

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

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

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

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

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

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

Correspondência

rafa.alvim20@gmail.com

Direitos autorais:

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

Licença:

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

Submetido:

7/12/2023

Aprovado:

21/3/2024

ISSN:

2446-5410

RESUMO

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

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

ABSTRACT

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

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

INTRODUÇÃO

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

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

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

RESULTADOS

As DCV são um grupo de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) que afetam locais específicos do aparelho circulatório, como o coração e os vasos sanguíneos. Dentre as DCV mais prevalentes, destacam-se a doença arterial coronariana (DAC), o acidente vascular encefálico (AVE) e a doença arterial periférica (DAP)¹. Diversos estudos populacionais demonstram que as DCV constituem a principal causa de mortalidade global, sendo responsáveis por aproximadamente 17,9 milhões de mortes por ano⁴.

No que diz respeito à mortalidade por DCV entre os sexos, no Brasil, as mulheres apresentam maiores taxas em relação aos homens, 22,42% e 20,89%, respectivamente^{5,6}. Nos Estados Unidos, as

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

As DCV são consideradas um problema crescente de saúde pública e contribuem de maneira importante para a redução da qualidade de vida e o aumento dos custos com saúde¹. Em países subdesenvolvidos, 80% das mortes são decorrentes de DCV¹⁰, que em 2016 custaram em média 34,3 bilhões aos cofres da saúde¹¹.

Em 2018, o Brasil registrou aproximadamente 395.700 óbitos em decorrência das DCV. Dado o impacto negativo na saúde individual, nos sistemas de saúde e na economia, causando prejuízos sobretudo às camadas mais vulneráveis da população, o monitoramento dos fatores de risco tornou-se imperativo para a prevenção e controle dessas patologias¹²⁻¹⁴.

Entre os fatores de risco cardiovascular mais prevalentes, destacam-se a HAS¹⁵, DM²⁶, obesidade¹⁷, sedentarismo¹⁸, dislipidemia¹⁹ e histórico familiar²⁰. Além disso, é amplamente reconhecido que morbidades cardiovasculares podem ser agravadas por fatores adicionais, como tabagismo, idade, sexo, falta de acesso aos serviços de saúde, estresse no trabalho e na vida familiar, e depressão/ansiedade^{21,22}. Determinar os fatores mais importantes no desenvolvimento das DCV e suas inter-relações é uma tarefa complexa. Presumivelmente, quando os fatores de risco ocorrem juntos, eles têm um efeito sinérgico²³.

Embora existam muitos pontos em comum, várias diferenças entre homens e mulheres em termos de fatores de risco para DCV são evidentes. Tanto o risco de acometimento quanto as mortes por HAS e DM2 afetam em maior número os homens do que as mulheres²⁴⁻²⁶; entretanto, a obesidade e a dislipidemia são mais prevalentes no sexo feminino²⁷⁻²⁹. Nas mulheres, eventos como menarca e menopausa precoces, bem como o uso de agentes hormonais contraceptivos, podem estar associados ao aumento do risco de DCV³⁰.

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

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

DISCUSSÃO

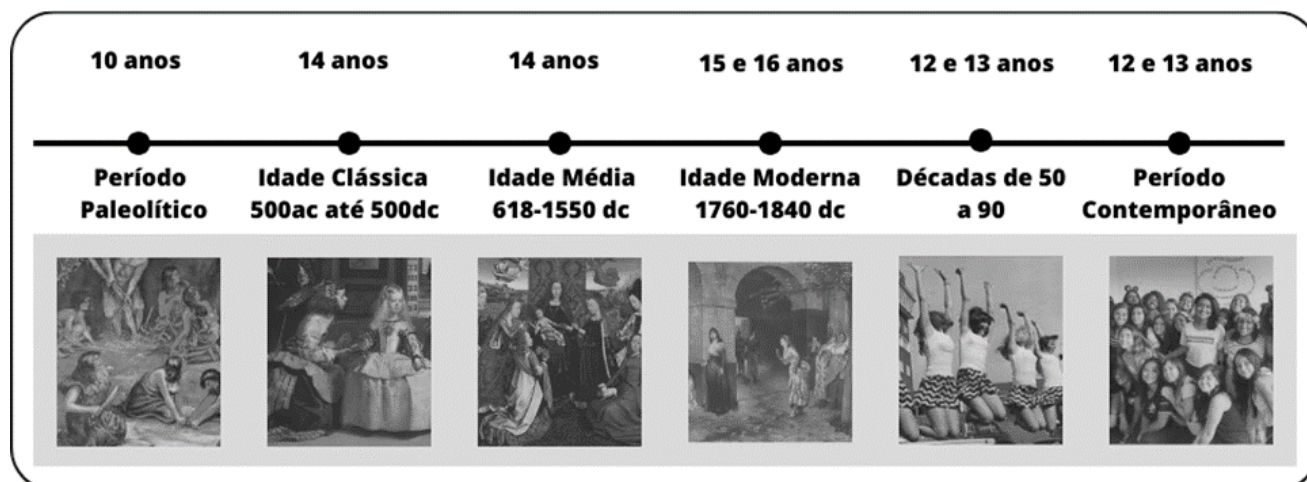
Durante a adolescência, as meninas passam por uma série de eventos que levam ao amadurecimento sexual por meio de sucessivas transformações em tecidos, órgãos e sistemas corporais. O início da vida reprodutiva é marcado pela menarca, início dos ciclos ovulatórios e consequente liberação de hormônios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

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

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

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

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



Fonte: Elaboração própria.

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

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

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

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

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

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

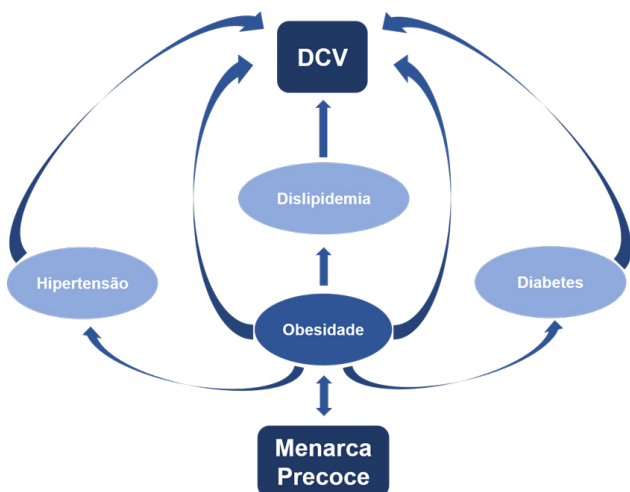
Estudos sugerem que o baixo peso ao nascer e a desnutrição nos primeiros anos de vida favorecem o surgimento de obesidade ao longo do crescimento⁵⁷. Sabe-se que crianças obesas crescem mais rápido e atingem a maturação sexual mais cedo do que crianças com peso adequado⁵⁸. A obesidade aliada à rápida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

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

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

Por fim, destaca-se que nos últimos anos, diversos estudos têm demonstrado que a menarca precoce pode aumentar o risco de mortalidade por DCV em mulheres, devido à sua relação com fatores de risco cardiovascular e possíveis alterações na estrutura e função dos vasos sanguíneos^{67,47,68}. Sabe-se que a menarca precoce está associada ao aumento da adiposidade⁶⁹, o que contribui para a ocorrência de distúrbios cardiometabólicos, como DM²⁷⁰, HAS⁷¹ e dislipidemia⁷². Já é consenso na literatura que a presença de pelo menos um desses distúrbios impacta consideravelmente a saúde cardiovascular (Figura 2).

FIGURA 2. Menarca precoce e fatores de risco cardiovascular



Fonte: Elaboração própria.

Menarca precoce e morbimortalidade cardiovascular

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

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

risco de outros eventos cardiovasculares, além de mortalidade por todas as causas³³. Nos últimos anos, diversos estudos têm demonstrado a associação entre a idade da menarca e fatores de risco para DCV^{74,75}. Um estudo realizado no Reino Unido entre 2006 e 2010, envolvendo mulheres de 40 a 69 anos, evidenciou que a menarca precoce é um fator de risco para DCV na vida adulta⁷⁶. Em uma metanálise abrangendo doze estudos de coorte, com um total de 2.341.769 participantes, Chen *et al.*⁷⁷ observaram que o aumento de um ano na idade da menarca reduziu o risco relativo de mortalidade por doença isquêmica do coração e AVE. Os autores também identificaram uma associação dose-resposta não linear entre a idade da menarca e mortalidade por todas as causas, com o menor risco observado em idades de menarca aos 15 anos.

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

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

O aumento exagerado do índice de massa corporal (IMC) na adolescência pode causar transformações hormonais, acelerando a maturação sexual e, consequentemente, antecipando a idade da menarca⁸⁰, que sabidamente está associada ao aumento dos fatores de risco para DCV, como elevação da pressão arterial, níveis de hemoglobina glicada, dislipidemia e DM²⁸¹.

Vários fatores reprodutivos têm sido relacionados ao risco aumentado de DAC e AVE. Esses fatores também podem estar ligados ao risco de DAP e insuficiência cardíaca³⁰. Essas associações podem estar relacionadas, pelo menos em parte, ao nível de exposição ao estrogênio ao longo da vida⁸².

Menarca precoce e obesidade

O sobrepeso é um problema global que atualmente afeta mais de 1 bilhão de pessoas, incluindo adultos e crianças⁸³. Em 2016, cerca de 39% dos adultos no mundo apresentavam sobrepeso, sendo a incidência maior entre as mulheres. Do total de pessoas com excesso de peso, 11% eram obesas, sendo também a população feminina a mais afetada⁸⁴.

A obesidade é caracterizada pelo acúmulo excessivo ou anormal de gordura corporal, com efeitos adversos significativos na manutenção da saúde. É considerada uma das maiores epidemias do mundo ocidental e atualmente é reconhecida como um grave problema de saúde pública⁸⁵. Alguns pesquisadores sugerem que a obesidade é resultado de um balanço energético positivo⁸⁶. Esse desbalanço pode começar em qualquer fase da vida e ser influenciado por hábitos culturais ou familiares. Essa condição está associada a complicações socioeconômicas e a várias comorbidades relacionadas à saúde. Além disso, pode ser influenciada por múltiplos fatores, como genéticos, psicossociais, culturais, nutricionais, metabólicos e endócrinos⁸⁷⁻⁹⁰.

Há consenso de que maior peso corporal e ganho de peso excessivo na infância aumentam o risco de menarca precoce⁹¹. Um estudo envolvendo meninas de 9 a 16 anos demonstrou que aquelas com menarca antes dos 12 anos apresentaram valores de IMC significativamente maiores do que as meninas com menarca após os 13,7 anos. Ou seja, meninas que tiveram menarca precoce têm duas vezes mais chance de apresentarem obesidade na idade adulta⁹². Esses dados sugerem que a obesidade pode ser um dos preditores para a ocorrência de menarca precoce. Além disso, estudos mostraram que o aumento da gordura corporal pode precipitar o estirão de crescimento, acelerando ainda mais a ocorrência da menarca⁹³.

Ademais, a menarca precoce pode desencadear obesidade devido à manutenção contínua do acúmulo de gordura pela exposição prolongada ao estrogênio e aos esteróides adrenais responsáveis pelo controle metabólico⁹⁴. Prentice e Viner⁹⁵, em um estudo longitudinal envolvendo mulheres finlandesas, demonstraram que a menarca precoce estava associada a um IMC mais elevado após a adolescência. Esses dados sugerem que a obesidade na vida adulta poderia estar relacionada à ocorrência de menarca precoce.

Estudos mostram que os níveis de leptina estão aumentados em indivíduos com obesidade⁹⁶. Além disso, sabe-se que a leptina pode estimular a secreção de gonadotrofinas de forma pulsátil e, consequentemente, desencadear o início da puberdade⁹⁷. Esse hormônio, produzido principalmente pelo tecido adiposo branco, regula o apetite e o gasto energético no sistema nervoso central, mantendo a homeostase do peso corporal. Além disso, a leptina desempenha um papel importante na modulação do metabolismo de lipídios e carboidratos e na sensibilidade à insulina⁹⁸.

O tecido adiposo desempenha um papel fundamental na modulação do sistema imunológico. A obesidade, caracterizada pelo excesso de tecido adiposo branco, é considerada uma doença de caráter inflamatório crônico⁹⁹. Nesse contexto, a obesidade é acompanhada pela liberação de citocinas pró-inflamatórias (interleucina-6, fator de necrose tumoral e proteína C reativa) e uma resposta inflamatória sistêmica¹⁰⁰. A interleucina-6 foi identificada como um fator estimulante para a aromatase, uma enzima responsável pela produção de estrogênio no tecido adiposo por meio da conversão de andrógenos^{91,92}. A inflamação crônica também favorece a diminuição da proteína carreadora de hormônios sexuais (SHBG - *sex hormone-binding globulin*) no fígado; tais alterações poderiam precipitar o desenvolvimento puberal precoce, com ativação secundária do eixo hipotálamo-hipófise-gonadal^{101,102}.

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

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

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

Menarca precoce e diabetes mellitus tipo 2

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

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

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

Um estudo realizado na Coreia do Sul avaliando 4.657 mulheres com idades entre 20 e 50 anos também demonstrou que a menarca precoce aumentou o risco de DM2¹¹⁴. Essas associações são reforçadas por um estudo de coorte que envolveu três grupos de meninas (menarca precoce, grupo de referência e menarca tardia), no qual foi observado que o grupo com menarca precoce apresentou um risco maior de DM2 (odds ratio [OR] = 1,21; IC 95% = 1,06-1,38; P = 0,004) quando comparado ao grupo de referência, enquanto o grupo com menarca tardia apresentou menor risco de DM2 (OR = 0,78; IC 95% = 0,66-0,92; P = 0,003)¹¹¹.

Além disso, foi levantada a hipótese de que, na menarca precoce, devido à maior exposição a hormônios sexuais, com níveis mais altos de estradiol e menores concentrações de SHBG, poderia haver alteração na regulação glicêmica, aumentando o risco de DM²⁹⁴.

Menarca precoce e hipertensão arterial sistêmica

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

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

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

Dados de estudos *in vivo* e *in vitro* forneceram evidências de que o estradiol (E2) – o estrogênio mais potente em humanos – é um vasodilatador¹²², o que potencialmente levaria à redução da PA. No entanto, o E2 também pode induzir resistência à insulina e, conseqüentemente, elevar a PA. Níveis elevados de E2 em estados fisiológicos, como puberdade, fase lútea do ciclo menstrual e final da gravidez, estão associados à resistência à insulina¹²³. A velocidade do desenvolvimento maturacional e a exposição precoce a altos níveis de E2 podem aumentar o risco de desenvolvimento de HAS¹¹⁹. A idade precoce da menarca pode resultar em um período mais longo de exposição e níveis mais elevados de estrogênio. Ademais, níveis elevados de E2 podem inibir a produção de SHBG pelo fígado, e níveis baixos dessas globulinas estão associados a um aumento do risco de HAS¹²⁴.

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

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

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

Em uma meta-análise realizada com 17 estudos, Bubach *et al.*¹¹⁹ demonstraram a relação causal entre menarca precoce e HAS. Os autores argumentam que a relação entre menarca precoce e HAS poderia ser explicada pelo fato de a menarca precoce estar associada a um maior risco de obesidade e adiposidade na idade adulta. Concomitantemente, a obesidade está associada a níveis pressóricos mais elevados. Desse modo, tal associação pode ser mediada pela composição corporal na idade adulta. No entanto, nenhum dos estudos incluídos nesta meta-análise estimou o efeito indireto da composição corporal na associação entre menarca precoce e HAS.

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

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

produtiva e o aumento do risco cardiometabólico, indicando que mulheres que tiveram menarca precoce podem alcançar precocemente a menopausa e manifestar doenças como HAS e outras comorbidades cardiovasculares e metabólicas¹³²⁻¹³⁴.

A fisiopatologia subjacente a essa associação ainda não está completamente elucidada. Estudos com outras populações poderiam corroborar a ideia de que há uma relação entre esses fatores e a obesidade na vida adulta. A idade precoce da menarca está associada ao aumento da obesidade na vida adulta, independentemente do IMC na infância. Especula-se, portanto, que a associação entre maturação biológica e fatores de risco para HAS (com base na idade da menarca) pode ser mediada ou moderada por parâmetros de obesidade^{135,136}.

Menarca precoce e dislipidemia

Os lipídios são substâncias essenciais à manutenção da vida, desempenhando funções como cofatores enzimáticos, agentes emulsificantes, reserva energética e papéis estruturais. A dislipidemia é um distúrbio nos níveis de lipídios e/ou lipoproteínas no sangue, sendo um dos principais fatores de risco para aterosclerose¹³⁷. Esse distúrbio está associado às principais doenças metabólicas causadoras de óbitos no Brasil. A taxa de mortes por síndromes metabólicas associadas à dislipidemia é, em média, de 4 milhões por ano, e o colesterol elevado figura entre os fatores de risco com maior contribuição para óbitos entre homens e mulheres¹³⁸. Na população acima de 18 anos, a prevalência de dislipidemia em 2013 foi de aproximadamente 12,5%, e, em 2016, nas capitais brasileiras, esse índice era de 24,8%. Na população com obesidade, a prevalência dessas condições pode variar entre 60% e 75%¹³⁸⁻¹⁴¹.

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

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

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

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

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

CONCLUSÃO

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

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

REFERÊNCIAS

- Mensah GA, Roth GA, Fuster V. The global burden of cardiovascular diseases and risk factors: 2020 and beyond. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(20):2529-32.
- Kim Y, Je Y. Early menarche and risk of metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Womens Health (Larchmt).* 2019;28(1):77-86. doi: 10.1089/jwh.2018.6998.
- Jeong SM, Jeon KH, Jung W, et al. Association of reproductive factors with cardiovascular disease risk in pre-menopausal women: nationwide population-based cohort study. *Eur J Prev Cardiol.* 2023;30(3):264-73.
- Vassou C, Panagiotakos D. Beliefs, emotions, behaviors & cardiovascular disease risk. *Health Res J.* 2022;8(2):63-7.
- Mansur AP, Favarato D, Strunz CMC, et al. Sex differences in cardiovascular disease mortality in Brazil between 1996 and 2019. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(19):12827.
- Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, et al. Estatística cardiovascular-Brasil 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2022;118:115-373.
- Wu T, Mendola P, Buck GM. Ethnic differences in the presence of secondary sex characteristics and menarche among US girls: the third national health and nutrition examination survey, 1988-1994. 2002.
- Arora S, Stouffer GA, Kucharska-Newton AM, et al. Twenty-year trends and sex differences in young adults hospitalized with acute myocardial infarction: the ARIC community surveillance study. *Circulation.* 2019;139(8):1047-56. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037137.
- Izadnegahdar M, Singer J, Lee MK, et al. Do younger women fare worse? Sex differences in acute myocardial infarction hospitalization and early mortality rates over ten years. *J Womens Health (Larchmt).* 2014;23(1):10-7.
- da Silva Pellense MC, de Amorim MS, Dantas ESO, et al. Avaliação da mortalidade por doenças cardiovasculares no Brasil: uma série temporal de 2015 a 2019. *Rev Ciênc Plural.* 2021;7(3):202-19.
- Stevens B, Pezzullo L, Verdian L, et al. The economic burden of heart conditions in Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2018;111:29-36.
- Carnellosso ML, Barbosa MA, Porto CC, et al. Prevalência de fatores de risco para doenças cardiovasculares na região leste de Goiânia (GO). *Ciênc Saúde Colet.* 2010;15(Suppl 1):1073-80. doi: 10.1590/S1413-81232010000700014.
- de Oliveira GMM, Brant LCC, Polanczyk CA, et al. Cardiovascular statistics - Brazil 2021. *Arq Bras Cardiol.* 2022;118(1):115. doi: 10.36660/abc.20211012.
- Siqueira A de SE, De Siqueira-Filho AG, Land MGP. Análise do impacto econômico das doenças cardiovasculares nos últimos cinco anos no Brasil. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(1):39-46. doi: 10.5935/abc.20170068.
- Tini G, Autore C, Musumeci B. The many faces of arterial hypertension in hypertrophic cardiomyopathy and its phenocopies: bystander, consequence, modifier. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2021;28(4):327-9.
- Jatoi NA, Elamin YA, Said AH, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors among patients with diabetes mellitus type 2 at King Fahad University Hospital, Saudi Arabia. *Cureus.* 2022;14(9).
- Iyen B, Weng S, Vinogradova Y, et al. Long-term body mass index changes in overweight and obese adults and the risk of heart failure, cardiovascular disease and mortality: a cohort study of over 260,000 adults in the UK. *BMC Public Health.* 2021;21(1):10606. doi: 10.1186/s12889-021-10606-1.
- Chaves JVCDS, Pinto KLS, de Sousa KM, et al. Cardiovascular risk factors, functionality, and quality of life in climacteric women. *Int J Cardiovasc Sci.* 2021;34(4):393-7. doi: 10.36660/ijcs.20200410.
- Tom K, De Silva N, Polack A, et al. Clinician management of childhood dyslipidemia in the community setting. *Paediatr Child Health.* 2022;27.
- Kim SJ, Kwon OD, Lee EJ, et al. Impact of a family history of cardiovascular disease on prevalence, awareness, treatment, control of dyslipidemia, and healthy behaviors: findings from the Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *PLoS One.* 2021;16(7).
- Carvalho CA, Fonseca PCA, Barbosa JB, et al. The association between cardiovascular risk factors and anthropometric obesity indicators in university students in São Luís, Maranhão, Brazil. *Ciênc Saúde Colet.* 2015;20(2):479-90. doi: 10.1590/1413-81232015202.02342014.
- Loureiro NSL, Amaral TL, Amaral CA, et al. Relação de indicadores antropométricos com fatores de risco para doença cardiovascular em adultos e idosos de Rio Branco, Acre. *Rev Saúde Pública.* 2020;54:24.
- Neumann AICP, Martins IS, Marcopito LF, et al. Padrões alimentares associados a fatores de risco para doenças cardiovas-

- culares entre residentes de um município brasileiro. *Rev Panam Salud Publica*. 2007;22(5):329-39.
24. Barretto A, Del Carlo CH, Ramos Neto JA, et al. Mortality and predictors of death in women and men with congestive heart failure with preserved, mildly reduced, and reduced ejection fraction. *Eur Heart J*. 2022;43(Suppl 2). doi: 10.1093/eurheartj/ehac544.2253.
 25. Dronkers J, Meems LMG, Van Veldhuisen DJ, et al. Sex differences in associations of comorbidities with incident cardiovascular disease: focus on absolute risk. *Eur Heart J Open*. 2022;2(2). doi: 10.1093/ehjopen/oeac017.
 26. Lopez-Jaramillo P, Joseph P, Lopez-Lopez JP, et al. Risk factors, cardiovascular disease, and mortality in South America: a PURE substudy. *Eur Heart J*. 2022;43(30):2841-51.
 27. Hegde S, Shetty S. Study of lipid profile pattern in type 2 diabetes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2022;26(Suppl 1).
 28. Rabiye A, Terzioğlu F. The most important health problem of the 21st century: investigation of obesity in women according to their life periods. *Turk Kadın Sağlığı Neonatol Derg*. 2022;4(4):183-90.
 29. Rehman Khalil SN, Kumar N. Gender difference in lipid profile in hypertensive patients: a hospital-based study. *Cardio Open*. 2022;7(1):195-99.
 30. Okoth K, Chandan JS, Marshall T, et al. Association between the reproductive health of young women and cardiovascular disease in later life: umbrella review. *BMJ*. 2020;371. doi: 10.1136/bmj.m3502.
 31. Otero UB. Associação entre posição socioeconômica precoce e tardia e idade da menopausa em funcionárias públicas do Rio de Janeiro [dissertação]. Rio de Janeiro: Fiocruz; 2011.
 32. Andarini S, Sujarwoto S. Early menarche and premature natural menopause in Indonesia. *Ann Hum Biol*. 2018;45(5):419-27. doi: 10.1080/03014460.2018.1523461.
 33. Lee JJ, Cook-Wiens G, Johnson BD, et al. Age at menarche and risk of cardiovascular disease outcomes: findings from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(12).
 34. Milewicz A, Tworowska U, Demissie M. Menopausal obesity—myth or fact? *Climacteric*. 2001;4(4):273-83.
 35. Rica RL, Gama EF. O tempo de atividade física, a percepção da dimensão e imagem corporal é alterado após a menarca de meninas de alto nível socioeconômico? *ConScientiae Saúde*. 2018;17(4):485-92.
 36. Rotondo JM. Relação entre menarca, idade óssea e idade dentária. 2000.
 37. Parent AS, Teilmann G, Juul A, et al. The timing of normal puberty and the age limits of sexual precocity: variations around the world, secular trends, and changes after migration. *Endocr Rev*. 2003;24(5):668-93.
 38. Palmert MR, Boepple PA. Variation in the timing of puberty: clinical spectrum and genetic investigation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(6):2364-8.
 39. Lopez-Rodriguez D, Franssen D, Heger S, et al. Endocrine-disrupting chemicals and their effects on puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021;35(5):101579.
 40. Passarelli A, Lettieri A, Demirci TN, et al. Gonadotropin-releasing hormone-secreting neuron development and function: an update. *Minerva Endocrinol*. 2022.
 41. Papadimitriou A. The evolution of the age at menarche from prehistorical to modern times. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2016;29(6):527-30.
 42. Harris MA, Prior JC, Koehoorn M. Age at menarche in the Canadian population: secular trends and relationship to adulthood BMI. *J Adolesc Health*. 2008;43(6):548-54. doi: 10.1016/j.jadohealth.2008.07.017.
 43. De Carvalho RG, Santos Farias E, Guerra-Júnior G. A idade da menarca está diminuindo? Is the age of menarche decreasing? 2007.
 44. Abreu AP, Dauber A, Macedo DB, et al. Central precocious puberty caused by mutations in the imprinted gene MKRN3. *N Engl J Med*. 2013;368(26):2467-75. doi: 10.1056/NEJMoa1302160.
 45. Dauber A, Cunha-Silva M, MacEdo DB, et al. Paternally inherited DLK1 deletion associated with familial central precocious puberty. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(5):1557-67. doi: 10.1210/jc.2016-3677.
 46. Perry JR, Day F, Elks CE, et al. Parent-of-origin-specific allelic associations among 106 genomic loci for age at menarche. *Nature*. 2014;514(7520):92-7.
 47. Liang Z, Ma H, Song Q, et al. Joint associations of actual age and genetically determined age at menarche with risk of mortality. *JAMA Netw Open*. 2021;4(6). doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.15297.
 48. Daniel WA, Harlan WR, Harland EA, et al. Secondary sex characteristics of girls 12 to 17 years of age: the U.S. health examination survey. *J Pediatr*. 1980;96(6):1074-8. doi: 10.1016/S0022-3476(80)80647-0.
 49. Ramnitz MS, Lodish MB. Racial disparities in pubertal development. *Semin Reprod Med*. 2013;31(5):333-9.
 50. Styne DM. Puberty, obesity and ethnicity. *Trends Endocrinol Metab*. 2004;15(10):472-8.
 51. Akter S, Jesmin S, Rahman MM, et al. Higher gravidity and parity are associated with increased prevalence of metabolic syndrome among rural Bangladeshi women. *PLoS One*. 2013;8(8). doi: 10.1371/journal.pone.0068319.
 52. Ibitoye M, Choi C, Tai H, et al. Early menarche: a systematic review of its effect on sexual and reproductive health in low- and middle-income countries. *PLoS One*. 2017;12(6). doi: 10.1371/journal.pone.0178884.
 53. Borges GA, Júnior RP. Idade da menarca em adolescentes de Londrina-PR. *Rev Bras Ativ Fis Saúde*. 2000;5(1):5-11.
 54. Arshad SH, Karmaus W, Zhang H, et al. Multigenerational cohorts in patients with asthma and allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(2):415-21. doi: 10.1016/j.jaci.2016.12.002.

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

84. Şahin T, Borlu A. Prevalence of obesity in women of reproductive age group and related factors: a study from Southeastern Turkey. *Niger J Clin Pract.* 2022;25(6):801-8.
85. Mensorio MS, Junior ÁLC. Obesidade e estratégias de enfrentamento: o que destaca a literatura? *Psicol Saúde Doenças.* 2016;17(3):468-82.
86. Brondel L, Quilliot D, Mouillot T, et al. Taste of fat and obesity: different hypotheses and our point of view. *Nutrients.* 2022;14(3):555. doi: 10.3390/nu14030555.
87. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol.* 2019;15(5):288-98. doi: 10.1038/s41574-019-0176-8.
88. Williams R, Periasamy M. Genetic and environmental factors contributing to visceral adiposity in Asian populations. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2021;35(4):681-95. doi: 10.3803/ENM.2020.772.
89. Diaz-Thomas AM, Golden SH, Dabelea DM, et al. Endocrine health and health care disparities in the pediatric and sexual and gender minority populations: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2023;108(7):1533-84. doi: 10.1210/clinem/dgad124.
90. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al. Pediatric obesity—assessment, treatment, and prevention: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(3):709-57.
91. Juul F, Chang VW, Brar P, et al. Birth weight, early life weight gain and age at menarche: a systematic review of longitudinal studies. *Obes Rev.* 2017;18(11):1272-88.
92. Plompen MV, van der Schouw YT, Rutten FH, et al. Age at menarche and heart failure risk: the EPIC-NL study. *Maturitas.* 2020;131:34-9.
93. Frisch RE, Revelle R. The height and weight of girls and boys at the time of initiation of the adolescent growth spurt in height and weight and the relationship to. 1971.
94. Thankamony A, Ong KK, Ahmed ML, et al. Higher levels of IGF-I and adrenal androgens at age 8 years are associated with earlier age at menarche in girls. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(5).
95. Prentice P, Viner RM. Pubertal timing and adult obesity and cardiometabolic risk in women and men: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond).* 2013;37(8):1036-43.
96. Izquierdo AG, Crujeiras AB, Casanueva FF, et al. Leptin, obesity, and leptin resistance: where are we 25 years later? *Nutrients.* 2019;11(11):2704.
97. Chan JL, Matarese G, Shetty GK, et al. Differential regulation of metabolic, neuroendocrine, and immune function by leptin in humans. 2006.
98. Nelson DL, Cox MM. *Princípios de Bioquímica de Lehninger.* Porto Alegre: Artmed Editora; 2022.
99. Radzik-Zajac J, Wytrychowski K, Wiśniewski A, et al. The role of the novel adipokines vaspin and omentin in chronic inflammatory diseases. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2023;28(1).
100. Lean ME. Pathophysiology of obesity. *Proc Nutr Soc.* 2000;59(3):331-6.
101. Ahmed ML, Ong KK, Dunger DB. Childhood obesity and the timing of puberty. *Trends Endocrinol Metab.* 2009;20(5):237-42. doi: 10.1016/j.tem.2009.02.004.
102. Blank SK, McCartney CR, Chhabra S, et al. Modulation of gonadotropin-releasing hormone pulse generator sensitivity to progesterone inhibition in hyperandrogenic adolescent girls: implications for regulation of pubertal maturation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2360-6. doi: 10.1210/jc.2008-2606.
103. La Merrill M, Birnbaum LS. Childhood obesity and environmental chemicals. *Mt Sinai J Med.* 2011;78(1):22-48.
104. Ong KK, Northstone K, Wells JC, et al. Earlier mother's age at menarche predicts rapid infancy growth and childhood obesity. *PLoS Med.* 2007;4(4).
105. Zaccardi F, Webb DR, Yates T, et al. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. *Postgrad Med J.* 2016;92(1084):63-9. doi: 10.1136/postgradmedj-2015-133281.
106. de Oliveira GMM, de Almeida MCC, Marques-Santos C, et al. Position statement on women's cardiovascular health – 2022. *Arq Bras Cardiol.* 2022;119(5):815-82. doi: 10.36660/abc.20220734.
107. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus: present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(4):228-36. doi: 10.1038/nrendo.2011.183.
108. Glovaci D, Fan W, Wong ND. Epidemiology of diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Curr Cardiol Rep.* 2019;21(4):21. doi: 10.1007/s11886-019-1107-y.
109. Araujo Barbosa S, Elidivânia F, Camboim F. Diabetes mellitus: cuidados de enfermagem para controle e prevenção de complicações. 2016;16(3):210-6.
110. Cheng TS, Day FR, Lakshman R, et al. Association of puberty timing with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2020;17(1). doi: 10.1371/journal.pmed.1003017.
111. Zhang L, Li Y, Wang C, et al. Early menarche is associated with an increased risk of type 2 diabetes in rural Chinese women and is partially mediated by BMI: the Henan rural cohort study. *Menopause.* 2019;26(11):1265-71. doi: 10.1097/GME.0000000000001385.
112. Elks CE, Ong KK, Scott RA, et al. Age at menarche and type 2 diabetes risk: the EPIC-InterAct study. *Diabetes Care.* 2013;36(11):3526-34. doi: 10.2337/dc13-0446.
113. Trikudanathan S, Pedley A, Massaro JM, et al. Association of female reproductive factors with body composition: the Framingham heart study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(1):236-44.
114. Lim JS, Lee HS, Kim EY, et al. Early menarche increases the risk of type 2 diabetes in young and middle-aged Korean women. *Diabet Med.* 2015;32(4):521-5.
115. Mendes GS, Moraes CF, Gomes L. Prevalência de hipertensão arterial sistêmica em idosos no Brasil entre 2006 e 2010. *Rev Bras Med Fam Comunidade.* 2014;9(32):273-8.

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

145. Akter S, Jesmin S, Islam M, et al. Association of age at menarche with metabolic syndrome and its components in rural Bangladeshi women. *Nutr Metab (Lond)*. 2012;9:99. doi: 10.1186/1743-7075-9-99.
146. Dreyfus J, Jacobs DR, Mueller N, et al. Age at menarche and cardiometabolic risk in adulthood: the coronary artery risk development in young adults study. *J Pediatr*. 2015;167(2):344-52.
147. Bleil ME, Adler NE, Appelhans BM, et al. Childhood adversity and pubertal timing: understanding the origins of adulthood cardiovascular risk. *Biol Psychol*. 2013;93(1):213-9.
148. Stöckl D, Meisinger C, Peters A, et al. Age at menarche and its association with the metabolic syndrome and its components: results from the KORA F4 study. *PLoS One*. 2011;6(10).

DECLARAÇÕES

Contribuição dos autores

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

Financiamento

O artigo contou com financiamento próprio.

Conflito de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Aprovação no comitê de ética

Não se aplica.

Disponibilidade de dados de pesquisa e outros materiais

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

Editores responsáveis

Carolina Fiorin Anhoque, Blima Fux.

Endereço para correspondência

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