FC, Victora CG. Early life factors are determinants of female height at age 19 years in a population-based birth cohort (Pelotas, Brazil). *J Nutr* 2006;136(2):473-8.
5. Barker DJ. The developmental origins of well-being. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2004;359(1449):1359-66.
6. Oken E, Gillman MW. Fetal origins of obesity. *Obes Res* 2003;11(4):496-506.
7. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *Bmj* 1995;311(6998):171-4.
8. Barker DJ. The fetal and infant origins of disease. *Eur J Clin Invest* 1995;25(7):457-63.
9. Fowden AL, Forhead AJ. Endocrine mechanisms of intrauterine programming. *Reproduction* 2004;127(5):515-26.
10. Eriksson J, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker D. Fetal and childhood growth and hypertension in adult life. *Hypertension* 2000;36(5):790-4.
11. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJ. Early growth and coronary heart disease in later life: longitudinal study. *Bmj* 2001;322(7292):949-53.
12. van Weissenbruch MM, Engelbregt MJ, Veening MA, Delemarre-van de Waal HA. Fetal nutrition and timing of puberty. *Endocr Dev* 2005;8:15-33.
13. Gluckman PD, Cutfield W, Hofman P, Hanson MA. The fetal, neonatal, and infant environments-the long-term consequences for disease risk. *Early Hum Dev* 2005;81(1):51-9.
14. Ibanez L, Ong K, Dunger DB, de Zegher F. Early development of adiposity and insulin resistance after catch-up weight gain in small-for-gestational-age children. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(6):2153-8.
15. De Stavola BL, Nitsch D, dos Santos Silva I, McCormack V, Hardy R, Mann V, et al. Statistical issues in life course epidemiology. *Am J Epidemiol* 2006;163(1):84-96.
16. Kuh D, Ben-Shlomo Y, Lynch J, Hallqvist J, Power C. Life course epidemiology. *J Epidemiol Community Health* 2003;57(10):778-783.
17. Dunger DB, Ahmed ML, Ong KK. Early and late weight gain and the timing of puberty. *Mol Cell Endocrinol* 2006.
18. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Winter PD, Osmond C, Barker DJ. Catch-up growth in childhood and death from coronary heart disease: longitudinal study. *Bmj* 1999;318(7181):427-31.
19. Horta BL, Barros FC, Victora CG, Cole TJ. Early and late growth and blood pressure in adolescence. *J Epidemiol Community Health* 2003;57(3):226-30.
20. Ong KK, Ahmed ML, Emmett PM, Preece MA, Dunger DB. Association between postnatal catch-up growth and obesity in childhood: prospective cohort study. *Bmj* 2000;320(7240):967-71.

21. Ong KK, Dunger DB. Birth weight, infant growth and insulin resistance. *Eur J Endocrinol* 2004;151 Suppl 3:U131-9.
22. Monteiro PO, Victora CG, Barros FC, Monteiro LM. Birth size, early childhood growth, and adolescent obesity in a Brazilian birth cohort. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27(10):1274-82.
23. dos Santos Silva I, De Stavola BL, Mann V, Kuh D, Hardy R, Wadsworth ME. Prenatal factors, childhood growth trajectories and age at menarche. *Int J Epidemiol* 2002;31(2):405-12.
24. Victora CG, Barros FC, Horta BL, Martorell R. Short-term benefits of catch-up growth for small-for-gestational-age infants. *Int J Epidemiol* 2001;30(6):1325-30.
25. Adair LS. Size at birth predicts age at menarche. *Pediatrics* 2001;107(4):E59.
26. Ibanez L, de Zegher F. Puberty and prenatal growth. *Mol Cell Endocrinol* 2006;254-255:22-5.
27. Cooper C, Kuh D, Egger P, Wadsworth M, Barker D. Childhood growth and age at menarche. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103(8):814-7.
28. Victora CG. Tendência e diferenciais na saúde materno-infantil: delineamento e metodologia das coortes de 1982 e 1993 de mães e crianças de Pelotas, Rio Grande do Sul. *Cad Saúde Pública* 1996;12(1):7-14.
29. Victora CG, Barros FC, Lima RC, Behague DP, Gonçalves H, Horta BL, et al. The Pelotas birth cohort study, Rio Grande do Sul, Brazil, 1982-2001. *Cad Saude Publica* 2003;19(5):1241-56.
30. Victora CG, Barros FC. Cohort profile: the 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol* 2006;35(2):237-42.
31. Williams RL, Creasy RK, Cunningham GC, Hawes WE, Norris FD, Tashiro M. Fetal growth and perinatal viability in California. *Obstetrics & Gynecology* 1982;59:624-32.
32. Horta RL, Santos I. Idade da menarca em Pelotas: Estudo piloto. *R. AMRIGS, Porto Alegre* 1991;35(2):83-7.
33. INAN (Instituto Nacional de Alimentação e Nutrição). Perfil de crescimento da população brasileira de 0 a 25 anos. Pesquisa Nacional sobre Saúde e Nutrição. Brasília; 1990.
34. Hickey M, Balen A. Menstrual disorders in adolescence: investigation and management. *Hum Reprod Update* 2003;9(5):493-504.

Hierarquical model

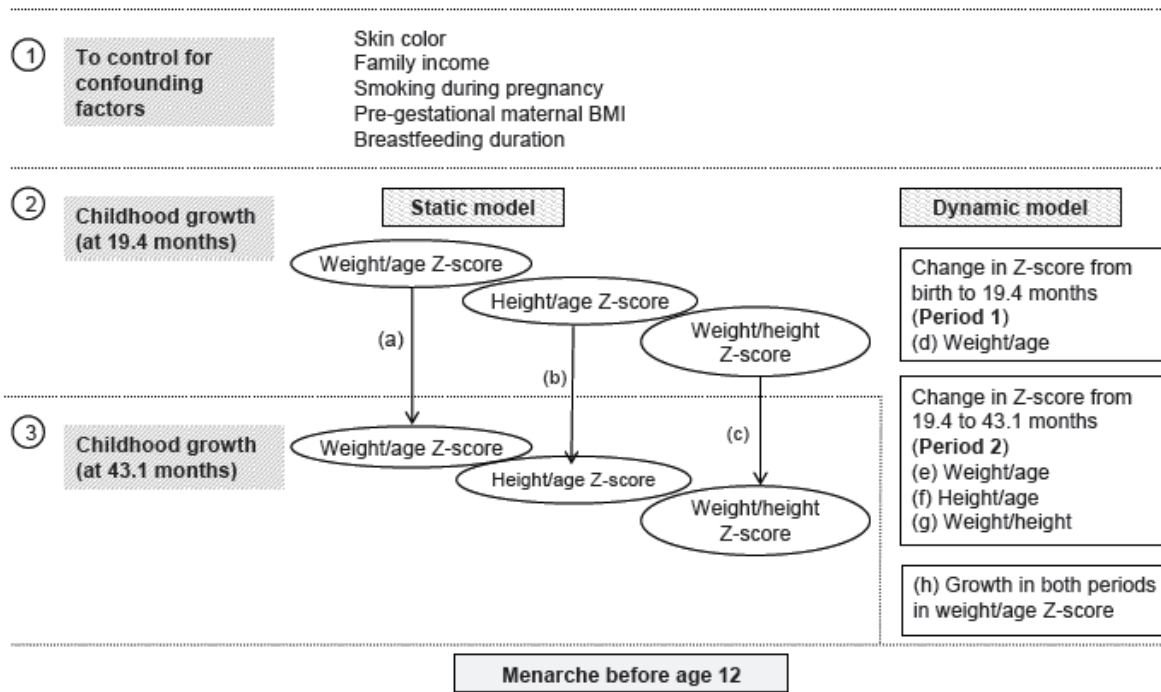


Figure 1. Hierarchical model approach for the onset of menarche before age 12. Superior levels determine inferior levels. The numbers represent the levels from distal to proximal determination of causality. In level 2, independent models are denoted by letters (a) through (h). The variables in level 3 were adjusted for the corresponding static model in level 2 (letters a-c) and the other exposures from level 1, and never among themselves. Those variables from level 2 that reflect change in anthropometric characteristics (letters d-h; dynamic model) were adjusted only for level 1 and never among themselves.

Figure 2

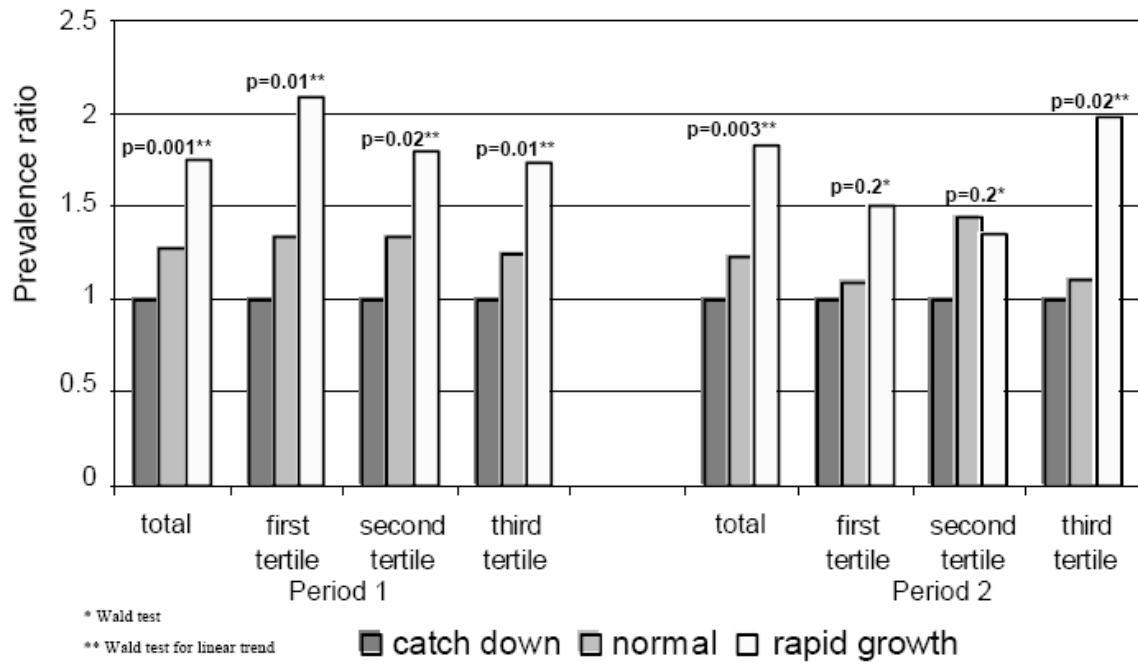


Figure 2. Prevalence ratio of menarche before age 12 by growth pattern (weight/age Z-score) in period 1 and 2, respectively. Total and stratified analyses using Williams' curves tertiles. The 1982 Pelotas Birth-Cohort.

Figure 3

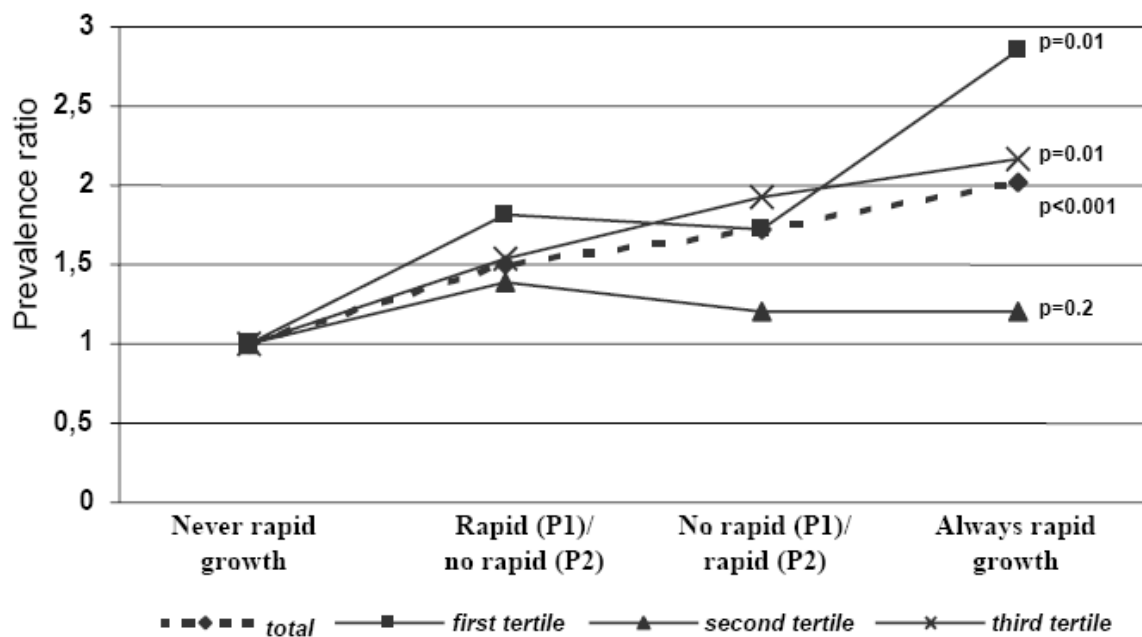


Figure 3. Prevalence ratio of menarche before age 12 by growth pattern in both periods (weight/age Z-score). Total and stratified analyses using Williams' curves tertiles. The 1982 Pelotas Birth-Cohort.

Table 1. Characteristics of the sample (n=2083). The 1982 Pelotas Birth-Cohort Study.

Variables	N	%
Skin color*	2080	
White	1713	82.4%
Non-white	367	17.6%
Family income (quintiles of minimal wage)	2083	
1 st	384	18.4%
2 nd	437	21.0%
3 rd	436	20.9%
4 th	412	19.8%
5 th	414	19.9%
Smoking during pregnancy*	2078	
No	1341	64.5%
Yes	737	35.5%
Pre-gestational maternal BMI (kg/m ²) *	1748	
<18	64	3.6%
18 – 25	1272	72.8%
>25 – 30	328	18.8%
>30	84	4.8%
Breastfeeding duration (months)*	2027	
≤1	417	20.6%
1.1 – 3	528	26.1%
3.1 – 6	469	23.1%
>6	613	30.2%
Weight/height Z-score at 19.4 months	1924	
<-2 (deficit)	10	0.5%
-2 to 2	1795	93.3%
<2 (overweight)	119	6.2%
Weight/height Z-score at 19.4 months*	1924	
≤ 0	490	25.5%
0.01 to 1	829	43.1%
1.01 to 2	486	25.3%
> 2	119	6.2%
Weight/height Z-score at 43.1 months	1888	
<-2 (deficit)	3	0.2%
-2 to 2	1772	93.8%
<2 (overweight)	113	6.0%

Table 1. Characteristics of the sample (n=2083). The 1982 Pelotas Birth-Cohort Study. Continue

Variables	N	%
Weight/height Z-score at 43.1 months*	1888	
≤ 0	550	29.1%
0.01 to 1	815	43.2%
1.01 to 2	410	21.7%
> 2	113	6.0%
Weight/age Z-score at 19.4 months	1925	
<-2 (deficit)	51	2.7%
-2 to 2	1812	94.1%
<2 (overweight)	62	3.2%
Weight/age Z-score at 19.4 months*	1925	
≤ 0	832	43.2%
0.01 to 1	729	37.9%
1.01 to 2	302	15.7%
> 2	62	3.2%
Weight/age Z-score at 43.1 months	1889	
<-2 (deficit)	45	2.4%
-2 to 2	1786	94.5%
<2 (overweight)	58	3.1%
Weight/age Z-score at 43.1 months*	1889	
≤ 0	1000	52.9%
0.01 to 1	622	32.9%
1.01 to 2	209	11.1%
> 2	58	3.1%
Height/age Z-score at 19.4 months	1926	
<-2 (deficit)	230	11.9%
-2 to 2	1672	86.8%
>2 (very high)	24	1.3%
Height/age Z-score at 19.4 months*	1926	
≤ 0	1358	70.5%
0.01 to 1	423	22.0%
1.01 to 2	121	6.2%
> 2	24	1.3%
Height/age Z-score at 43.1 months	1889	
<-2 (deficit)	210	11.1%
-2 to 2	1658	87.8%
>2 (very high)	21	1.1%

Table 1. Characteristics of the sample (n=2083). The 1982 Pelotas Birth-Cohort Study. Continue.

Variables	N	%
Height/age Z-score at 43.1 months*	1889	
≤ 0	1390	73.6%
0.01 to 1	382	20.2%
1.01 to 2	96	5.1%
> 2	21	1.1%
Change in weight/age Z-score between birth and 19.4 months** (Period 1)	1540	
Catch down	243	15.8%
Normal	666	43.2%
Rapid growth	631	41.0%
Change in weight/age Z-score between 19.4 and 43.1 months* (Period 2)	1796	
Catch down	349	19.4%
Normal	1304	72.6%
Rapid growth	143	8.0%
Change in weight/age Z-score in both periods**	1443	
Never rapid growth	777	53.9%
Rapid growth/ no rapid growth	556	38.5%
No rapid growth / rapid growth	65	4.5%
Always rapid growth	45	3.1%
Change in weight/height Z-score between 19.4 and 43.1 months* (Period 2)	1794	
Catch down	327	18.2%
Normal	1209	67.4%
Rapid growth	258	14.4%
Change in height/age Z-score between 19.4 and 43.1 months old* (Period 2)	1797	
Catch down	15.14	15.1%
Normal	73.62	73.6%
Rapid growth	11.24	11.3%

* missing values lesser than 16%

** missing values between 20% and 30.7%

Table 2. Frequency distributions of menarche before age 12 by Z-score groups. Crude and adjusted Poisson regression by hierarquical approach. The 1982 Pelotas Birth-Cohort Study.

Level	Variable	N	Prevalence (CI _{95%})	p-value	Brute PR (CI _{95%})	p-value	Adjusted ^{oo} PR (CI _{95%})	p-value	N ^{&}
2	weight/age Z-score at 19.4 months	1925		<0.001**		<0.001//		0.001//	1610
	≤ 0	832	19.2 (16.5 – 21.9)		1		1		
	0.01 – 1	729	27.6 (24.3 – 30.8)		1.43 (1.19 – 1.72)		1.43 (1.16 – 1.77)		
	1.01 – 2	302	29.8 (24.6 – 35.0)		1.55 (1.24 – 1.93)		1.54 (1.20 – 1.98)		
	>2	62	32.3 (20.3 – 44.2)		1.68 (1.14 – 2.47)		1.53 (0.97 – 2.37)		
3	weight/age Z-score at 43.1 months	1889		<0.001**		<0.001**		<0.001**	1503
	≤ 0	1000	17.8 (15.4 – 20.2)		1		1‡		
	0.01 – 1	622	28.5 (24.9 – 32.0)		1.60 (1.33 – 1.92)		1.56 (1.22 – 1.98)		
	1.01 – 2	209	35.9 (29.3 – 42.4)		2.02 (1.61 – 2.52)		2.14 (1.56 – 2.95)		
	>2	58	37.9 (25.1 – 50.8)		2.13 (1.49 – 3.04)		2.66 (1.66 – 4.26)		
2	height/age Z-score at 19.4 months	1926		0.003**		0.002**		0.01**	1611
	≤ 0	1358	22.5 (20.3 – 24.7)		1		1		
	0.01 – 1	423	28.1 (23.8 – 32.4)		1.25 (1.04 – 1.50)		1.24 (1.02 – 1.52)		
	1.01 – 2	121	30.6 (22.2 – 38.9)		1.36 (1.02 – 1.81)		1.35 (0.98 – 1.86)		
	>2	24	33.3 (12.3 – 53.7)		1.48 (0.83 – 2.63)		1.48 (0.77 – 2.84)		
3	height/age Z-score at 43.1 months			<0.001**		<0.001**		<0.001**	1504
	≤ 0	1390	21.1 (18.9 – 23.2)		1		1‡		
	0.01 – 1	382	30.1 (25.5 – 34.7)		1.43 (1.19 – 1.72)		1.54 (1.19 – 1.99)		
	1.01 – 2	96	36.5 (26.6 – 46.3)		1.73 (1.30 – 2.29)		2.39 (1.62 – 5.42)		
	>2	21	47.6 (24.3 – 70.9)		2.26 (1.42 – 3.58)		2.97 (1.58 – 6.32)		

Table 2. Frequency distributions of menarche before age 12 by Z-score groups. Crude and adjusted Poisson regression by hierarquical approach. The 1982 Pelotas Birth-Cohort Study. Continue.

Level	Variable	N	Prevalence (CI _{95%})	p-value	Brute PR (CI _{95%})	p-value	Adjusted ^{°°} PR (CI _{95%})	p-value	N ^{&}
2	weight/height Z-score at 19.4 months			<0.001**		<0.001**		0.003**	1609
	≤ 0	490	18.8 (15.3 – 22.2)		1		1		
	0.01 – 1	829	24.5 (21.5 – 27.4)		1.30 (1.05 – 1.62)		1.39 (1.09 – 1.78)		
	1.01 – 2	486	28.8 (24.8 – 32.8)		1.53 (1.22 – 1.93)		1.53 (1.18 – 1.99)		
	>2	119	29.4 (21.1 – 37.7)		1.57 (1.12 – 2.19)		1.49 (0.99 – 2.07)		
3	weight/height Z-score at 43.1 months			<0.001**		<0.001**		0.002**	1501
	≤ 0	550	18.2 (14.9 – 21.4)		1		1‡		
	0.01 – 1	815	22.8 (19.9 – 25.7)		1.25 (1.01 – 1.56)		1.20 (0.92 – 1.57)		
	1.01 – 2	410	30.7 (26.2 – 35.2)		1.69 (1.34 – 2.12)		1.52 (1.11 – 2.08)		
	>2	113	35.4 (26.4 – 44.3)		1.95 (1.43 – 2.64)		1.73 (1.15 – 2.59)		

N: number of observations

&: observations in the regression model

CI: confidence interval

PR: prevalence ratio

* χ^2 test

** χ^2 test for linear trend

/ Wald test

// Wald test for linear trend

°° Adjusted for skin color, family income, smoking during pregnancy, pre-gestacional maternal BMI, breastfeeding duration

‡ Adjusted for the homologous Z-score at 19.1 months too

Table 3. Frequency distribution of menarche before age 12 by growth patterns considering Z-score change during childhood. Crude and adjusted Poisson regression by hierarquical approach. The 1982 Pelotas Birth-Cohort Study.

	Variable	N	Prevalence (CI _{95%})	p-value	Crude PR (CI _{95%})	p-value	Adjusted °° PR (CI _{95%})	p-value	N ^{&}
Change in weight/age Z-score	Period 1+	1540		<0.001**		<0.001//		0.001//	1348
	Catch down	243	17.7 (12.9 – 22.5)		1		1		
	Normal	666	21.6 (18.5 – 24.8)		1.22 (0.90 – 1.66)		1.27 (0.91 – 1.78)		
	Rapid growth	631	29.2 (25.6 – 32.7)		1.65 (1.22 – 2.22)		1.75 (1.27 – 2.43)		
	Period 2++	1796		0.002**		0.003//		0.002//	1503
	Catch down	348	20.3 (16.1 – 24.6)		1		1		
	Normal	1308	24.4 (22.0 – 26.7)		1.20 (0.95 – 1.51)		1.22 (0.96 – 1.56)		
	Rapid growth	140	34.3 (26.4 – 42.1)		1.68 (1.24 – 2.29)		1.82 (1.31 – 2.54)		
	Growth in both periods	1443		<0.001*		<0.001/		<0.001/	1262
	Never rapid growth	777	19.3 (16.5 – 22.1)		1		1		
Change in height/age Z-score	Rapid / no rapid	556	28.2 (24.5 – 32.0)		1.46 (1.20 – 1.78)		1.50 (1.15 – 1.82)		
	No rapid / rapid	65	30.8 (19.2 – 42.3)		1.59 (1.08 – 2.36)		1.73 (1.21 – 2.88)		
	Always rapid growth	45	37.8 (23.0 – 52.5)		1.96 (1.31 – 2.92)		2.01 (1.35 – 3.14)		
	Period 2++	1797		<0.001**		<0.001//		<0.001//	1504
	Catch down	272	19.1 (14.4 – 23.8)		1		1		
	Normal	1323	23.3 (21.7 – 26.3)		1.25 (0.96 – 1.63)		1.38 (1.03 – 1.86)		
	Rapid growth	202	34.2 (27.6 – 40.7)		1.79 (1.31 – 2.44)		1.96 (1.39 – 2.78)		
	Period 2++	1794		0.22**		0.20/		0.07/	1501
	Catch down	327	23.8 (19.2 – 28.5)		1		1		
	Normal	1209	23.6 (21.2 – 27.0)		0.99 (0.79 – 1.23)		0.97 (0.77 – 1.24)		
Change in weight/heig ht Z-score	Rapid growth	258	28.7 (23.1 – 34.2)		1.20 (0.92 – 1.58)		1.28 (0.95 – 1.72)		

+ Between birth and 19.4 months
 ++ Between 19.4 and 43.1 months
 * χ^2 test
 ** χ^2 test for linear trend
 / Wald test
 // Wald test for trend

PR: prevalence ratio
 CI: confidence interval
 °° adjusted for famiy income, skin color, smoking during pregnancy, pre-gestacional maternal BMI and breastfeeding duration

Table 4. Prevalence ratio for menarche before age 12 according to growth patterns. Crude and adjusted analyses stratified by Z-score tertile at the beginning of respective periods. The 1982 Pelotas Birth-Cohort.

Variable	Weight/age Z-score using Williams's curve					
	First tertile		Second tertile		Third tertile	
	Crude PR (IC95%)	Adjusted & PR (IC95%)	Crude PR (IC95%)	Adjusted & PR (IC95%)	Crude PR (IC95%)	Adjusted & PR (IC95%)
Change in weight/age Z-score in Period 1	<i>N</i> =491 <i>p</i> =0.01**	<i>N</i> =491 <i>p</i> =0.01**	<i>N</i> =549 <i>p</i> =0.02**	<i>N</i> =549 <i>p</i> =0.02**	<i>N</i> =500 <i>p</i> =0.02**	<i>N</i> =500 <i>p</i> =0.01**
Catch-down	1	1	1	1	1	1
Normal	1.33 (0.54 – 3.23)	1.34 (0.54 – 3.27)	1.32 (0.69 – 2.49)	1.34 (0.70 – 2.56)	1.22 (0.82 – 1.82)	1.24 (0.83 – 1.86)
Rapid growth	2.10 (0.91 – 4.85)	2.09 (0.90 – 4.88)	1.75 (0.93 – 3.28)	1.79 (0.94 – 3.40)	1.71 (1.10 – 2.64)	1.74 (1.11 – 2.73)
Change in weight/age Z-score in Period 2	<i>N</i> =606 <i>p</i> =0.2*	<i>N</i> =606 <i>p</i> =0.2*	<i>N</i> =626 <i>p</i> =0.3*	<i>N</i> =626 <i>p</i> =0.2*	<i>N</i> =563 <i>p</i> =0.02**	<i>N</i> =563 <i>p</i> =0.02**
Catch-down	1	1	1	1	1	1
normal	1.08 (0.72 – 1.62)	1.09 (0.73 – 1.63)	1.42 (0.94 – 2.15)	1.44 (0.96 – 2.16)	1.11 (0.76 – 1.61)	1.10 (0.76 – 1.60)
Rapid growth	1.53 (0.89 – 2.61)	1.51 (0.89 – 2.56)	1.34 (0.67 – 2.67)	1.35 (0.67 – 2.70)	1.92 (1.22 – 3.03)	1.98 (1.26 – 3.10)
Growth in both periods in weight/age Z-score	<i>N</i> =466 <i>p</i> =0.01*	<i>N</i> =466 <i>p</i> =0.01*	<i>N</i> =508 <i>p</i> =0.3*	<i>N</i> =508 <i>p</i> =0.3*	<i>N</i> =469 <i>p</i> =0.01*	<i>N</i> =469 <i>p</i> =0.01*
Never rapid growth	1	1	1	1	1	1
Rapid / no rapid	1.82 (1.19 – 2.78)	1.81 (1.17 – 2.80)	1.37 (1.00 – 1.88)	1.38 (1.00 – 1.90)	1.55 (1.05 – 2.29)	1.54 (1.05 – 2.28)
No rapid / rapid	1.76 (0.76 – 4.09)	1.73 (0.75 – 3.97)	1.14 (0.47 – 2.76)	1.20 (0.49 – 2.89)	1.89 (1.13 – 3.14)	1.92 (1.14 – 3.23)
Always rapid growth	2.87 (1.54 – 5.34)	2.85 (1.52 – 5.35)	1.21 (0.44 – 3.30)	1.21 (0.43 – 3.45)	2.07 (1.03 – 4.18)	2.16 (1.04 – 4.46)
Weight/age Z-score at 19.4 months						
Change in weight/age Z-score in Period 2	<i>N</i> =584 <i>p</i> =0.01*	<i>N</i> =584 <i>p</i> =0.01*	<i>N</i> =602 <i>p</i> =0.05**	<i>N</i> =602 <i>p</i> =0.05**	<i>N</i> =610 <i>p</i> =0.001**	<i>N</i> =610 <i>p</i> <0.001**
Catch-down	1	1	1	1	1	1
Normal	0.73 (0.43 – 1.24)	0.73 (0.43 – 1.24)	1.57 (1.04 – 2.36)	1.57 (1.05 – 2.36)	1.37 (0.99 – 1.91)	1.42 (1.02 – 1.97)
Rapid growth	1.35 (0.73 – 2.48)	1.37 (0.75 – 2.48)	1.39 (0.66 – 2.92)	1.40 (0.66 – 2.97)	2.14 (1.40 – 3.26)	2.37 (1.55 – 3.60)

Table 4. Prevalence ratio for menarche before age 12 according to growth patterns. Crude and adjusted analyses stratified by Z-score tertile at the beginning of respective periods. The 1982 Pelotas Birth-Cohort. Continue

Variables	Height/age Z-score at 19.4 months					
	N=582	N=582	N=605	N=605	N=610	N=610
Change in height/age Z-score in Period 2	<i>p</i> =0.01**	<i>p</i> =0.01**	<i>p</i> =0.003**	<i>p</i> =0.003**	<i>p</i> =0.003**	<i>p</i> =0.002**
Catch-down	1	1	1	1	1	1
Normal	1.52 (0.65 – 3.56)	1.49 (0.62 – 3.56)	1.22 (0.76 – 1.98)	1.24 (0.76 – 2.02)	1.42 (1.01 – 2.00)	1.43 (1.02 – 2.01)
Rapid growth	2.25 (0.94 – 5.40)	2.24 (0.91 – 5.52)	2.38 (1.38 – 4.09)	2.38 (1.37 – 4.15)	2.30 (1.40 – 3.79)	2.34 (1.46 – 3.77)
	Weight/height Z-score at 19.4 months					
	N=593	N=593	N=601	N=601	N=600	N=600
Change in weight/height Z-score Period 2	<i>p</i> =0.5*	<i>p</i> =0.5*	<i>p</i> =0.8*	<i>p</i> =0.8*	<i>p</i> =0.01**	<i>p</i> =0.02**
Catch-down	1	1	1	1	1	1
Normal	0.97 (0.46 – 2.05)	1.00 (0.47 – 2.11)	1.15 (0.77 – 1.72)	1.12 (0.74 – 1.68)	1.11 (0.83 – 1.48)	1.08 (0.61 – 1.48)
Rapid growth	1.22 (0.55 – 2.68)	1.25 (0.56 – 2.75)	1.16 (0.68 – 1.98)	1.17 (0.68 – 1.99)	1.82 (1.26 – 2.63)	1.83 (1.26 – 2.66)

N: observations in the regression model

PR: prevalence ratio

CI: confidence interval

* Wald test

** Wald test for linear trend

& adjusted for family income

Parte 5

ANEXO

Nota para imprensa

PESQUISA AVALIA ALGUMAS CARACTERÍSTICAS DO PRIMEIRO SANGRAMENTO MENSTRUAL NAS MULHERES PELOTENSES NASCIDAS EM 1982

Diversos estudos já comprovaram que a idade da menarca ou primeiro sangramento menstrual, é influenciado por fatores tais como o excesso de peso das meninas, o qual favorece a aparição da menarca mais cedo do que em meninas magras. A idade da menarca também está relacionada com a idade na qual sua mãe teve a primeira menstruação.

Os níveis de gordura corporal na população mundial, especialmente na fase de adolescência, vêm aumentando nos últimos anos. O Brasil também mostra este quadro dentre seus habitantes. É muito interessante ver como na mesma medida em que aumenta a obesidade, diminui a idade em que às meninas menstruam, sendo que a proporção de meninas que tem a sua primeira menstruação antes dos 12 anos é a cada vez maior. Estudos têm mostrado que menstruar muito cedo é fator de risco para o aparecimento de doenças na vida adulta, em especial o câncer de mama. Há indícios de que a obesidade na adolescência é “programada” desde etapas precoces da vida tais como a gestação e nos primeiros anos de vida.

Tendo em vista toda esta situação e como parte de um programa de formação de pesquisadores na área da saúde coletiva, o médico cubano Jeovany Martínez Mesa realizou um estudo sobre este tema tendo como população de estudo mulheres pelotenses nascidas em 1982. Estas mulheres têm sido acompanhadas desde o nascimento até a atualidade em várias oportunidades.

Os resultados desse estudo indicam que a idade média da primeira menstruação em Pelotas foi de 12,4 anos. Pesquisa realizada com amostra de mulheres brasileiras de diferentes idades, na década de 90 mostrou que a primeira menstruação ocorreu aos 13,2 anos. No início do século passado o país mostrava médias de idades superiores à 14 anos. Esses dados mostram uma clara tendência temporal à diminuição da idade da menarca.

Meninas que aos 2 ou 4 anos de idade apresentavam obesidade têm maiores probabilidades de menstruar antes dos 12 anos em relação àquelas com pesos normais para a idade. Outro achado interessante desse estudo é que meninas nasceram pequenas e

creceram muito rápido durante a infância apresentaram os maiores riscos de menstruar antes de 12 anos.

Os achados do presente estudo reforçam a recomendação de que evitar a obesidade em qualquer etapa da vida aplica-se também ao período da infância.

**Modelo Teórico e Tabelas referentes ao artigo
modificado após o Seminário de Pesquisa em 03/10/2006**

(apenas para conhecimento da Banca Examinadora)

Hierarquical model

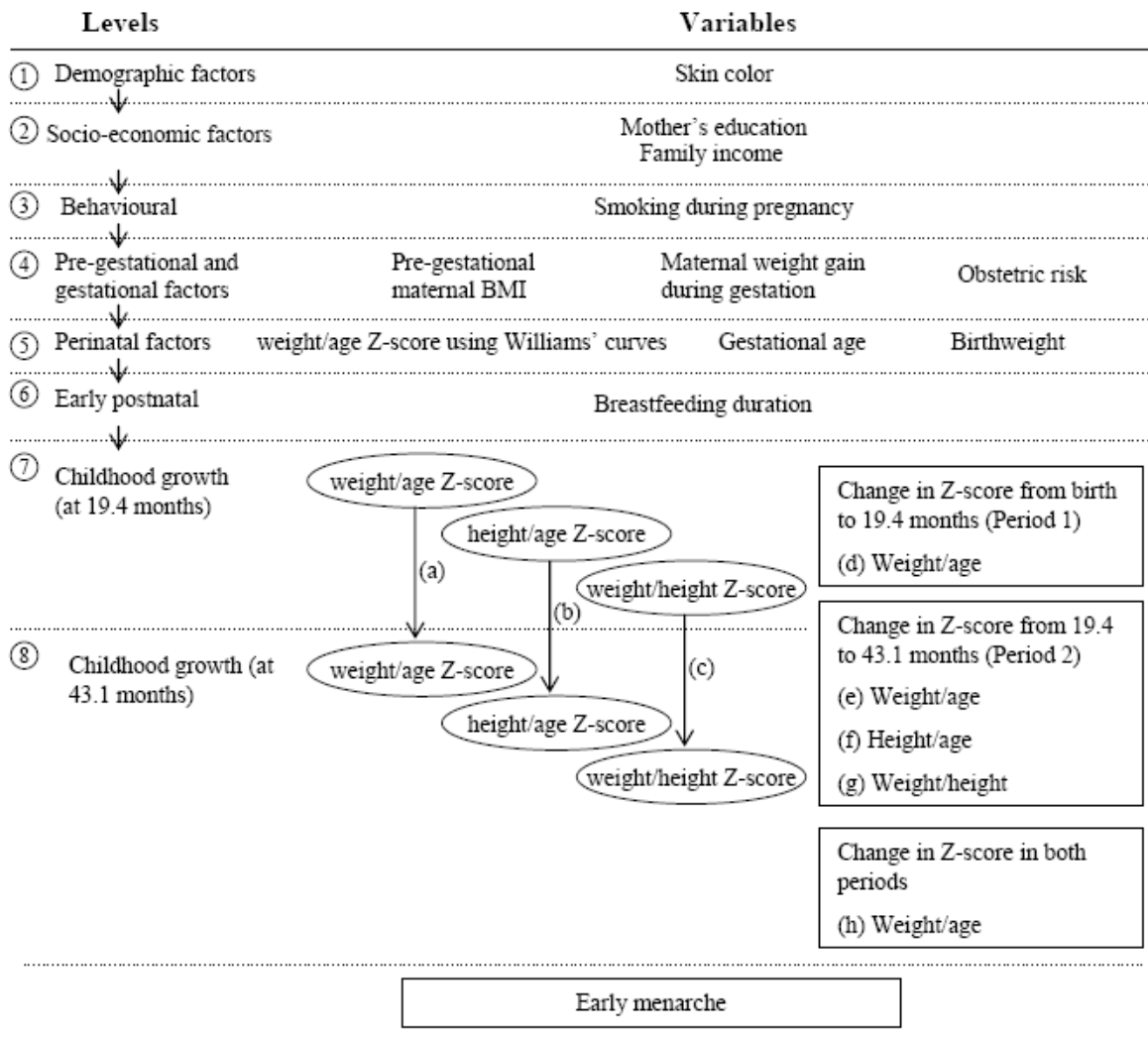


Figure 1. Hierarchical model approach for early menarche. Superior levels determine inferior levels. The numbers represent the levels from distal to proximal determination of causality. In level 5, Z-score using Williams' curves was analyzed independently from birthweight and gestational age. In levels 7 and 8, independent models are denoted by letters (a) through (h). The variables in level 8 were adjusted for the corresponding model in level 7 (letters a-c) and the other exposures from levels 1 to 6. In levels 7 and 8, the adjustments were never performed with variables of the same level. Those which reflect change in anthropometric characteristics (letters d - h) were adjusted only for levels 1 to 6 and never among themselves.

Table 1. Characteristics of the sample (n=2083). The 1982 Pelotas Birth-Cohort Study.

Variables	N	%
Skin color*	2080	
White	1713	82.4%
Non-white	367	17.6%
Familiar income (Minimal wage)*	2068	
≤ 1	414	20.0%
1.1 – 3	1029	49.8%
3.1 – 6	382	18.5%
6.1 – 10	122	5.9%
>10	121	5.8%
Mother's education (Completed years)*	2078	
0-4	687	33.1%
5-8	717	34.5%
≥ 9	674	32.4%
Smoking during pregnancy*	2078	
No	1341	64.5%
Yes	737	35.5%
Pre-gestational maternal BMI (kg/m ²) *	1748	
<18	64	3.6%
18 – 25	1272	72.8%
>25 – 30	328	18.8%
>30	84	4.8%
Maternal weight gain during gestation (kg)**	1542	
≤ 9	476	30.9%
9.1 – 12	401	26.0%
> 12	665	43.1%
Obstetric risk*	2079	
No	1455	70.0%
Yes	624	30.0%
Birthweight (grams)*	2082	
≥ 3500	563	27.1%
3000 – 3499	785	37.7%
2500 – 2999	569	27.3%
< 2500	165	7.9%

Table 1. Characteristics of the sample population (n=2083). The 1982 Pelotas Birth Cohort Study. Continue.

Variables	Number	Percentage
Gestacional age (weeks)**	1660	
> 40	447	26.9%
37 – 40	1127	67.9%
< 37	86	5.2%
Z-score weight/age using Williams' curves*	2082	
<-2	116	5.6%
-2/2	1936	93.0%
>2	30	1.4%
Z-score weight/age using Williams' curves*	2082	
≤ 0	1140	54.8%
0.01 to 1	687	33.0%
1.01 to 2	225	10.8%
> 2	30	01.4%
Breastfeeding time (months)*	2027	
≤1	417	20.6%
1.1– 3	528	26.1%
3.1 – 6	469	23.1%
>6	613	30.2%

* missing values lesser than 16%

** missing values between 20% and 30.7%

Table 2. Frequency distributions of early menarche. Crude and adjusted Poisson regression by hierarchical approach. The 1982 Pelotas Birth-Cohort Study.

Level	Variables	N	Prevalence (CI _{95%})	p-value	Crude PR (CI _{95%})	p-value	Adjusted PR (CI _{95%})	p-value
1	Skin Colour	2080		0.16*		0.15/		0.15/
	White	1713	23.8 (21.7 – 25.8)		1		1	
	Non-white	367	27.2 (22.7 – 31.8)		1.15 (0.95 – 1.38)		1.15 (0.95 – 1.38)	
2	Familiar income (MW)	2068		0.01*		0.01/		0.01/
	≤1	414	22.7 (18.6 – 26.8)		1		1	
	1.1 – 3	1029	24.5 (21.9 – 27.1)		1.08 (0.88 – 1.33)		1.10 (0.89 – 1.36)	
	3.1 – 6	382	27.7 (23.2 – 32.3)		1.22 (0.96 – 1.55)		1.26 (0.99 – 1.62)	
	6.1 – 10	122	31.1 (22.8 – 39.5)		1.37 (1.00 – 1.88)		1.44 (1.04 – 2.00)	
	>10	121	13.2 (7.1 – 19.3)		0.58 (0.36 – 0.95)		0.61 (0.37 – 1.00)	
2	Mother's education (CY)	2078		0.54*		0.54/		0.58/
	0-4	687	23.0 (19.8 – 26.1)		1		1	
	5-8	717	25.5 (22.3 – 28.7)		1.10 (0.92 – 1.33)		1.10 (0.91 – 1.33)	
	≥9	674	24.6 (21.4 – 27.9)		1.07 (0.88 – 1.29)		1.10 (0.88 – 1.37)	
3	Smoking during pregnancy	2078		0.13*		0.13/		0.12/
	No	1341	23.3 (21.1 – 25.6)		1		1	
	Yes	737	26.3 (23.1 – 29.5)		1.13 (0.96 – 1.32)		1.13 (0.97 – 1.32)	
4	Obstetric risk	2079		0.45*		0.44/		0.79/
	No	1455	23.9 (21.7 – 26.1)		1		1	
	Yes	624	25.5 (22.0 – 28.9)		1.06 (0.90 – 1.25)		1.02 (0.85 – 1.24)	

Table 3. Frequency distributions of early menarche. Crude and adjusted Poisson regression by hierarquical approach. The 1982 Pelotas Birth Cohort Study. Continue.

Level	Variables	N	Prevalence (CI _{95%})	p-value	Crude PR (CI _{95%})	p-value	Adjusted PR (CI _{95%})	p-value
4	Pre-gestacional maternal BMI	1748		<0.001**		0.001//		0.003//
	<18							
	18 – 25	64	25.0 (14.1 – 35.9)		1		1	
	>25 – 30	1272	21.9 (19.6 – 24.1)		0.87 (0.56 – 1.35)		0.83 (0.53 – 1.29)	
	>30	328	31.1 (26.1 – 36.1)		1.24 (0.79 – 1.96)		1.14 (0.72 – 1.83)	
		84	32.1 (21.9 – 42.3)		1.29 (0.76 – 2.17)		1.35 (0.77 – 2.38)	
4	Maternal weight gain during gestation (kg)	1554		0.21*		0.22/		0.05//
	≤ 9 kg	476	21.6 (17.9 – 25.3)		1		1	
	9.1 – 12 kg	401	25.7 (21.4 – 30.0)		1.19 (0.93 – 1.51)		1.25 (0.77 – 1.92)	
	>12 kg	665	25.9 (22.5 – 29.2)		1.19 (0.96 – 1.48)		1.26 (1.00 – 1.64)	
5	Birth weight (grams)	2082		0.71*		0.72/		0.84/
	≥ 3500	563	25.4 (21.8 – 29.0)		1		1	
	3000 – 3499	785	22.9 (20.0 – 25.9)		0.90 (0.74 – 1.09)		0.85 (0.59 – 1.24)	
	2500 – 2999	569	24.8 (21.2 – 28.3)		0.97 (0.79 – 1.19)		0.85 (0.60 – 1.22)	
	< 2500	165	25.5 (18.7 – 32.1)		1.00 (0.74 – 1.34)		0.89 (0.61 – 1.29)	
5	Gestacional age (weeks)	1660		0.21*		0.23/		0.36/
	> 40	447	23.0 (19.1 – 27.0)		1		1	
	37 – 40	1127	25.3 (22.7 – 27.8)		1.10 (0.90 – 1.37)		1.08 (0.86 – 1.35)	
	< 37	86	17.4 (09.3 – 25.6)		0.76 (0.46 – 1.23)		0.76 (0.44 – 1.31)	
6	Breastfeeding time (months)			0.38*		0.37/		0.05/
	≤1							
	1.1– 3	417	22.5 (18.5 – 26.6)		1		1	
	3.1 – 6	528	23.9 (20.2 – 27.5)		1.06 (0.84 – 1.34)		1.18 (0.90 – 1.55)	
	>6	469	26.9 (22.8 – 30.9)		1.19 (0.94 – 1.50)		1.32 (1.01 – 1.73)	
		613	22.8 (19.5 – 26.2)		1.01 (0.80 – 1.27)		0.97 (0.74 – 1.29)	

N: observations CI: confidence interval

PR: prevalence ratio MW: minimum wage CY: completed years

*X² test ** X² test for linear trend

/ Wald test // Wald test for linear trend

International Journal of Epidemiology

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

The *International Journal of Epidemiology* is an essential requirement for anyone who needs to keep up to date with epidemiological advances and new developments throughout the world. It encourages communication among those engaged in the research, teaching, and application of epidemiology of both communicable and non-communicable disease, including research into health services and medical care. Also covered are new methods, epidemiological and statistical, for the analysis of data used by those who practise social and preventive medicine. The *International Journal of Epidemiology* is published six times yearly.

Impact Factor

4.054 (2005)

Instructions to authors

http://www.oxfordjournals.org/ije/for_authors/general.html

The *International Journal of Epidemiology* is produced six times a year and publishes original work, reviews, articles of interest and letters in the fields of research and teaching epidemiology.

All submissions must be in the English language.

It is a condition of publication in the *Journal* that authors grant an exclusive licence to the International Epidemiological Association. This ensures that requests from third parties to reproduce articles are handled efficiently and consistently and will also allow the article to be as widely disseminated as possible. as part of the licence agreement, authors may use their own material in other publications provided that the *Journal* is acknowledged as the original place of publication and Oxford University Press as the Publisher.

Articles are accepted for publication on condition that they are contributed solely to the *International Journal of Epidemiology*. The editors cannot enter into correspondence about papers considered unsuitable for publication and their decision is final. Neither the editors nor the publishers accept responsibility for the views and statements of authors expressed in their contributions.

Manuscripts should be prepared in the Vancouver Style (see e.g. Br Med J 1979; **1**: 532-35) and **submitted in triplicate in the first instance to the Editor, Dr George Davey Smith, Department of Social Medicine, Canynge Hall, Whiteladies Road, Bristol, BS8 2PR, UK**. They should not normally exceed 3000 words but review articles may be twice this length. Letters intended for publication should be marked 'For Publication'. Books and monographs for review should also be sent to the Editor.

Manuscripts should be typewritten in double spacing on one side of the paper only with margins of at least 2.5 cm. All pages should be numbered. Italics should be indicated by single underlining. Numbers followed by a unit should be written as figures as should all numbers above nine. Figures should not be used to start a sentence and those between 999 and 9999 should not be separated by spaces or commas while those over 10 000 should have a space after the thousand. Per cent should be written as % throughout. Full points should not be used after initials or contractions: J Jones, FRCS, 17 g, dl, Dr, etc. All measures should be reported in SI units followed, in the text, by traditional units in parentheses. For general guidance on the International System of Units and some useful conversion factors, see 'The SI for the Health Professions' (WHO, 1977). There are two exceptions: blood pressure should be expressed in mm Hg and haemoglobin as g/dl.

If the data are appropriate, age grouping should be mid-decade to mid-decade or in five-year age groups (e.g. 35-44 or 35-39, 40-44, etc, but not 20-29, 30-39 or other groupings).

TITLES

Titles should be short and specific. Subtitles may be used to amplify the main title.

AFFILIATIONS

The affiliations of each author must be given. If an author's present affiliation is different from that under which the work was done, both should be given.

SUMMARY

The summary should be no more than 250 words and consist of four sections labelled Background, Methods, Results and Conclusions. They should briefly describe the problem being addressed in the study, how the study was performed, the salient results and what conclusions can be made from the results. Three to ten keywords should be added to the end of the Summary.

REFERENCES

Authors are responsible for the accuracy and completeness of reference lists. References in Vancouver Style should be in the order they appear in the text and numbered accordingly. These numbers should be inserted above the line whenever a reference is cited (...confirmed by other studies **23**). Numbered references should appear at the end of the article and should consist of the surnames and initials of all authors when six or less, when seven or more list just three and add *et al.*, title of article, name of journal abbreviated according to *Index Medicus* style, year, volume, first and last page numbers,

e.g. Bull Q, Doe J. Epidemiology and public health. *Int J Epidemiol* 1970; **5**: 702-10.

Titles of books should be followed by the place of publication, the publisher, and the year. 'Unpublished Observations', 'Personal Communications' and submitted manuscripts may not be used as reference but should appear in the text. Manuscripts in press may be cited in the references and details added on proof if possible.

ABBREVIATIONS

Words to be abbreviated should be spelt out in full the first time they appear in the text with the abbreviations in brackets. Thereafter the abbreviation should be used.

TABLES

Tables should be numbered consecutively in arabic numerals and should be kept separate from the text. Particular care should be taken to make tables self-explanatory with adequate headings and footnotes. The position of each table in the text should be indicated (Table 1 here).

FIGURES

Illustrations should be numbered, given suitable legends and marked lightly on the back with the author's name and the top edge indicated. Original drawings may be submitted although high quality glossy photographs are preferable. They should be kept separate from the text.

APPENDICES

As a general rule, material of this nature should be incorporated in the text but separate sections can be published after the main text.

SPECIAL NOTES FOR STATISTICAL PAPERS

The correct preparation of statistical manuscripts is particularly important and the precise nature and position of each symbol must be clear. Complex formulae should be drawn out on a separate sheet and attached to the text at the appropriate place. In general, distinction should be made between:

1. capitals and small letters;
2. ordinary and bold-faced letters;
3. certain greek letters and similar roman letters;
4. subscripts, superscripts and 'ordinary' symbols.

Bold-faced symbols should be underlined with a wiggly line in pencil. Statistical symbols are automatically set in italics and need not be underlined except to prevent ambiguity, e.g. when an isolated letter, such as *a*, occurs in the text. Symbols should not be used to start a sentence.

COPY EDITING

All accepted manuscripts are subject to copy editing.

PROOFS

The first author will receive a pdf proof of the article. Proof correction must not be used as an opportunity to revise the paper. Any essential changes should take up the same amount of space if possible. *Alterations, other than corrections of printer's errors, are expensive and may be charged to authors.* Corrections should be returned within in 3 days to guarantee inclusion.

It is particularly important to read reference lists at the proof stage in case any omissions/errors have been found and noted during copy editing.

The Editors reserve the right to make minor grammatical and other changes at any stage before publication. These are sometimes necessary to make the paper conform to the general style of the Journal. Proofs not returned to the Editorial Assistant within two weeks of the date of postmark may be held over to the next issue.

REPRINTS

Offprints may be purchased by returning the order form (sent with the proofs) to the Journals Productions Dept, Oxford University Press, Walton Street, Oxford OX2 6DP, UK.

SUPPLEMENTARY DATA

Supporting material that is not essential for inclusion in the full text of the manuscript, but would nevertheless benefit the reader, can be made available by the publisher as online-only content, linked to the online manuscript. The material should not be essential to understanding the conclusions of the paper, but should contain data that is additional or complementary and directly relevant to the article content. Such information might include more detailed Methods, extended data sets/data analysis, or additional figures (including colour). All text and figures must be provided in suitable electronic formats (for instructions for the preparation of Supplementary Data please go to [here](#)).

All material to be considered as Supplementary Data must be submitted at the same time as the main manuscript for peer review. It cannot be altered or replaced after the paper has been accepted for publication. Please indicate clearly the material intended as Supplementary Data upon submission. Also ensure that the Supplementary Data is referred to in the main manuscript where necessary.