UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE MEDICINA SOCIAL
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE NA COMUNIDADE

FRANCINE LEITE

**Influência da restrição de crescimento intra-uterino na
idade da menarca: estudo da coorte de nascidos vivos de
Ribeirão Preto de 1978/9**

Ribeirão Preto
2008

FRANCINE LEITE

**Influência da restrição de crescimento intra-uterino na idade da menarca:
estudo da coorte de nascidos vivos de Ribeirão Preto de 1978/9**

Dissertação apresentada ao Departamento de Medicina Social da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de mestre.

Área de concentração: Saúde na Comunidade

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria da Conceição Pereira Saraiva

Ribeirão Preto
2008

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Leite, Francine

Influência da restrição de crescimento intra-uterino na idade da menarca: estudo da coorte de nascidos vivos de Ribeirão Preto de 1978/9. 85 p. : il. ; 30cm

Dissertação (Mestrado) apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Saúde na Comunidade.

Orientadora: Saraiva, Maria da Conceição Pereira.

1. Menarca. 2. Restrição de crescimento intra-uterino. 3. Baixo peso ao nascer. 4. Pequeno para idade gestacional.

FOLHA DE APROVAÇÃO

NOME: **Francine Leite**

TÍTULO: Influência da restrição de crescimento intra-uterino na idade da menarca:
estudo da coorte de nascidos vivos de Ribeirão Preto de 1978/9

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina de Ribeirão Preto da Universidade
de São Paulo para obtenção do Título de
Mestre.

Área de Concentração: Saúde da
Comunidade.

Aprovado em: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____
Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____
Instituição: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Às meninas-mulheres e seus familiares por participarem desta Coorte e tornarem possível o desenvolvimento de um projeto desta magnitude que tem muito a contribuir à saúde de muita gente.

Aos meus pais, peças fundamentais dessa minha jornada e que muito contribuíram, de forma direta e indireta, para que eu chegasse até aqui (e continue!).

AGRADECIMENTOS

Às participantes do estudo e seus familiares. E a todos que trabalharam em algum momento deste imenso estudo.

À professora Dr^a. Maria da Conceição Pereira Saraiva, principalmente pela paciência e ensinamentos técnicos, eu um pouco pelas broncas! Obrigada por tudo!

Aos professores Dr. Marco Antônio Barbieri e Dr^a. Heloísa Bettiol, por disponibilizarem o banco de dados e por todo apoio dado durante o desenvolver do pesquisa.

Aos professores Dr. Antônio Augusto Silva e Dr. Ricardo de Carvalho Cavalli, pelas considerações e pela compreensão com os prazos.

Ao professor Dr. Edson Zangiacomi Martinez, como professor, coordenador e amigo.

Ao CEMEQ, em especial ao Henrique Ceretta e Suleimy Mazin.

Aos professores do Departamento de Medicina Social, pelo aprendizado nas disciplinas e nas conversas de corredor!

Aos funcionários do Departamento de Medicina Social, em especial à Tânea e Mônica (pela paciência que tiveram comigo nessa reta final!), e à Solange.

À “Diretoria” da sala de computadores, Carol, Joab e Sidney e aos companheiros da turma de mestrado iniciada em 2007.

Aos companheiros da Associação de Pós-Graduação e do CineSocial, por tranformar minha pós-graduação em aprendizado além do acadêmico.

Aos meus pais, por todas as formas de apoio, pela torcida, por suportarem meus momentos, que não foram poucos, de mau humor!

Aos meus irmãos: Flávio, pelos imensos favores nesses últimos meses, e por me animar com seu sempre bom humor! À Fernanda, pelas correções e dúvidas fisiológicas.

Ao meu “mocinho” Rafa, pelo apoio incondicional.

Aos amigos Joana, Ricardo, Lucas, Shamyr, Marina Ferreira, pelo apoio, torcida, compartilhamento de angústias e tudo mais!

Ao professor Dr. Jaime de Oliveira Gomes, o responsável por ter seguido esse caminho!

A todos que passaram ou permaneceram na minha vida durante essa etapa e que contribuíram de alguma forma, mesmo com poucas palavras, a continuar na luta!

EPÍGRAFE

“Por onde anda a aranha que tece a teia da multicausalidade?”
Nancy Krieger

“Nós não temos a verdade. Nós só podemos dar palpites”
Karl Popper

RESUMO

LEITE, F. **Influência da restrição de crescimento intra-uterino na idade da menarca: estudo da coorte de nascidos vivos de Ribeirão Preto de 1978/9.** 2008. 85 p. Dissertação (Mestrado) apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP.

A idade da menarca é um marco da puberdade e, quando antecipada, parece estar associada a um maior risco de desenvolvimento de câncer de mama, síndrome metabólica e obesidade. É possível que alterações no ambiente intra-uterino, como a restrição de crescimento do feto, levem a interferências no sistema hipotálamo-hipófise-gonadal resultando em alterações na idade da menarca. Em vista da controvérsia dos fatores que influenciam na idade da menarca, este estudo testou a hipótese da associação entre restrição de crescimento intra-uterino (baixo peso ao nascer, pequeno para idade gestacional, restrição intra-uterina de Kramer) e antecipação da idade da menarca. Em uma sub-amostra foi testada a possível interação entre a restrição de crescimento intra-uterino e o índice de massa corpórea. Para esse estudo foram utilizadas informações coletadas nos seguimentos de 1987/9 e 2004/5 de 1056 meninas nascidas em Ribeirão Preto, provenientes do estudo de coorte dos nascidos vivos em Ribeirão Preto de 1978/9. Menarca antecipada foi definida como primeiro sangramento vaginal ocorrido antes dos 12 anos de idade. Análise univariada foi seguida de análise bivariada e multivariada por meio de modelo generalizado empregando distribuição de Poisson para estimativa de riscos relativos e erro padrão por meio de método robusto. Os fatores de confusão controlados foram idade, escolaridade e situação conjugal da mãe, número de irmãos, comprimento ao nascer, prematuridade e índice de massa corpórea (apenas para a sub-amostra). Em média, a menarca ocorreu aos 12,3 anos (DP=1,5). A ocorrência de menarca antecipada foi de 27,7% (n= 293) para a coorte inteira e de 29,1% (n= 172) na sub-amostra. Foi encontrada associação negativa entre restrição de crescimento intra-uterino, seja representado por baixo peso ao nascer (Risco Relativo, RR= 0,47; Intervalo de Confiança de 95%, IC95%: 0,26-0,84), pequeno para idade gestacional (RR = 0,57; IC95%: 0,37-0,89) ou restrição de Kramer (RR= 0,65; IC95%: 0,47-0,92), com a antecipação da idade da menarca. Os resultados foram semelhantes na análise da sub-amostra, porém sem significância estatística. Quando o índice de massa corpórea foi considerado na análise da sub-amostra, não houve modificação dos resultados. Desta forma, este estudo demonstrou associação negativa entre restrição de crescimento intra-uterino e antecipação da idade da menarca, ou seja, a restrição de crescimento foi fator de proteção da menarca antecipada.

Palavras-chave: menarca, restrição de crescimento intra-uterino, puberdade, baixo-peso ao nascer, pequeno para idade gestacional

ABSTRACT

LEITE, F. **Influence of intrauterine growth restriction on the age of menarche: the cohort study of live births of Ribeirao Preto in 1978/9.** 2008. 85 p. Dissertation (Master) submitted to the Faculty of Medicine of Ribeirao Preto/USP.

This study tested the hypothesis of association between intrauterine growth restriction and early age of menarche. For this study, follow-up data ($n = 1056$) from the population based livebirth cohort study of Ribeirao Preto of 1978/9 were analyzed. Early menarche was defined as having the first menstrual event before 12 years-old and intrauterine growth restriction was defined by three measurements: low birthweight ($< 2500\text{grs}$), small for gestational age ($< 10\%$ William's growth curve) and fetal growth ratio (< 0.85 mean weight for gestational age). Relative risks were estimated by generalized estimation equations (Poisson distribution) with robust method for estimation of standard errors. Analyses were adjusted for maternal age, education and marital status, number of siblings, birth length and preterm. Body mass index was tested as intervenient or interaction factor in a subsample of the cohort examined at 9 yrs-old. The mean age of menarche was 12.3 years (Standard Deviation = 1.5). Early menarche was observed for 27.7% for the entire cohort and 29.1% for the sub-sample. Negative association was observed between intrauterine growth restriction and early menarche. The adjusted relative risks and respective confidence intervals (95% CI) for low birth weight, small for gestational age and fetal growth ratio were respectively: 0.47 (95% CI: 0.26-0.84), 0.57 (95% CI: 0.37-0.89), and 0.65 (95%CI: 0.47-0.92). No evidence that body mass index was an intermediate or interaction factor was observed. Thus, this study showed a negative association between intrauterine growth restriction and anticipation of age of menarche.

Word keys: menarche, intrauterine growth restriction, puberty, low birthweight, small for gestational age

LISTA DE SIGLAS

BPN – baixo peso ao nascer

FSH – hormônio folículo estimulante

GnRH – hormônio hipotalâmico estimulador da secreção de gonadotrofinas

HHG – hipotálamo-hipófise-gonadal

IC – intervalo de confiança

IMC – índice de massa corporal

LH – hormônio luteinizante

PIG – pequeno para idade gestacional

RCIU – restrição de crescimento intra-uterino

RR – risco relativo

SNC – sistema nervoso central

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama dos números amostrais da coorte de nascidos vivos de Ribeirão Preto de 1978/9. 32

Figura 2. Distribuição da idade da menarca para a coorte de nascidos vivos de Ribeirão Preto. 1978/9 39

Figura 3. Distribuição da idade da menarca de acordo com indicadores de restrição de crescimento intra-uterino (Baixo peso, PIG – pequeno para idade gestacional e Razão de Crescimento Fetal) em mulheres da coorte de nascidos vivos de Ribeirão Preto de 1978/9. 39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Distribuição das variáveis de nascimento e relacionadas à mãe para a coorte inicial e para a coorte acompanhada até em idade adulta.....39

Tabela 2 - Análise bivariada para a idade da menarca das participantes (n=1056) da Coorte de Nascidos Vivos de Ribeirão Preto – 1978/9.....42

Tabela 3 - Análise bivariada para a idade da menarca das participantes (n=592) da sub-amostra da Coorte de Nascidos Vivos de Ribeirão Preto – 1978/9 avaliadas em idade escolar -1987/9.....44

Tabela 4 - Distribuição das variáveis segundo a amostra da coorte inteira (CI) (n=1052) e da sub-amostra (SA) (n=592), segundo a idade da menarca. Ribeirão Preto 1978/9.....46

Tabela 5 - Análise bivariada para baixo peso ao nascer (BPN) das participantes (n=1056) da Coorte de Nascidos Vivos de Ribeirão Preto – 1978/948

Tabela 6 - Análise bivariada para baixo peso ao nascer (BPN) das participantes (n=592) da sub-amostra da Coorte de Nascidos Vivos de Ribeirão Preto – 1978/9 avaliadas em idade escolar -1987/9.....50

Tabela 7 - Análise bivariada para pequeno para a idade gestacional (PIG) das participantes (n=1056) da Coorte de Nascidos Vivos de Ribeirão Preto – 1978/9.52

Tabela 8 - Análise bivariada para pequeno para idade gestacional (PIG) das participantes (n=592) da sub-amostra da Coorte de Nascidos Vivos de Ribeirão Preto – 1978/9 avaliadas em idade escolar -1987/9.....54

Tabela 9 - Análise bivariada para restrição de crescimento intra-uterino de Kramer (RCIU) das participantes (n=1056) da Coorte de Nascidos Vivos de Ribeirão Preto – 1978/9.....56

Tabela 10 - Análise bivariada para restrição de crescimento intra-uterino de Kramer (RCIU) das participantes (n=592) da sub-amostra da Coorte de Nascidos Vivos de Ribeirão Preto – 1978/9 avaliadas em idade escolar - 1987/9.58

Tabela 11 - Análise seqüencial do Risco relativo (RR) da menarca antecipada para as variáveis selecionadas (n = 1056). Coorte de nascidos de Ribeirão Preto - SP. 1978/9.60

Tabela 12 - Análise seqüencial do Risco relativo (RR) da menarca antecipada para as variáveis selecionadas (n= 594). Sub-amostra da Coorte de nascidos de Ribeirão Preto - SP. 1978/9.60

Tabela 13 - Modelos finais para indicadores de restrição de crescimento intra-uterino (n=1056). Coorte de nascidos vivos de Ribeirão Preto - SP. 1978/9..... 61

Tabela 14: Modelos finais para indicadores de restrição de crescimento intra-uterino (n=594). Sub-amostra da Coorte de nascidos vivos de Ribeirão Preto - SP. 1978/9..... 62

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.....	6
AGRADECIMENTOS	7
EPÍGRAFE.....	8
RESUMO	9
ABSTRACT	10
LISTA DE SIGLAS	11
LISTA DE FIGURAS	12
LISTA DE TABELAS	13
SUMÁRIO	15
1 INTRODUÇÃO	16
1.1 A menarca	18
1.2 O eixo hipotálamo-hipófise-gônadas: do desenvolvimento fetal até a puberdade	19
1.3 Teorias sobre o desenvolvimento fetal	20
1.4 Definições de alterações na vida fetal	21
1.5 Evidências da associação entre restrição de crescimento intra-uterino e idade da menarca.....	22
2 OBJETIVOS	25
3 MATERIAL E MÉTODOS.....	29
3.1 A coorte	31
3.2 População de estudo.....	32
3.3 Variáveis do estudo	33
3.3.1 <i>Variável de desfecho</i>	33
3.3.2 <i>Variáveis de exposição</i>	33
3.4 Análise estatística.....	34
3.5 Considerações éticas	35
4 RESULTADOS.....	37
5 DISCUSSÃO	65
6 CONCLUSÃO	75
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	78
ANEXO	85

A menarca é a primeira menstruação da menina, ou seja, é quando ocorre pela primeira vez o sangramento vaginal. Esse marco do início da puberdade caracteriza o início da função dos hormônios ovarianos e determina, assim, a sua capacidade reprodutiva (MESSINIS, 2006).

Em geral, a menarca ocorre por volta dos 12 anos de idade podendo, no entanto, variar tanto entre as pessoas como entre comunidades. Em diferentes países a média ou mediana da idade da menarca mostra variações que vão dos 12 anos, como no Congo e nos Estados Unidos, até 15,8 anos, em Bangladesh (THOMAS et al., 2000).

Estudos têm indicado que fatores intrínsecos, como a genética, e extrínsecos, como o tamanho corporal na pré-puberdade, composição familiar e condições estressantes na infância parecem influenciar na idade da menarca (GUO et al., 2006; REES, 2006; PARENT et al., 2003; DUNGER; AHMED; ONG, 2005; ADAIR; GORDON-LARSEN, 2001).

Nos últimos séculos, a idade da menarca tem declinado principalmente nos países industrializados. Em geral, esse declínio tem sido de 3 a 4 meses por década (REES, 1993).

Entre 1910 e 1949, a média da idade da menarca caiu em 6 meses com um aumento subsequente entre 1960 e 1969 (NICHOLS et al, 2006). Na Europa, em período de 5 anos, a idade da menarca caiu entre 18 e 58 dias (ONLAND-MORET, 2005). Nos Estados Unidos, na década de 80, em relação às décadas anteriores, a queda foi entre 3-6 meses (DEMERATH et al., 2004). Entre 1960-1990, a queda variou de 3 a 5 meses e meio (HIMES, 2006) e entre 1988-1994 e 1999-2002 o decréscimo foi de 2 a 3 meses (ANDERSON; MUST, 2005).

Torna-se relevante esse declínio na idade da menarca, pois sua antecipação tem sido considerada fator de risco para câncer de mama (MAGNUSSON et al., 1999; LI et al., 2008; HSIEH et al., 1990), obesidade ou sobrepeso (ADAIR; GORDON-LARSEN, 2001; WANG, 2002; BRATBERG et al., 2007. OKASHA et al., 2001; LAITNEN; POWER; JARVELLIN, 2001), síndrome metabólica (FENG et al., 2008; HEYS et al., 2007) e iniciação sexual antecipada (WYATT et al., 1999), o que pode acarretar em conseqüências para a saúde pública em âmbito demográfico e social (ADAIR, 2001).

Além disso, um estudo recente demonstrou que mulheres que tiveram menarca antecipada (<10 anos) apresentaram duas vezes mais

pontuação elevada do risco biológico acumulado (“Allostatic Load”). Esta medida é uma combinação de indicadores biológicos, como pressão sistólica e diastólica, nível de colesterol e triglicérides, que refletem o “uso e desgaste” por hormônios de estresse em decorrência da exposição a fatores estressores psicossociais e físicos (ALLSWORTH; WEITZEN; BOARDMAN, 2005).

As causas para esse declínio ao longo dos séculos em populações e até mesmo da variabilidade entre as meninas não são bem estabelecidas. Em parte, estas variações têm sido explicadas por mudanças em fatores ambientais, bem como alterações das condições socioeconômicas, urbanização, nutrição e tamanho corporal (ONG; AHMED; DUNGER, 2006; DE MUINCK KEEZER-SCHRANA; MUL, 2001).

Além destas causas, fatores perinatais, como a restrição de crescimento intra-uterino e o baixo peso, têm sido apontados como possíveis fatores de risco para a antecipação da menarca. Essa associação foi justificada pelo fato de que o eixo hipotálamo-hipófise-gônadas é formado já na vida intra-uterina e que eventos adversos nesse período pode acarretar em conseqüências deletérias na vida adulta (COOPER et al, 1996; GLUCKMAN; HANSON, 2006; PERSSON ET AL., 1999)

1.1 A menarca

Puberdade é uma fase de desenvolvimento contínuo do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal (HHG) e de mudanças na atividade endócrina que marca o período de transição entre a infância e a vida adulta (GRUMBACH; 2002). Essas mudanças na atividade endócrina levam a alterações psicológicas e físicas com a finalidade de alcançar a maturidade sexual, e, assim, atingir a capacidade reprodutiva (TERAWASA; FERNANDEZ, 2001).

A puberdade é desencadeada por eventos que se originam no sistema nervoso central (SNC) e ativam neurônios produtores do hormônio hipotalâmico estimulador da secreção de gonadotrofinas (GnRH). O GnRH estimula a síntese e a secreção dos hormônios gonadotróficos luteinizante (LH) e folículo estimulante (FSH) no sistema porta, que conecta o hipotálamo à hipófise. Quando esses hormônios alcançam as gônadas pela circulação sistêmica, estimulam a secreção de esteróides sexuais (OJEDA et al., 2005), que são

responsáveis pelo desenvolvimento das características sexuais secundárias. (DELAMARRE-VAN DE WALL, 2002).

Essas mudanças hormonais no eixo HHG levam ao início da função ovariana, a partir da qual ocorrem a maturação do folículo, síntese de estrógeno no ovário e aumento gradual dos valores de estradiol (MESSINIS, 2006). Esses eventos estimulam a proliferação do endométrio, que, sob ação de picos de estradiol, resulta na menarca (MESSINIS, 2006; SPEROFF; GLASS; KASE, 1986, p.393). Entretanto, isso não significa que já ocorram ciclos ovulatórios, para isso é necessário que, além da menarca, haja maturação da relação entre o estradiol e o LH, o que acontece no decorrer da puberdade. (SPEROFF; GLASS; KASE, 1986, p.393).

1.2 O eixo hipotálamo-hipófise-gônadas: do desenvolvimento fetal até a puberdade

Embora seja na puberdade que a atividade do GnRH e do eixo HHG leva ao aumento do número e da amplitude de picos de LH e FSH (MONTE; LONGUI; CALLIARI, 2001), o pulso de GnRH já é funcional a partir do primeiro trimestre de gestação. Estes pulsos se alteram no decorrer da vida, oscilando nos primeiros meses, diminuindo durante a infância, com um período de latência, e são reativados durante a noite na pré-puberdade, com aumento gradual dos pulsos até atingir a puberdade (GRUMBACH, 2002).

A partir da nona semana gestacional, o GnRH e o eixo HHG já estão presentes no hipotálamo. O GnRH atinge seu nível máximo entre a vigésima segunda e vigésima quinta semana gestacional, entrando em declínio a partir da segunda metade da gestação até atingir níveis mínimos ao nascimento (DELEMARRE-VAN DE WALL, 2002; TERAWASA; FERNANDEZ, 2001).

Até aos cinco meses de vida, tanto o nível de LH quanto o de FSH permanecem elevados e, a partir do sexto mês, esses níveis baixam juntamente com o de esteróides sexuais. Assim, a pulsatilidade do GnRH cessa do sexto mês de vida até o momento da pré-puberdade (DELEMARRE-VAN DE WALL, 2002; TERAWASA; FERNANDEZ, 2001).

Na transição entre a pré-puberdade e a primeira ovulação, a atividade do GnRH é noturna, levando ao aumento do seu pulso e também da

secreção de LH. Na puberdade esse ritmo noturno é perdido, provavelmente em decorrência do aumento dos níveis de esteróides sexuais que regularão os ciclos ovulatórios (DELEMARRE-VAN DE WALL, 2002; TERAWASA; FERNANDEZ, 2001).

Dessa forma, pelo fato do eixo HHG já estar presente desde a vida fetal e passar por fases de reativação do nascimento até a puberdade, é plausível que alterações fora do normal no ambiente intra-uterino e que se propagam em geral nos primeiros anos de vida possam acarretar em alterações futuras.

Nas últimas décadas tem-se reconhecido que acontecimentos intra-uterinos adversos possam atuar como fatores influenciadores na saúde da vida adulta. Embora os mecanismos não sejam completamente estabelecidos, varias teorias têm sido propostas.

1.3 Teorias sobre o desenvolvimento fetal

Há evidências de que o efeito de eventos intra-uterinos adversos possa levar a alterações na idade da menarca porque o sistema HHG inicia sua atividade com a liberação de GnRH por volta do quinto mês de gestação. Dessa forma, privações durante o desenvolvimento fetal podem interferir no padrão da pulsatilidade do GnRH e assim acarretar alterações endócrinas futuras (COOPER et al., 1996).

Assim, quando o feto responde para se adaptar ao ambiente intra-uterino ao qual está exposto, é possível que isso possa influenciar na idade da menarca (GLUCKMAN; HANSON, 2006). Existem três teorias que embasam esse mecanismo: a hipótese do fenótipo poupador (*Thrifty Phenotype*) (HALES; BARKER, 1992), a teoria da programação e a resposta adaptativa preditiva (DÖRNER, 1975; LUCAS, 1991), que pode ser estendida com o grau de concordância ou contraste (*match or mismatch*) do ambiente (GLUCKMAN; HANSON, 2004a). As teorias diferem quanto às respostas que terão após o estímulo e, embora uma teoria não exclua a outra, elas convergem no ponto de que haverá alguma consequência frente ao estímulo.

A hipótese do fenótipo poupador pressupõe que o feto, quando mal nutrido, faz adaptações metabólicas para se adaptar ao ambiente e garantir

sua sobrevivência. Essas adaptações tornam-se permanentes, o que pode levar a causar doenças ao longo da vida (HALES; BARKER, 1992).

De acordo com a teoria da programação, um estímulo aplicado durante uma fase de alta plasticidade, como pré-natal, infância ou adolescência, pode causar conseqüências sobre a estrutura e função do organismo (DÖRNER, 1975; LUCAS, 1991).

Na resposta adaptativa preditiva o feto faz adaptações fisiológicas de acordo com as influências que recebe do ambiente para garantir sua sobrevivência para o que foi previsto (GLUCKMAN; HANSON, 2004a). No entanto, em continuidade a essa hipótese, os riscos para doenças futuras podem ser diferentes se a previsão feita pelo feto for concordante ou não, o que seria o grau de concordância ou contraste (*match or mismatch*). Se a previsão é correta o risco de doença é baixo; se for errada, o risco é alto (GLUCKMAN; HANSON, 2004b).

1.4 Definições de alterações na vida fetal

Todas essas teorias estão baseadas no conceito de restrição do crescimento que acontece durante a vida intra-uterina. Entretanto, há uma grande dificuldade em se medir essa restrição e, nessa tentativa, medidas indicadoras de restrição, como o baixo peso ao nascer, o nascimento pequeno para idade gestacional e a razão de crescimento fetal surgiram para suprir essa dificuldade.

A restrição de crescimento intra-uterina (RCIU) refere-se ao padrão de crescimento fetal de baixa velocidade. Para sobreviver ao ambiente, ele faz adaptações metabólicas que não o permite atingir o seu potencial de crescimento (HOKKEN-KOÈLEGA et al., 2002).

A RCIU pode ser influenciada pela altura materna, peso, etnia, sexo do bebê, número de fetos no útero e altitude em que a gravidez se desenvolve, ou pode ser conseqüência de doenças anatômicas ou funcionais na unidade feto-placenta-mãe, em que o feto é privado de nutriente e oxigênio (MALAMETSI-PUCHNER, NIKOLAOU, PUCHNER, 2006).

A medida mais fidedigna de RCIU é a mensuração intrauterina em pelo menos dois momentos da gestação (HOKKEN-KOÈLEGA et al., 2002). Por

essa razão, há a enorme dificuldade em se ter esse diagnóstico ao nascimento, principalmente em estudos populacionais.

Já o termo pequeno para idade gestacional (PIG) refere-se a crianças menores que o percentil 10 da curva de peso da criança ao nascer de acordo com a sua idade gestacional. Entretanto, uma criança PIG não necessariamente retrata a RCIU (HOKKEN-KOÈLEGA et al., 2002).

De acordo com Vrachnis, Botsis, Iliodromiti (2006) o feto PIG é aquele que não alcançou seu crescimento esperado e isso pode afetar a morbidade e mortalidade em todos os estágios da vida.

A definição mais aceita de PIG é daquelas crianças abaixo do percentil 10 de uma curva de peso para idade gestacional (LUBCHENCO et al., 1963). Entretanto, pode-se encontrar na literatura estudos que determinaram outro ponto de corte. Além de pontos de corte diferentes, várias curvas têm sido utilizadas como a curva de Willams (WILLIAMS et al, 1982) ou outras específicas para a população estudada. Essas diferenças de pontos de cortes e curvas dificultam a comparação entre estudos (ALMEIDA; MELLO JORGE, 1998).

Já a definição de baixo peso é uma medida mais ampla e não-específica, é definida como a criança que nasce com peso abaixo de 2500g (OMS). Apesar de ser a mais usada como indicadora de RCIU, é a mais falha, pois esse valor é fixo e não considera a idade gestacional da criança, ou seja, uma criança nascida com um peso inferior a 2500g pode estar no seu peso adequado se a mesma nasceu com menos de 37 semanas, por exemplo.

A razão de crescimento fetal foi proposta por Kramer (1982) como sendo uma medida mais apropriada de RCIU. Esta medida é a razão entre o peso da criança e o peso mediano para a idade gestacional. Desta forma os bebês são classificados como normais ($>0,85$), restritos leves ($0,75-0,85$), restritos moderados ($0,50-0,75$) e restritos severos ($< 0,50$).

1.5 Evidências da associação entre restrição de crescimento intra-uterino e idade da menarca

Poucos estudos que relacionam crescimento intra-uterino, como o baixo peso ao nascer (BPN) (COOPER et al., 1996; SILVA et al., 2002; IBANÉZ et al., 2000, 2006; TAM et al., 2006), pequeno para idade gestacional (PIG)

(SLOBODA et al., 2007; LAZAR et al., 2003; KOZIEL & JANKOWSKA, 2002; ADAIR, 2001; PERSSON et al., 1999) ou a separação por grupos por comprimento e peso (TAM et al., 2006; ADAIR, 2001) com a idade da menarca estão disponíveis na literatura. Ainda, têm-se discutido que um possível papel do rápido crescimento pós-natal (ADAIR, 2001) ou durante a infância (SILVA, 2002; PERSON, 1999), além de um alto índice de massa corpórea (IMC) na fase pré-puberal (ADAIR, 2001; TAM et al, 2006; SLOBODA et al, 2007) possam atuar como influenciadores da associação entre os fatores perinatais e a idade da menarca.

Quando não se considera o crescimento, a associação entre PIG ou BPN e a antecipação da menarca são conflitantes. Alguns estudos não encontraram associação entre PIG ou BPN e a antecipação da menarca (PERSSON et al., 1999; ADAIR, 2001; TAM et al., 2006), enquanto outros encontraram (SILVA, 2002; KOZIEL, JANKOWSKA, 2002; LAZAR et al. 2003, SLOBODA et al., 2007). Entre crianças de baixo peso extremo (<1500g) a diferença encontrada na antecipação da menarca não foi significativa (HACK et al., 2003).

Entretanto, quando considerado o crescimento durante a infância (PERSSON et al., 1999) ou na fase pós-natal (ADAIR, 2001) concluiu-se que possa ter um efeito de interação na idade da menarca. Porém, no estudo de Silva (2002), após o controle do crescimento de 0 a 2 anos, essa associação foi revertida -meninas mais pesadas ao nascimento alcançaram a menarca mais cedo do que as outras com crescimento similar – e, quando o crescimento de 2 a 7 anos foi analisado, o efeito do BPN desapareceu.

Entre meninas com pubarca (aparecimento de pêlos pubianos e/ou axilares) precoce foram também encontradas evidências de associação entre nascimento PIG e antecipação da menarca (IBANÉZ et al. 2000, 2006), entretanto, esses trabalhos são restritos a apenas esse grupo.

Alguns estudos consideraram também o comprimento ao nascer (curta/comprida) e peso (leve/pesada), seja por curva própria ou pela média ou mediana dos dados, e encontraram que meninas nascidas longas e magras alcançaram a menarca antes das outras (TAM et al., 2006; ADAIR, 2001). Adair (2001) considera que ser longa e magra seria uma evidência de restrição de crescimento intra-uterino (RCIU).

Outros fatores relacionados ao sofrimento fetal, como a pré-eclâmpsia (PERSSON et al., 1999; ROS et al., 2001) e a prematuridade (PERSSON et al., 1999) não foram associadas à antecipação da menarca.

Apesar desses poucos estudos apresentados, deve-se atentar para algumas questões que possam ter levado a resultados diferentes, como o pequeno tamanho amostral (IBANÉZ, 2000, 2006; LAZAR, 2003; HACK et al., 2003; TAM et al., 2006), critério de seleção das participantes (IBANÉZ et al., 2000, 2006; HACK et al., 2003), a falta da medida de crescimento na infância (KOSIEL; JANKOWSKA, 2002; SLOBODA et al., 2007) ou a falta de controle dos fatores de confusão (HACK et al., 2003; ROS et al., 2001, LAZAR et al., 2003).

Em vista da importância da idade da menarca e suas possíveis consequências na saúde do indivíduo, da controvérsia dos fatores que influenciam na idade da menarca e ao aumento da frequência de crianças com restrição de crescimento intra-uterino (GOLDENBERG et al., 2008) e da discussão sobre as alterações futuras dessa exposição, há a necessidade de avaliar a influência da restrição de crescimento intra-uterino na idade da menarca.

Este estudo tem o objetivo de testar a hipótese de associação entre restrição de crescimento intra-uterino (baixo peso ao nascer, pequeno para idade gestacional, restrição intra-uterina de Kramer) e antecipação da idade da menarca.

Em uma sub-amostra das meninas será testada a interação entre restrição de crescimento intra-uterino e IMC na idade da menarca.

3.1 A coorte

Este estudo foi realizado com participantes da coorte de nascidos vivos de 1978/9 em Ribeirão Preto e que foram reexaminados em 2004.

A cidade de Ribeirão Preto está localizada na região nordeste do Estado de São Paulo, cerca de 317km de São Paulo. Em 1978, a cidade possuía aproximadamente 340 mil habitantes, sendo que 96,8% residiam na zona urbana. Na época, a cidade possuía 8 hospitais (públicos e privados) onde eram realizados partos. Segundo Carneiro (1975) entre 1972 e 1974, 95% dos partos eram realizados em hospitais.

O recrutamento dos membros da coorte de 1978 teve início no dia 1 de junho de 1978 e se estendeu até maio de 1979. Esse período foi escolhido para que não houvesse alteração do salário mínimo, que era atualizado sempre no início de maio.

Equipes devidamente treinadas visitaram os hospitais diariamente para captar crianças que nasciam. As informações foram obtidas por meio de entrevistas com as mães após o nascimento do filho e por meio de prontuários ou registros hospitalares disponíveis. Os valores antropométricos das crianças foram obtidos por exame físico realizado pela equipe da pesquisa entre 12 e 24 horas após o nascimento, de acordo com os rigores metodológicos de aferição (BARBIERI et al. , 1989).

A coorte se iniciou com informações de 6827 nascimentos, o que representou 98% do universo de partos únicos daqueles que nasceram e residiam na cidade.

Seguimentos da coorte foram realizados em três momentos: 1987/89, 1996/97 e 2004.

Em 1987/89, 2861 crianças que cursavam da primeira à quarta série de escolas públicas e privadas foram avaliadas. Estas crianças representaram 43% da coorte inicial, excluindo-se 243 crianças que morreram até o primeiro ano de vida. Em 1996/97, apenas os homens identificados durante o alistamento militar (n= 2048, 62% da população masculina da coorte inicial) foram reexaminados.

Durante essas etapas as crianças foram avaliadas por meio de questionário respondido pelos pais e as medidas antropométricas foram realizadas por equipes devidamente treinadas.

Em 2002/04, por meio de buscas no sistema de agendamento eletrônico do sistema único de saúde, listas de usuários de planos de saúde, ficha de avaliação daquelas crianças avaliadas em idade escolar e dos conscritos no alistamento militar, e divulgação na mídia, conseguiu-se reavaliar 2063 adultos, representando 31,8% da coorte original, em idade adulta. Nessa etapa, as próprias participantes responderam ao questionário.

Mais informações sobre a metodologia da coorte podem ser obtidas no estudo de Barbieri et al. (1989).

A Figura 1 contém o diagrama com os participantes da coorte de nascidos vivos que foram examinados em 2004/5.

Figura 1. Diagrama dos números amostrais da coorte de nascidos vivos de Ribeirão Preto de 1978/9.

3.2 População de estudo

Para este estudo foram consideradas todas as meninas nascidas de parto único e que participaram da primeira (1978/79) e da última (2002/04) fase da coorte (n=1068). Na coleta de dados da última fase do estudo não foram incluídas as mulheres reclusas, ou que apresentavam falhas na entrevista. Foram excluídas da análise as participantes que não tinham a informação da idade da menarca (n=12), resultando num total de 1056 mulheres.

Algumas análises deste estudo foram realizadas com informações das meninas examinadas em idade escolar e que possuíam informações na fase adulta. Estas análises incluíram informações de 596 participantes, que foi denominada de sub-amostra.

3.3 Variáveis do estudo

3.3.1 Variável de desfecho

A idade da menarca, em anos completos, foi informada pelo método recordatório na entrevista no ano de 2003/4 (por volta dos 25 anos). A idade da menarca foi categorizada como antecipada quando ocorrida antes dos 12 anos idade.

3.3.2 Variáveis de exposição

A restrição de crescimento intra-uterino foi avaliada por meio das variáveis indicadoras como o baixo peso ao nascer, pequeno para idade gestacional (WILLIAMS et al., 1982) e razão de peso ao nascer (KRAMER et al., 1989).

O baixo peso ao nascer (BPN) foi definido quando a criança nasceu com peso inferior a 2500g (OMS). Pequeno para idade gestacional (PIG) foi definido a partir da relação de peso por idade gestacional, abaixo do percentil 10 da curva de Williams et al. (1982). A restrição de crescimento intra-uterino (RCIU) foi definida a partir da razão de peso ao nascer de acordo com Kramer et al. (1989) sendo categorizada como restrição ($<0,85$) e sem restrição ($\geq 0,85$).

Consideramos como covariantes as variáveis prematuridade, comprimento ao nascer, número de irmãos, percentil do índice de massa corpórea, cor e número de irmãos e variáveis relacionadas à mãe (idade, escolaridade e situação conjugal).

A prematuridade (PT) foi definida como criança prematura aquela nascida com menos de 37 semanas de gestação.

O comprimento ao nascer foi categorizado de acordo com o comprimento ao nascer, em centímetros: <47cm; entre ≥ 47 cm e <49cm, entre ≥ 49 cm e < 51cm, entre ≥ 51 cm e < 53cm e ≥ 53 cm.

O número de irmãos (aos 26 anos) foi dividido em nenhum irmão, um, dois, três e a partir de quatro, tanto homens quanto mulheres.

O percentil do IMC aos 8/9 anos foi separado pelos percentis de acordo com o Centro de Controle de Doenças (CDC,2000): <5, desnutrição; entre 5 e <85, eutrófica; entre 85 e <95, sobrepeso; a partir de 95, obesidade.

A idade da mãe, considerada na data do parto, em anos completos, foi dividida em 5 categorias: até 19 anos, de 20 a 25 anos, de 26 a 30 anos, de 31 a 35 anos e acima de 35 anos.

A situação conjugal da mãe ao nascimento foi categorizada em sem companheiro (solteira, desquitada, divorciada, separada, viúva) e com companheiro (casada, amasiada).

A cor da menina foi perguntada aos 26 anos sobre como se considerava em relação a sua cor. As categorias foram: branca, e outras (negra, parda/ mulata/morena/cabocla, amarela/oriental).

A escolaridade da mãe foi categorizada em primário incompleto, primário completo, ginásio completo, colegial/técnico/normal completo, superior completo ou incompleto. Esta variável foi utilizada como indicadora da situação sócio-econômica da família, pois foi grande a quantidade de não resposta da variável renda.

3.4 Análise estatística

Análise estatística univariada foi seguida de análise bivariada e multivariada por meio de modelo generalizado empregando distribuição de Poisson para estimação de riscos relativos e erro padrão por meio de método robusto. Foram construídos modelos independentes para cada um dos indicadores de restrição. Foram mantidas nos modelos variáveis reconhecidas como importantes preditores ou fatores de confusão. Também foi testada interação entre indicadores de restrição e comprimento ao nascer. Na análise da sub-amostra o IMC foi testado como variável interveniente na associação entre a menarca e os indicadores de restrição.

Com a amostra disponível para este estudo, esperava-se detectar um risco relativo de pelo menos 1,55, levando-se em consideração um poder de teste de 80% e uma frequência esperada de 30% de menarca antecipada e um alfa de 0,05.

3.5 Considerações éticas

Para o objetivo deste estudo, o projeto foi encaminhado para o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para utilização do banco de dados com pedido de dispensa de termo de consentimento livre-esclarecido e foi aprovado pelo processo número 6978/2008 (em anexo a carta de aprovação).

Dessa forma, as resoluções do Conselho Nacional de Saúde número 196/96 foram seguidas para o objetivo deste projeto.

Entre as meninas desta coorte, a média da menarca foi de 12,3 anos (DP=1,5), e a frequência de menarca antecipada foi de 27,8%. Podemos observar na figura 2 a maior frequência da idade da menarca sendo de 12 anos de idade, com sua média ficando próxima a esse valor. A idade mínima observada na coorte foi de 8 anos e a máxima de 23 anos, sendo que não havia nenhuma evidência de patologia em relação a menarca.

Figura 2. Distribuição da idade da menarca para a coorte de nascidos vivos de Ribeirão Preto, 1978/9

Na figura a seguir, a distribuição da idade da menarca pode ser observada na coorte em geral e comparativamente entre as meninas que nasceram ou não com baixo peso ($p=0,20$), com restrição de Kramer ($p=0,20$) e pequenas para idade gestacional ($p=0,02$).

Figura 3. Distribuição da idade da menarca de acordo com indicadores de restrição de crescimento intra-uterino (Baixo peso, PIG – pequeno para idade gestacional e Razão de Crescimento Fetal) em mulheres da coorte de nascidos vivos de Ribeirão Preto de 1978/9.

A prevalência de menarca antecipada (< 12 anos de idade) foi de 27,7% ($n= 293$) para coorte inteira e de 29,1% ($n= 172$) na sub-amostra.

A representatividade das meninas acompanhadas até a vida adulta em relação à coorte inicial pode ser observada na Tabela 1. Nota-se que a distribuição das principais variáveis deste estudo foram semelhantes nos dois

períodos. Dessa forma, a amostra utilizada para este estudo é representativa da coorte inicial.

Tabela 1 – Comparação entre as principais características maternas e da criança entre a coorte inicial (1978/9) e o seguimento na vida adulta (2004)

	Nascimento (n=3457)	Seguimento (n=1056)
Pequeno para idade gestacional		
Não	88,3	89,8
Sim	11,7	10,2
Restrição de Kramer		
Não	83,7	85,1
Sim	16,3	14,9
Baixo peso ao nascer		
Não	90,8	93,0
Sim	9,2	7,0
Prematuridade		
Não	92,8	94,0
Sim	7,2	6,0
Comprimento ao nascer		
<47cm	15,0	11,5
≥47cm e <49cm	29,1	27,7
≥49cm e < 51cm	39,9	41,6
≥51cm e < 53cm	13,6	16,3
≥53cm	2,4	2,9
Idade da mãe		
Até 19 anos	8,8	13,9
20 a 25 anos	42,6	38,9
26 a 30 anos	28,0	27,9
31 a 35 anos	13,4	13,7
Acima de 35 anos	7,2	5,7
Situação conjugal da mãe		
Sem companheiro	6,9	5,8
Com companheiro	93,1	94,2
Escolaridade da mãe		
Analfabeto/primário incompleto	25,1	19,8
Primário completo	43,3	44,0
Ginásio completo	12,5	15,4
Colegial ou técnico completo	9,0	10,6
Superior incompleto/completo	10,1	10,1

As tabelas 2 e 3 apresentam as análises bivariadas, respectivamente para a coorte completa e para a sub-amostra. Na coorte completa podemos observar associação entre menarca antecipada e PIG, BPN e número de irmãos, enquanto que para a sub-amostra a única variável associada à menarca foi o IMC.

Tabela 2 - Análise bivariada para a idade da menarca das participantes (n=1056) da Coorte de Nascidos Vivos de Ribeirão Preto – 1978/9.

	Total	Idade da menarca				p-valor*
		<12 anos		≥12 anos		
		n	%	n	%	
Pequeno para idade gestacional						
Não	948	275	29,0	673	71,0	0,02
Sim	108	18	16,7	90	83,3	
Restrição de Kramer						
Não	899	263	29,2	636	70,8	0,07
Sim	157	30	19,0	127	81,0	
Baixo peso ao nascer						
Não	982	283	28,8	699	71,2	<0,01
Sim	74	10	13,5	64	86,5	
Prematuridade						
Não	993	279	28,1	714	71,9	0,31
Sim	63	14	22,2	49	77,8	
Comprimento ao nascer						
<47cm	121	31	25,6	90	74,4	0,73
≥47cm e <49cm	291	75	25,8	216	74,2	
≥49cm e < 51cm	436	124	28,4	312	71,6	
≥51cm e < 53cm	171	52	30,4	119	69,6	
≥53cm	30	10	33,3	20	66,7	
Ignorado	7	1	14,3	6	85,7	
Número de irmãos						
Nenhum	39	19	48,7	20	51,3	<0,01
1	257	73	28,4	184	71,6	
2	350	101	28,9	249	71,1	
3	196	58	29,6	138	70,4	
A partir de 4 irmãos	212	42	19,8	170	80,2	
Ignorado	2	0	0,0	2	100,0	
Cor da pele						
Branca	726	200	27,5	526	72,5	0,65
Outras	376	93	24,7	237	75,3	
Idade da mãe						
Até 19 anos	144	41	28,5	103	71,5	0,75
20 a 25 anos	405	120	29,6	285	70,4	
26 a 30 anos	290	73	25,2	217	74,8	
31 a 35 anos	142	37	26,1	105	73,9	
Acima de 35 anos	59	17	28,8	42	71,2	
Ignorado	16	5	31,2	11	68,8	

Situação conjugal da mãe

Sem companheiro	56	16	28,6	40	71,4	0,92
Com companheiro	990	274	27,7	716	72,3	
Ignorado	10	3	30,0	7	70,0	

Escolaridade da mãe

Analfabeto/primário incompleto	205	46	22,4	159	77,6	0,16
Primário completo	456	127	27,9	329	72,1	
Ginásio completo	160	54	33,8	106	66,2	
Colegial ou técnico completo	110	33	30,0	77	70,0	
Superior incompleto/completo	105	26	24,8	79	75,2	
Ignorado	20	7	35,0	13	65,0	

*p-valor não considera os valores ignorados

Tabela 3 - Análise bivariada para a idade da menarca das participantes (n=592) da sub-amostra da Coorte de Nascidos Vivos de Ribeirão Preto – 1978/9 avaliadas em idade escolar -1987/9.

	Total	Idade da menarca				p-valor*
		<12 anos		≥12 anos		
	N	%	n	%		
Pequeno para idade gestacional						
Não	544	161	29,6	383	70,4	0,56
Sim	48	11	22,9	37	77,1	
Restrição de Kramer						
Não	521	156	29,9	365	70,1	0,44
Sim	71	16	22,5	55	77,5	
Baixo peso ao nascer						
Não	566	167	29,5	399	70,5	0,26
Sim	26	5	19,2	21	80,8	
Prematuridade						
Não	561	164	29,2	397	70,8	0,68
Sim	31	8	25,8	23	74,2	
Comprimento ao nascer						
<47cm	62	21	33,9	41	66,1	0,30
≥47cm e <49cm	160	39	24,4	121	75,6	
≥49cm e < 51cm	249	70	28,1	179	71,9	
≥51cm e < 53cm	98	34	34,7	64	65,3	
≥53cm	18	7	38,9	11	61,1	
Ignorado.	5	1	20,0	4	80,0	
Número de irmãos						
Nenhum	20	8	40,0	12	60,0	0,21
1	143	42	29,4	101	70,6	
2	218	67	30,7	151	69,3	
3	99	32	32,3	67	67,7	
A partir de 4 irmãos	112	23	20,5	89	79,5	
Cor da pele						
Branca	422	119	28,2	303	71,8	0,64
Outras	170	53	31,2	117	68,8	
Idade da mãe						
Até 19 anos	69	18	26,1	51	73,9	0,94
20 a 25 anos	232	70	30,2	162	69,8	
26 a 30 anos	176	50	28,4	126	71,6	
31 a 35 anos	80	25	31,3	55	68,7	
Acima de 35 anos	27	7	25,9	20	74,1	
Ignorado	8	2	25,0	6	75,0	

Situação conjugal da mãe

Sem companheiro	29	10	34,5	19	65,5	0,54
Com companheiro	557	160	28,7	397	71,3	
Ignorado	6	2	33,3	4	66,7	

Percentil do IMC

Desnutrição	49	5	10,2	44	89,8	<0,01
Peso saudável	443	126	28,4	317	71,6	
Sobrepeso	70	29	41,4	41	58,6	
Obesidade	30	12	40,0	18	60,0	

Escolaridade da mãe

Analfabeto/primário incompleto	99	24	24,2	75	75,8	0,29
Primário completo	256	70	27,3	186	72,7	
Ginásio completo	96	32	33,3	64	66,7	
Colegial ou técnico completo	67	25	37,3	42	62,7	
Superior incompleto/completo	63	16	25,4	47	74,6	
Ignorado	11	5	45,5	6	54,5	

*p-valor não considera os valores ignorados

A tabela a seguir faz uma síntese, comparando em porcentagem a frequência das variáveis entre a coorte inteira e a sub-amostra entre as meninas com menarca antecipada. O que mais chama atenção nessa tabela é uma frequência maior de crianças restritas no grupo das meninas com menarca antecipada.

Tabela 4 - Distribuição das variáveis segundo a amostra da coorte inteira (CI) (n=1052) e da sub-amostra (SA) (n=592), segundo a idade da menarca. Ribeirão Preto 1978/9

	<12 anos		≥12 anos	
	CI (%)	SA (%)	CI(%)	SA(%)
Pequeno para idade gestacional				
Não	29,0	29,6	71,0	70,4
Sim	16,7	22,9	83,3	77,1
Restrição de crescimento intra-uterino				
Não	29,3	29,9	70,8	70,1
Sim	19,1	22,5	80,9	77,5
Baixo peso ao nascer				
Não	28,8	29,5	71,2	70,5
Sim	13,5	19,2	86,5	80,8
Prematuridade				
Não	28,1	29,2	71,9	70,8
Sim	22,2	25,8	77,8	74,2
Comprimento ao nascer				
<47cm	25,6	33,9	74,4	66,1
≥47cm e < 51cm	27,4	26,7	72,6	73,4
≥51cm	30,9	35,3	69,2	64,7
Ignorados	14,3	20,0	85,7	80,0
Número de irmãos				
Nenhum	48,7	40,0	51,3	60,0
1	28,4	29,4	71,6	70,6
2	28,9	30,7	71,1	69,3
3	29,6	32,3	70,4	67,7
A partir de 4	19,8	20,5	80,2	79,5
Ignorado	0,0	0,0	100,0	0,0
Cor da pele				
Branca	27,8	28,6	72,2	71,4
Outras	27,5	30,2	72,5	69,8
Idade da mãe (parto)				
Até 19 anos	28,5	26,1	71,5	73,9
De 20 a 25 anos	29,6	30,2	70,4	69,8
De 26 a 30 anos	25,2	28,4	74,8	71,6
De 31 a 35 anos	26,1	31,3	73,9	68,8
Acima de 35 anos	28,8	25,9	71,2	74,1
Ignorado	31,2	25,0	68,8	75,0

Situação conjugal da mãe				
Sem companheiro	27,9	32,3	72,1	67,7
Com companheiro	27,7	28,8	72,3	71,2
Ignorado	30,0	33,3	70,0	66,7
Escolaridade da mãe				
Analfabeto/primário incompleto	22,4	24,2	77,6	75,8
Primário completo	27,9	27,3	72,2	72,7
Ginásio completo	33,8	33,3	66,3	66,7
Colegial ou técnico completo	30,0	37,3	70,0	62,7
Superior completo ou incompleto	24,8	25,4	75,2	74,6
Ignorado	35,0	45,5	65,0	54,5

As tabelas de 5 a 7 e de 8 a 10 apresentam as análises bivariadas para cada uma das medidas de restrição de crescimento intra-uterino, respectivamente para a coorte completa e para a sub-amostra.

De maneira geral, o comprimento ao nascer foi associado estatisticamente a todas as medidas de restrição. Na análise do baixo peso nota-se que as variáveis associadas foram a prematuridade, e a escolaridade da mãe somente para a coorte completa. Para a análise de PIG, tanto para a análise da coorte inteira como para a sub-amostra somente a idade da mãe se mostrou estatisticamente associada. Para a análise da restrição de Kramer apenas a idade da mãe se mostrou associada para a coorte completa.

Tabela 5 - Análise bivariada para baixo peso ao nascer (BPN) das participantes (n=1056) da Coorte de Nascidos Vivos de Ribeirão Preto – 1978/9

	Total	Baixo peso ao nascer		n	%	p-valor*
		Sim	Não			
		n	%	n	%	
Pequeno para a idade gestacional						
Não	948	24	2,5	924	97,5	
Sim	108	50	46,3	58	53,7	<0,01
Restrição de Kramer						
Não	899	15	1,7	884	98,3	<0,01
Sim	157	59	37,6	98	62,4	
Prematuridade						
Não	993	45	4,5	948	95,5	
Sim	63	29	46	34	54	<0,01
Comprimento ao nascer						
<47cm	121	47	38,8	74	61,2	<0,01
≥47cm e <49cm	291	22	7,6	269	92,4	
≥49cm e < 51cm	436	4	0,9	432	99,1	
≥51cm e < 53cm	171	0	0	171	100	
≥53cm	30	0	0	30	100	
Ignorado	7	1	14,2	2	85,8	
Número de irmãos						
Nenhum	39	4	10,3	35	89,7	0,44
1	257	19	7,4	238	92,6	
2	350	23	6,6	327	93,4	
3	196	9	4,6	187	95,4	
A partir de 4 irmãos	212	19	9	193	91	
Ignorado	2	0	0	2	100	
Cor da pele						
Branca	726	45	6,4	681	93,6	0,22
Outras	330	29	8,5	301	91,5	
Idade da mãe						
Até 19 anos	144	11	7,6	133	92,4	0,26
20 a 25 anos	405	34	8,4	371	91,6	
26 a 30 anos	290	16	5,5	274	94,5	
31 a 35 anos	142	5	3,5	137	96,5	
Acima de 35 anos	59	5	8,5	54	91,5	
Ignorado	16	3	18,7	13	81,3	
Situação conjugal da mãe						
Sem companheiro	56	7	12,5	49	87,5	0,21
Com companheiro	990	66	6,6	924	93,4	
Ignorada	10	1	10	9	90	

Escolaridade da mãe

Analfabeto/primário incompleto	205	17	8,3	188	91,7	0,04
Primário completo	456	28	6,1	428	93,9	
Ginásio completo	160	18	11,2	142	88,8	
Colegial ou técnico completo	110	7	6,4	103	93,6	
Superior incompleto/completo	105	2	1,9	103	98,1	
Ignorado	20	2	10	18	90	

*p-valor não considera os valores ignorados

Tabela 6 - Análise bivariada para baixo peso ao nascer (BPN) das participantes (n=592) da sub-amostra da Coorte de Nascidos Vivos de Ribeirão Preto – 1978/9 avaliadas em idade escolar -1987/9.

	Total	Baixo peso ao nascer				p-valor*
		Sim		Não		
		n	%	n	%	
Pequeno para a idade gestacional						
Não	544	8	1,5	536	98,5	<0,01
Sim	48	18	37,5	30	62,5	
Restrição de Kramer						
Não	521	6	1,2	515	98,8	<0,01
Sim	71	20	28,2	51	71,8	
Prematuridade						
Não	561	15	2,7	546	97,3	<0,01
Sim	31	11	35,5	20	64,5	
Comprimento ao nascer						
<47cm	62	16	25,8	46	74,2	<0,01
≥47cm e <49cm	160	10	6,3	150	93,7	
≥49cm e < 51cm	249	0	0,0	249	100,0	
≥51cm e < 53cm	98	0	0,0	98	100,0	
≥53cm	18	0	0,0	18	100,0	
Ignorado	5	0	0,0	5	100,0	
Número de irmãos						
Nenhum	20	1	5,0	19	95,0	0,55
1	143	8	5,6	135	94,4	
2	218	8	3,7	210	96,3	
3	99	2	2,0	97	98,0	
A partir de 4 irmãos	112	7	6,3	105	93,7	
Cor da pele						
Branca	422	17	4,0	405	96,0	0,52
Outras	170	9	5,3	161	94,7	
Idade da mãe						
Até 19 anos	69	4	5,8	65	94,2	0,09
20 a 25 anos	232	15	6,5	217	93,5	
26 a 30 anos	176	4	2,3	172	97,7	
31 a 35 anos	80	1	1,2	79	98,8	
Acima de 35 anos	27	0	0,0	27	100,0	
Ignorado	8	2	25,0	6	75,0	
Situação conjugal da mãe						
Sem companheiro	29	2	6,5	27	93,5	0,77

Com companheiro	557	24	4,3	533	95,7
Ignorado	6	0	0,0	6	100,0

Percentil do índice da massa corporal

Desnutrição	49	3	6,1	46	93,9	0,56
Peso saudável	443	19	4,3	424	95,7	
Sobrepeso	70	4	5,7	66	94,3	
Obesidade	30	0	0,0	30	100,0	

Escolaridade da mãe

Analfabeto/primário incompleto	99	6	6,1	93	93,9	0,19
Primário completo	256	9	3,5	247	96,5	
Ginásio completo	96	8	8,3	88	91,7	
Colegial ou técnico completo	67	1	1,5	66	98,5	
Superior incompleto/completo	63	2	3,1	61	96,9	
Ignorado	11	0	0,0	11	100,0	

*p-valor não considera os valores ignorados

Tabela 7 - Análise bivariada para pequeno para a idade gestacional (PIG) das participantes (n=1056) da Coorte de Nascidos Vivos de Ribeirão Preto – 1978/9.

Pequeno para idade gestacional						
	Total	Sim n	%	Não n	%	p-valor*
Restrição de Kramer						
Não	899	0	0	899	100	<0,01
Sim	157	108	68,8	49	31,2	
Baixo peso ao nascer						
Não	982	58	5,9	924	94,1	<0,01
Sim	74	50	67,6	24	32,4	
Prematuridade						
Não	993	100	10,1	893	89,9	0,50
Sim	63	8	12,7	55	87,3	
Comprimento ao nascer						
<47cm	121	45	37,2	76	62,8	<0,01
≥47cm e <49cm	291	42	14,4	249	85,6	
≥49cm e < 51cm	436	19	4,4	417	95,6	
≥51cm e < 53cm	171	2	1,2	169	98,8	
≥53cm	30	0	0	30	100	
Ignorado	7	0	0	7	100	
Número de irmãos						
Nenhum	39	5	12,8	34	87,2	0,94
1	257	25	9,7	232	90,3	
2	350	34	9,7	316	90,3	
3	196	20	10,2	176	89,8	
A partir de 4 irmãos	212	24	11,3	188	88,7	
Ignorado	2	0	0	2	100	
Cor da pele						
Branca	726	68	9,4	658	90,6	0,49
Outras	330	40	12,1	290	87,9	
Idade da mãe						
Até 19 anos	144	14	9,7	130	90,3	<0,01
20 a 25 anos	405	61	15,1	344	84,9	
26 a 30 anos	290	27	9,3	263	90,7	
31 a 35 anos	142	3	2,1	139	97,9	
Acima de 35 anos	59	1	1,7	58	98,3	
Ignorado	16	2	12,5	14	87,5	
Situação conjugal da mãe						
Sem companheiro	56	8	14,3	48	85,7	0,45

Com companheiro	990	100	10,1	890	89,9	
Escolaridade da mãe						
Analfabeto/primário incompleto	205	27	13,2	178	86,8	0,37
Primário completo	456	45	9,9	411	90,1	
Ginásio completo	160	19	11,9	141	88,1	
Colegial ou técnico completo	110	8	7,3	102	92,7	
Superior incompleto/completo	105	8	7,6	97	92,4	
Ignorado	20	1	5	19	95	

*p-valor não considera os valores ignorados

Tabela 8 - Análise bivariada para pequeno para idade gestacional (PIG) das participantes (n=592) da sub-amostra da Coorte de Nascidos Vivos de Ribeirão Preto – 1978/9 avaliadas em idade escolar -1987/9.

	Total	Pequeno para idade gestacional				p-valor*
		Sim		Não		
		n	%	n	%	
Restrição de Kramer						
Não	521	0	0,0	521	100,0	<0,01
Sim	71	48	67,6	23	32,4	
Baixo peso ao nascer						
Não	566	30	5,3	536	94,7	<0,01
Sim	26	18	69,2	8	30,8	
Prematuridade						
Não	561	44	7,8	517	92,2	0,31
Sim	31	4	12,9	27	87,1	
Comprimento ao nascer						
<47cm	62	22	35,5	40	64,5	<0,01
≥47cm e <49cm	160	22	13,7	138	86,3	
≥49cm e < 51cm	249	3	1,2	246	98,8	
≥51cm e < 53cm	98	1	1,0	97	99,0	
≥53cm	18	0	0,0	18	100,0	
Ignorado	5	0	0,0	5	100,0	
Número de irmãos						
Nenhum	20	3	15,0	17	85,0	0,24
1	143	13	9,1	130	90,9	
2	218	12	5,5	206	94,5	
3	99	7	7,1	92	92,9	
A partir de 4 irmãos	112	13	11,6	99	88,4	
Cor da pele						
Branca	422	33	7,8	389	92,2	0,89
Otras	170	15	8,8	155	91,2	
Idade da mãe						
Até 19 anos	69	5	7,3	64	92,7	0,01
20 a 25 anos	232	28	12,1	204	87,9	
26 a 30 anos	176	12	6,8	164	93,2	
31 a 35 anos	80	1	1,3	79	98,7	
Acima de 35 anos	27	0	0,0	27	100,0	
Ignorado	8	2	25,0	6	75,0	
Situação conjugal da mãe						
Sem companheiro	29	3	10,3	26	89,7	0,83
Com companheiro	563	45	8,0	518	92,0	

**Percentil do índice da
massa corporal**

Desnutrição	49	6	12,2	43	87,8	0,62
Peso saudável	443	36	8,1	407	91,9	
Sobrepeso	70	4	5,7	66	94,3	
Obesidade	30	2	6,7	28	93,3	

Escolaridade da mãe

Analfabeto/primário incompleto	99	9	9,1	90	90,9	0,87
Primário completo	256	20	7,8	236	92,2	
Ginásio completo	96	10	10,4	86	89,6	
Colegial/ técnico completo	67	4	6,0	63	94,0	
Superior incompleto/completo	63	5	7,9	58	92,1	
Ignorado	11	0	0,0	11	100,0	

*p-valor não considera os valores ignorados

Tabela 9 - Análise bivariada para restrição de crescimento intra-uterino de Kramer (RCIU) das participantes (n=1056) da Coorte de Nascidos Vivos de Ribeirão Preto – 1978/9.

	Restrição de crescimento intra-uterino					p-valor*
	Total	Sim n	%	Não n	%	
Pequeno para idade gestacional						
Não	948	49	5,2	899	94,8	<0,01
Sim	108	108	100,0	0	0,0	
Baixo peso ao nascer						
Não	982	98	10,0	884	90,0	<0,01
Sim	74	59	79,7	15	20,3	
Prematuridade						
Não	993	143	14,4	850	85,6	0,09
Sim	63	14	22,2	49	77,8	
Comprimento ao nascer						
<47cm	121	61	50,4	60	49,6	<0,01
≥47cm e <49cm	291	62	21,3	229	78,7	
≥49cm e < 51cm	436	30	6,9	406	93,1	
≥51cm e < 53cm	171	3	1,7	168	98,3	
≥53cm	30	1	3,3	29	96,7	
Ignorado	7	0	0,0	7	100,0	
Número de irmãos						
Nenhum	39	9	23,1	30	76,9	0,19
1	257	41	16,0	216	84,0	
2	350	45	12,9	305	87,1	
3	196	24	12,2	172	87,8	
A partir de 4 irmãos	212	38	18,0	174	82,0	
Ignorado	2	0	0,0	2	100,0	
Cor da pele						
Branca	726	98	13,5	628	86,5	0,18
Outras	330	59	17,9	271	82,1	
Idade da mãe						
Até 19 anos	144	23	16,0	121	84,0	0,03
20 a 25 anos	405	73	18,0	332	82,0	
26 a 30 anos	290	40	13,8	250	86,2	
31 a 35 anos	142	13	9,2	129	90,8	
Acima de 35 anos	59	4	6,8	55	93,2	
Ignorado	16	4	25,0	12	75,0	
Situação conjugal da mãe						
Solteira	56	14	25,0	42	75,0	0,06
Casada/amasiada	990	142	14,4	848	85,6	

Divorciada/desquitada/viúva	10	1	10,0	9	90,0
Ignorado					

Escolaridade da mãe

Analfabeto/primário incompleto	205	44	21,5	161	78,5	0,02
Primário completo	456	60	13,2	396	86,8	
Ginásio completo	160	27	16,9	133	83,1	
Colegial ou técnico completo	110	11	10,0	99	90,0	
Superior incompleto/completo	105	13	12,4	92	87,6	
Ignorado	20	2	10,0	18	90,0	

*p-valor não considera os valores ignorados

Tabela 10 - Análise bivariada para restrição de crescimento intra-uterino de Kramer (RCIU) das participantes (n=592) da sub-amostra da Coorte de Nascidos Vivos de Ribeirão Preto – 1978/9 avaliadas em idade escolar -1987/9.

	Restrição de crescimento intra-uterino					p-valor*
	Total	Sim n	%	Não n	%	
Pequeno para idade gestacional						
Não	544	23	4,2	521	95,8	<0,01
Sim	48	48	100,0	0	0,0	
Baixo peso ao nascer						
Não	566	51	9,0	515	91,0	<0,01
Sim	26	20	76,9	6	23,1	
Prematuridade						
Não	561	66	11,8	495	88,2	0,46
Sim	31	5	16,1	26	83,9	
Comprimento ao nascer						
<47cm	62	28	45,2	34	54,8	<0,01
≥47cm e <49cm	160	32	20,0	128	80,0	
≥49cm e < 51cm	249	8	3,2	241	96,8	
≥51cm e < 53cm	98	2	2,0	96	98,0	
≥53cm	18	1	5,6	17	94,4	
Ignorado	5	0	0,0	5	100,0	
Número de irmãos						
Nenhum	20	5	25,0	15	75,0	0,06
1	143	19	13,3	124	86,7	
2	218	19	8,7	199	91,3	
3	99	9	9,1	90	90,9	
A partir de 4 irmãos	112	19	17,0	93	83,0	
Cor da pele						
Branca	422	49	11,6	373	88,4	0,89
Outras	170	22	12,9	148	87,1	
Idade da mãe						
Até 19 anos	69	9	13,0	60	87,0	0,17
20 a 25 anos	232	34	14,7	198	85,3	
26 a 30 anos	176	19	10,8	157	89,2	
31 a 35 anos	80	7	8,7	73	91,3	
Acima de 35 anos	27	0	0,0	27	100,0	
Ignorado	8	2	25,0	6	75,0	
Situação conjugal da mãe						
Sem companheiro	29	5	17,2	24	82,8	0,60

Com companheiro	557	66	11,9	491	88,1	
Percentil do índice da massa corporal						
Desnutrição	49	7	14,3	42	85,7	0,70
Peso saudável	443	55	12,4	388	87,6	
Sobrepeso	70	7	10,0	63	90,0	
Obesidade	30	2	6,7	28	93,3	
Escolaridade da mãe						
Analfabeto/primário incompleto	99	17	17,2	82	82,8	0,24
Primário completo	256	29	11,3	227	88,7	
Ginásio completo	96	14	14,6	82	85,4	
Colegial ou técnico completo	67	4	6,0	63	94,0	
Superior incompleto/completo	63	7	11,1	56	88,9	
Ignorado	11	0	0,0	11	100,0	

*p-valor não considera os valores ignorados

As Tabelas 11 e 12 apresentam as análises seqüenciais com os Riscos Relativos da antecipação da idade da menarca para cada medida de restrição, respectivamente para a coorte inteira e sub-amostra.

Podemos observar que a restrição de crescimento intra-uterino, independente da medida utilizada, se mostrou negativamente associada à menarca antecipada. Esta associação negativa foi significativa para a análise incluindo a coorte inteira, porém não alcançou significância para a sub-amostra. Além disso, a análise seqüencial revelou que os riscos relativos, bem como os intervalos de confiança, não sofreram alterações significantes com o acréscimo de covariantes.

Tabela 11 - Análise seqüencial do Risco relativo (RR) da menarca antecipada para as variáveis selecionadas (n = 1056). Coorte de nascidos de Ribeirão Preto - SP. 1978/9.

	Baixo peso	Pequeno para idade gestacional	Restrição de Kramer
	RR (IC 95%)*	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)
Indicador de Restrição	0,47 (0,26-0,84)	0,57 (0,37-0,89)	0,65 (0,47-0,92)
Escolaridade materna e cor	0,47 (0,27-0,84)	0,57 (0,38-0,90)	0,67 (0,48-0,94)
+ número de irmãos, escolaridade e situação conjugal da mãe	0,48 (0,28-0,85)	0,59 (0,39-0,91)	0,66 (0,47-0,94)
+ comprimento ao nascer e prematuridade	0,44 (0,25-0,83)	0,60 (0,39-0,92)	0,67 (0,47-0,96)

* IC 95 = intervalo de confiança de 95%

Tabela 12 - Análise seqüencial do Risco relativo (RR) da menarca antecipada para as variáveis selecionadas (n= 594). Sub-amostra da Coorte de nascidos de Ribeirão Preto - SP. 1978/9.

	Baixo peso	Pequeno para idade gestacional	Restrição de Kramer
	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)	RR (IC 95%)
Indicador de Restrição	0,65 (0,29-1,45)	0,77 (0,45-1,32)	0,75 (0,48-1,18)
Escolaridade materna e cor	0,65 (0,30-1,44)	0,78 (0,46-1,34)	0,78 (0,49-1,22)
+ número de irmãos, escolaridade e situação conjugal da mãe	0,75 (0,35-1,60)	0,85 (0,50-1,47)	0,82 (0,52-1,30)
+ comprimento ao nascer e prematuridade	0,65 (0,30-1,40)	0,81 (0,48-1,37)	0,77 (0,48-1,23)
+ índice de massa corpórea	0,70 (0,33-1,47)	0,86 (0,51-1,46)	0,80 (0,51-1,26)

* IC 95 = intervalo de confiança de 95%

Nas tabelas 13 e 14 são apresentados os modelos finais para cada um dos indicadores de restrição, respectivamente para a coorte inteira e para a sub-amostra, sem grandes alterações relacionadas às tabelas anteriores.

A inclusão do índice da massa corpórea no modelo da sub-amostra não provocou alterações significantes nos valores dos Riscos Relativos para BPN, PIG ou RCIU de Kramer.

Tabela 13 - Modelos finais para indicadores de restrição de crescimento intra-uterino (n=1056). Coorte de nascidos vivos de Ribeirão Preto - SP. 1978/9.

	Modelo 1 (Baixo peso)	Modelo 2 (Pequeno para idade gestacional)	Modelo 3 (Restrição de Kramer)
Indicadores de restrição	0,46 (0,25-0,83)*	0,60 (0,39-0,92)*	0,67 (0,47-0,96)*
Escolaridade			
Analfabeto/primário	1,00	1,00	1,00
Primário completo	1,16 (0,86-1,57)	1,15 (0,85-1,55)	1,14 (0,84-1,54)
Ginásio completo	1,48 (1,04-2,09)	1,43 (1,01-2,03)	1,43 (1,00-2,02)
Colegial / técnico completo	1,21 (0,81-1,81)	1,18 (0,79-1,77)	1,17 (0,78-1,75)
Superior	0,94 (0,59-1,50)	0,94 (0,59-1,50)	0,94 (0,59-1,49)
Cor			
Branca	1,00	1,00	1,00
Outras	1,05 (0,84-1,32)	1,05 (0,84-1,32)	1,05 (0,84-1,32)
Idade da mãe			
Até 19 anos	1,00	1,00	1,00
20 a 25 anos	1,08 (0,79-1,48)	1,09 (0,80-1,49)	1,08 (0,79-1,47)
26 a 30 anos	0,93 (0,66-1,31)	0,93 (0,66-1,31)	0,92 (0,66-1,30)
31 a 35 anos	1,02 (0,69-1,53)	1,00 (0,67-1,50)	1,01 (0,68-1,51)
> 35 anos	1,33 (0,81-2,19)	1,25 (0,76-2,06)	1,25 (0,76-2,05)
Número de irmãos			
Nenhum	1,00*	1,00*	1,00*
1	0,57 (0,38-0,84)	0,57 (0,39-0,83)	0,57 (0,39-0,83)
2	0,60 (0,42-0,88)	0,61 (0,42-0,87)	0,60 (0,42-0,86)
3	0,60 (0,40-0,90)	0,61 (0,41-0,91)	0,61 (0,41-0,89)
A partir de 4	0,43 (0,27-0,67)	0,43 (0,28-0,67)	0,43 (0,28-0,66)
Situação conjugal			
Sem parceiro	1,00	1,00	1,00
Com parceiro	1,09 (0,68-1,73)	1,13 (0,71-1,80)	1,13 (0,71-1,79)
Comprimento ao nascer			
<47cm	1,00	1,00	1,00
≥47cm e <49cm	0,88 (0,61-1,28)	0,94 (0,65-1,37)	0,93 (0,64-1,35)
≥49cm e < 51cm	0,93 (0,65-1,34)	0,98 (0,68-1,42)	0,97 (0,66-1,41)
≥51cm e < 53cm	1,04 (0,70-1,56)	1,09 (0,73-1,64)	1,07 (0,71-1,62)
≥53cm	1,13 (0,62-2,05)	1,17 (0,64-2,13)	1,14 (0,62-2,10)
Pretermo			
Não	1,00	1,00	1,00
Sim	0,46 (0,68-1,91)	0,87 (0,52-1,47)	0,88 (0,53-1,49)

*p-valor <0,05

Tabela 14: Modelos finais para indicadores de restrição de crescimento intra-uterino (n=594). Sub-amostra da Coorte de nascidos vivos de Ribeirão Preto - SP. 1978/9.

	Modelo 1 (Baixo peso)	Modelo 2 (Pequeno para idade gestacional)	Modelo 3 (Restrição de Kramer)
Indicadores de restrição	0,70 (0,33-1,47)	0,96 (0,52-1,75)	0,80 (0,51-1,26)
Escolaridade			
Analfabeto/primário	1,00	1,00	1,00
Primário completo	1,05 (0,70-1,58)	1,05 (0,70-1,58)	1,04 (0,69-1,57)
Ginásio completo	1,37 (0,86-2,19)	1,36 (0,85-2,18)	1,35 (0,84-2,16)
Colegial ou técnico completo	1,42 (0,85-2,37)	1,43 (0,86-2,39)	1,40 (0,84-2,35)
Superior	0,92 (0,51-1,67)	0,93 (0,51-1,68)	0,92 (0,51-1,66)
Cor			
Branca	1,00	1,00	1,00
Outras	1,20 (0,89-1,62)	1,20 (0,89-1,62)	1,20 (0,89-1,62)
Idade da mãe			
Até 19 anos	1,00	1,00	1,00
20 a 25 anos	1,25 (0,77-2,00)	1,24 (0,77-2,01)	1,24 (0,77-2,00)
26 a 30 anos	1,14 (0,69-1,87)	1,14 (0,69-1,88)	1,14 (0,69-1,88)
31 a 35 anos	1,43 (0,82-2,49)	1,43 (0,82-2,50)	1,44 (0,82-2,51)
> 35 anos	1,27 (0,58-2,77)	1,26 (0,58-2,76)	1,25 (0,57-2,73)
Número de irmãos			
Nenhum	1,00*	1,00*	1,00*
1	0,67 (0,36-1,24)	0,67 (0,37-1,23)	0,66 (0,36-1,20)
2	0,80 (0,45-1,43)	0,80 (0,45-1,41)	0,78 (0,44-1,38)
3	0,86 (0,46-1,60)	0,86 (0,47-1,59)	0,84 (0,46-1,55)
A partir de 4	0,55 (0,28-1,09)	0,55 (0,28-1,08)	0,54 (0,28-1,05)
Situação conjugal			
Sem parceiro	1,00	1,00	1,00
Com parceiro	0,85 (0,48-1,51)	0,86 (0,49-1,51)	0,86 (0,49-1,51)
Comprimento ao nascer			
<47cm	1,00	1,00	1,00
≥47cm e <49cm	0,71 (0,45-1,12)	0,72 (0,46-1,13)	0,70 (0,44-1,11)
≥49cm e < 51cm	0,75 (0,48-1,16)	0,75 (0,49-1,17)	0,72 (0,46-1,13)
≥51cm e < 53cm	0,95 (0,59-1,52)	0,96 (0,59-1,54)	0,92 (0,57-1,48)
≥53cm	0,24 (0,61-2,49)	1,24 (0,61-2,52)	1,19 (0,58-2,41)
Pretermo			
Não	1,00	1,00	1,00
Sim	1,05 (0,57-1,95)	0,96 (0,52-1,75)	0,94 (0,51-1,72)

Percentil do índice de massa corporal

Desnutrida	0,41 (0,18-0,93)	0,41 (0,18-0,93)	0,41 (0,18-0,93)
Eutrófica	1,00*	1,00*	1,00*
Sobrepeso	1,54 (1,11-2,13)	1,53 (1,10-2,13)	1,53 (1,10-2,13)
Obesa	1,37 (0,82-2,26)	1,38 (0,83-2,30)	1,37 (0,82-2,28)

*p-valor <0,05

Embora a média da idade da menarca tenha sido semelhante à relatada em estudos nacionais (LAGO et. al, 2007; SILVA; GIGANTE; MINTEN, 2008; TAVARES; HAEFFNER; BARBIERI, 2000; CASTILHO; SAITO; BARROS FILHO, 2005) e internacionais (THOMAS et. al, 2008), a associação entre idade da menarca e as medidas de restrição de crescimento foi negativa.

Alguns estudos não encontraram associação (ADAIR, 2001; BLELL; POLLARD; PEARCE, 2008; SILVA et. al, 2002; TAM et. al, 2006) enquanto outros encontraram associação positiva com baixo peso (seja por quintis, padronizados por idade gestacional ou puro) com a idade da menarca (COOPER et. al, 1996; PERSSON et al., 1999; KOZIEL; JANKOWSKA, 2002; ROMUNDSTAD et. al., 2003; SLOBODA et. al, 2007), ou quando consideraram apenas o comprimento ao nascer (ADAIR, 2001; TAM et. al, 2006).

Entretanto, em alguns estudos, associação positiva com o baixo peso foi encontrada somente quando os modelos foram ajustados pelo IMC na infância (TAM et. al, 2006; BLELL; POLLARD; PEARCE, 2008), embora o ajuste pelo IMC em outros estudos (SILVA et. al, 2002; ADAIR, 2001; SLOBODA et. al, 2007) não tenha resultado em alteração da associação entre o baixo peso e idade da menarca.

Essas inconsistências de resultados podem ser justificadas por diferentes metodologias e também por considerarem diferentes fatores de confusão no ajuste dos modelos.

Cooper et. al (1996) obtiveram seus dados de um estudo populacional com 1471 meninas inglesas, escocesas e do País de Gales nascidas em 1946. Nesse estudo as informações antropométricas ao nascimento foram recordadas pela mãe ou então obtidas de prontuários, a idade da menarca foi perguntada para a mãe quando as meninas tinham, em média, 14,5 anos de idade. O único fator controlado na associação de baixo peso e a idade da menarca foi o peso aos sete anos, e não o IMC que é uma medida mais próxima da quantidade de gordura. Dessa forma, a associação encontrada foi de que as meninas categorizadas no quintil mais baixo de peso ao nascer tiveram a menarca antecipada em 2,2 meses quando comparadas às meninas do quintil mais alto. Aquelas com menor peso ao nascer e com maior peso aos sete anos também tiveram a menarca mais cedo.

Persson et. al (1999), em seu estudo com crianças suecas nascidas entre 1973-77 observaram que meninas prematuras iniciam a puberdade mais tarde do que meninas normais e que meninas PIG iniciaram a puberdade, em média, 5 meses mais cedo. Entretanto, quando o padrão estimado de crescimento foi incluído na análise de covariância a diferença entre os grupos não foi significativa, sendo este o único fator controlado na associação. Os dados foram obtidos de prontuários médicos e avaliações médicas na escola dos 7 aos 18 anos, inclusive da idade da menarca.

Em estudo de coorte com 997 meninas entre 14 e 15 anos nascidas entre 1983 e 1984 em Cebu (Filipinas) feito por Adair (2001) o peso ao nascer não foi considerado significativo. Entretanto, quando considerado o comprimento, foi observado que meninas longas e magras apresentavam a menarca aproximadamente seis meses mais cedo do que as meninas pequenas e magras. Os fatores controlados neste estudo foram: nível socioeconômico, estado nutricional da mãe durante a gravidez e nutrição. Uma informação interessante que Adair acrescenta ao estudo é a velocidade de crescimento até aos 6 meses de idade e concluiu que é relacionado com a idade da menarca antecipada. Os dados foram coletados por entrevistas, as avaliações antropométricas realizadas por pessoas treinadas e a idade da menarca foi questionada à mãe quando as meninas tinham cerca de 11 a 14 anos de idade.

Na Inglaterra, em estudo realizado por Silva et al. (2002), o baixo peso ao nascer só foi associado à menarca antecipada quando houve um rápido crescimento até aos 2 anos de idade, mas desapareceu quando controlado pelo crescimento dos 2 aos 7 anos. Esse estudo sugere que o momento da menarca pode ser definido *in útero*, mas que pode sofrer alterações por modificações corporais na infância. A idade da menarca foi obtida em questionário com a mãe, quando a menina tinha cerca de 15 anos de idade. As outras informações foram coletadas por entrevistas e avaliações antropométricas. Os fatores controlados nessa análise foram: idade da mãe, ordem de nascimento (primeiro), número de irmãos (menos) e tipo de trabalho do pai (*proxy* de nível socioeconômico, trabalho manual).

Na Polônia, no estudo de Koziel e Jarkowska (2002), foi encontrado que o baixo peso ao nascer antecipa a idade da menarca. Entretanto, apesar deste estudo ter controlado a associação pelo nível socioeconômico e

IMC, ele difere dos demais por ter adotado um ponto de corte para menarca antecipada de 14 anos, uma idade muito acima da média de outros estudos e até mesmo das próprias meninas estudadas (12,7 anos).

Na Austrália, em um estudo feito com 156 meninas, os dados foram coletados ao nascimento, a antropometria realizada aos 8 anos e a idade da menarca questionada para as próprias meninas aos 15 anos. A menarca antecipada aconteceu entre as meninas que nasceram longas e magras e que tiveram maior IMC na infância. Não houve outros tipos de controle das variáveis neste estudo (Tam et. al, 2006).

Em outro estudo na Austrália, Sloboda et al. (2007) demonstraram que o menor peso ao nascer com maior IMC antecipa a idade da menarca numa amostra de conveniência. Nele, as informações foram coletadas ao nascimento e em mais 6 épocas distintas, sendo a última aos 13 anos de idade e a idade da menarca foi coletada por questionário, prospectivamente. Nesse estudo houve controle das variáveis de confusão pela a idade da mãe, IMC da mãe durante a gravidez, ganho de peso na gravidez, hipertensão e uso de tabaco durante a gravidez, e medidas (circunferência da cabeça, abdome e peito e prega cutânea) do recém-nascido.

Em uma coorte de Newcastle, Reino Unido, iniciada em 1947, contou ao final com a participação de 276 mulheres (aos 50 anos de idade), no qual a idade da menarca foi questionada, os demais dados foram coletados prospectivamente. Esse estudo considerou diversos fatores de confusão na análise: idade da mãe, tempo de amamentação, infecções respiratórias, intestinais e outras, classe social, condições de moradia, ordem de nascimento e número de eventos adversos. Entretanto, ser pequena para idade gestacional só antecipou a idade da menarca quando considerado o IMC da menina aos 9 anos de idade (Blell; Pollard; Pearce, 2008).

Assim, a controvérsia existente em relação à associação entre a RCIU e a antecipação da menarca parece existir principalmente por problemas metodológicos incluindo amostras de conveniência, falta de ajuste de fatores de confusão e diferentes definições de RCIU. Isso não quer dizer que a associação negativa entre RCIU e idade da menarca não exista.

De acordo com Hales e Barker (1992), quando o feto se encontra em um ambiente intra-uterino restrito, em busca da sobrevivência ele prioriza órgãos principais, como cérebro e coração, em detrimento de outros, promovendo alterações no crescimento e função dos tecidos. Em extensão a essa hipótese para as alterações hormonais da menina, a privação de suprimentos no ambiente intra-uterino poderia acarretar consequências nos ovários e até mesmo no mecanismo de comunicação e feedback do eixo HHG, que seriam detectáveis apenas na fase da puberdade, quando a menarca antecipada ocorresse.

O nosso estudo não permite contestarmos essa hipótese, pois não foram realizados acompanhamentos hormonais dessas meninas e nem mesmo sua função ovariana. Talvez a restrição possa não ter influenciado na idade da menarca, mas possa ter relação com outras disfunções ovarianas.

Ainda, não termos encontrado associação entre restrição e menarca não significa que não existe influência da restrição, pois entre o nascimento e a puberdade há uma janela ainda aberta da plasticidade inerente do organismo. Nesse período, o ambiente intra-uterino restrito pode fazer o feto adaptar-se para sobreviver a um ambiente hostil após o nascimento (DÖRNER, 1975; LUCAS, 1991). Porém, se após o nascimento o ambiente encontrado é farto, pode haver risco para doenças na vida futura (GLUCKMAN; HANSON 2004). Essa teoria vai de encontro aos achados de alguns estudos (COOPER et al., 1996; SILVA et al., 2002; TAM et al., 2006; SLOBODA et al., 2007; BLELL; POLLARD; PEARCE, 2008) em que as meninas que nasceram pequenas (em tamanho ou peso) e que durante a fase de pré-puberdade apresentaram um maior índice de massa corpórea tiveram a idade da menarca antecipada.

Na tentativa de testar a influência do IMC, avaliamos sua interação com a restrição de crescimento intra-uterino. Dentre as 592 meninas que participaram da sub-amostra, houve predominância de subnutrição entre as meninas com restrição de crescimento poucas meninas que nasceram restritas desenvolveram sobrepeso ou obesidade (n=4 BPN, n=6 PIG e n=9 RCIU). Portanto, esta baixa frequência não nos permite tirar conclusões.

Em contraste com a literatura, este estudo demonstrou associação negativa e estatisticamente significativa entre RCIU e menarca antecipada, mesmo após controle de fatores de confusão. Embora na análise da

sub-amostra a associação não tenha sido estatisticamente significativa, a tendência à associação negativa permaneceu. Provavelmente, esta falta de significância estatística pode ser explicada pelo relativo pequeno tamanho da amostra.

Este contraste com a literatura talvez possa ser explicado pelo fato de que a quase totalidade das meninas com RCIU neste estudo tornaram-se desnutridas ou eutróficas. Sabe-se que para que a menarca aconteça é necessário que a menina tenha uma reserva de gordura para a produção dos hormônios (FRISH; MCARTHUR, 1974). Portanto, essa predominância de crianças restritas que continuaram desnutridas pode explicar a associação negativa encontrada neste estudo.

Entre as meninas com restrição de Kramer ($n=7$) e PIG ($n=6$) que em idade escolar estavam desnutridas relataram a idade da menarca a partir dos 12 anos de idade. Entre as BPN, das 21 meninas que estavam desnutridas, 19,2% apresentaram a idade da menarca antecipada. Esses baixos números não nos permitem conclusões para análises de interação.

No entanto, essas conclusões não invalidam a hipótese de associação entre RCIU e antecipação da menarca entre as crianças com IMC alto, especialmente porque a maioria dos estudos já citados foi realizada em países desenvolvidos, com realidades sociais e econômicas distintas, em fase de transição nutricional avançada, com o aumento de obesidade. Nestes países a RCIU tem sido associada à obesidade na infância, fato que não foi observado nessa coorte (CIAMPO, 2008).

Quanto a este estudo, embora os dados do mesmo sejam provenientes de uma coorte, algumas limitações também devem ser consideradas nas interpretações dos resultados. Dentre estas limitações está o fato da coleta de dados não ter sido realizada para o propósito deste estudo, portanto, temos que considerar a maior probabilidade de erro tipo I. Além disso, algumas variáveis apresentam limitações específicas que podem ser questionadas.

Um exemplo é a idade da menarca, que foi coletada pelo método recordatório em 2004/5, sendo registrada apenas em anos completos. No entanto, estudos de validade do método recordatório realizados em idade adulta verificaram correlação média (COOPER et al., 2006) e alta (MUST et al., 2002)

entre a idade mencionada na adolescência com a idade mencionada na idade adulta.

Pode-se questionar também a informação do nível socioeconômico. Optou-se por não utilizar a variável “renda” pelo elevado número de informações ignoradas. Como alternativa, foi utilizada a escolaridade da mãe com um indicador socioeconômico, fator que pode não ser uma medida tão real, já que na época do nascimento das crianças a escolaridade da mulher não era valorizada.

Em relação à cor da pele, sua utilização pode ser questionada por não ser uma medida tão apurada em relação à raça, em decorrência da grande miscigenação em nosso país. Logo, para considerar a raça/cor da pele como fator relacionado ao genótipo, essa classificação pode ser uma limitação.

Outra limitação encontrada é em relação ao número de irmãos. Essa variável foi coletada na idade adulta, o que pode não refletir a quantidade real de irmãos durante a fase de pré-puberdade, além de não terem sido diferenciados os meio-irmãos.

Além disso, contamos com a limitação da ausência de informação referente ao crescimento pós-natal (*catch-up*). Em relação ao ganho de peso na infância, sabe-se que a restrição de crescimento intra-uterino é compensada na maioria dos casos até o segundo ano de vida (*catch-up*) e esse ganho de peso pode contribuir para o risco de obesidade e interferir na distribuição da gordura corporal (DUNGER; AHMED; ONG, 2006).

Poderia ser utilizada uma medida aproximada de *catch-up* utilizando-se a medida de peso aos 8 anos de idade, entretanto, não optamos por isso por considerarmos uma medida com intervalo muito grande e que pudesse ser influenciada por muitos outros fatores, como condições sociais e até mesmo o ganho natural de peso da pré-puberdade, sendo assim uma medida muito distante do nascimento.

Embora a informação do IMC na infância estivesse disponível para a sub-amostra, não foi possível testar seu papel como fator de interação ou fator interveniente porque apenas 4 crianças com RCIU apresentaram sobrepeso. Talvez se esta informação estivesse disponível para a coorte inteira estes testes pudessem ser realizados. Desta forma, não podemos descartar que a associação

negativa encontrada seja decorrente da falta de informação do IMC na infância, que poderia agir, no caso, como um fator mediador.

Apesar das limitações, este estudo tem como vantagens ser uma coorte populacional realizada em um país em desenvolvimento, com perfil nutricional diferente dos demais estudos, além de ser uma pesquisa inédita em nosso país.

Este estudo demonstrou associação negativa entre restrição de crescimento intra-uterino, seja representado por baixo peso ao nascer, pequeno para idade gestacional ou restrição de Kramer, com a antecipação da idade da menarca.

Quando o índice de massa corpórea foi considerado nessa associação na sub-amostra disponível não houve modificação dos resultados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAIR, L. Size birth predicts age at menarche. **Pediatrics**, v. 107, n. 4, p. 59-65, 2001.

ADAIR, L.; GORDON-LARSEN, P. Maturation Timing and Overweight prevalence in US adolescent girl. **American Journal of Public Health**, v. 91, n. 4, p. 642-644, 2001.

ALLSWORTH, J. E.; WEITZEN, S; BOARDMAN, L. A. Early age at menarche and Allostatic Load: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **Annals of Epidemiology**, v. 15, n. 6, p. 438-444, 2005.

ALMEIDA, Márcia Furquim de; JORGE, Maria Helena Prado de Mello. Pequenos para idade gestacional: fator de risco para mortalidade neonatal. **Revista de Saúde Pública**, São Paulo, v. 32, n. 3, 1998 .

ANDERSON, S. E.; MUST, A. Interpreting the continued decline in the average age at menarche: results from two nationally representative surveys of U.S. girls studied 10 years apart. **The Journal of Pediatrics**, v. 147, n. 6, p.753-60, 2005.

BARBIERI, Marco A.; GOMES, Uilho A.; BORROS FILHO, Antônio A. *et al.* **Saúde perinatal em Ribeirão Preto, SP, Brasil: a questão do método**. Cadernos de Saúde Pública, v. 5, n. 4, p.376-387, 1989.

BLELL, M., POLLARD, T. M., PEARCE, M. Predictors of age at menarche in the Newcastle Thousand Families Study. **Journal of Biosocial Science**, v. 40, p. 563-575, 2008.

BRATBERG, G. H.; NILSEN, T. I. L.; HOLMEN, T. L.; VATTEN, L. J. Early sexual maturation, central adiposity and subsequent overweigh in late adolescence. A four-year follow-up of 1605 adolescent Norwegian boys and girls: the Young HUNT study. **BMC Public Health**, v. 7, n. 54, p. 1-7, 2007.

CARVALHEIRO, C. D. G. **Estudo de mortalidade perinatal em Ribeirão Preto**. Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Departamento de Higiene e Medicina Preventiva, 1970. 90p. Tese de (Doutoramento).

CASTILHO, S.D.; SAITO, M.I.; BARROS FILHO, A.D.E. Crescimento pós-menarca em uma coorte de meninas brasileiras. **Arquivos Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo**, v. 49, n. 6, p. 971-7, 2005.

Center for Disease Control and Prevention. <http://www.cdc.gov/nccdphp/dnpa/bmi/childrens_BMI/about_childrens_BMI.htm>. Acesso em 04 de abril de 2008.

CIAMPO, I. R. L. **Influência do peso ao nascer e de outras variáveis socio-demográficas ao nascimento sobre a obesidade na infância**. Ribeirão Preto,

Universidade de São Paulo, Departamento de Puericultura e Pediatria, 2008. Tese de Doutorado.

COOPER, C.; KUH, D.; EGGER, R.; WADSWORTH, M. Childhood growth and age at menarche. **British Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 103, n. 8, p. 814-817, 1996

COOPER, R.; BLELL, M.; HARDY, R.; BLACK, S.; POLLARD, T. M.; WADSWORTH, M. E. J.; PEARCE, M. S.; KUH, D. Validity of age at menarche self-reported in adulthood. **Journal of Epidemiology in Community Health**, v. 60, n. 11, p. 993-997, 2006.

DE MUINCK KEIZER-SCHRAMA, S. M. P. F.; MUL, D. Trends in pubertal development in Europe. **Human Reproduction Update**, v. 7, n. 3, p. 287-291, 2001.

DELAMARRE-van de WALL, H. Regulation of puberty. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism**, v.16, n.1, p.1-12, 2002.

DEMERATH, E. W.; TOWNE, B.; CHUMLEA, W. C.; SUN, S. S.; CZERWINSKI, S. A.; REMSBERG, K. E.; SIERVOGEL, R. M. Recent decline in age at menarche: the Fels Longitudinal Study. **American Journal of Human Biology**, v. 16, n. 4, p. 453-457, 2004.

DÖRNER G. Perinatal hormone levels and brain organization. In: **Anatomical neuroendocrinology**. STUMPF, W. E., GRANT, L.D., editors. Basel: S. Karger; 1975. p. 245-52.

DUNGER, DB; AHMED, ML.; ONG, KK. Effects of obesity on growth and puberty. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 19, n.3, p.375-390, 2005.

FENG, Y.; HONG, X., WILKER, E.; LI, Z.; ZHANG, W.; JIN, D.; LIU, X.; ZANG, T.; XU, X.; XU, X. Effects of age at menarche, reproductive years, and menopause on metabolic risks factors for cardiovascular diseases. **Atherosclerosis**, v. 196, n. 2, p. 590-597. 2008.

FRISH, R. E.; MCARTHUR, J.W. Menstrual cycles: fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for maintenance or onset. **Science**, v. 185, p. 949-51, 1974.

GLUCKMAN PD, HANSON MA. Developmental origins of disease paradigm: a mechanistic and evolutionary perspective. **Pediatrics Research**, v. 56, n. 3, p. 311-7, 2004.

GLUCKMAN PD, HANSON MA. Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. **Science**, n. 305, v. 5691, p. 733-6, 2004.

GLUCKMAN, P. D.; HANSON, M. A. Evolution, development and timing of puberty. **Trends in Endocrinology and Metabolism**, v. 17, n. 1, p.7-12, 2006.

GOLDENBERG, RL.; CULHANE, JF; IAMS, JD; ROMERO, R. Epidemiology and causes of preterm birth. **Lancet**, v. 371, n. 9606, p. 75-84, 2008.

GRUMBACH, M. M. The Neuroendocrinology of human puberty revisited. **Hormone Research**, v. 57, suppl 2, p.2-14, 2002.

GUO, Y.; SHEN, H.; XIAO, P.; XIONG, D. H.; YANG, T. L.; GUO, Y. F.; LONG, J. R.; RECKER, R. R.; DENG, H. W. Weight-adjusted genome scan analysis for mapping quantitative trait Loci for menarchal age. **Journal of Endocrinology & Metabolism**, v. 91, n. 9, p. 3454-7, 2006.

HACK, M.; SCHULUCHTER, M.; CARTAR, L.; RAHMAN, M.; CUTTLER, L.; BORAWSKI, E. Growth of very low birth weight infants to age 20 years. **Pediatrics**, v. 112, n.1, p.e30-e38, 2003.

HALES CN, BARKER DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. **Diabetologia**, v. 35, n. 7, p. 595-601, 1992.

HEYS, M.; SCHOOLING, C.M.; JIANG, C.; BENJAMIM, J.C.; LAO, X.; ZHANG, W.; CHENG, K. K.; ADAB, P.; THOMAS, G. ; LAM, T. H.; LEUNG, G. Age of menarche and the Metabolic Syndrome in China. **Epidemiologia**, v. 18, n. 6, p. 740-746, 2007.

HIMES, J. H. Examining the evidence for recent secular changes in the timing of puberty in US children in light of increases in the prevalence of obesity. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 254-255, p. 13-21, 2006.

HOKKEN-KOËLEGA, A.C.S. Timing of puberty and fetal growth. **Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism**. v. 16, n. 1, p. 65–71, 2002.

HSIEH, C. C.; TRICHOPOULOS, D.; KATSOUYANNI, K.; YUASA, S. Age at menarche, age at menopause, height and obesity as risk factors for breast cancer: associations and interactions in an international case-control study. **International Journal of Cancer**, v. 46, n. 5, p. 796-800, 1990.

IBÁÑEZ, L.; FERRER, A.; MARCOS, M. V.; HIERRO, F. R.; ZEGHER, F. Early puberty: rapid progression and reduced final height in girls with low birth weight. **Pediatrics**, v. 106, n. 5, p.72-74, 2000.

IBÁÑEZ, L.; JIMÉNEZ, R.; ZEGHER, F. Early puberty-menarche after precocious pubarche: relation to prenatal growth. **Pediatrics**, v. 117, n.1, p.117-121, 2006.

KOZIEL, S.; JANKOWSKA, E. A. Effect of low versus normal birthweight on menarche in 14-year-old Polish girls. **Journal of Paediatrics and Child Health**, v. 38, n. 3, p. 268-271, 2002.

KRAMER, M. S.; MCLEAN, F. H.; OLIVIER, M.; WILLIS, D. M.; USHER, R. H. Body Proportionality and Head and Length 'Sparing' in Growth-Retarded Neonates: A Critical Reappraisal. **Pediatrics**, v. 84, n.4, p. 717-723, 1989.

LAGO, M. J., FAERSTEIN, E., SICHIERI, C. S., LOPES, C. S., WERNECK, G. L. Associação entre idade da menarca e estatura definitiva no Estudo Pró-Saúde. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 53, n. 1, 2007.

LAITNEN, J.; POWER, C.; JARVELIN, M. R. Family social class, maternal body mass index, childhood body mass index, and age at menarche as predictors of adult obesity. **The American Journal of Clinical Nutrition**, v. 74, n. 3, p. 287-294, 2001.

LAZAR, L.; POLLAK, U.; KALTER-LEIBOVICI, O.; PERTZELAN, A.; PHILIP, M. Pubertal course of persistently short children born small for gestational age (SGA) compared with idiopathic short children born appropriate for gestational age (AGA). **European Journal of Endocrinology**, v. 149, n. 5, p. 425-432, 2003.

LI, C. I.; MALONE, K. E.; DALLING, J.; POTTER, J. D.; BERNSTEIN, L.; MARCHBANKS, A.; STROM, B. L.; SIMON, M. S.; PRESS, M. F.; USRIN, G.; BURKMAN, R. T.; FOLGER, S. G.; NORMAN, S.; MCDONALD, J. A.; SPIRTAS, R. Timing of menarche and first full term birth in relation to breast cancer risk. **American Journal of Epidemiology**, v. 167, n. 2, p. 230-239, 2008.

LUBCHENCO, L. O., HANSMAN, C., DRESSLER, M., BOYD, E. Intrauterine growth as estimated from liveborn birth-weight data at 24 to 42 weeks of gestational. **Pediatrics**, v. 32, n. 4, p. 793-800, 1963.

LUCAS A. Programming by early nutrition in man. In: **The childhood environment and adult disease**. Bock GR, Whelan J, editors. CIBA Foundation Symposium 156. Chichester, UK: Wiley; 1991. p. 38-55.

MAGNUSSON, C. M.; PERSSON, I. R.; BARON, J. A.; EKBOM, A.; BERGSTROM, R.; ADAMI, H. O. The role of reproductive factor and use of oral contraceptive in the aetiology of breast cancer in women aged 50 to 74 years. **International Journal of Cancer**, v. 80, n. 2, p. 231-236, 1999.

MALAMITSI-PUCHNER, A., NIKOLAOU, K. E., PUCHNER, K. P. Intrauterine growth restriction, brain-sparing effect and neurotrophins. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1092, p. 293-296, 2006.

MESSINIS, J. E. From menarche to regular menstruation: endocrinological background. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1092, p. 49-56, 2006.

MONTE, O. LONGUI, C. A., CALLIARI, L. E. P. Puberdade precoce: dilemas no diagnóstico e tratamento. **Arquivo Brasileiro de Endocrinologia e Metabolismo**, v.45, n. 4, p. 321-30, 2001.

MUST, A.; PHILIPS, S. M.; NAUMOVA, E. N.; BLUM, M.; HARRIS, S.; DAWSON-HUGHES, B.; RAND, W. N. Recall of early menstrual history and menarcheal body size: after 30 years, how well do women remember? **American Journal of Epidemiology**, v. 155, n. 7, p. 672-679, 2002.

NICHOLS, H. B.; TRENTAM-DIETZ, A.; HAMPTON, J. M.; TITUS-ERNSTOFF, L.; EGAN, M. E.; WILLETT, W. C.; NEWCOMB, P. A. From menarche to menopause: trends among US women born from 1912-1969. **American Journal of Epidemiology**, v. 164, n. 10, p. 1003-1011, 2006.

OJEDA, S. R.; HEGER, S.; PREVOT, V.; DZIEDZIC, B.; MUNGENAST, A. Neuroendocrinologia da Puberdade. In: RODRIGUES, J. A.; MOREIRA, A. C.; ELIAS, L.L.K.; CASTRO, M. **Neuroendocrinologia básica e aplicada**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005. p.292-300.

OKASHA, M.; MCCARRON, P.; SMITH, G. D.; MCEWEN, J. Age at menarche: secular trends and association with adult anthropometric measures. **Annals of Human Biology**, v. 28, n. 1, p. 68-78, 2001.

ONG, K. K.; AHMED, M. L.; DUNGER, D. B. Lessons from large population studies on timing and tempo of puberty (secular trends and relation to body size): the European trend. **Molecular and Cellular Endocrinology**, v. 254-255, p. 8-12. 2006.

ONLAND-MORET, N. C.; PEETERS, P. H. M.; GILS, C. H.; CLAVEL-CHAPELON, F.; KEY, T.; TJONNELAND, A.; TRICHOPOULOU, A.; KAKS, R.; MANJER, J.; PANICO, S.; PALLI, D.; TEHARD, B.; STOIKIDOU, M.; BUENO DE MESQUITA, H. B.; BOEING, H.; OVERVAD, K.; LENNER, P.; QUIRÓS, J. R.; CHIRLAQUE, M. D.; MILLER, A. B.; KHAW, K. T.; RIBOLI, E. Age at menarche in relation to adult height: the EPIC study. **American Journal of Epidemiology**, v. 162, n. 7, p. 623-632, 2005.

PARENT, A. S.; TELLMANN G.; JUUL, A.; SKAKKEBAEK, N. E.; TOPPARI, J.; BOURGUIGNON, J. P. The timing of normal puberty and age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. **Endocrine Reviews**, v. 24, n. 5, p.668-693, 2003.

PERSSON, I.; AHLSSON, F.; EWALD, U.; TUVEMO, T.; QINGYUAN, M.; ROSEN, D.; PROOS, L. Influence of perinatal factors on the onset of puberty in boys and girls. **American Journal of Epidemiology**, v. 150, n. 7, p. 747-55, 1999.

REES, M. Menarche when and why? **Lancet**, v. 342, n. 8884, p. 1375-6, 1993.

REES, M. Presence or absence of menstruation in young girls. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1092, p. 57-65, 2006.

ROMUNDSTAD, P.R.; VATTEN, L.J.; NILSEN, T.I.; HOLMEN, T.L.; HSIEH, C.C.; TRICHOPOULOS, D.; STUVER, S.O. Birth size in relation to age at menarche and adolescent body size: implications for breast cancer risk. **International Journal of Cancer**, v. 105, n.3, p. 400-3, 2003. 105(3): p. 400-3.

ROS, H. S.; LICHTENSTEIN, P.; EKBOM, A.; CNATTINGIUS, S. Tall or Short? Twenty years after preeclampsia exposure *in utero*: comparisons of final height, body mass index, waist-to-hip ratio, and age at menarche among women, exposed

and unexposed to preeclampsia during fetal life. **Pediatric Research**, v. 49, n. 6, p.763-769. 2001.

SILVA, C. M.; GIGANTE, D. P.; MINTEN, G. C. Descrição dos sintomas e síndrome pré-menstrual conforme idade da menarca em mulheres nascidas em 1982, no sul do Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 24, n. 4, 2008.

SILVA, I. S. S.; STAVOLA, B. L.; MANN, V.; KUH, D.; HARDY, R.; WADSWORTH, M. E. J. Prenatal factors, childhood growth trajectories and age at menarche. **International Journal of Epidemiology**, v. 31, n. 2, p. 405-412, 2002.

SLOBODA, D. M.; HART, R.; DOHERTY, D. A.; PENNELL, C. E.; HICKEY, M. Age at menarche: influences of prenatal and postnatal growth. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 92, n.1, p.46-50, 2007.

SPEROFF, L.; GLASS, R.H.; KASE, N.G. Endocrinologia Ginecológica Clínica e Infertilidade. 3ª. Ed. Manole. São Paulo. p. 396. 631p. 1986.

TAM, C. S.; ZEGHER, F.; GARNETT, S. P.; BAUR, L. A.; COWELL, C. T. Opposing influences of prenatal and postnatal growth on the timing of menarche. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 91, n. 11, p. 4369-4373, 2006.

TAVARES, CHF; HOEFFNER, LSB; BARBIERI, MA; BETTIOL, H.; BARBIERI, MR; SOUZA, L. Idade da menarca em escolares de uma comunidade rural do sudeste do Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 16, n.3, p.709-715, 2000.

TERASAWA, E. I.; FERNANDEZ, D. L. Neurobiological mechanisms of the onset of puberty in primates. **Endocrine Reviews**, v. 22, n. 1, p.111-115, 2001.

THOMAS F., RENAUD, F., BENEFICE, E, et al. International variability of ages at menarche and menopause: patterns and main determinants. **Human Biology**, v. 73, n. 2, p. 271-290, 2001.

VRACHNIS, N., BOTSIS, D., ILIODROMITI, Z. The fetus that is small for gestational age. **Annals of the New York Academy of Sciences**, v. 1092, p. 304-309, 2006

WANG, Y. Is obesity associated with early sexual maturation? A comparison of the association in American boys versus girls. **Pediatrics**, v. 110, n. 5, p. 903-910, 2002.

WILLIAMS, R.L.; CREASY, R. K.; CUNNINGHAM, G. C.; HAWES, W. E.; NORRIS, F. D.; TASHIRO, M. Fetal Growth and Perinatal Viability in California Obstetrics and Gynecology, v.59, n.5, p. 624 – 634, 1982

WYATT, G.; DURVASULA, R. S.; GUTHRIE, D.; LEFRANC, E.; FORGE, N. Correlates of first intercourse among women in Jamaica. **Archives of Sexual Behavior**, v. 28, n. 2, p. 139-157, 1999.

ANEXO

Carta de aprovação do Comitê de Ética

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA
DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

www.hcrp.fmrp.usp.br

Ribeirão Preto, 08 de julho de 2008

Ofício nº 2435/2008
CEP/MGV

Prezadas Senhoras,

O trabalho intitulado **"INFLUÊNCIA DA RESTRIÇÃO DE CRESCIMENTO INTRA-UTERINO NA IDADE DA MENARCA: ESTUDO DA COORTE DE NASCIDOS VIVOS DE RIBEIRÃO PRETO DE 1978/9"**, foi analisado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, em sua 269ª Reunião Ordinária realizada em 07/07/2008 e enquadrado na categoria: **APROVADO**, de acordo com o Processo HCRP nº 6978/2008.

Este Comitê segue integralmente a Conferência Internacional de Harmonização de Boas Práticas Clínicas (IGH-GCP), bem como a Resolução nº 196/96 CNS/MS.

Lembramos que devem ser apresentados a este CEP, o Relatório Parcial e o Relatório Final da pesquisa.

Atenciosamente.

DRª MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
Vice-Coordenadora do Comitê de Ética em
Pesquisa do HCRP e da FMRP-USP

Ilustríssimas Senhoras

FRANCINE LEITE

PROFª DRª MARIA DA CONCEIÇÃO PEREIRA SARAIVA (Orientadora)

Depto. de Medicina Social

Comitê de Ética em Pesquisa HCRP e FMRP-USP - Campus Universitário

FWA – 0000 2733; IRB – 0000 2186 e Registro SISNEP/CONEP nº 4

Fone (16) 3602-2228 - E-mail : cep@hcrp.fmrp.usp.br

Monte Alegre 14048-900 Ribeirão Preto SP