

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

**Faculdade de Medicina**

**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia**

**Prevalência de Resistência Insulínica e Fatores Associados ao Tempo de Menarca em  
Escolares de Porto Velho e Porto Alegre**

**Ivanice Fernandes Barcellos Gemelli**

**Porto Alegre, 2020**

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

**Faculdade de Medicina**

**Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia e Obstetrícia**

**Prevalência de Resistência Insulínica e Fatores Associados ao Tempo de Menarca em  
Escolares de Porto Velho e Porto Alegre**

**Ivanice Fernandes Barcellos Gemelli**

Orientadora: Prof. Dra. Poli Mara Spritzer

Tese apresentada ao Programa de Pós-  
Graduação em Ciências da Saúde: Ginecologia  
e Obstetrícia, Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul.

**Porto Alegre, 2020**

CIP - Catalogação na Publicação

Gemelli, Ivanice Fernandes Barcellos  
Prevalência de resistência insulínica e fatores  
associados ao tempo de menarca em escolares de Porto  
Velho e Porto Alegre / Ivanice Fernandes Barcellos  
Gemelli. -- 2020.  
94 f.  
Orientador: Poli Mara Spritzer.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio  
Grande do Sul, , Porto Alegre, BR-RS, 2020.

1. Puberdade. 2. Resistência a insulina. 3.  
Insulina. 4. Obesidade. 5. Menarca. I. Spritzer, Poli  
Mara, orient. II. Título.

*A cura está ligada ao tempo e também às circunstâncias.*

(Hipócrates)

## **AGRADECIMENTOS**

À professora Poli Mara Spritzer, agradeço pela magnífica oportunidade e por ter compartilhado seus conhecimentos durante este período. Seus ensinamentos foram imprescindíveis e pontuais. Sua competência, segurança e amizade estão presentes em cada etapa do desenvolvimento deste estudo e serão minha inspiração acadêmica.

Professor Edson Farias, agradeço por ser, além de mestre, um amigo e por acreditar sempre no possível. Sua presença e seus ensinamentos são partes constantes deste trabalho.

Agradeço à Vania Hirakiata pela paciência e competência em nossos vários encontros, à Thais Rasia pela simpatia e disponibilidade durante a atuação neste trabalho e toda a equipe de alunos pesquisadores do PPG Endo e do PPGGO, que me receberam com tanta empatia. Com muito carinho, meus agradecimentos à Natalia e à Mirian, assistentes que me acolheram com grande paciência sempre que necessário.

Aos professores do PPGGO com os quais tive contato e colaboraram para meu crescimento, em especial meu agradecimento ao professor Edison Capp, por transmitir sua compreensão e segurança sempre que se fez necessário.

Agradeço à equipe ERICA pela disponibilização do Banco de Dados. À UFRGS por proporcionar as condições para um aprendizado de excelência.

Um agradecimento repleto de amor à minha família. Ao meu marido João Roberto e meus filhos Francesco e Giovanna pela constante torcida, incentivo e amor nesta decisão de continuar a uma trajetória de estudos. A presença de vocês é necessária e preciosa em minha vida.

Eternamente agradeço aos meus pais, que embora hoje não participem ativamente deste processo, sempre serão minha inspiração e terão importância primordial em minha vida. Ao meu irmão Ivânio, sua dedicação e resiliência nesta etapa de nossa trajetória de filhos, permitiu minha disponibilidade para este estudo.

Enfim, a todos que direta ou indiretamente torceram por este trabalho, especialmente à DEUS por suas bênçãos.

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas .....	7
Lista de quadros e figuras .....	9
Lista de tabelas.....	10
Resumo .....	11
Abstract.....	13
1. Introdução.....	16
Caracterização Espacial do Estudo.....	18
2. Revisão de literatura.....	24
2.1 Seleção dos estudos .....	24
2.2 Mapa conceitual.....	26
2.3 Regulação neuroendócrina e características da evolução puberal feminina.....	27
2.4 Evolução secular da menarca e associações com obesidade e ciclo menstrual .....	29
2.5 Sensibilidade e Resistência Insulínica na Puberdade e Adolescência .....	32
2.6 Excesso de peso na Puberdade e Adolescência .....	35
2.7 Aspectos nutricionais e comportamentais.....	37
2.7.1 Dieta: Características e associações .....	<a href="#">37</a>
2.7.2 Ácidos Graxos.....	39
2.7.3 Efeitos metabólicos dos Ácidos Graxos trans (AGT).....	41
2.7.4 Estilo de vida na adolescência: Atividade Física, Álcool e Tabagismo.....	422
2.8 Influências étnicas sobre o metabolismo na adolescência .....	44
2.9 Epigenética na predição de doenças na adolescência .....	45
2.9.1 Fatores Ambientais como Disruptores Endócrinos - Associações Metabólicas .....	47
3. Justificativa.....	49
4. Hipótese.....	50
5. Objetivos .....	51
5.1 Geral .....	51

5.2 Específicos.....	51
6. Referências bibliográficas.....	52
7. Artigo em Inglês.....	64
8. Considerações finais.....	93
9. Perspectivas futuras.....	94

**Referências: Descritas por Vancouver de acordo com o International Committee of Medical Journal Editors.**

**Redação de acordo com normas PPGGO/UFRGS.**

## LISTA DE ABREVIATURAS

ABEP - Associação Brasileira de Empresas e Pesquisas  
ACTH - Hormônio Adrenocorticotrófico  
AG - Ácido Graxo  
AGI - Ácido Graxo Insaturado  
AGT - Ácido Graxo Trans  
AGS - Ácido Graxo Saturado  
ALA - Ácido Alfa-lipóico  
AA - Ácido Aracádico  
BPA - Bisfenol A  
CV - Cardiovascular  
CEP - Comitê de Ética e Pesquisa  
CETP - Proteína de Transferência de Colesterol Esterificado  
% G - Percentual de Gordura  
DCNT - Doenças Crônicas não Transmissíveis  
DRIs - Dietary Reference Intake  
DHA - Docosahexaenoico  
DHEA- Dehidroepiandrosterona  
DM- Diabetes Mellitus  
ERICA- Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes  
EPA- Eicosapentaenoico  
EUA- Estados Unidos da América  
FSH- Hormônio Folículo Estimulante  
GABA- Ácido Gama Amino Butírico  
GALP- Peptídeo do tipo Galamina  
GnRH- Gonadotropin Releasing Hormone /Hormônio Liberador de Gonadotrofinas  
GH- Growth Hormone/ Hormônio do Crescimento  
HDL- High Density Lipoprotein/ Lipoproteína de Alta Densidade  
HOMA- Modelo de Avaliação da Homeostase (Homeostatic Model Assessment)  
IBGE- Instituto Brasileiro de Geografia  
IESC- Instituto de Estudos em Saúde Coletiva  
IDHM- Índice de Desenvolvimento Humano  
IGF-1- Fator de Crescimento Semelhante à Insulina  
IMC- Índice de Massa Corpórea



INMET- Instituto Nacional de Meteorologia  
INEP/MEC- Instituto Nacional de Estudos e Pesquisas Educacionais  
LDL- Low Density Lipoprotein / Lipoproteína de Baixa Densidade  
LH- Hormônio Luteinizante  
MiR-30- Micro RNA Hipotalâmica  
MKRN3- Gene Maternamente Impresso que Codifica a Proteína Makorin RING-finger-3  
MS- Ministério da Saúde  
MUFA-Ácidos Graxos Monoinsaturados  
NPY- Neuropeptídeo Y  
OMS- Organização Mundial de Saúde  
ONU- Organização das Nações Unidas  
PA- Pressão Arterial  
PDA- Personal Digital Assistant  
PIB- Produto Interno Bruto  
POF- Pesquisa sobre Orçamentos Familiares  
P- Percentil  
PP- Puberdade Precoce  
PUFA- Ácidos Graxos Poli-insaturados  
QUICKI- Índice de Verificação Quantitativa de Sensibilidade à Insulina  
RI- Resistência Insulínica  
SHBG- Proteína Transportadora de Hormônios Sexuais  
SI- Sensibilidade Insulínica  
SM- Síndrome Metabólica  
SOP- Síndrome dos Ovários Policísticos  
WHO- World Health Organization  
UNFPA- Fundo de População das Nações Unidas  
ZCIT- Zona de Convergência Intertropical  
Z IMC- Índice de Massa Corporal pelo z score

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1:</b> Seleção de Estudos.....	24
<b>Quadro 2:</b> Resultados da busca por referências bibliográficas nas bases de dados PubMed/ Medline, Embase, Teses CAPES e Clinical Trials.....	25
<b>Quadro 3:</b> Evolução da idade da menarca.....	31

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1:</b> Mapa conceitual esquemático .....	26
--	----

### Artigo:

<b>Figure 1.</b> Hierarchical conceptual model of risk factors for the occurrence of IR.....	71
--	----

## LISTA DE TABELAS

### Artigo:

- Table1.** Demographic, behavior, metabolic, anthropometric and dietary intake variables stratified by cities and time of menarche.....73
- Supplementary table 1.** Prevalence ratios of insulin resistance indexes, HOMA and higher insulin levels according to cities and time of menarche in girls aged 12 to 17 years.....75
- Table 2.** Prevalence ratio of IR stratified by time since menarche according to sociodemographic, anthropometric and dietary factors in Porto Velho and Porto Alegre.....76
- Supplementary table 2.** Prevalence ratio of associated factors for changes in insulin levels stratified by time of menarche according to city, PVh and PoA.....77
- Table 3.** Adjusted models for prevalence ratios for insulin resistance, altered HOMA-IR and higher insulin levels, according to time since menarche in Porto Velho and Porto Alegre.....78

## RESUMO

**Introdução:** A puberdade normal está frequentemente associada à ocorrência de um *status* de resistência insulínica (RI) com aumento compensatório dos níveis de insulina. Neste contexto, na fisiologia do período puberal, ocorrem também mudanças cardiometabólicas, como alterações nos níveis de lipídios, de adipocinas e na pressão sanguínea, com implicações significativas para a adolescente com sobrepeso e obesidade. Atualmente, as evidências indicam que a puberdade é um período crítico para a transição entre a saúde metabólica e a obesidade não saudável. **Objetivo:** Este estudo teve como objetivo investigar a prevalência e fatores preditores de RI nos períodos peri e pós-menarca, comparando a população estudada em duas capitais brasileiras, localizadas nas Regiões Norte e Sul do Brasil. **Método:** Trata-se de um estudo transversal, utilizando informações do banco de dados Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes (ERICA), que pesquisou jovens na faixa etária de 12 a 17 anos de idade por meio de um estudo nacional de base escolar e contou com a participação de 73.399 estudantes brasileiros, matriculados em escolas públicas e privadas, de municípios com mais de 100 mil habitantes, de todas as cinco macrorregiões do Brasil, entre os anos de 2013 e 2014. Para esta tese, foram incluídas um total de 889 meninas. Destas, 382 eram de Porto Velho (PVh) e 507 de Porto Alegre (PoA). Foi utilizado o *Homestasis model assessment* (HOMA-IR)  $\geq 3,16$  e insulina de jejum  $\geq 15$   $\mu\text{u/L}$  para determinação da variável de desfecho RI. As variáveis preditoras foram: idade, idade da menarca, variáveis sociodemográficas e antropométricas, tabagismo, álcool, atividade física e horas de tela, além dos componentes da dieta. Para as análises bioquímicas, a coleta incluiu insulina, glicemia, lipoproteína de alta densidade (HDL-c), lipoproteína de baixa densidade (LDL-c), triglicerídeos (TG) e colesterol total (CT). A partir da elaboração de um modelo hierárquico conceitual, as associações entre as variáveis foram analisadas por intermédio da razão de prevalência bruta e ajustada por meio da Regressão Múltipla de Poisson. **Resultados:** As adolescentes das capitais apresentaram resultados semelhantes na prevalência (P) da RI (HOMA-IR, PVh: 18,19%, IC95% 11,67-27,21 e PoA: 23,28%, IC95% 18,27-29,18). As meninas na peri-menarca apresentaram maior RI em ambas as capitais, quando comparadas às meninas na pós-menarca (HOMA-IR Pvh: 28,73, IC95% 13,42-51,17 versus 13,25%, IC95% 8,67-19,71 e PoA: 35,72, IC95% 26,19-46,53 versus 19,15%, IC95% 13,84-25,89). Utilizando modelos ajustados, a associação entre sobrepeso, obesidade e RI foi robusta no Norte (HOMA-IR RP=3,87, IC95% 1,57-9,51). Nas meninas do Sul, todavia, somente a idade foi inversamente associada com RI na peri-menarca (HOMA-IR

RP=0,64, IC95% 0,47-0,88). As meninas de PVh e PoA apresentaram diferenças em aspectos socioeconômicos, comportamentais, étnicos e sobrepeso, obesidade. **Conclusão:** A RI é mais prevalente na peri-menarca. Apesar de maior prevalência no Sul de sobrepeso e obesidade a associação com RI ocorreu apenas na capital do Norte, onde também houve associação com variáveis comportamentais. No Sul, além da RI ocorrer em meninas mais jovens, também a insulinemia é maior na peri-menarca.

**Palavras-chave:** Puberdade; Resistência à insulina; Insulina; Obesidade; Menarca.

## ABSTRACT

**Introduction:** Normal puberty is often associated with the occurrence of insulin resistance (IR) status with a compensatory increase in insulin levels. In this context, in the physiology of the pubertal period, cardiometabolic changes also occur, such as alterations in the levels of lipids, adipokines and blood pressure, with implications for overweight and obese adolescents. Currently, evidence shows puberty as a critical period for the transition between metabolic health and unhealthy obesity. **Objective:** This study aimed to investigate the prevalence and predictive factors of IR in the peri- and post-menarche periods, comparing the study populations in two Brazilian capitals, located in the Northern and Southern regions of Brazil. **Method:** This is a cross-sectional study, using information from the Study of Cardiovascular Risks in Adolescents (ERICA) database, which surveyed young people aged 12 to 17 years old through a national school-based study and included 73,399 Brazilian students, enrolled in public and private schools, in municipalities with more than 100 thousand inhabitants from all five macro-regions of Brazil, between the years 2013 and 2014. For this thesis, a total of 889 girls were included. Of these, 382 were from Porto Velho (PVh) and 507 from Porto Alegre (PoA). The homeostasis model assessment (HOMA-IR)  $\geq 3.16$  and fasting insulin  $\geq 15$   $\mu\text{u/L}$  were used to determine the outcome variable, IR. The predictor variables were age, age at menarche, sociodemographic and anthropometric variables, smoking, alcohol, physical activity, and screen hours, in addition to the components of diet. Collection for biochemical analysis included insulin, blood glucose, high density lipoprotein (HDL-c), low density lipoprotein (LDL-c), triglycerides (TG), and total cholesterol (TC). Based on the elaboration of a conceptual hierarchical model, the associations between the variables were analyzed using the crude prevalence ratio (PR) and adjusted using the Poisson Multiple Regression. **Results:** The girls of capitals presented similar results in the prevalence (P) of IR (HOMA-IR, PVh: 18.19%, 95% CI 11.67-27.21 and PoA: 23.28%, 95% CI 18.27- 29.18). Peri-menarche girls had higher IR in both capitals, when compared to post-menarche girls (HOMA-IR PVh: 28.73, 95% CI 13.42-51.17 *versus* 13.25%, 95% CI 8.67-19.71 and PoA: 35.72, 95% CI 26.19-46.53 *versus* 19.15%, 95% CI 13.84-25.89). After adjustments, the association between overweight, obesity, and IR was robust in the North (HOMA-IR PR=3.87, 95% CI 1.57-9.51). In girls from the South, however, only age was inversely associated with IR in the peri-menarche period (HOMA-IR PR=0.64, 95% CI 0.47-0.88). Girls from PVh and PoA showed differences in socioeconomic, behavioral, ethnic and overweight, obesity. **Conclusion:**

IR is more prevalent in the peri-menarche. In the South, despite a higher prevalence of overweight and obesity, the association with IR occurred only in the capital in the North of Brazil, where there was also an association with behavioral variables. In the South, in addition to IR occurring in younger girls, insulinemia is also higher in the peri-menarche.

**Keywords:** Puberty; Insulin resistance; Insulin; Obesity; Menarche.

A presente tese discorre como descrito a seguir.

- 1:** Introdução, composta essencialmente pela contextualização do tema principal da tese.
- 2:** Revisão da literatura, que se inicia com a descrição da estratégia de busca, seguida do mapa conceitual. A seguir, elabora-se a caracterização das regiões e cidades de estudo, bem como a abordagem individual de cada item da temática.
- 3:** Justificativa.
- 4:** Hipótese.
- 5:** Descreve os objetivos.
- 6:** Nas referências bibliográficas, são listadas as publicações utilizadas na introdução e na revisão de literatura.
- 7:** Resultados descritos por meio do artigo.
- 8:** Considerações finais.
- 9:** Perspectivas.



## 1. INTRODUÇÃO

Aproximadamente 42% da população mundial tem menos de 25 anos, e cerca de metade são de adolescentes com idade entre 10 e 19 anos [1,2]. A puberdade tem início com modificações nos caracteres sexuais secundários que pode ocorrer mesmo antes dos 10 anos. O final da puberdade, nas meninas, acontece com a ocorrência da primeira menstruação denominada menarca [3,4].

A puberdade normal está frequentemente associada à ocorrência de um *status* de resistência insulínica (RI) com aumento compensatório dos níveis de insulina, como demonstrado em estudo longitudinal, que observou redução de 32% na sensibilidade à insulina em meninas entre os estágios 1 e 4 de Tanner [5]. Neste sentido, Kurtoglu et al., observaram uma prevalência de resistência insulínica de 27,8% em meninas pré-púberes e 66,7% em meninas púberes [6].

Com relação ao período puberal e a gordura corporal, estudos internacionais mostram que a menarca é um marco importante no aumento dos depósitos de gordura nas meninas, devendo ocorrer mudança dos típicos 16% para 23,5%. Isso provavelmente é influenciado pelo estado nutricional [3-4].

Concomitante aos dados dos EUA que têm apontado para uma crescente prevalência de obesidade em crianças e adolescentes nos últimos anos, de forma semelhante, tem sido demonstrada uma tendência ascendente no Brasil [7,8]. Prevalências nacionais mostram que o excesso de peso nos adolescentes varia em torno de 13,3% a 28% [9,10]. Dados recentes da prevalência de obesidade mostraram-se diferentes nas regiões brasileiras: de 6 e 7 % de obesidade nas regiões Norte e Nordeste e 8 e de 11% nas regiões Sudeste e Sul [11].

Estudos concernentes aos riscos cardiometabólicos durante a evolução puberal foram realizados em recente avaliação de duas coortes de nascidos no século XXI. Na primeira coorte, meninas nos estágios de Tanner  $\geq 2$  apresentaram níveis elevados de glicose, insulina e HOMA-IR (Homeostatic Model Assessment), prevendo um pior metabolismo da glicose. Na segunda coorte, observou-se a associação do início mais precoce da puberdade com distúrbios metabólicos na idade adulta [12,13].

Neste mesmo contexto, tem sido demonstrado que a antecipação da menarca pode expor a adolescente, por um período maior de tempo, a um ambiente hormonal em que predominam

os esteroides sexuais [14] e, possivelmente, a resistência à insulina, fatores que podem estar envolvidos com maior risco cardiovascular, diabetes (DM) e câncer de mama [4,15-18]. A exemplo disso, o estudo ELSA, realizado nas regiões Sul e Sudeste do Brasil, identificou que a idade da menarca menor que 11 anos está relacionada aos fatores de risco cardiometabólicos e a diabetes na idade adulta [19].

Sabe-se que a obesidade e a puberdade são fatores de risco independentes para o desenvolvimento de RI. Apesar disso, elas podem estar associadas [20].

Em razão da realidade mundial e dos poucos dados nacionais, o Ministério da Saúde financiou o Estudo de Riscos Cardiovasculares em Adolescentes-ERICA, coordenado pelo Instituto de Estudos em Saúde Coletiva (IESC), da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Esse estudo transversal multicêntrico nacional objetivou determinar os fatores de riscos cardiovasculares, a magnitude das dislipidemias, do diabetes e da obesidade nos adolescentes brasileiros [21].

Considerando as crescentes prevalências de obesidade e de diabetes, não somente em adultos como também em crianças e adolescentes[6,18,19], além de a RI ter sido demonstrada através dos estadiamentos de Tanner como um estado transitório da puberdade [6,20], é de pontual relevância o conhecimento dos fatores associados, bem como a identificação dos grupos populacionais de maior risco para doenças crônicas não transmissíveis, desde a adolescência [6]. Os dados disponíveis na abordagem da RI na puberdade e na adolescência têm mais frequentemente incluído os estadiamentos de Tanner [5] ou somente o momento do aparecimento das mamas [6] para determinar dos períodos pré-puberal e puberal.

Assim, o presente estudo selecionou uma sub-amostra do ERICA que compreende duas capitais situadas nos extremos do Brasil, com características demográficas e ambientais peculiares. Estas diferenças poderiam interferir na fisiologia do desenvolvimento das adolescentes, colaborando para a ocorrência de desfechos, como a resistência insulínica

Baseado no exposto acima, o objetivo deste estudo inicialmente foi investigar a prevalência de RI utilizando o HOMA-IR, insulina e os tempos de menarca. Posteriormente caracterizar se as duas regiões, bem como se os tempos após a menarca teriam diferenças quanto à ocorrência da RI, além de averiguar a influência de fatores associados.

## **Caracterização Espacial do Estudo:**

### **1. Regiões e Capitais de Estudo: Características Demográficas e Ambientais**

#### *1.1 Território e Fronteiras Brasileiras*

O Brasil possui uma grande extensão territorial, figurando em quinto lugar entre os países de maiores dimensões. Com área de 8.515.759 Km<sup>2</sup>, ao Leste da América do Sul, faz fronteira com diversos países. A mais extensa fronteira é com a Bolívia (3.126 Km) e a menos extensa com o Suriname (593Km). O Oceano Atlântico banha os litorais ao leste, sudeste e nordeste do país. Os extremos do país encontram-se ao Norte, em Roraima, no Monte Caburaí, e ao Sul, no Rio Grande do Sul, no Arroio Chuí [22].

##### 1.1.1 Climatologia

Em relação ao Equador, o Brasil está localizado majoritariamente no hemisfério Sul. Esse posicionamento resulta na heterogeneidade climática das diversas regiões do país. Em relação ao meridiano de Greenwich, encontra-se totalmente no hemisfério Ocidental. É um país de extensão continental, cuja área, quase em sua totalidade, situa-se na região intertropical do planeta, local com maior intensidade de radiação solar no globo terrestre, enquanto a menor é registrada nas regiões polares. Tal variação de intensidade está relacionada à altura solar de cada região [23].

A zona de convergência intertropical (ZCIT) corresponde a uma área próxima à linha do equador, que circunda a Terra. Nesse local, os ventos originários dos hemisférios norte e sul se encontram. A ZCIT é importante na determinação do clima tropical das regiões intertropicais. As principais características desse clima são a média de temperatura superior a 18 graus centígrados todos os meses do ano e a ausência da estação inverno [23].

No Brasil, a Região Norte encontra-se entre os trópicos de Câncer e de Capricórnio, localização geográfica que confere temperatura local mais elevada. Quanto maior a proximidade equatorial maior a nebulosidade. Por essa razão, na linha do equador, uma menor intensidade de radiação solar atinge o solo. Já o extremo sul do país localiza-se abaixo do

trópico de Capricórnio, fora da zona intertropical, adquirindo características do clima subtropical.

A latitude, bem como a altitude, vegetação e relevo são fatores climáticos estáticos, que, ao juntarem-se com os fatores dinâmicos conhecidos, como correntes oceânicas e massas de ar, determinarão as grandes variações de clima na Terra. No Brasil, as menores latitudes estão na Região Norte do país (incidência solar menos inclinada), onde as temperaturas são mais elevadas (local de maiores altitudes). Em contrapartida, na Região Sul, as latitudes são maiores, em torno de 30 graus (maior inclinação solar) e menores altitudes [23].

### 1.2 *Demografia Mundo × Brasil*

A demografia mundial tem mudado ao longo das décadas. Dados da UNFPA (Fundo de População das Nações Unidas) informam que a população total do planeta passou de 2 bilhões e 500 mil em 1950 para 7 bilhões em 2011. A previsão para 2050 será chegar a 8 bilhões e 900 mil pessoas no mundo [24].

A taxa de fecundidade é um dado importantíssimo para a análise da dinâmica demográfica de um lugar. Ainda de acordo com a UNFPA, em 2010, a taxa mundial foi de 2,52. A menor delas foi observada na Europa com índice de 1,52 filhos/mulher. Os EUA e o Canadá registraram o número de 2,02. A maior taxa, entretanto, foi anotada na África com 4,45 filhos/mulher. Ainda que se observe a diminuição da taxa de fecundidade em grande parte dos países, a população mundial continua aumentando. Esta evolução secular, como fator populacional, afeta vários aspectos do desenvolvimento sustentável, como a pobreza, urbanização, envelhecimento, migração, doenças e saúde reprodutiva [24].

O Brasil é o quinto maior país do mundo com população estimada, para o ano de 2020, de acordo com os dados do IBGE, em 211.062.098 habitantes. A taxa de fecundidade decresceu de 1,94, no ano de 2010, para 1,76 filhos por mulher no ano de 2020. Nas bases econômicas do país, houve um aumento no PIB *per capita* ao longo de 10 anos (2006 a 2016), que o tornou a oitava maior economia mundial [22].

### 1.3 *Ancestralidade das Regiões Norte e Sul do Brasil*

Historicamente, os índios compreendem um grande número de diferentes grupos étnicos que habitam o Brasil desde milênios: cerca de 14 mil anos antes da colonização portuguesa, que ocorreu no século XVI. Geneticamente de origem asiática, os índios chegaram ao continente

americano por via marítima, através do estreito de Bering, localizado entre a Rússia e os Estados Unidos e responsável por ligar o Oceano Pacífico ao Ártico, ou por via terrestre, através de um subcontinente chamado Beríngia, situado no extremo nordeste da Ásia [25].

Estima-se que, quando os portugueses desembarcaram no Brasil, em 1500, havia cerca de 1,8 a 6 milhões de indígenas em terras brasileiras. Hoje, no entanto, esse número quase não ultrapassa 300 mil nativos (IBGE, 2007). Entre 1822 e 1850, foram trazidos ao Brasil entre 4 a 5 milhões de africanos, episódio histórico conhecido como tráfico negreiro, cujo objetivo era fornecer cativos para utilizá-los como mão de obra escrava. Também, no século XIX, teve início a imigração de outros povos para o Brasil. Primeiramente chegaram aqui cidadãos da Itália, seguidos por espanhóis e alemães, que ocuparam principalmente a Região Sul do país. Os asiáticos, especialmente os japoneses e os sírio-libaneses, por sua vez, imigraram para cá já no século XX. No século XXI, houve o aumento da imigração haitiana no Brasil, cujo ingresso ocorreu através do Acre com posterior deslocamento para o Rio Grande do Sul [25].

No século XIX, surgiu no país a política de branqueamento, baseada nos conceitos de superioridade racial. Nesse período, a elite nacional apostou intensamente na criação de uma sociedade europeia nos trópicos. Através de estratégias políticas, estabeleceram-se o branqueamento demográfico e cultural mediante uma pressão cultural exercida por uma hegemonia branca [25,26]. Em consequência dessa política, grande parte dos brasileiros receberam ascendência europeia.

A população brasileira, portanto, é resultante de três grandes contribuições, das quais participaram tanto os nativos americanos (ameríndios) como os europeus e africanos. Após o processo de colonização e imigração, formou-se uma população multiétnica [27]. Assim, a variabilidade na ancestralidade da população brasileira sugere que cada brasileiro tem, individualmente, proporções africanas, europeias e ameríndias em sua história genômica. Tal fato pode trazer a cada indivíduo características e predisposições não somente a doenças genéticas, como também a doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), presentes ao redor do mundo e no território brasileiro [28]

No estudo da etnia de populações sul-americanas, é abordada a mistura étnica em grupos separados dentro de uma população [25]. No entanto, a correlação com a ancestralidade genética tem se apresentado pobre em razão da subjetividade da autodeclaração ou da classificação étnica realizada por pesquisadores, a qual utiliza características fenotípicas [27].

Baseado nesse fato, em estudo genético populacional, Marrero et al. confirmaram a heterogeneidade de nossos habitantes, uma vez que enquanto alguns apresentam a maioria dos genomas europeus transplantados, com total correspondência entre a aparência física e ancestralidade, outros refletem uma extensa mistura com dissociação entre aparência física e ancestralidade [29].

As diferenças étnicas estão distribuídas nas 5 regiões brasileiras, segundo o IBGE [25]: Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul. A distribuição, ainda, pode ser feita a partir de 3 regiões geoeconômicas: Amazônia, Nordeste e Centro-Sul, considerando-se que, em tal divisão, o estado de Rondônia está incorporado à Amazônia, e o Estado do Rio Grande do Sul à região Centro-Sul do Brasil. Observa-se uma diversidade cultural significativa entre as macrorregiões brasileiras, do norte ao sul do Brasil [25].

#### *1.4 Caracterização dos Estados: Rondônia & Rio Grande do Sul*

Rondônia, situada na Região Norte do Brasil, possui 52 municípios e área total de 237.764.293km<sup>2</sup>. Tem como capital a cidade de Porto Velho. Os limites do Estado são o Amazonas (norte), a Bolívia (sul e oeste), o Mato Grosso (leste) e o Acre (oeste). Sua população é de 1.788,16 pessoas [31].

A evolução histórica da população rondoniense ocorreu em ciclos econômicos. Primeiro, houve a construção da Estrada de Ferro Madeira-Mamoré (1912/1972), que trouxe muitas pessoas de outros países para a execução da obra, muitos permanecendo mesmo após o término da obra. A seguir, sucedeu o ciclo do garimpo da cassiterita, diamante e ouro. E, finalmente, na década de 60 até 80, iniciou-se a corrida das famílias brasileiras em busca do novo Eldorado na exploração das terras de Rondônia [32]. No setor da economia, no ano 2017, Rondônia foi 0,7% do PIB nacional [22].

O Rio Grande do Sul, situado na Região Sul do Brasil, possui 497 municípios e área total de 281-737.888km<sup>2</sup>. Tem por limites o Estado de Santa Catarina, a Argentina e o Uruguai, além do Oceano Atlântico. Conta com uma população de 11.402.571 pessoas [30,31].

A história do Rio Grande do Sul tem, no século XIX, seu período determinante, em meio a guerras que envolveram Portugal e Espanha. Seguiram-se a isso a Revolução Farroupilha e as infundáveis guerras contra os Estados do Prata. Na época da substituição do

trabalho escravo pelo livre, instalou-se uma importante relação entre a abolição e a imigração no Rio Grande do Sul. Os imigrantes teriam o objetivo de iniciar uma classe média proprietária, e não escravista, opondo-se aos grandes fazendeiros [29,30].

Junto a outros Estados mais desenvolvidos, o Rio Grande do Sul esteve entre as primeiras unidades federativas a passar pela transição demográfica ainda na década de 40, fato que influencia as evidentes diferenças regionais [28]. Na atualidade, no setor da economia, o produto interno bruto (PIB) gaúcho tem ocupado os primeiros 6 lugares no ranking brasileiro. Já o PIB per capita, no Rio Grande do Sul, foi 15,8% maior que o nacional e participa com cerca de 6% do PIB nacional [22,31].

Além das desigualdades regionais e socioeconômicas brasileiras, outro fator a ser considerado é a relação entre idosos e jovens (crianças e adolescentes), representada pelo índice de envelhecimento. A referência nacional de 46,89 demonstra um processo de envelhecimento populacional [28]. De forma regionalizada, o Rio Grande do Sul e Rondônia apresentam diferenças nesse perfil, com índice de envelhecimento de 71,98 e 27,39, para os dois estados, respectivamente [31]. De acordo com o IBGE, ao atingir 100, a população caracteriza-se como envelhecida. Tal taxa será atingida em 2031 no Rio grande do Sul e em 2050 em Rondônia. Os índices nacionais, por seu turno, chegarão a 100 no ano de 2039 [28-31].

### *1.5 Caracterização das capitais: Porto Velho & Porto Alegre*

Porto Velho, capital do estado de Rondônia, foi criada em 1914. Destacou-se na região por ser o local onde foi instalado o canteiro de obras da Estrada de Ferro Madeira-Mamoré. Está situada no sudoeste da Amazônia, às margens do Rio Madeira, e incluída entre os municípios localizados na Amazônia Legal. Teve a população estimada, para o ano de 2019, em 529.544 habitantes [31]. De acordo com dados do IBGE de 2010, a população rural era de 37.794 pessoas. O índice de desenvolvimento humano do município de Porto Velho (IDHM) é de 0,736 [22].

Porto Alegre, nominada em 1822, é a atual capital gaúcha. Encontra-se limitada pelo Lago do Guaíba em 82,6% de sua extensão. É considerada uma cidade litorânea. Ademais, para 2020, a população foi estimada em 1.483.771 habitantes com 100% de taxa de urbanização. O IDHM do município de Porto Alegre é de 0,805 [22].

Ao comparar o saneamento básico domiciliar das duas cidades, observa-se que Porto Velho possui saneamento adequado em 4,5% da área rural e em 20,5% da área urbana. Em

Porto Alegre, essas taxas são ausentes no meio rural, uma vez que a população se localiza unicamente no meio urbano. Neste, o saneamento adequado atinge 93,9% da população [22].

Em relação ao clima, Porto Velho, com características de clima tropical super úmido, pode atingir 80% de umidade durante o ano. Porém, no mês de agosto, esse número chega a baixar para 20%, devido à incidência solar de 2000 horas no decorrer do ano e a temperaturas mínimas registradas entre 7,4 a 40,9C. Porto Alegre, por sua vez, em virtude do clima subtropical, varia entre os extremos de -0,2C a 40,6C [33].

Já na economia, o PIB *per capita* de Porto Velho é de 31.793,20. A base econômica dessa capital concentra-se principalmente em serviços (83,8%) [22].

No século XX, o garimpo no Rio Madeira movimentou a economia da região, entretanto trouxe a toxicidade do mercúrio, utilizado para beneficiamento do ouro e jogado no rio por muitos anos. Sabe-se que o mercúrio entra na cadeia alimentar de peixes que se alimentam de outros peixes. A cidade ainda conta com outras fontes de mercúrio, como as queimadas (prática comum na Região Norte, no mês de agosto), realizadas no meio rural e urbano [34].

Porto Alegre apresenta PIB per capita de 49.740,90 reais e crescimento econômico baseado em conhecimento, comércio e serviço [22]. Possui como agentes poluentes os produtos do Guaíba, esgotos, resíduos de indústrias, agrotóxicos [30]; além da poluição de origem antrópica, sobretudo, precursores do ozônio, cuja fonte principal é o automóvel [36].

De acordo com o censo demográfico IBGE 2010, a população autodeclarada indígena na Região Norte contabilizou 37,4% dos habitantes. No Sul do país, a porcentagem atingiu 9,2% [22]. Esse fato pode ser explicado pela baixa densidade demográfica e econômica da Região Norte, condição que favorece a presença da população indígena [35].

Para ambas as capitais, a pirâmide populacional encontra-se em transição da base larga para o topo largo, ou seja, da população rejuvenescida para a envelhecida. Assim, considerando as diferenças regionais, a população direciona-se do crescimento para o decréscimo demográfico. Neste cenário, o estudo da população jovem será essencial para futuras projeções em políticas sociais e de saúde nas macrorregiões brasileiras [28,30,31].



## 2. REVISÃO DE LITERATURA

A estratégia de busca para evidências na literatura sobre a temática proposta foi realizada por consulta em Bases de Dados.

### 2.1 Seleção dos estudos

Foram realizadas seis estratégias de busca por referências bibliográficas, utilizando os descritores como apresenta o quadro 1:

**Quadro 1:** Seleção de Estudos

<b>Seleção de Estudos</b>	<b>Descritores</b>
<b>Busca 1</b>	“Metabolic Syndrome”, “Menarche”, “Puberty”, “Insulin Resistance”. A pesquisa foi realizada no Portal de Periódicos CAPES (artigos revisados por pares, na coleção PubMed e Embase, sem delimitar tempo, utilizando os idiomas português, inglês e espanhol). Encontrados 331 artigos, dos quais foram selecionados 67.
<b>Busca 2</b>	“Obesity”, “Menarche”, “Puberty”, “Insulin Resistance”. Foram encontrados 62 artigos e selecionados 7 na coleção Pubmed/ Medline/ NHI.
<b>Busca 3</b>	“epigenetic”, “insulin resistance”, “adolescent”, foram encontrados 198 artigos e selecionados 5 na coleção Pubmed/ Medline/NHI.
<b>Busca 4</b>	“mercury”, “insulin resistance” and “lipids” inseridos na coleção Pubmed/ Medline/NHI, foram encontrados 85 artigos, destes foram selecionados 7.
<b>Busca 5</b>	“insulin resistance”, “HOMA-IR”, “adolescent”, “diet”.
<b>Busca 6</b>	“insulin resistance”, “diabetes” and “adolescents”

Os demais materiais de pesquisa foram selecionados com base nas próprias referências bibliográficas dos artigos analisados, por meio das fontes utilizadas para o desenho do estudo ERICA e de publicações relacionadas ao Estudo ERICA. Foram utilizadas também as Diretrizes de Cardiologia, alguns sites referenciados, como MS – Ministério da Saúde, WHO - World Health Organization, ONU- Organização das Nações Unidas, ERICA- Estudo de riscos

cardiovasculares em adolescentes, INMET- Instituto Nacional de Meteorologia - este para busca de características ambientais das regiões estudadas -, ABEP-Associação Brasileira de Empresas e pesquisas, IBGE-Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, United Nation Population Fund. UNFPA, FEE- Fundação de Economia e Estatística Siegfried Emanuel Heuser, Fiocruz e DRIs- Dietary References Intake. Contabilizaram-se, desse modo, 60 seleções.

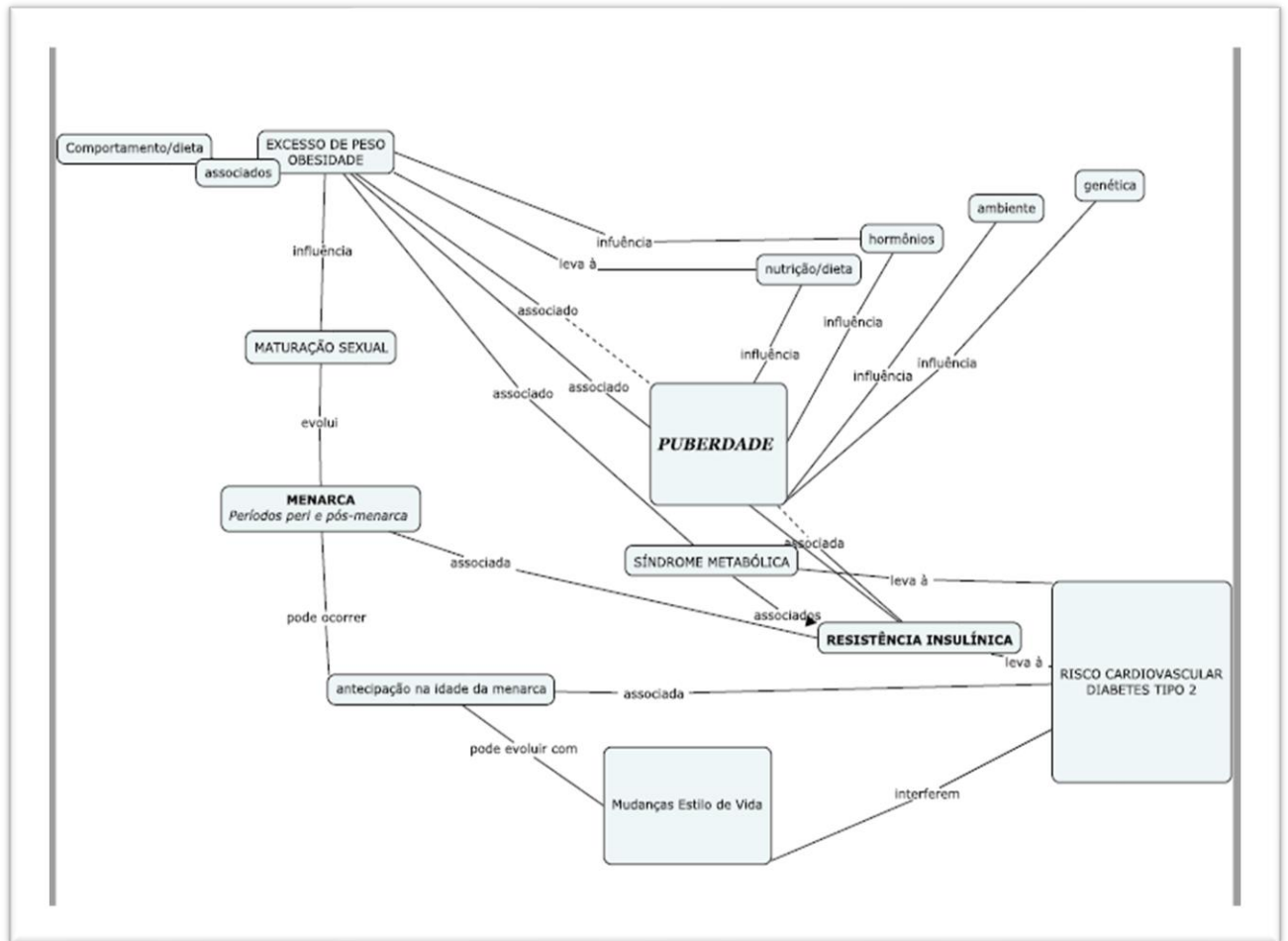
A seleção de artigos foi realizada após a análise de título e resumo. Foram selecionados, portanto, aqueles que apresentassem a abordagem de um dos termos ou da associação dos termos de busca. Não houve seleção pelo desenho do estudo, em razão do pequeno número de estudos longitudinais.

A busca pelos descritores foi realizada da forma como está representada no quadro 2.

**Quadro 2:** Resultados da busca por referências bibliográficas nas bases de dados PubMed/ Medline, Embase, Teses CAPES e Clinical Trials.

	<b>Busca 1</b>	<b>Busca 2</b>	<b>Busca 3</b>	<b>Busca 4</b>	<b>Busca 5</b>	<b>Busca 6</b>
<b>Pubmed/Medline</b>	x (331)	x	x	x		
<b>Embase</b>	x (147)					
<b>www.clinicaltrial.com.gov</b>						x
<b>www.catalogodeteses.capes.gov.br</b>					x	
<b>Artigos Duplicados</b>	14					
<b>Artigos Encontrados</b>	464	62	198	85	3	4
<b>Artigos Selecionados</b>	67	7	5	7	2	1

## 2.2 Mapa conceitual



**Figura 1.** Mapa Conceitual Esquemático.

### 2.3 Regulação neuroendócrina e características da evolução puberal feminina

A puberdade é o período em que ocorrem modificações na dinâmica fisiológica, incluindo a ativação do eixo reprodutivo, que resulta na pulsatilidade do GnRh e na posterior produção de esteroides sexuais [3], bem como na aceleração do crescimento e no aumento de massa gorda e magra [18]. É um período compreendido entre a infância e a idade adulta e caracteriza o continuar do desenvolvimento da função hipotalâmica-hipofisária-gonadal, que tem início na vida fetal e estende-se até o completo amadurecimento sexual, somático, quando, conseqüentemente, a capacidade reprodutiva é alcançada [37].

Os níveis de FSH e LH baixos na fase pré-puberal, depende de mais de um sistema de controle inibitório. Apesar de ser possível encontrar registros, em revisão de Divall e Randovick [3], de que a supressão do eixo independe dos níveis estrogênicos, outros autores mencionam que tal controle, de início, é realizado pelos esteroides gonadais e, posteriormente, por fatores inibitórios centrais, que efetivam o controle do GnRh por meio de uma rede neural [38].

Assim, a ação sobre o timer puberal, se dá através neurônios secretores de fatores estimulatórios (Kisspeptina, serotonina, norepinefrina, dopamina, glicina e glutamato) e inibitórios (melatonina, ácido gama-amino-butírico-GABA, neuropeptídeo Y-NPY, opioides endógenos, peptídeo intestinal vasoativo, hormônio liberador de hormônio adrenocorticotrófico- ACTH) [37,38].

Embora o ritmo da puberdade esteja sob fortes influências genéticas [37], outros fatores, como nutricionais e diferentes condições, são descritos e estudados desde o século passado. O jejum exerce influência inibitória sobre o hipotálamo, retardando o início da puberdade, por reduzir os pulsos do LH. Já a leptina (uma adiponectina produzida pelo tecido gorduroso) tem um papel permissivo na determinação dos pulsos de GnRh na puberdade através da indução da expressão da Kisspeptina [38,39]. Ela tende a aumentar gradualmente durante a infância e a permanecer em ascensão na puberdade. Por outro lado, os sinais puberais ocorrem mesmo na ausência desse padrão de comportamento da leptina [39].

Até onde se sabe, inexistem estudos especificamente direcionados aos papéis exercidos pela insulina, glicose, ghrelina, ácidos graxos livres e peptídeo do tipo galamina (GALP) sobre a puberdade [3]. Contudo, a expressão da proteína transportadora de esteroides sexuais (SHBG)

parece ser modificada pela ação conjunta de fatores que incluem insulina, IgF-1, a leptina e adiponectinas [38,39,40].

Dados recente revelam, ainda, haver nova via de microRNA hipotalâmica (miR-30) com papel regulador na expressão do fator supressor da puberdade: o MKrn3 (gene maternamente impresso que codifica a proteína makorin RING-finger-3) [40]. Apesar de muitas influências, o equilíbrio entre fatores centrais e periféricos é essencial para a adequada sinalização hipotalâmica. Através dela, tem início o aumento na amplitude e alterações dos padrões de secreção do GnRh que regulam os aumentos sequenciais na secreção de gonadotrofinas e dos esteroides gonadais na puberdade [38].

Em resposta ao estímulo do FSH, ocorre a proliferação da granulosa ovariana, a ativação da enzima aromatase (responsável por converter androgênios em estradiol) e a promoção da expressão dos receptores de LH na superfície das células da granulosa, cuja ação estimula a síntese de androgênios na teca ovariana, necessária para a produção de estrógenos. Como consequência ao aumento dos estrógenos, acontece o desenvolvimento das características sexuais secundárias e a aceleração do crescimento linear, reconhecido como estirão puberal, culminando na fertilidade e no fechamento das extremidades ósseas com determinação da estatura final [38].

Clinicamente, nas meninas, o desenvolvimento puberal requer, tipicamente, 4,5 anos. Nessa perspectiva, realizaram-se os primeiros estudos avaliando o estadiamento puberal, em 1969 e 1970, os quais acompanhavam desde o primeiro sinal da puberdade até a completa maturação. Meninas e meninos, conseqüentemente, foram classificados em cinco estágios (estágio 1 - pré-puberal, estágios 2 a 4- puberais, estágio 5- pós-puberal), que consideravam o desenvolvimento dos pelos pubianos em ambos os sexos, das mamas e da genitália masculina [41]. Os estágios, inicialmente descritos por Marshall e Tanner (1969), frequentemente, são usados para descrever o desenvolvimento mamário e dos pelos pubianos [41].

O mesmo estudo longitudinal clássico de Marshall e Tanner (1969) [41] determinou, baseado no crescimento mamário, os limites da puberdade e descreveu a média de idade para o início desse período em 10,7 anos para meninas norte americanas. Propôs, ademais, que a puberdade precoce (PP) fosse definida pelo aparecimento de caracteres sexuais secundários antes dos 8 anos para o sexo feminino e dos 9 anos para o masculino.

Tem-se discutido, porém, tanto o limite para a idade de início da puberdade, como a diminuição progressiva na idade de desenvolvimento das mamas. Tal debate propõe que se reconsidere o limite de idade puberal adequado. Entretanto, ainda não há consenso mundial sobre a mudança na distribuição normal da idade puberal. Recomenda-se, nesse sentido, ainda utilizar os limites propostos por Tanner [38,42], cujo método de avaliação do desenvolvimento puberal considera que, para meninas magras, o estadiamento mamário é uma boa medida para puberdade central [41,42]. Assim sendo, tais parâmetros têm sido utilizados para estudos na atualidade.

A primeira menstruação, denominada menarca, é um marcador de maturidade do desenvolvimento uterino. Ela sinaliza o final da puberdade, sem representar, contudo, o alcance da capacidade reprodutiva total. Ademais, acontece anos antes do amadurecimento psicossocial [42].

Para a relação das diferentes medidas de maturidade, é importante considerar que, embora os eventos descritos aconteçam em geral em uma sequência, nem sempre a idade de ocorrência se assemelha entre as crianças. A estatura parece não ser o melhor preditor, pois também apresenta extensa variabilidade entre indivíduos. A maturidade esquelética, por outro lado, tem sido utilizada e apresenta forte correlação com a idade da menarca. Dessa forma, vem sendo utilizada na previsão dos extremos de adiantamento ou atraso no início da puberdade [41,42].

Assim, as influências sobre o mecanismo de início da puberdade podem ser produto da interação entre fatores genéticos (raça, etnia, idade puberal dos genitores) e ambientais (peso ao nascimento, IMC, e disruptores endócrinos). Além disso, sabe-se que a contribuição dos fatores genéticos para a idade da menarca varia entre 57 a 82%. Os fatores ambientais, contudo, ganham atenção não só pela importância, mas também por serem potencialmente modificáveis [38,44].

#### **2.4 Evolução secular da menarca e associações com obesidade e ciclo menstrual**

À medida que a revolução industrial e a transição demográfica ocorreram ao redor do mundo, as mudanças fisiológicas também ficaram evidentes na evolução puberal e na idade da ocorrência da primeira menstruação, sinalizando a presença de outros determinantes na idade da menarca, entre eles a modificação do peso e gordura corporal [39,45].

A mudança no padrão nutricional pode ter sido o maior fator, porquanto reflete uma maior ingestão calórica e proteica na infância. As modificações não pareceram homogêneas em razão das diferenças econômicas que acompanham os diversos países. No entanto, observou-se uma tendência à antecipação na idade da menarca, em 1860 a 1970, com uma média de queda

de 0,3 ano por década. Nos anos 60, atingiu-se um patamar, sobretudo nos países desenvolvidos, como Suécia, Noruega, Finlândia, Dinamarca e Estados Unidos [46]. Autores justificaram a antecipação nessa evolução em razão de melhorias socioeconômicas e da saúde geral, sugerindo que não apenas uma estabilização, como também um balanço ascendente pode ter ocorrido desde então [46,47].

A relação entre a antecipação da menarca e o início do desenvolvimento puberal parece ter mudado ao longo de 50 anos. Observou-se uma redução na correlação entre essas duas variáveis, que passou de forte para fraca, no período entre 1930 e 1970, respectivamente. Essa variação sugere que os fatores podem influenciar de maneira diferente o período puberal e no momento da menarca [18].

No século XX, foi descrito que, em adolescentes americanas, houve antecipação de 3 meses na idade da menarca em meninas brancas e de 5.5 meses em pretas e associação com obesidade, sugerindo a influência de fatores raciais, ambientais e genéticos [47-48]. Posteriormente, em subamostra do Fels Study, ficou evidente que meninas com menarca precoce apresentavam maiores alterações na insulina, na glicose, na pressão arterial, na massa livre de gordura e no percentual de gordura corporal. A idade da menarca influenciou adversamente os fatores de risco cardiovasculares, independente da composição corporal. Sugeriu-se, a partir disso, que a evolução secular da menarca e a obesidade são coincidentes, no entanto, independentes [49].

Ainda no estudo da associação da obesidade com a evolução na idade da menarca, outro estudo com crianças africanas demonstrou que mesmo a rápida recuperação de peso nos primeiros anos de vida também está associada à antecipação da menarca, bem como à obesidade no início da vida adulta [50].

Além disso, outros fatores foram relacionados a esse comportamento nos séculos XX e XXI. Figuram entre eles a exposição aos disruptores endócrinos, os pesticidas organoclorados, os hormônios exógenos, além do aumento do índice de massa corporal [51].

Recentemente, em revisão sistemática com objetivo de identificar o impacto da idade da menarca sobre o risco de alterações no metabolismo da glicose, foram incluídos 34 estudos e identificadas correlações com o aumento na idade da menarca associado ao menor risco de alterações no metabolismo da glicose [52]. Outra revisão sistemática utilizou 12 estudos de

coorte com investigação de 79.363 mortes e de 2.341.769 participantes e encontrou uma associação inversa entre a idade da menarca e o óbito por todas as causas [53].

O Quadro 1 apresenta estudos que representam a evolução da idade da menarca ao redor do mundo, nos séculos XIX, XX e XXI, assim como algumas possíveis associações.

**Quadro 3:** Evolução secular na Idade da Menarca (IM) (*continua*).

<b>País/Estado/cidade</b>	<b>Publicação: Autor/ ano</b>	<b>Período em estudo</b>	<b>Idade da Menarca (anos)</b>	<b>Correlações e ou associações</b>
<b>EUA</b>	Bowdith HP (1877) [54]	1800-1900	14,75 a 14 anos	Redução de 2 meses na IM por década
<b>EUA</b>	Frisch (1971) [55]	1947	12,8 anos	Não há descrição
<b>Inglaterra</b>	Tanner [14]	1960-1975	13,47 anos	Não há descrição
<b>EUA e Europa</b>	Wyshak e Frisch (1982) [56]	1795-1981	Redução: 2,3 meses Europa 2 a 3 meses EUA por década.	Não há descrição
<b>EUA</b>	Kaplowitz (2006) [57]	1960- 2002	Em 25 anos de evolução: 1980-1990 <b>PROS</b> - 12,75 anos 1988-1994 <b>NHANES III/Bogalusa Heart Study</b> -12,54 anos 1999-2002 <b>NHANES</b> - 12,34 anos	Raça (12,14 negras e 12,60 brancas)  Redução de 0,5 a 1,0 ano na IM entre décadas de 60 e 90
<b>Europa (norte)</b>	Parent et al. (2003) [51]	Século XIX e XX	15,4 a 12,0 anos	IM associada a fatores genéticos, ambientais e ao nível socioeconômico
<b>Coreia</b>	Hwang Ji (2003) (Ansan Cohort Study) [58]	1920-1986	16,8 para 12,7 anos	Não há descrição
<b>Portugal</b>	Queiroga AC. (2020) [59]	1920-1992	Evolução de 13 para 12 anos.	Associação da IM mais precoce e síndrome metabólica.
<b>Brasil</b>	Não existem dados publicados	<b>Século XIX</b>	Não existem dados publicados	Não existem dados publicados
<b>Brasil /Rio de Janeiro</b>	Kac G, et al. (2000) [60]	Século XX 1920 1979	13,07 anos 12,40 anos	IM associada a fatores socioeconômicos
<b>Brasil /Pará Amazônia brasileira</b>	Silva HP (2006) [61]	1930 1980	14,50 anos 12,88 anos	Não associada ao nível socioeconômico



<b>Brasil /Florianópolis</b>	Petroski (1999) [62]	1997-1998	12,56 anos	IM precoce associada ao socioeconômico elevado
<b>Brasil /Jundiá</b>	Faria et al. (2014) [15]	Não há descrição	12 anos	Não associada ao nível socioeconômico
<b>Brasil /Pelotas</b>	Joseph G, Menezes (2015) [16]	Coorte nascidas em 1993	12 anos	Não há descrição
<b>Brasil /Porto Velho Amazônia brasileira</b>	Gemelli (2016) [10]	Dados coletados 2014 (nascidas entre 1995 e 2006)	11,52 anos	Associação IM <11 anos com excesso de gordura corporal. Não associada ao nível socioeconômico
<b>Brasil</b>	ERICA (2019) [63]	Dados coletados 2013-2014 (nascidas entre 1997 e 2001)	Média nacional 11,71 anos Média macrorregião Norte 11,78 anos Média macrorregião Sul 11,68 anos	Associação IM com excesso de peso

## 2.5 Sensibilidade e Resistência Insulínica na Puberdade e Adolescência

A RI é um estado em que uma concentração normal de insulina produz uma resposta biológica insuficiente para manter a glicemia normal [64,65]. A resistência dos tecidos à ação da insulina é um fator de ligação entre diabetes mellitus tipo II (DM2), hipertensão essencial e doença coronariana. Essas três doenças são responsáveis, mundialmente, pelo substancial aumento de morbidade e mortalidade. Entretanto, de acordo com revisão de Krentz (1996) [65], a RI tem sido encontrada em indivíduos aparentemente saudáveis, bem como em jovens.

Além disso o fato da prevalência da RI não ser bem conhecida resulta, possivelmente, nas dificuldades em qualificar as ações da insulina nos tecidos humanos. Tal fato também foi abordado em revisão recente, realizada por Kelsey (2016) [43] e outros autores, contextualizando que ainda muito pouco se sabe sobre os mecanismos subjacentes para a RI na puberdade [4,43].

Neste sentido, índices foram criados para avaliar a sensibilidade insulínica no adulto. Contudo, poucos estudos concentraram-se na infância e na adolescência. Em pesquisa realizada

por Keskin et al. (2005) [64], porém, foram comparados o índice HOMA, a relação glicemia/insulinemia (FGIR) e o método do índice quantitativo de verificação da sensibilidade à insulina (QUICKI) em 57 crianças e adolescentes obesos. A partir disso, os autores concluíram que o HOMA-IR foi o mais sensível e específico, bem como foi possível estabelecer o corte de 3,16 para o período da infância e adolescência [64].

Tem sido estudado que fatores herdados ou adquiridos podem alterar a sensibilidade à insulina, entre eles a adiposidade regional, a massa muscular e as condições físicas, assim como as modificações hormonais que acontecem na puberdade e na gestação. Tais mudanças podem ter um impacto negativo, sobretudo, se ocorrer obesidade e sedentarismo já no início da puberdade [43,45].

O desenvolvimento de obesidade encontra-se relacionado à RI adquirida, em que a hiperinsulinemia compensatória reduz adicionalmente a expressão do receptor de membrana da insulina (*down regulation*). Além disso, a distribuição do tecido adiposo também tem efeito sobre a ação da insulina no receptor celular [65]. Neste contexto, a obesidade central, que traduz a presença de gordura visceral, tem estreita relação com intolerância à glicose e RI. Como consequência, a associação com comorbidades, como diabetes, hipertensão, câncer, dislipidemias, não somente nos adultos, como também em adolescentes, é reconhecida em obesos [43,66].

Outro fator que exerce influência sobre a presença de RI é a etnia. Constata-se, assim, que alguns grupos étnicos apresentam associação positiva da RI com obesidade abdominal e DMII, como americanos mexicanos, sul-asiáticos [65].

O papel da insulina para o início da puberdade é tema complexo e não completamente bem estabelecido [3]. Há referências que insulina juntamente com leptina desempenham um papel na modulação do eixo hipotalâmico e no desenvolvimento reprodutivo por estimulação do LH ou diretamente aos pulsos do GnRH. A sensibilidade à insulina na infância passa a ter um importante papel modificador no início da puberdade. Exemplos disso procedem tanto de observação em crianças magras serem mais sensíveis à insulina e manifestarem puberdade mais tardia, como do contrário, visto nas crianças obesas com puberdade mais precoce e menor sensibilidade insulínica [67].

A evolução do período puberal parece estar associada ao importante decréscimo na sensibilidade à insulina já no estágio 2. Porém, o nadir tem sido observado no meio da

puberdade, coincidindo com estágio 3 de Tanner [43], fato que parece fundamentar o maior ganho muscular nesse período por disponibilizar fatores de crescimento na circulação sanguínea, otimizando o ganho muscular [67]. A recuperação da sensibilidade à insulina tem sido descrita a partir do estágio 5 nas adolescentes saudáveis. De acordo com Kelsey (2016) [43], nas adolescentes que apresentam obesidade durante a puberdade, não ocorre a retomada da sensibilidade à insulina, aumentando o risco cardiometabólico dessas jovens [43].

Outras condições de saúde têm sido associadas à idade de ocorrência da menarca, como um estudo realizado com 2.039 mulheres coreanas de meia idade. Neste estudo, a idade da menarca mais cedo estava associada ao aumento dos níveis de insulina em jejum, bem como à maior tendência ao pré-diabetes em adultos [68]. Outro estudo apontou a idade da menarca como preditor independente de alteração da insulina. Essa mesma pesquisa constatou que meninas com menor idade da menarca tendem a manter hiperinsulinemia e/ou RI durante a puberdade. No entanto, é preciso esclarecer o efeito longitudinal do tempo de menarca nos padrões da RI [47].

Corroborando tais resultados, Wilson DA et al (2015) [67], em estudo com mulheres neozelandesas entre 20 e 30 anos, avaliadas em relação à sensibilidade insulínica, à resposta rápida de insulina e à glicose, observaram menor sensibilidade à insulina, maior secreção da insulina, maior obesidade de tronco e maior peso nas mulheres que haviam relatado menarca mais precoce [67].

As relações entre resistência insulínica e obesidade na infância e puberdade e associações com a idade da menarca são tema ainda em debate [67]. Pesquisa realizada em ratos demonstrou que a hiperinsulinemia como marcador da RI gera a obesidade induzida pela dieta, sendo um possível *proxy* para o início da puberdade mais precoce [69]. Contudo, são necessários estudos sobre fatores genéticos e epigenéticos, bem como ambientais, que possam estar associados às alterações na insulina já na fase de infância e pré-puberal, com o propósito de esclarecer possíveis associações no determinismo da puberdade.

Assim, a RI tem sido considerada um tema em evolução com critérios diagnósticos que podem ser delineados a partir da identificação de crianças e adolescentes com benefício de intervenção e sob o risco de desenvolvimento de diabetes. Neste cenário, estariam as adolescentes com excesso de peso, histórico familiar de diabetes melito tipo 2, etnia predisponente ao diabetes tipo2 (indígenas, africanas, asiáticas e hispânicas), assim como as que teriam condições patológicas associadas à RI (hipertensão arterial, dislipidemias, síndrome

de ovários policísticos e presença de acantose nigra). Tem sido sugerido, para a investigação, a utilização da glicemia em jejum, avaliação da sensibilidade à insulina através do HOMA-IR ou, secundariamente, através dos níveis de insulina plasmática em jejum [70,71].

## **2.6 Excesso de peso na Puberdade e Adolescência**

A obesidade acomete populações independentemente do estágio do ciclo da vida ou da condição socioeconômica. Deve ser considerada uma doença crônico-degenerativa e multifatorial, que apresenta fatores etiológicos reversíveis e irreversíveis e que pode ser apontada como causa direta de doenças graves [38].

Quanto mais intenso e precoce é o surgimento dessa condição, maior o risco de persistência e mais graves as comorbidades associadas, a exemplo das doenças cardiovasculares, hipertensão arterial, diabetes e alguns tipos de neoplasias [9,72]. Estudos afirmam que a adiposidade na adolescência é preditiva da adiposidade na idade adulta e que até 80% das crianças obesas serão relatadas como adultos obesos [50,73].

Nos últimos anos, adquiriu-se maior conhecimento acerca da biologia do tecido adiposo, como fonte de energia, balanço energético e liberação de fatores na circulação sanguínea, com sinais positivos e negativos para o metabolismo do organismo. O conhecimento da interação desses diferentes aspectos na regulação metabólica torna-se importante diante da atual prevalência mundial de obesidade [74,75].

Quanto à avaliação da obesidade em crianças e adolescentes, o IMC é a medida de triagem aceita, e tem sido utilizado para estudos na atualidade. Considera-se o cálculo do IMC/idade pelo z score com as curvas percentílicas acima de  $z + 1$  (percentil 85) classificadas como sobrepeso e de  $z + 2$  (percentil 95) como obesidade [73,76].

Dados internacionais publicados por Caprio S. (2017) [74] mostram que nos EUA a prevalência de obesidade em crianças e adolescentes tem aumentado de forma indesejável ao longo de décadas e tem sido associada a diferenças étnicas.

Na década de 80, o problema foi mais evidente entre adolescentes negros e latino-americanos não hispânicos. Já no ano de 2004, os meninos mexicanos-americanos e as meninas afro-americanas alcançaram as maiores prevalências [74]. Contudo, sobrepeso e obesidade em todos os níveis têm aumentado significativamente entre meninas hispânicas e meninos negros não hispânicos. Além disso, possivelmente devido ao aumento de meninas americanas brancas

obesas, tem sido sinalizado que a diferença étnica, na determinação desse quesito, tem diminuído [73].

No Brasil, observam-se crescentes prevalências de obesidade em adolescentes, com possíveis variações, a depender da região estudada, classe econômica e hábitos de vida. No Norte e Sul foram descritas 6 e 11% de prevalências de obesidade em adolescentes entre 12 e 17 anos [11].

Na puberdade, ocorrem mudanças cardiometabólicas em lipídios, adipocinas, pressão sanguínea, resultando em implicações significativas para a adolescente que já apresente sobrepeso e obesidade. Neste sentido, foi descrito que a puberdade é um dos principais momentos de transição entre a saúde metabólica e a obesidade não saudável [79]. E se somado a uma possível antecipação da menarca, repercutirá em mudanças menos favoráveis ao metabolismo cardiovascular [73].

Estudo prospectivo da *West Australian Pregnancy Cohort* (Estudo Raine), realizado com objetivo de esclarecer associações com insulinemia na adolescência, selecionou 1197 crianças de ambos os sexos, que foram acompanhadas do nascimento aos 14 anos de idade, no intuito de traçar as trajetórias de adiposidade em 8 momentos e registrar a RI e insulinemia aos 14 anos. A maior RI foi vista na trajetória crescente, independente do peso ao nascer. Esse estudo ressalta a diferença encontrada ao comparar uma corte anterior de 1934-1944 com a de 1989-1991. Duas novas trajetórias surgiram na última, evidenciando alta adiposidade na adolescência e corroborando o estilo de vida contemporâneo e obesogênico [77].

De acordo com Balsan (2015) [78], a associação entre a obesidade e dislipidemia em crianças e adolescentes obesos pode alcançar níveis tão altos quanto 50%. Por isso, a obesidade passa a ser um critério de triagem de perfil lipídico nesse grupo, já que o tecido adiposo é um órgão endócrino secretor de fatores bioativos, como as adipocinas. Portanto, pode ocorrer a redução da ativação da adiponectina, aumentando a oxidação dos ácidos graxos. A adiponectina também parece apresentar tanto uma associação positiva com a sensibilidade à insulina e HDL-c, como negativa com os níveis de triglicérides, estando a redução de sua ativação associada a níveis maiores de RI e triglicérides [71,78].

Já na faixa etária da infância até o início da puberdade, para estimativa de doenças na idade adulta, foi avaliada uma coorte de 4875 crianças indianas americanas. Essa análise mostrou que hipertensão, obesidade e intolerância à glicose na infância estão altamente

relacionadas com mortes prematuras na vida adulta [79]. Ademais, observou que dislipidemias na infância podem associar-se com a obesidade na idade adulta, especialmente no sexo feminino, fato que sugere um mecanismo genético que explique a correlação dessas variáveis [71].

Os desfechos do excesso de peso podem ocorrer já na adolescência [18]. Assim, pelo fato desse problema estar diretamente associado à RI, faz-se necessário identificar jovens com maior risco de desenvolver complicações. Para isso, tem sido utilizado o termo síndrome metabólica (SM) para os adolescentes, assim como se é utilizado para adultos [80]. O estudo ERICA (2013-2014) [80] encontrou uma diferença de prevalência de SM entre os sexos, sendo mais prevalente no sexo feminino com obesos na Região Norte e Sul do país, o que difere da Região Sudeste, onde foi mais prevalente nos adolescentes obesos do sexo masculino.

Os mecanismos subjacentes que ligam o excesso de peso ao acúmulo de gordura hepática e à RI ainda não são claros. Apesar disso, estão fortemente associados ao DM, já no início da adolescência. Estudos direcionados a essa compreensão são um desafio ao século XXI.

## **2.7 Aspectos nutricionais e comportamentais**

### *2.7.1 Dieta: Características e associações*

As mudanças nos hábitos de nutrição e atividade física seguiram as mudanças na demografia, nos padrões sociais e a escalada da obesidade, embora tenha sido observada uma tendência na estabilização da obesidade em crianças entre 6 e 11 anos de idade, a crescente prevalência de excesso de peso e obesidade tem progredido entre os adolescentes desde 1988 [74]. Tal fato tem justificado a abordagem investigativa do padrão de comportamento e dieta dos adolescentes em busca de novos direcionamentos ao combate dessa epidemia.

Os nutrientes, gorduras, macro e micronutrientes têm sido estudados também como potenciais fatores modificadores tanto do início quanto da evolução da puberdade. Contudo, os resultados são ainda inconsistentes. Foi observado, por exemplo, que alimentos com proteína de origem animal, possivelmente em associação com os micronutrientes ferro e zinco, presentes naturalmente na composição de carnes, podem estar associados à precocidade do início da puberdade, assim como bebidas doces que contenham aspartame e cafeína. Já a proteína vegetal, como a da soja, parece associar-se ao atraso puberal [39,44]. A respeito da vitamina D,

nutriente também classificado como hormônio, têm-se levantado hipóteses sobre a relação de sua deficiência com a idade da menarca, mas estudos confirmatórios ainda se fazem necessários [39].

Apesar de ter sido demonstrado que carboidratos não alteram a idade da menarca, parece que modificações na dieta podem intensificar os resultados finais das alterações metabólicas dos carboidratos na fisiologia do crescimento durante a puberdade. Inicialmente, é evidenciado um aumento da concentração de insulina de forma compensatória à RI nesse período. Contudo, se tais modificações ocorrerem de forma não compensada, existe o potencial de desenvolvimento de DM2. Não obstante à RI, ocorre uma facilitação da resposta insulínica à glicose no metabolismo dos aminoácidos, aumentando os efeitos anabólicos da insulina sobre o metabolismo proteico [70].

Ademais, a hiperglicemia é um determinante no processo de aterosclerose de crianças e adolescentes. O aumento da glicemia gera radicais livres, que resultam em maior stress oxidativo e peroxidação do LDL-c, junto à menor produção de óxido nítrico. Ainda, ocorre a geração de produtos finais da glicação, também decorrente da hiperglicemia resultante por vezes da dieta, que posteriormente serão ligados ao endotélio, ao músculo liso e aos fibroblastos. Esse processo, conseqüentemente, intensificará a coagulação e reduzirá a fibrinólise [71]. Além disto, a ingestão excessiva de carboidratos refinados exerce efeito direto sobre o excesso de peso. Desta forma, os carboidratos ideais na alimentação seriam os de baixo índice glicêmico, menor densidade calórica e maiores teores de fibras e água [71,81].

Revisão sistemática realizada recentemente com objetivo de analisar o padrão de dieta e o risco de doença cardiovascular em crianças e adolescentes, concluiu que o padrão de dieta não saudável (produtos ultraprocessados, pobres em fibras e ricos em sódio, gordura e carboidratos refinados) esteve associado com alterações cardiometabólicas, como resistência insulínica, alterações no metabolismo glicídico e lipídico, pressão arterial, fenômenos oxidativos, função endotelial e inflamação vascular [82]. Foram citados ainda fatores que podem interferir nessa associação, como renda, sexo, idade, peso ao nascer, atividade física, disponibilidade do alimento em casa, escolaridade dos pais.

Dados publicados relacionam a população brasileira adulta a um perfil de ingestão alimentar que ultrapassa os limites diários de consumo de gorduras totais e gorduras saturadas. Mostraram também que, nesse grupo, tal hábito depende da ascensão de ganho salarial. Por outra parte, a ingestão de açúcar livre é superior, já a de frutas, legumes e verduras é inferior ao

limite diário e independe do ganho salarial. Isso demonstra que ingerir muitos doces e poucas frutas e legumes é um hábito alimentar e não uma necessidade desencadeada por condições socioeconômicas [79].

Caracteristicamente, a dieta do adolescente brasileiro é representada por salgadinhos fritos/assados, empacotados, bebidas doces, como refrigerantes e sucos artificiais, lanches e doces em geral com açúcar simples, ultraprocessados e gordura saturada. A maior parte dos estudos encontrou como característica do padrão não saudável o consumo dos alimentos ultraprocessados, pobre em fibras e ricos em sódio, gordura e carboidratos refinados. Neste sentido, o consumo elevado de fibras de cereais integrais foi associado significativamente à redução de risco para DM na maioria dos estudos avaliados [82].

De um modo geral, conta-se com certa imprecisão dos métodos empregados para coletar dados de dieta na avaliação de consumo alimentar. Apesar disso, os mais utilizados são o questionário de frequência alimentar (QFA) e o recordatório alimentar de 24h (R24h) [81,83].

Estudos tem demonstrado que a dieta interfere na chance de eventos ateroscleróticos [81,83]. Assim como autores defendem que uma dieta rica em frutas e vegetais e baixa ingestão de bebidas açucaradas apresentam um efeito cardioprotetor em adolescentes [84,85]. Nos adolescentes obesos, a alimentação, principalmente rica em gorduras saturadas, pode ainda estar relacionada diretamente às doenças metabólicas, como a esteatose hepática não alcoólica, síndrome metabólica e RI [74].

A ingestão de fibras na dieta tem sido preconizada pelas DRIs [86] em 26g/dia e pelas Diretrizes de Cardiologia [84] em 25g/dia para prevenção de doença cardiovascular e câncer (grau de recomendação I, nível de evidência A). Pesquisas têm sugerido estimular a ingestão de fibras insolúveis (frutas, verduras, legumes e cereais integrais) e solúveis (leguminosas, frutas ricas em pectina e cereais integrais) sempre que possível, totalizando ao menos 5 porções diárias de frutas e verduras (Grau de recomendação IIa e nível de evidência B) [84].

### 2.7.2 Ácidos Graxos

Os ácidos graxos (AG) são classificados em saturados (AGS), insaturados (AGI) e colesterol. Os AGS podem ainda ser de cadeia média (entre 8 a 12 átomos de carbono na cadeia) e de cadeia longa (acima de 14 átomos de carbono). As diferenças estão caracteristicamente na rota metabólica de cada AGS [88].



Primeiramente, ocorre a absorção intestinal e, a seguir, os AGS de cadeia média são transportados através da corrente sanguínea ligados à albumina, chegando ao fígado, local onde são metabolizados. Já os de cadeia longa, após absorvidos, são imediatamente esterificados no enterócito para formar os triglicerídeos, que serão transportados na corrente sanguínea por quilomícrons. A enzima lipoproteína lipase realiza a hidrólise do triglicerídeo, liberando o ácido ingesta através da dieta [88]. graxo que será esterificado novamente para formar um novo triglicerídeo que será armazenado no tecido gorduroso [88].

De acordo com o número de insaturações, os AGI são classificados em monoinsaturados (MUFA) e poli-insaturados (PUFA). O MUFA mais comum é o ômega-9, chamado de oleico. Presente no azeite de oliva, geralmente, não aumenta os níveis de colesterol. Os PUFAs, são classificados em dois tipos, ácido linoleico (18:2, n-6, AL) e ácido alfa-linolênico (18:3, n-3, ALA). São necessários para a integridade das membranas celulares e não são sintetizados pelo organismo, portanto, necessitam da ingesta através da dieta [88].

O ALA n-3, denominado ômega 3, compreende o ácido docosaenoico (DHA) e eicosapentaenoico (EPA). De origem marinha, ambos exercem efeitos metabólicos positivos sobre o sistema cardiovascular. O AL, ácido graxo ômega-6, é encontrado em óleos vegetais e, após ser ingerido, sofre modificações, sendo convertido em ácido araquidônico (AA). Este, por sua vez, serve de substrato para moléculas pró-inflamatórias [88].

A qualidade dos lipídios na dieta tem relação importante com doenças crônicas. Outrossim, tem sido sugerido que não somente gorduras saturadas, como também o consumo de ácidos graxos trans (AGT) apresentam associação positiva com doenças cardiovasculares [87,88].

Estima-se que 90% dos AGT são originados de gorduras vegetais hidrogenadas. Seu consumo, assim como o de gorduras saturadas, tem sido relacionado com a elevação da relação lipoproteína de baixa densidade/ lipoproteína de alta densidade (LDL-c /HDL-c) [82].

As fontes de AGT, ainda que de forma insignificante, estão presentes na carne e no leite, resultantes da biohidrogenação, um processo de fermentação de bactérias em animais ruminantes. Frequentemente, entretanto, é proveniente da transformação industrial, por meio da hidrogenação parcial, a fim de ser utilizado posteriormente em óleos vegetais e em alimentos, na composição de bolachas, pães, folhados, pães de queijo, sorvetes cremosos, tortas [82].

De acordo com as Diretrizes para Consumo de Gorduras da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2013) [81], apesar de as evidências não serem consistentes quanto ao efeito pró-inflamatório e à incidência da RI e DM 2 em dietas ricas em GS, recomenda-se a substituição da GS por MUFA ou PUFA. O uso de MUFA promoveu melhora na sensibilidade à insulina e redução dos níveis de LDL-c (grau de recomendação I e nível A de evidência). Vale ressaltar que tais recomendações não são específicas para crianças e adolescentes e estudos direcionados a essa população ainda são necessários [81,82].

Ainda que não exista consenso, estima-se também que a relação ômega-6/ômega-3 na dieta pode apresentar relação com doenças cardiovasculares. Mundialmente, mudanças alimentares ocorrem de forma progressiva [89].

No perfil de uma dieta que inclui ácidos graxos, sobretudo nos últimos anos, experimentou-se uma maior ingesta de ômega-6 através de cereais, óleos e grãos, somada a uma menor ingesta de ômega-3. Conseqüentemente, a relação ômega-6/ômega-3 para adultos, que desde a industrialização situava-se entre 1:1 e 2:1, atualmente, chega de 15:1 a 40:1. Discussões têm acontecido com objetivo de determinar a real relevância clínica desse achado, embora alguns estudos concluam que, para promoção de saúde, a relação deve ser menor do que a encontrada na atualidade [89].

### 2.7.3 *Efeitos metabólicos dos Ácidos Graxos trans (AGT)*

Os AGT induzem o perfil lipídico pró-aterogênico e alteração no mecanismo de utilização da glicose. Nessa perspectiva, mecanismos têm sido propostos para explicar esse efeito. Primeiramente, foi demonstrado que um mecanismo semelhante ao dos AGS poderia explicar as alterações sobre o colesterol total e LDL-c, ocorrendo o empacotamento do AGT no LDL-c, ao mesmo tempo que a expressão dos receptores hepáticos de captação do LDL-c é reduzida [84].

A redução do HDL-c se dá em razão do AGT induzir o aumento da atividade da proteína transportadora de ésteres de colesterol (CETP), resultando no aumento do transporte de colesterol para lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL-c) e LDL-c. Adicionalmente, decorre o aumento no catabolismo da apolipoproteína A1 (Apo A1), presente no HDL, e a redução no catabolismo da apolipoproteína B100 (Apo B100), presente nas lipoproteínas LDL, VLDL (fração aterogênica) [90]. Outro fator é a ocorrência de redução da subfração HDL2, do HDL-c, mais sensível a alterações na dieta e a uma intensificação no catabolismo do HDL-c

pelo fígado, devido à ação da lipase hepática, o que explicaria a indução do AGT de partículas HDL-c com maior teor de triglicerídeos [84,90].

O efeito do consumo de AGT sobre o metabolismo da glicose inclui a diminuição da concentração plasmática das proteínas estimuladoras de acilação, responsável indiretamente pela utilização da glicose e relacionada à RI, sendo ainda reguladora da síntese de triglicerídeos. Em adição à piora na sensibilidade à insulina e ao efeito de maior lipogênese hepática, resulta clinicamente em esteatose não alcoólica [91].

#### *2.7.4. Estilo de vida na adolescência: Atividade Física, Álcool e Tabagismo*

Da mesma maneira que a associação entre as dislipidemias e excesso de peso resultam no aumento da morbimortalidade por doença cardiovascular, reconhecida maior causa de mortalidade em nível mundial, as modificações metabólicas decorrentes não apenas do excesso de peso como também da RI, e seus desfechos podem estar associadas tanto ao comportamento de dieta já referido, quanto ao padrão de atividade física e hábitos não saudáveis na infância e na adolescência [92]. A associação entre o comportamento de risco na adolescência e desfechos cardiovasculares tem sido notada desde o século XX [93].

No século XX, um estudo longitudinal avaliou 405 crianças, entre elas 207 meninas inglesas, inicialmente, com idade de 7 anos e, novamente, decorridos 24 meses após a primeira avaliação, objetivando identificar mudanças relacionadas com atividade física e sedentarismo nas crianças antes de iniciar o período puberal. Esse estudo mostrou que o comportamento sedentário aumentou de 78% para 81% durante o período de análise. Além disso, foi significativamente maior entre as meninas, em especial naquelas com IMC z score acima da linha de base [41].

Na atualidade, o estilo de vida sedentário e a alta ingestão de calorias de forma crônica tem sido relacionados com a obesidade como resultante de um balanço energético positivo. O número de horas que crianças e adolescentes permanecem em videogames, computadores e TV tem sido associado ao consumo de alimentos não saudáveis. Por consequência, o tempo excessivo de tela figura entre os fatores de risco para o excesso de peso [94].

Entre as estratégias de redução da obesidade através de dieta e/ou exercício físico, foi demonstrado, em revisão sistemática que incluiu 153 estudos clínicos randomizados, que as

intervenções são mais eficazes em crianças até 12 anos e menos eficientes nos adolescentes de 13 a 18 anos em relação à redução do IMC com alerta para a precocidade no início dos hábitos não saudáveis, assim como do momento de intervenção [95]. A recomendação para o estímulo à atividade física e para que o limite de atividade sedentária não ultrapasse 2h foi realizada pela Sociedade Brasileira de Cardiologia na revisão de 2017 [84].

Intensas transformações ocorrem na adolescência. Conseqüentemente, registra-se nessa fase uma maior vulnerabilidade aos comportamentos de risco, que podem incluir o tabagismo, o consumo de álcool e drogas. No século XX, dados brasileiros informaram que a prevalência de tabagismo entre adolescentes ficou entre 3 a 12%. Observou-se, ademais, uma tendência à redução da diferença entre os gêneros [71]. Estudo, realizado na região metropolitana de Porto Alegre com alunos do ensino público, demonstrou uma tendência ao uso precoce de álcool, tabaco e outras drogas, assim como a influência de amigos e familiares no consumo do tabaco [96].

O momento da experimentação do cigarro tem sido alvo de estudos cujos objetivos são estabelecer uma vigilância eficiente e monitorar a tendência ao consumo do tabaco. Uma publicação recente de Portugal, que investigou 1900 adolescentes, mostrou que 52,8% das meninas já haviam experimentado cigarros e constatou, ainda, que a idade da experimentação ocorreu aos 15 anos [97]. No Brasil, o Estudo PeNSE, no ano de 2012, evidenciou que 30% dos adolescentes entre 13 e 15 anos experimentaram cigarro antes dos 12 anos de idade. Em dados do mesmo estudo, no ano de 2015, foi observada uma taxa de 18,4% de experimentação. No que concerne ao local e sexo, constatou-se um maior número de adolescentes fumantes foram os meninos da Região Sul (24,9%) [98].

Em outro estudo brasileiro, realizado em 2015, foram analisadas as prevalências da experimentação do cigarro em adolescentes de cidade do Sul do Brasil. A prevalência da experimentação do tabaco, foi 29,3% [99]. Nesse mesmo ano, uma publicação com dados de Porto Velho, Rondônia, verificou a prevalência da experimentação de 6,4% [100]. As estatísticas nacionais com dados dos anos 2013/2014 mostram 8,5% de prevalência de experimentação do cigarro nos adolescentes brasileiros [101]. Tais publicações sugerem que adolescentes do Sul tendem a experimentar com maior frequência o tabaco.

Na atualidade, a perspectiva mundial é de redução de 1/3 na prevalência de tabagismo, meta da OMS para 2025. Essa ação visa à redução da mortalidade em adultos. Nessa

perspectiva, considerando o fato de que as crianças e adolescente de hoje são os adultos do futuro, a adolescência passa a ser alvo primário de ação no combate ao tabagismo [102].

O tabaco é a primeira droga experimentada pelo adolescente, todavia, em geral, é o álcool a mais utilizada. Para os dois comportamentos, a influência de familiares e amigos próximos é altamente preditiva para o consumo. Foi observada a prevalência de 42,6% no consumo de bebidas alcoólicas em 680 adolescentes na cidade do Porto, em Portugal. A idade mínima de início do consumo, nas meninas, foi de 10 anos de idade. Os destilados foram os tipos de bebida mais escolhidos em ambos os gêneros [103].

No Brasil, apesar de ser proibida a venda de bebidas alcoólicas para menores de 18 anos, tem sido relatado um elevado consumo entre os adolescentes. As estimativas de iniciação ao uso de bebidas alcoólicas por adolescentes no período de 2006 a 2012, publicadas pelo II LENAD (Segundo Levantamento Nacional de Álcool e Drogas), permaneceram estáveis e mostraram que 51% das meninas tinham experimentado álcool entre 12 e 14 anos [104]. No ano de 2016, foi demonstrado que 24,1% dos adolescentes ingeriram a primeira dose de álcool antes dos 12 anos de idade, com preferência por cerveja e drinques à base de vodca, rum e tequila [105].

Nas regiões e capitais brasileiras analisadas, o interior da Região Sul do Brasil e as capitais Porto Alegre, Florianópolis e Vitória obtiveram as maiores prevalências nacionais 35,6%, 29,7% e 30%, respectivamente. A menor prevalência no consumo de álcool entre as capitais foi registrada em Natal. Já nas cidades do interior, o número mínimo registrado foi na Região Norte do Brasil com 11,8%. A capital do estado de Rondônia, Porto Velho, obteve 14,1% de prevalência de uso de bebida alcoólica entre adolescentes femininas. As prevalências tanto nas capitais citadas do Sul, como para a menor prevalência nas cidades do interior do Norte foram maiores para o sexo feminino [105].

## **2.8 Influências étnicas sobre o metabolismo na adolescência**

As influências étnicas têm sido citadas como associadas aos desfechos em saúde. Para avaliar a presença de morbidades, padrão de desenvolvimento, perfil hormonal e de pressão arterial em diferentes etnias, foi realizado um estudo no continente asiático com crianças de populações Yakut (povo turcomano habitantes da Yakutia, na Federação Russa) e crianças de minorias indígenas no norte da Rússia, onde há extremos climáticos. Apesar de aceito que existem diferenças na função endócrina associadas à etnia, foi observado que nas crianças e

adolescentes, a etnia não influenciou os níveis hormonais hipofisários. As crianças de Yakutia desenvolveram mecanismos adaptativos para a regulação hormonal, a fim de lidar com as condições extremas do Norte [106].

Por outro lado, no que se refere ao desenvolvimento puberal, as diferenças entre meninas brancas e afro-americanas, podem contribuir para os possíveis desfechos cardiovasculares na idade adulta, influenciando a ocorrência de doenças metabólicas e cardiovasculares mais incidentes nas mulheres afro-americanas [107].

Já em adultos, tem sido apontado que os indivíduos do sul da Ásia apresentam maior RI quando comparados aos afro-americanos, brancos hispânicos e brancos não hispânicos, podendo explicar os desfechos coronarianos na população asiática [108,109].

Abordando dados nacionais, marcadores autossômicos para grupos sanguíneos, proteínas e, mais recentemente, polimorfismos que representam diferentes tipos de variações de DNA indicaram influência americana ameríndia mais forte no norte (19%), africana no nordeste (30%), enquanto a contribuição europeia foi global, seguindo gradiente crescente para o sul (89%). Apesar disso, pode ser evidente a diversidade entre indivíduos da mesma população dentro das três contribuições étnicas [27]. Isso justifica-se pela histórica colonização do território brasileiro, primeiramente, ocupado exclusivamente por indígenas americanos e, posteriormente, pela colonização africana e europeia, cujo fluxo de migração foi do litoral ao interior do país.

Ainda no estudo de morbidades em adultos, sem saber claramente a causa, observam-se relatos da prevalência de DM maior em pretos. Contudo, em estudo transversal com diabéticos brancos e pretos autodeclarados, na capital Porto Alegre, não houve diferenças nos fatores de risco cardiovasculares entre os dois grupos étnicos [110].

No âmbito internacional destaca-se a vulnerabilidade estabelecida para meninas afro-americanas e possíveis resultantes na saúde [107]. Assim como no Brasil, nota-se que a diversidade socioeconômica segue a diversidade étnica, entretanto com repercussões pouco claras da real influência da ancestralidade na saúde das mulheres brasileiras [25,26,27].

## **2.9 Epigenética na predição de doenças na adolescência**

A abordagem caracteristicamente de modificação do fenótipo sem modificar o genótipo é função da epigenética. Especificamente, define-se como o estudo das mudanças no

funcionamento de um gene não causadas por alteração na sequência do DNA e que se perpetuam nas divisões celulares [111].

Denomina-se herança ou caráter epigenético quando o fenótipo morfológico, fisiológico ou comportamental é determinado por tais mudanças. A herança epigenética pode ser mitótica, ou seja, de célula mãe para filha, meiótica, entre progenitores e prole e, ainda, pode ser trans geracional, de uma geração para duas gerações ou mais da prole [111].

O mecanismo epigenético melhor caracterizado é a metilação do DNA, uma modificação química do DNA por adição de um grupo metila, que em geral acontece em um contexto de dinucleotídeo CpG e pode ser herdada e removida sem alterar a sequência do DNA [111,112].

O *imprinting* genômico ou genes impressos é um fenômeno que envolve a metilação. Nele, certos genes são expressos apenas por 1 alelo, enquanto o outro é metilado e inativado. Um desequilíbrio no processo de metilação pode resultar em patologias. Foram demonstradas associações de modificações epigenéticas a patologias, como a RI e a obesidade. Em razão da natureza reversível de grande parte das modificações epigenéticas, tais alterações tem sido alvo de estudos, sendo possível identificar a metilação por meio de tecnologias de sequenciamento de DNA [111].

Um estudo que analisou a metilação do DNA de 479.927 locais CpG e o transcriptoma em ilhotas pancreáticas de diabéticos tipo 2 e não diabéticos conseguiu fornecer o metiloma (definido como um banco de dados) detalhado das ilhotas pancreáticas e demonstrou que a metilação alterada do DNA em ilhotas humanas contribui para a secreção anormal de insulina e a patogênese do DM2 [112].

Tem sido demonstrado também, o papel da metilação do DNA na regulação hipotalâmica do metabolismo energético, bem como da sinalização da insulina no hipotálamo. Alguns genes que foram identificados como de susceptibilidade à obesidade pertencem ao sistema central de melanocortina. O papel desse sistema no controle do balanço energético é atualmente um importante requisito para compreensão da epidemia da obesidade [113].

Mutações específicas foram identificadas e correlacionadas também com anormalidades fisiológicas neurodegenerativas, fertilidade, bem como doença ovariana e função da gônada [111].

Estudos epigenéticos recentes concentram-se na explicação de como um composto ou agente de exposição ambiental é capaz de promover uma doença epigenética que pode ser transmitida por gerações [111]. Através da combinação de abordagens genéticas e epigenéticas, bem como progressão no diagnóstico a previsão de doenças e tratamentos adequados com medicamentos personalizados para tais situações, possivelmente, serão instituídos no futuro [111,113].

### *2.9.1 Fatores Ambientais como Disruptores Endócrinos - Associações Metabólicas*

Disruptores endócrinos são produtos químicos exógenos, que podem interferir em vários aspectos dos hormônios endógenos e ameaçar o metabolismo humano. Um dos principais mecanismos dos disruptores constitui-se de modificações epigenéticas [114]. Assim como fatores genéticos, os disruptores endócrinos podem influenciar o timer puberal e a fisiologia ovariana, além de estarem entre os possíveis fatores de desenvolvimento de SOP, obesidade e alterações no metabolismo da glicose.

O bisfenol A (BPA) é o mais estudado, agindo pela via do estrogênio e do androgênio, além de alterar o metabolismo da glicose e insulina, levando à RI. É também associado ao maior peso corporal [115]. Além do BPA, alguns contaminantes, como dioxina, arsênio, ftalatos, podem induzir alterações nas células beta pancreáticas e podem estar associados à RI e a DM2 [116].

Entre os fatores ambientais que apresentam efeito de disruptores está o mercúrio, um metal pesado com efeito de acúmulo no pâncreas, que leva à alteração no ciclo menstrual devido à redução dos ciclos ovulatórios. Também é capaz de atravessar a barreira placentária e ter efeitos teratogênicos, produzir abortamento espontâneo, natimortos e efeito sobre o SNC, acarretando paralisia cerebral em filhos de mães que consumiram peixes com metilmercúrio [116].

Apesar de necessitar de maior comprovação, tem sido demonstrada a relação do mercúrio com o desenvolvimento da síndrome metabólica. Além disso, em comunidades de pescadores ribeirinhos da Amazônia brasileira, ficou evidente uma estreita inter-relação entre mercúrio e estresse oxidativo, tanto por supressão da antioxidação como por aumento da oxidação [117].

Grande parte do efeito dos disruptores endócrinos sobre a obesidade ocorre na exposição intrauterina quando os mecanismos moleculares envolvidos na programação epigenética podem



afetar permanentemente a adipogênese [114]. Apesar de dados clínico-epidemiológicos indicarem tal associação, dados experimentais ainda são insuficientes [117].

A relação entre exposição ao mercúrio e DM2 tem sido amplamente demonstrada. Entre os mecanismos citados para as disfunções induzidas pelo mercúrio no metabolismo da glicose está o estresse sobre o adipócito com ativação da fosfatidil-inositol-3-quinase (PI3-K) (uma importante enzima de transporte da glicose induzida pela insulina), causando uma redução na secreção de insulina, com papel também na RI [117].

De forma semelhante, Chang et al. (2011) [118], pesquisaram o comportamento do HOMA-IR e HOMA-Beta em 1.449 pessoas não diabéticas que residiam nas proximidades de uma fábrica deserta de inseticidas e cloro e demonstraram que a RI aumentou tanto com dioxinas quanto com mercúrio no sangue. Neste sentido, foi demonstrado que tanto o estresse oxidativo quanto a ativação da PI3-K são responsáveis pela disfunção das células beta pancreáticas [119].

Dados publicados por Carvalho et al. (2019) [120] indicavam que a dosagem de mercúrio no sangue das populações de Belmont, Cuniã e Porto Velho, relativos a crianças e adolescentes com idades entre 5 e 17 anos. Entre seus resultados encontraram que, em Porto Velho e Belmont, 14% e 31% das crianças, respectivamente, apresentaram níveis acima de 8  $\mu\text{g} / \text{L}$ . forma orgânica, MeHg, Já em Cuniã, 71% dos jovens estavam com níveis elevados. Neste último local, a população é considerada ribeirinha, fato que demonstra a importância da exposição ao mercúrio nessa população.

Outros autores enfatizam que muitos disruptores ainda não foram avaliados de forma eficiente para determinar os reais efeitos sobre a saúde humana de forma robusta, como em animais. Contudo, os impactos dos danos sobre o perfil metabólico do organismo têm sido demonstrados e devem ser considerados [121,122].

## 2. JUSTIFICATIVA

Na adolescência, ocorrem mudanças morfológicas, fisiológicas e hormonais caracterizadas por modificações do peso, estatura e composição corporal. Além da RI ter maior prevalência na obesidade e na puberdade normal, a sensibilidade à insulina é inversamente proporcional ao estadio puberal e ao IMC [3,5,6,19,20].

A relevância desta pesquisa consistiu na análise de uma amostra representativa do estudo ERICA, um estudo nacional multicêntrico, que realizou coletas, nos anos de 2013 e 2014. O presente estudo utilizou especificamente, dados de duas capitais brasileiras, situadas em regiões com características distintas por estarem localizadas nos dois extremos do país. Tais localizações, assim como a inserção da população indígena no ambiente urbano no Norte do Brasil, favoreceram as diferenças encontradas em relação à população, à economia e urbanização.

A busca centrou-se em esclarecer se as diferenças regionais podem influenciar os aspectos de desenvolvimento do ciclo fisiológico, a antropometria e o perfil glico-metabólico das adolescentes, e se fatores comportamentais, padrão alimentar e estado nutricional podem contribuir adicionalmente ao desfecho de prevalência de resistência a insulina.

### **3. HIPÓTESE**

Hipótese Nula (H0) – Não há diferenças entre as adolescentes das capitais de estudo e dos subgrupos de tempo de menarca de cada capital quanto à prevalência de RI e fatores associados nos períodos de menarca.

Hipótese Alternativa (H1) - Há diferenças entre as adolescentes das capitais de estudo e dos subgrupos de tempo de menarca de cada capital quanto à prevalência de RI e fatores associados nos períodos de menarca.

## **4. OBJETIVOS**

### **5.1 Geral**

Investigar a prevalência de RI em adolescentes com menos de dois anos e dois anos ou mais de menarca e os possíveis fatores associados em duas capitais brasileiras: Porto Velho (RO) e Porto Alegre (RS).

### **5.2 Específicos**

- ✓ Determinar a prevalência de RI nas adolescentes de cada capital de estudo e a ocorrência da RI e hiperinsulinemia no subgrupo com menos de dois anos e dois anos ou mais de menarca em cada capital;
- ✓ Determinar a associação de ocorrência da RI com possíveis fatores preditores de acordo com o conceito hierárquico nas adolescentes com menos de dois anos e dois anos ou mais decorridos de menarca, a partir de dados brutos e ajustados, em cada capital;
- ✓ Comparar a ocorrência da RI entre as adolescentes dos grupos de tempos de menarca em cada capital;
- ✓ Comparar as variáveis em estudo nas adolescentes entre Porto Velho e Porto Alegre, considerando fatores como: condições demográficas, étnicas, comportamentais, dieta e estado nutricional nas duas regiões.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs. Population Facts. December 2019. New York (NY): UN; 2019 [citado em 31 out 2020]. Disponível em: [https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/popfacts/PopFacts\\_2019-6.pdf](https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/popfacts/PopFacts_2019-6.pdf)
2. World Health Organization. Adolescent health. Geneva: WHO; 2020 [citado em 31 out 2020]. Disponível em: [https://www.who.int/health-topics/adolescent-health#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/adolescent-health#tab=tab_1)
3. DiVall SA, Radovick S. Pubertal development and menarche. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1135:19-28. doi:10.1196/annals.1429.026
4. Thankamony A, Ong KK, Ahmed ML, Ness AR, Holly JM, Dunger DB. 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):E786-E790. doi:10.1210/jc.2011-3261
5. Goran MI, Gower BA. Longitudinal study on pubertal insulin resistance. *Diabetes.* 2001;50(11):2444-2450. doi:10.2337/diabetes.50.11.2444
6. Kurtoğlu S, Hatipoğlu N, Mazıcıoğlu M, Kendirici M, Keskin M, Kondolot M. Insulin resistance in obese children and adolescents: HOMA-IR cut-off levels in the prepubertal and pubertal periods. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2010;2(3):100-106. doi:10.4274/jcrpe.v2i3.100
7. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de Trabalho e Rendimento. Pesquisa de orçamentos familiares 2008-2009: análise do consumo alimentar pessoal no Brasil. Rio de Janeiro (RJ): IBGE, 2011 [citado em 31 out 2020]. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv50063.pdf>
8. Farias ES, Moreira KFA, Santos JP, Gemelli IFB, Costa GM, Souza OF. Overweight and obesity: prevalence in children and adolescents in Northern Brazil. *J Hum Growth Dev.* 2020;30(2):266-273. doi:10.7322/jhgd.v30.10376
9. Leal VS, Lira PI, Oliveira JS, Menezes RC, Sequeira LA, Arruda Neto MA, et al. Excesso de peso em crianças e adolescentes no Estado de Pernambuco, Brasil: prevalência e determinantes. *Cad Saude Publica.* 2012;28(6):1175-1182. doi:10.1590/s0102-311x2012000600016
10. Barcellos Gemelli IF, Farias EDS, Souza OF. Age at Menarche and Its Association with Excess Weight and Body Fat Percentage in Girls in the Southwestern Region of the

- Brazilian Amazon. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016;29(5):482-488. doi:10.1016/j.jpag.2016.02.011
11. Bloch KV, Klein CH, Szklo M, Kuschnir MC, Abreu G, Barufaldi LA, et al. ERICA: prevalences of hypertension and obesity in Brazilian adolescents. *Rev Saude Publica.* 2016;50 Suppl 1(Suppl 1):9s. doi:10.1590/S01518-8787.2016050006685
  12. Fonseca MJ, Oliveira A, Azevedo I, Nunes J, Santos AC. Association of Pubertal Development With Adiposity and Cardiometabolic Health in Girls and Boys-Findings From the Generation XXI Birth Cohort. *J Adolesc Health.* 2019;65(4):558-563. doi:10.1016/j.jadohealth.2019.05.014
  13. Widén E, Silventoinen K, Sovio U, Ripatti S, Cousminer DL, Hartikainen AL, et al. Pubertal timing and growth influences cardiometabolic risk factors in adult males and females. *Diabetes Care.* 2012;35(4):850-856. doi:10.2337/dc11-1365
  14. Tanner JM. Growth and maturation during adolescence. *Nutr Rev.* 1981;39(2):43-55. doi:10.1111/j.1753-4887.1981.tb06734.x
  15. da Silva Faria ALD, da Graça BMF, Alvarenga AP, Borges JBR. Idade da menarca em estudantes de instituições públicas no município de Jundiaí, Brasil. *Perspect Med.* 2014;25(1):27-32. doi:10.6006/perspectmed.20140104.2654144326
  16. Joseph G, Baptista Menezes AM, Wehrmeister FC. Early age at menarche and wheezing in adolescence. The 1993 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Clin Res Pulmonol.* 2015;3(1):1028. PubMed; PMID: 26870751
  17. Castilho SD, Pinheiro CD, Bento CA, Barros-Filho AA, Cocetti M. Tendência secular da idade da menarca avaliada em relação ao índice de massa corporal. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2012;56(3):195-200. doi: 10.1590/S0004-27302012000300008
  18. Biro FM, Wolff MS, Kushi LH. Impact of yesterday's genes and today's diet and chemicals on tomorrow's women. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2009;22(1):3-6. doi:10.1016/j.jpag.2008.12.003
  19. Mueller TN, Duncan BB, Barreto SM, Chor D, Bessel M, Aquino E, 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;13:22. doi:10.1186/1475-2840-13-22
  20. Guo X, Ji C. Earlier menarche can be an indicator of more body fat: study of sexual development and waist circumference in Chinese girls. *Biomed Environ Sci.* 2011;24(5):451-458. doi:10.3967/0895-3988.2011.05.001

21. Bloch KV, Szklo M, Kuschnir MC, Abreu G, Barufaldi LA, Klein CH, et al. The Study of Cardiovascular Risk in Adolescents--ERICA: rationale, design and sample characteristics of a national survey examining cardiovascular risk factor profile in Brazilian adolescents BMC Public Health. 2015;15:94. doi:10.1186/s12889-015-1442-x Errata em: BMC Public Health. 2015;15:850
22. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Cidades e Estados. Rio de Janeiro (RJ): IBGE [citado em 31 out 2020]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/cidades-e-estados>
23. Mendonça F, Danni-Oliveira IM. Climatologia: noções básicas e climas do Brasil. São Paulo: Oficina de Texto, 2007.
24. United Nation Population Fund. População e Desenvolvimento. Brasília (DF): UNFPA [citado em 01 nov 2020]. Disponível em: <https://brazil.unfpa.org/pt-br/topics/populacao>
25. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística Brasil. 500 anos de povoamento. Rio de Janeiro (RJ): IBGE, 2007 [citado em 01 nov 2020]. Disponível em: <https://biblioteca.ibge.gov.br/visualizacao/livros/liv6687.pdf>
26. Carone I, Bento MAS. Psicologia Social do Racismo. Estudos sobre branquitude e branqueamento no Brasil. Petrópolis: Editora Vozes; 2002.
27. Saloum de Neves Manta F, Pereira R, Vianna R, Rodolfo Beuttenmüller de Araújo A, Leite Góes Gitaí D, Aparecida da Silva D, et al. Revisiting the genetic ancestry of Brazilians using autosomal AIM-Indels. PLoS One. 2013;8(9):e75145. doi:10.1371/journal.pone.0075145
28. Simões CC da S. Relações entre as alterações históricas na dinâmica demográfica brasileira e os impactos decorrentes do processo de envelhecimento da população. Rio de Janeiro: IBGE; 2016 [citado em 01 nov 2020]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/populacao/9232-relacoes-entre-as-alteracoes-historicas-na-dinamica-demografica-brasileira-e-os-impactos-decorrentes-do-processo-de-envelhecimento-da-populacao.html?=&t=publicacoes>
29. Marrero AR, Das Neves Leite FP, De Almeida Carvalho B, Peres LM, Kommers TC, Da Cruz IM, et al. Heterogeneity of the genome ancestry of individuals classified as White in the state of Rio Grande do Sul, Brazil. Am J Hum Biol. 2005;17(4):496-506. doi:10.1002/ajhb.20404
30. Governo do Estado Rio Grande do Sul, Secretaria de Planejamento, Orçamento e Gestão. Departamento de Economia e Estatística. Porto Alegre (RS): Gnuteca [citado em 01 nov 2020]. Disponível em: <http://gnuteca.dee.planejamento.rs.gov.br/>

31. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Projeções e estimativas da população do Brasil e das Unidades da Federação. Rio de Janeiro (RJ): IBGE, 2010 [citado em 01 nov 2020]. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/apps/populacao/projecao/>
32. Ribeiro MR, Oliveira EAAQ, Quinteiros PCR. Fatores críticos e cronológicos da evolução e delimitação dos ciclos econômicos do estado de Rondônia. XIII Encontro Latino Americano de Iniciação Científica e IX Encontro Latino Americano de Pós-Graduação – Universidade do Vale do Paraíba; 2009 Out 15-16; São José dos Campos, SP.
33. Instituto Nacional de Meteorologia. Dados históricos 2016. Brasília (DF): INMET [citado em 01 nov 2020]. Disponível em: <https://portal.inmet.gov.br/uploads/dadoshistoricos/2016.zip>
34. Lauthartte LC, Gomes DF, Mussy MH, Holanda ÍBB, Almeida R, Bastos WR, et al. Potencial exposição ao mercúrio atmosférico no ambiente ocupacional de comércios de ouro de Porto Velho, Rondônia. *Química Nova*. 2018;41(9):1055-1060. doi:10.21577/0100-4042.20170253
35. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Os indígenas no Censo Demográfico 2010 primeiras considerações com base no quesito cor ou raça. Rio de Janeiro (RJ): IBGE, 2010 [citado em 01 nov 2020]. Disponível em: [https://indigenas.ibge.gov.br/images/indigenas/estudos/indigena\\_censo2010.pdf](https://indigenas.ibge.gov.br/images/indigenas/estudos/indigena_censo2010.pdf)
36. Souza LPD. Estudo do impacto das emissões de poluentes na Região Metropolitana de Porto Alegre-RS [Dissertação]. Pelotas (RS): Universidade Federal de Pelotas; 2013.
37. Barroso A, Roa J, Tena-Sempere M. Neuropeptide Control of Puberty: Beyond Kisspeptins. *Semin Reprod Med*. 2019;37(4):155-165. doi:10.1055/s-0039-3400967
38. Wajchenberg BL, Lerario AC, Betti RTB. Tratado de endocrinologia clínica. 2ª edição. São Paulo: Grupo Editorial Nacional; 2014.
39. Villamor E, Jansen EC. Nutritional Determinants of the Timing of Puberty. *Annu Rev Public Health*. 2016;37:33-46. doi:10.1146/annurev-publhealth-031914-122606
40. Heras V, Sangiao-Alvarellos S, Manfredi-Lozano M, Sanchez-Tapia MJ, Ruiz-Pino F, Roa J, et al. Hypothalamic miR-30 regulates puberty onset via repression of the puberty-suppressing factor, Mkrn3. *PLoS Biol*. 2019;17(11):e3000532. doi:10.1371/journal.pbio.3000532
41. Marshall WA, Tanner JM. Variations in pattern of pubertal changes in girls. *Arch Dis Child*. 1969;44(235):291-303. doi:10.1136/adc.44.235.291



42. Tanner JM. Growth and maturation during adolescence. *Nutr Rev.* 1981;39(2):43-55. doi:10.1111/j.1753-4887.1981.tb06734.x
43. Kelsey MM, Zeitler PS. Insulin Resistance of Puberty. *Curr Diab Rep.* 2016;16(7):64. doi:10.1007/s11892-016-0751-5
44. Yermachenko A, Dvornyk V. Nongenetic determinants of age at menarche: a systematic review. *Biomed Res Int.* 2014;2014:371583. doi:10.1155/2014/371583
45. Lamounier JA, Abrantes MM. Prevalência de Obesidade e Sobrepeso na Adolescência no Brasil. *Rev Med Minas Gerais.* 2003;13(4):275-84.
46. Wyshak G, Frisch RE. Evidence for a secular trend in age of menarche. *N Engl J Med.* 1982;306(17):1033-1035. doi:10.1056/NEJM198204293061707
47. Roberts DF, Dann TC. A 12-year study of menarcheal age. *Br J Prev Soc Med.* 1975;29(1):31-39. doi:10.1136/jech.29.1.31
48. Himes JH. Examining the evidence for recent secular changes in the timing of puberty in US children in light of increases in the prevalence of obesity. *Mol Cell Endocrinol.* 2006;254-255:13-21. doi:10.1016/j.mce.2006.04.013
49. Remsberg KE, Demerath EW, Schubert CM, Chumlea WC, Sun SS, Siervogel RM. Early menarche and the development of cardiovascular disease risk factors in adolescent girls: the Fels Longitudinal Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(5):2718-2724. doi:10.1210/jc.2004-1991
50. Salgin B, Norris SA, Prentice P, Pettifor JM, Richter LM, Ong KK, et al. Even transient rapid infancy weight gain is associated with higher BMI in young adults and earlier menarche. *Int J Obes (Lond).* 2015;39(6):939-944. doi:10.1038/ijo.2015.25
51. Parent AS, Teilmann G, Juul A, Skakkebaek NE, Toppari J, Bourguignon JP. 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):668-693. doi:10.1210/er.2002-0019
52. Ren Y, Zou H, Zhang D, Han C, Hu D. Relationship between age at menarche and risk of glucose metabolism disorder: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Menopause.* 2020;27(7):818-826. doi:10.1097/GME.0000000000001529
53. Chen X, Liu Y, Sun X, Yin Z, Li H, Liu X, et al. Age at menarche and risk of all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Menopause.* 2018;26(6):670-676. doi:10.1097/GME.0000000000001289
54. Bowdith HP. Eighth annual report. Boston, (MA): Massachusetts State Board of Health; 1877.

55. Frisch RE, Revelle R. Height and weight at menarche and a hypothesis of menarche. *Arch Dis Child*. 1971;46(249):695-701. doi:10.1136/adc.46.249.695
56. Wyshak G, Frisch RE. Evidence for a secular trend in age of menarche. *N Engl J Med*. 1982;306(17):1033-1035. doi:10.1056/NEJM198204293061707
57. Kaplowitz P. Pubertal development in girls: secular trends. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2006;18(5):487-491. doi:10.1097/01.gco.0000242949.02373.09
58. Hwang JY, Shin C, Frongillo EA, Shin KR, Jo I. Secular trend in age at menarche for South Korean women born between 1920 and 1986: the Ansan Study. *Ann Hum Biol*. 2003;30(4):434-442. doi:10.1080/0301446031000111393
59. Queiroga AC, Silva RS, Santos AC, Maia I, Barros H. Secular trend in age at menarche in women in Portugal born between 1920 and 1992: Results from three population-based studies. *Am J Hum Biol*. 2020;32(5):e23392. doi:10.1002/ajhb.23392
60. Kac G, Auxiliadora de Santa Cruz Coel, Velasquez-Melendez G. Secular trend in age at menarche for women born between 1920 and 1979 in Rio de Janeiro, Brazil. *Ann Hum Biol*. 2000;27(4):423-428. doi:10.1080/03014460050044892
61. Silva HP, Padez C. Secular trends in age at menarche among Caboclo populations from Pará, Amazonia, Brazil: 1930-1980. *Am J Hum Biol*. 2006;18(1):83-92. doi:10.1002/ajhb.20458
62. Petroski EL, Velho NM, De Bem MFL. Idade de menarca e satisfação com o peso corporal. *Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum*. 1999;1(1):30-36.
63. Barros BS, Kuschnir MCMC, Bloch KV, Silva TLND. ERICA: age at menarche and its association with nutritional status. *J Pediatr (Rio J)*. 2019;95(1):106-111. doi:10.1016/j.jpmed.2017.12.004
64. Keskin M, Kurtoglu S, Kendirci M, Atabek ME, Yazici C. Homeostasis model assessment is more reliable than the fasting glucose/insulin ratio and quantitative insulin sensitivity check index for assessing insulin resistance among obese children and adolescents. *Pediatrics*. 2005;115(4):e500-e503. doi:10.1542/peds.2004-1921
65. Krentz AJ. Insulin resistance. *BMJ*. 1996;313(7069):1385-1389. doi:10.1136/bmj.313.7069.1385 Errata em: *BMJ* 1997;314(7074):134
66. Goulart AO, Tock L, Carnier J, Dâmaso A. Etiologia da obesidade. In: Dâmaso A. *Obesidade*. 2ª edição. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2009. p. 3-17.
67. Wilson DA, Derraik JG, Rowe DL, Hofman PL, Cutfield WS. Earlier Menarche Is Associated with Lower Insulin Sensitivity and Increased Adiposity in Young Adult Women. *PLoS One*. 2015;10(6):e0128427. doi:10.1371/journal.pone.0128427

68. Baek TH, Lim NK, Kim MJ, Lee J, Ryu S, Chang Y, et al. Age at menarche and its association with dysglycemia in Korean middle-aged women. *Menopause*. 2015;22(5):542-548. doi:10.1097/GME.0000000000000353
69. Mehran AE, Templeman NM, Brigidi GS, Lim GE, Chu KY, Hu X, et al. Hyperinsulinemia drives diet-induced obesity independently of brain insulin production. *Cell Metab*. 2012;16(6):723-737. doi:10.1016/j.cmet.2012.10.019
70. Alemzadeh R, Kichler J, Calhoun M. Spectrum of metabolic dysfunction in relationship with hyperandrogenemia in obese adolescent girls with polycystic ovary syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2010;162(6):1093-1099. doi:10.1530/EJE-10-0205
71. Assunção SNF, Boa Sorte NCA, Alves CAD, Mendes PSA, Alves CRB, Silva LR. Glucose alteration and insulin resistance in asymptomatic obese children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2018;94(3):268-272. doi:10.1016/j.jpmed.2017.06.008
72. Sociedade Brasileira de Cardiologia. I Diretriz de prevenção da aterosclerose na infância e na adolescência. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85(Suplemento VI):3-36. doi:10.1590/S0066-782X2005002500001
73. Reinehr T, Wolters B, Knop C, Lass N, Holl RW. Strong effect of pubertal status on metabolic health in obese children: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(1):301-308. doi:10.1210/jc.2014-2674
74. Caprio S, Perry R, Kursawe R. Adolescent Obesity and Insulin Resistance: Roles of Ectopic Fat Accumulation and Adipose Inflammation. *Gastroenterology*. 2017;152(7):1638-1646. doi:10.1053/j.gastro.2016.12.051
75. Holst D, Grimaldi PA. New factors in the regulation of adipose differentiation and metabolism. *Curr Opin Lipidol*. 2002;13(3):241-245. doi:10.1097/00041433-200206000-00002
76. Must A, Naumova EN, Phillips SM, Blum M, Dawson-Hughes B, Rand WM. Childhood overweight and maturational timing in the development of adult overweight and fatness: the Newton Girls Study and its follow-up. *Pediatrics*. 2005;116(3):620-627. doi:10.1542/peds.2004-1604
77. Huang RC, de Klerk NH, Smith A, Kendall GE, Landau LI, Mori TA, et al. Lifecourse childhood adiposity trajectories associated with adolescent insulin resistance. *Diabetes Care*. 2011;34(4):1019-1025. doi:10.2337/dc10-1809
78. Balsan GA, Vieira JL, Oliveira AM, Portal VL. Relationship between adiponectin, obesity and insulin resistance. *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2015;61(1):72-80. doi:10.1590/1806-9282.61.01.072

79. Franks PW, Hanson RL, Knowler WC, Sievers ML, Bennett PH, Looker HC. Childhood obesity, other cardiovascular risk factors, and premature death. *N Engl J Med.* 2010;362(6):485-493. doi:10.1056/NEJMoa0904130
80. Kuschnir MC, Bloch KV, Szklo M, Klein CH, Barufaldi LA, Abreu G, et al. ERICA: prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adolescents. *Rev Saude Publica.* 2016;50 Suppl 1(Suppl 1):11s. doi:10.1590/S01518-8787.2016050006701 Errata em: *Rev Saude Publica.* 2016;50:11serr
81. Santos RD, Gagliardi AC, Xavier HT, Magnoni CD, Cassani R, Lottenberg AM, et al. I Diretriz sobre o consumo de gorduras e saúde cardiovascular. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(1 Suppl 3):1-40. doi:10.1590/S0066-782X2013000900001
82. Rocha NP, Milagres LC, Longo GZ, Ribeiro AQ, Novaes JF. Association between dietary pattern and cardiometabolic risk in children and adolescents: a systematic review. *J Pediatr (Rio J).* 2017;93(3):214-222. doi:10.1016/j.jped.2017.01.002
83. Souza A de M, Barufaldi LA, Abreu G de A, Giannini DT, de Oliveira CL, dos Santos MM, et al. ERICA: intake of macro and micronutrients of Brazilian adolescents. *Rev Saude Publica.* 2016;50 Suppl 1(Suppl 1):5s. doi:10.1590/S01518-8787.2016050006698
84. Faludi AA, Izar MCO, Saraiva JFK, Chacra AP, Bianco HT, Afiune NA, et al. Atualização da Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose – 2017. *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(2 Supl 1):1-76. doi:10.5935/abc.20170121 Errata em: *Arq Bras Cardiol.* 2017;109(5):499
85. Mellendick K, Shanahan L, Wideman L, Calkins S, Keane S, Lovelady C. Diets Rich in Fruits and Vegetables Are Associated with Lower Cardiovascular Disease Risk in Adolescents. *Nutrients.* 2018;10(2):136. doi:10.3390/nu10020136
86. Otten JJ, Hellwig JP, Meyers LD, editores. *Dietary reference intakes: The essential guide to nutrient requirements.* Washington D. C.: The National Academies Press; 2006. [citado em 01 nov 2020]. Disponível em: [https://www.nal.usda.gov/sites/default/files/fnic\\_uploads/DRIEssentialGuideNutReq.pdf](https://www.nal.usda.gov/sites/default/files/fnic_uploads/DRIEssentialGuideNutReq.pdf)
87. Toscani MK, Mario FM, Radavelli-Bagatini S, Spritzer PM. Insulin resistance is not strictly associated with energy intake or dietary macronutrient composition in women with polycystic ovary syndrome. *Nutr Res.* 2011;31(2):97-103. doi:10.1016/j.nutres.2011.01.009

88. Sant Ana, Silvia L. Mecanismos bioquímicos envolvidos na digestão, absorção e metabolismo dos ácidos graxos ômega. *Rev Bras Promoc Saude*. 2004;17(4):211-216.
89. Galles DP. Importância dos ácidos graxos ômega-6/ômega-3 na alimentação [Dissertação]. Pirassunga (SP): University of São Paulo; 2015. doi:10.11606/D.74.2015.tde-14052015-095032
90. Forti N, Diament J. Apolipoproteínas B e A-I: fatores de risco cardiovascular? *Rev Assoc Med Bras (1992)*. 2007;53(3):276-282. doi:10.1590/s0104-42302007000300029
91. Tetri LH, Basaranoglu M, Brunt EM, Yerian LM, Neuschwander-Tetri BA. Severe NAFLD with hepatic necroinflammatory changes in mice fed trans fats and a high-fructose corn syrup equivalent. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2008;295(5):G987-G995. doi:10.1152/ajpgi.90272.2008
92. Carvalho LS, dos Santos MM. Dislipidemias e obesidade em adolescentes: uma revisão de literatura. *Rev Eletrônica Acervo Saúde*. 2019;36(e1361)1-7. doi:10.25248/reas.e1361.2019
93. Berenson GS, Frank GC, Hunter SM, Srinivasan SR, Voors AW, Webber LS. Cardiovascular risk factors in children. Should they concern the pediatrician? *Am J Dis Child*. 1982;136(9):855-862. doi:10.1001/archpedi.1982.03970450097024
94. Oliveira JS, Barufaldi LA, Abreu G, Leal VS, Brunken GS, Vasconcelos SM, et al. ERICA: use of screens and consumption of meals and snacks by Brazilian adolescents *Rev Saude Publica*. 2016;50 Suppl 1(Suppl 1):7s. doi:10.1590/S01518-8787.2016050006680 Errata em: *Rev Saude Publica*. 2016;50(0):7serr
95. Brown T, Moore TH, Hooper L, Gao Y, Zayegh A, Ijaz S, et al. Interventions for preventing obesity in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;7(7):CD001871. doi:10.1002/14651858.CD001871.pub4
96. Vieira PC, Aerts DR, Freddo SL, Bittencourt A, Monteiro L. Uso de álcool, tabaco e outras drogas por adolescentes escolares em município do Sul do Brasil. *Cad Saude Publica*. 2008;24(11):2487-2498. doi:10.1590/s0102-311x2008001100004
97. Cristina A, Alves J, Perelman J. Desigualdades socioeconômicas no tabagismo em jovens dos 15 aos 17 anos. *Rev Port Saude Publica*. 2016;34(1):69-76. doi:10.1016/j.rpsp.2015.09.002
98. Barreto SM, Giatti L, Oliveira-Campos M, Andreazzi MA, Malta DC. Experimentação e uso atual de cigarro e outros produtos do tabaco entre escolares nas capitais brasileiras (PeNSE 2012). *Rev Bras Epidemiol*. 2014;17(suppl 1):62-76. doi:10.1590/1809-4503201400050006

99. Urrutia-Pereira M, Oliano VJ, Aranda CS, Mallol J, Solé D. Prevalence and factors associated with smoking among adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2017;93(3):230-237. doi:10.1016/j.jped.2016.07.003
100. Elicker E, Palazzo LDS, Aerts DRGDC, Alves GG, Câmara S. Uso de álcool, tabaco e outras drogas por adolescentes escolares de Porto Velho-RO, Brasil. *Epidemiol Serv Saude*. 2015;24(3):399-410. doi:10.5123/S1679-49742015000300006
101. Figueiredo VC, Szklo AS, Costa LC, Kuschnir MC, da Silva TL, Bloch KV, et al. ERICA: smoking prevalence in Brazilian adolescents. *Rev Saude Publica*. 2016;50 Suppl 1(Suppl 1):12s. doi:10.1590/S01518-8787.2016050006741
102. Jha P, Peto R. Global effects of smoking, of quitting, and of taxing tobacco. *N Engl J Med*. 2014;370(1):60-68. doi:10.1056/NEJMra1308383
103. Ferreira MMDSRDS, Torgal MCLDFPR. Consumo de tabaco e de álcool na adolescência. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2010;18(2):255-261. doi:10.1590/S0104-11692010000200017
104. Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia para Políticas do Álcool e outras Drogas. II Levantamento Nacional de Alcool e Drogas (II LENAD) - Consumo de Álcool no Brasil: Tendências entre 2006/2012. São Paulo (SP): INPAD; 2013 [citado em 01 nov 2020]. Disponível em: [http://inpad.org.br/wp-content/uploads/2013/04/LENAD\\_ALCOOL\\_Resultados-Preliminares.pdf](http://inpad.org.br/wp-content/uploads/2013/04/LENAD_ALCOOL_Resultados-Preliminares.pdf)
105. Coutinho ES, França-Santos D, Magliano E da S, Bloch KV, Barufaldi LA, Cunha C de F, et al. ERICA: patterns of alcohol consumption in Brazilian adolescents. *Rev Saude Publica*. 2016;50 Suppl 1(Suppl 1):8s. doi:10.1590/S01518-8787.2016050006684
106. Burtseva TE, Uvarova TE, Tomsy MI, Odland JØ. The health of populations living in the indigenous minority settlements of northern Yakutia. *Int J Circumpolar Health*. 2014;73:10.3402/ijch.v73.25758. doi:10.3402/ijch.v73.25758
107. Bleil ME, Booth-LaForce C, Benner AD. Race disparities in pubertal timing: Implications for cardiovascular disease risk among African American women. *Popul Res Policy Rev*. 2017;36(5):717-738. doi:10.1007/s11113-017-9441-5
108. Bilén O, Kamal A, Virani SS. Lipoprotein abnormalities in South Asians and its association with cardiovascular disease: Current state and future directions. *World J Cardiol*. 2016;8(3):247-257. doi:10.4330/wjc.v8.i3.247

109. Raygor V, Abbasi F, Lazzeroni LC, Kim S, Ingelsson E, Reaven GM, et al. Impact of race/ethnicity on insulin resistance and hypertriglyceridaemia. *Diab Vasc Dis Res.* 2019;16(2):153-159. doi:10.1177/1479164118813890
110. Consoli ÉA, Kramer C, Leitão C, Pinto L, Bolson P, Boza J, et al. Influência da etnia nos fatores de risco para doenças micro e macrovasculares em pacientes com diabetes melito tipo 2. *Salão de Iniciação Científica - Universidade Federal do Rio Grande do Sul*; 2007 Out 21-26; Porto Alegre, RS.
111. Holder LB, Haque MM, Skinner MK. Machine learning for epigenetics and future medical applications. *Epigenetics.* 2017;12(7):505-514. doi:10.1080/15592294.2017.1329068
112. Dayeh T, Volkov P, Salö S, Hall E, Nilsson E, Olsson AH, et al. Genome-wide DNA methylation analysis of human pancreatic islets from type 2 diabetic and non-diabetic donors identifies candidate genes that influence insulin secretion. *PLoS Genet.* 2014;10(3):e1004160. doi:10.1371/journal.pgen.1004160
113. Obri A, Claret M. The role of epigenetics in hypothalamic energy balance control: implications for obesity. *Cell Stress.* 2019;3(7):208-220. doi:10.15698/cst2019.07.191
114. de Melo Barros D, de Albuquerque Melo M, dos Santos CYB, da Silva Pereira A, de Sousa AF, de Sousa Alves AT, Disruptores Endócrinos e sua influência na saúde humana / Endocrine Disruptors and their influence on human health. *Braz J of Develop.* 2019;5(11):24211-24225. doi:10.34117/bjdv5n11-109
115. Papalou O, Kandaraki EA, Papadakis G, Diamanti-Kandarakis E. Endocrine Disrupting Chemicals: An Occult Mediator of Metabolic Disease. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:112. doi:10.3389/fendo.2019.00112
116. Guimarães JRPDF. Disruptores endócrinos no meio ambiente: um problema de saúde. São Paulo (SP): ACPO, 2005 [citado em 01 nov 2020]. Disponível em: <https://acpo.org.br/arquivos/pagina-biblioteca/agenda-marrom/artigos-dissertacoes-teses-manuais/artigos/2-guimaraes-disruptores-endocrinos.pdf>
117. Tinkov AA, Ajsuvakova OP, Skalnaya MG, Popova EV, Sinitskii AI, Nemereshina ON, et al. Mercury and metabolic syndrome: a review of experimental and clinical observations. *Biometals.* 2015;28(2):231-254. doi:10.1007/s10534-015-9823-2
118. Chang JW, Chen HL, Su HJ, Liao PC, Guo HR, Lee CC. Simultaneous exposure of non-diabetics to high levels of dioxins and mercury increases their risk of insulin resistance. *J Hazard Mater.* 2011;185(2-3):749-755. doi:10.1016/j.jhazmat.2010.09.084

119. Hectors TL, Vanparys C, van der Ven K, Martens GA, Jorens PG, Van Gaal LF, et al. Environmental pollutants and type 2 diabetes: a review of mechanisms that can disrupt beta cell function. *Diabetologia*. 2011;54(6):1273-1290. doi:10.1007/s00125-011-2109-5
120. Carvalho LVB, Hacon SS, Vega CM, Vieira JA, Larentis AL, Mattos RCOC, et al. Oxidative Stress Levels Induced by Mercury Exposure in Amazon Juvenile Populations in Brazil. *Int J Environ Res Public Health*. 2019;16(15):2682. doi:10.3390/ijerph16152682
121. Livadas S, Chrousos GP. Molecular and Environmental Mechanisms Regulating Puberty Initiation: An Integrated Approach. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:828. doi:10.3389/fendo.2019.00828
122. Smail HO. The epigenetics of diabetes, obesity, overweight and cardiovascular disease. *AIMS Genet*. 2019;6(3):36-45. doi:10.3934/genet.2019.3.36



## 6. ARTIGO

### **Insulin resistance and associated factors according to time since menarche in girls from two capitals in the north and south of Brazil**

Ivanice Fernandes Barcellos Gemelli, MD<sup>1,2</sup>; Thais Rasia Silva, PhD<sup>3,4</sup>; Edson dos Santos Farias, PhD<sup>2</sup>; Poli Mara Spritzer, MD, PhD<sup>1,3,4,5</sup>.

<sup>1</sup> Postgraduate Program in Gynecology and Obstetrics Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil

<sup>2</sup> Federal University of Rondônia, Rondônia, Brazil

<sup>3</sup> Postgraduate Program in Endocrinology and Metabolism, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil

<sup>4</sup> Gynecological Endocrinology Unit, Division of Endocrinology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, Brazil

<sup>5</sup> Department of Physiology, Laboratory of Molecular Endocrinology, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil

#### **Funding**

This study was supported by the Brazilian National Institute of Hormones and Women's Health / Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq INCT 465482/2014-7) and Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS/INCT 17/2551-0000519-8).

#### **Corresponding author**

Poli Mara Spritzer, MD, PhD

Division of Endocrinology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350

90035-003

Porto Alegre, Rio Grande do Sul

Brazil

Telephone: +55 51 3359.8027 / Fax: +55 51 3359.8777

E-mail: [spritzer@ufrgs.br](mailto:spritzer@ufrgs.br)

### **Manuscript details**

Word count for abstract: 250

Word count for entire manuscript: 4187

Figures: 1

Tables: 3

Supplementary tables: 2

## 7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

No contexto deste estudo, a análise de associação da RI, através do HOMA-IR e dos níveis de insulina de acordo com o tempo após a menarca e com fatores preditores demográficos, comportamentais, socioeconômicos, étnicos, dieta e estado nutricional tornou possível estabelecer as prevalências e a relação dos desfechos entre duas regiões do Brasil. As análises estenderam-se ainda a mensurar a magnitude das associações de risco para RI, favorecendo futuras ações através de projetos de prevenção e intervenção em saúde pública especialmente direcionados ao grupo populacional em estudo.

Importante considerar que tanto numa capital do Norte, ainda uma região pouco estudada e menos desenvolvida, quanto em outra do Sul com maior desenvolvimento, foi possível identificar que uma proporção não negligenciável das adolescentes de ambas as regiões apresentam um padrão comportamental, de dieta e estado nutricional inadequados, que podem expô-las à maior risco de ocorrência de comorbidades metabólicas, como, dislipidemia, hipertensão e diabete 2.

Existem poucos estudos com meninas adolescentes brasileiras que contemplem a puberdade especificamente através do tempo decorrido após a menarca e fatores associados com a RI. Pesquisas em períodos precoces da vida são uma prioridade no meio científico da atualidade à luz do envelhecimento da população mundial e da maior expectativa de vida evidenciada mundialmente. Assim, estes resultados elencaram pontos importantes para o conhecimento científico.

## **8. PERSPECTIVAS FUTURAS**

São necessários estudos longitudinais que abordem os diferentes períodos decorridos após a menarca, em busca de esclarecer as reflexões do atual estudo quanto ao efeito de causalidade dos fatores elencados sobre a RI e insulinemia e aos diferentes resultados nos extremos do Brasil. O caminho para a compreensão das complexas interações entre ambiente e desequilíbrio energético, determinantes do excesso de peso e RI, sobretudo em Porto Velho, poderia estar relacionado com fatores ambientais e epigenéticos.

Com o intuito de minorar os fatores inadequados relacionados com estilo de vida na população estudada sugere-se a adoção de políticas públicas em ambas as capitais, incluindo práticas saudáveis baseadas na atividade física e equilíbrio da dieta, principalmente com o objetivo de reduzir os riscos metabólicos associados, efetuando a abordagem já nas mais jovens e com menos de 2 anos de ocorrência de menarca.