

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE PORTO ALEGRE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA NUTRIÇÃO
NÍVEL MESTRADO

BIANCA PENTEADO FAVERO

**PARIDADE E SÍNDROME METABÓLICA: UMA METANÁLISE DE ESTUDOS
EPIDEMIOLÓGICOS**

PORTO ALEGRE

2020

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

Favero, Bianca Penteadó

Paridade e síndrome metabólica : uma metanálise de estudos epidemiológicos / Bianca Penteadó Favero. - 2020.

50 p. : il.

Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Programa de Ciências da Nutrição, 2020.

Orientador: Anderson da Silva Garcez.

1. Paridade. 2. Síndrome metabólica. 3. Metanálise. 4. Estudos observacionais como assunto. I. Garcez, Anderson da Silva. II. Título.

BIANCA PENTEADO FAVERO

**PARIDADE E SÍNDROME METABÓLICA: UMA METANÁLISE DE ESTUDOS
EPIDEMIOLÓGICOS**

Dissertação apresentada como requisito parcial para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Nutrição pela Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre – UFCSPA.

Orientador: Prof. Dr. Anderson Garcez

PORTO ALEGRE

2020

Sumário

1. Lista de abreviaturas	5
2. Resumo.....	6
3. Resumo em inglês	7
4. Referencial teórico.....	8
5. Justificativa	19
6. Objetivos	20
7. Referências	21
8. Artigo	26
9. Tabelas e figuras	42
10. Material suplementar	51
11. Considerações finais.....	52

1. Lista de abreviaturas e siglas

DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
HDL	High Density Lipoprotein
IC	Intervalo de confiança
IDF	International Diabetes Federation
IMC	Índice de Massa Corporal
JIS	Joint Interim Statement
MESH TERMS	Medical Subject Heading
MOOSE	The guidelines for reporting Meta-analyses and Systematic Reviews of Observational Studies in Epidemiology
NCEP/ATP III	National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III
NIH	National Institutes of Health
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds Ratio
PRISMA-P	The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
PROSPERO	International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews
SM	Síndrome Metabólica

2. Resumo

Contexto: A síndrome metabólica (SM) consiste num conjunto de alterações metabólicas que vem sendo associada com um maior risco para doenças cardiovasculares. E a experiência gestacional pode tornar a mulher mais suscetível ao seu desenvolvimento. **Objetivos:** Este estudo objetivou realizar uma síntese quantitativa (metanálise) para resumir as evidências de estudos epidemiológicos sobre a associação entre paridade e SM em mulheres. **Métodos:** Uma busca sistemática foi realizada nas bases de dados PubMed e Embase para resgatar os estudos observacionais publicados até 8 de novembro de 2019. Todo o processo de seleção, extração dos dados e avaliação da qualidade dos artigos foram realizadas de forma independente por dois revisores. A qualidade dos estudos foi avaliada pelos critérios do instrumento proposto pelo National Institutes of Health (NIH). O modelo de efeitos aleatórios foi utilizado para relatar a síntese quantitativa de dados combinados e a estatística I ao quadrado foi usada para avaliar a heterogeneidade. Os testes de Egger e Begger foram usados para avaliar o viés de publicação. **Resultados:** Um total de 15 artigos contemplaram aos critérios de inclusão e foram incluídos nesta metanálise. Foi observada uma presença de baixa a moderada heterogeneidade entre os estudos, assim como um baixo risco de viés de publicação também foi verificado. Considerando os valores extremos de paridade (maior paridade *versus* menor paridade), observou-se uma associação positiva e significativa entre paridade e a ocorrência de SM. As mulheres com multiparidade, ou seja, com 3 filhos ou mais, apresentaram uma probabilidade 38% maior de terem SM, quando comparada às mulheres nulíparas ou com menor paridade (OR = 1,38; IC95% 1,18-1,60). Já a paridade como uma variável numérica (*parous*), verificou-se uma associação linear positiva, incluindo um aumento de 10% na probabilidade de ocorrência de SM a cada aumento no número de paridade (OR = 1,10; IC95% 1,05-1,16). Após análise de subgrupos e de sensibilidade, a associação entre paridade e SM se demonstrou robusta nessa metanálise. **Conclusões:** Esta metanálise indicou que uma maior paridade foi significativamente associada com uma maior ocorrência de SM em mulheres. Estes achados sugerem que a experiência gestacional pode tornar a mulher mais suscetível ao desenvolvimento da SM.

Palavras-chave: Paridade; Síndrome metabólica; Metanálise; Estudos observacionais

3. Resumo em inglês

Context: The metabolic syndrome (MS) consists of a set of metabolic disturbers that has been associated with an increased risk for cardiovascular disease. In addition, the gestational experience can make women more susceptible to their development.

Objectives: This study aimed to perform a quantitative synthesis (meta-analysis) to summarize the evidence from epidemiological studies on the association between parity and MS in women. **Methods:** A systematic search was carried out in the PubMed and Embase databases to retrieve the observational studies published until November 8, 2019. The entire selection process, data extraction and quality assessment of the articles were performed independently by two reviewers. The quality of the studies was assessed by the instrument criteria proposed by the National Institutes of Health (NIH).

The random effects model was used to report the quantitative synthesis of combined data and the I squared statistic was used to assess heterogeneity. Egger and Begger's tests were used to assess publication bias. **Results:** A total of 15 articles that met the inclusion criteria were included in this meta-analysis. A low to moderate heterogeneity between the studies was observed, as well as a low risk of publication bias was also observed. Considering the extreme parity values (higher parity versus lower parity), a positive and significant association was observed between parity and the occurrence of MS. Women with multiparity (3 children or more) were 38% more likely to have MS when compared to nulliparous women or those with lower parity (OR = 1.38; 95%CI 1.18-1.60). Parity as a numerical variable (parous), there was a positive linear association, including a 10% increase in the probability of occurrence of MS with each increase in the parity number (OR = 1.10; 95%CI 1.05-1.16). After subgroup and sensitivity analysis, the association between parity and MS proved to be robust in this meta-analysis. **Conclusions:** This meta-analysis indicated that higher parity was significantly associated with a higher occurrence of MS in women. These findings suggest that the gestational experience can make women more susceptible to the development of MS.

Keywords: Parity; Metabolic syndrome; Meta-analysis; Observational studies.

4. Referencial teórico

4.1. Síndrome Metabólica

A Síndrome Metabólica (SM), também conhecida como Síndrome X ou Síndrome de Resistência à Insulina, consiste na presença simultânea, em uma mesma pessoa, de um grupo de fatores de risco cardiometabólicos incluindo: obesidade abdominal, hipertensão arterial, hiperglicemia em jejum, elevação dos níveis de triglicérides, além da redução dos níveis de colesterol HDL.^{1,2} Embora a SM seja um assunto da atualidade, as primeiras observações a seu respeito ocorreram na década de 1920. Mas, a partir da década de 1980, estudos sobre a temática ganharam uma maior evidência na literatura científica.³

O diagnóstico da SM tem se tornando importante, considerando que esta condição clínica vem sendo associada com um aumento da mortalidade geral e com a mortalidade por doenças cardiovasculares.^{4,5} Além disso, a predisposição genética, a alimentação inadequada e a inatividade física estão entre os principais fatores de risco para o desenvolvimento da SM, tornando estes os principais aspectos relacionados a sua prevenção e diminuição do impacto desta condição clínica na saúde dos indivíduos.²

4.2. Definição da Síndrome Metabólica

A definição de SM ainda é amplamente debatida pelas sociedades científicas, devido a existência de diferentes critérios para o seu diagnóstico.² As três principais e mais utilizadas definições para SM são: a proposta da Organização Mundial de Saúde (OMS), criada em 1998, a do *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP/ATPIII) de 2001, e os critérios do *International Diabetes Federation* (IDF) publicado em 2005. Apesar de semelhanças entre estes critérios, estas apresentam diferenças importantes, como a da OMS que apresenta como obrigatória a resistência à insulina, enquanto esse item pode estar ausente na definição proposta pelo NCEP/ATPIII. Já a definição de SM da IDF possui como principal característica considerar a presença de obesidade abdominal como o mais importante marcador para a sua presença, considerando este um componente

obrigatório para a sua definição. A obesidade abdominal nesta definição é determinada pela medida da circunferência da cintura, considerando pontos de corte específicos por etnia.^{6,7,8}

Em 2010, um grupo de pesquisadores e de associações, procuraram apresentar e estabelecer um novo critério para o diagnóstico de SM. Este foi denominado de *Joint Interim Statement (JIS)*, incluindo componentes avaliados nos demais critérios, mas sem definir a obrigatoriedade de qualquer um dos seus componentes, mas sim, considerando a presença de alteração de pelo menos três, do total dos cinco componentes avaliados, além de considerar os pontos de corte para a medida da circunferência da cintura, de acordo com as diferentes etnias, conforme proposto pelo critério do IDF.⁹ Apesar das diferenças que existem entre os critérios para o diagnóstico de SM, estudos mostram prevalências semelhantes quando comparado as diferentes classificações.^{10,11}

4.3. Prevalência da Síndrome Metabólica

Quanto a prevalência de SM, não se tem estimativas considerando dados globais, mas estima-se que a sua ocorrência seja em torno de três vezes maior do que o diabetes, por exemplo, representando uma ocorrência em cerca de um quarto da população mundial, ou seja, mais de um bilhão de pessoas no mundo.² As dificuldades e diferenças nos dados sobre a prevalência de SM decorrem principalmente por esta ser uma condição silenciosa e pelo uso de diferentes critérios para a realização do seu diagnóstico.¹ Neste sentido, por exemplo, uma pesquisa nacional, realizada no Irã em 2007, com 3024 participantes, verificou uma prevalência de SM de 34,7% com base nos critérios do NCEP-ATP III, 37,4% utilizando os critérios do IDF, e 41,6% com base nos critérios do JIS.⁵

Os estudos têm demonstrado uma maior prevalência de SM em mulheres do que homens. Quando se estima uma prevalência de SM considerando sexo, verifica-se que esta condição está presente em entre 12,4% a 28,5% nos homens e entre 10,7% a 40,5% nas mulheres, variando conforme os critérios utilizados para diagnóstico e população estudada.^{11,12}

No Brasil, uma revisão incluindo 10 estudos sobre a prevalência de SM na população adulta, verificou uma prevalência geral de 29,6%, sendo que 5 estudos

relataram uma maior prevalência em mulheres do que em homens, com diferença entre os sexos de 0,2% a 44,7%.¹² Ademais, existem outros estudos que fazem estimativas para a prevalência de SM em contextos mundiais.

Na América Latina, por exemplo, um estudo de revisão com 11 artigos e considerando uma amostra de 13.808 participantes verificou uma prevalência de 24,9% para SM. E destes, a maior prevalência foi em mulheres (25,3%) do que em homens (23,2%), apesar desta diferença não ter sido significativa.¹³ Já uma revisão realizada com 18 estudos de países da região Ásia-Pacífico, com amostras variando de 363 a 47.325 participantes, encontrou uma prevalência de SM de 11,9 a 37,1%. Além disso, a maioria dos países estudados neste estudo de revisão apresentaram um aumento secular nos índices de SM, atingindo 1/5 da população. O presente estudo também comparou esse resultado com os de outras regiões do mundo, como os dados da África (12,5 - 62,5%), América Central (23 - 35,1%), Europa (11,6 - 26,3%), Oriente Médio (13,6 - 36,3%), América do Sul (18,8 - 43,3%) e Sul da Ásia (26,1%).¹⁴

4.4. Paridade

A paridade é definida como o número de filhos nascidos vivos ou como número de partos após 20 semanas de gestação. Já o termo gestação refere-se ao número de gestações confirmadas.¹⁵ Estudos têm apresentado uma associação significativa entre características específicas das mulheres com o desenvolvimento da SM, incluindo principalmente aspectos reprodutivos como: aleitamento materno, uso de contraceptivos hormonais, síndrome de ovários policísticos, menopausa e paridade.^{16,17} Durante a gravidez, as mulheres sofrem alterações fisiológicas típicas deste período, e algumas podem estar associadas a um maior risco de complicações cardiovasculares. Além disso, estas adaptações fisiológicas e complicações, quando em gestações sucessivas, podem estar associadas ao aumento do risco de doenças cardiovasculares na vida futura.¹⁸

4.5. Paridade e Síndrome Metabólica

Para elucidar e exemplificar a possível associação entre paridade e SM, procurou-se realizar uma busca sistematizada com o objetivo de resgatar os principais estudos que exploraram a presente temática, e assim, resumir os seus resultados. Para isso uma estratégia de busca foi aplicada nas bases PubMed e Embase, utilizando-se de termos apropriados e obtidos por meio do Medical Subject Heading (MeSH Terms) e pelos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS).

A estratégia de busca utilizada contemplou o uso dos seguintes termos de busca: (*parity OR multiparity OR nulliparity OR pregnancy OR pregnancies OR parturition OR parturitions OR delivery OR deliveries OR livebirth OR 'live birth' OR 'live births' OR reproductive OR reproduction OR reproductivity OR fertility OR gravidity OR gestation OR gestations*) AND (*'metabolic syndrome' OR 'metabolic syndrome X' OR 'syndrome X' OR 'insulin resistance syndrome' OR MetS*). A presente busca resgatou um total de 6.438 estudos, que após exclusão de títulos duplicados, 6051 estudos foram selecionados para a leitura de títulos e resumos. Destes, 47 artigos foram considerados elegíveis para a leitura do texto completo, e, por fim, 15 artigos foram considerados os mais relevantes para serem explorados.

As principais características dos estudos selecionados estão descritas e apresentadas no Quadro 1, a seguir. Os artigos selecionados foram publicados entre os anos de 2006 e 2018, sendo nove deles publicados nos últimos dez anos. Em relação a localização, dez estudos foram realizados no continente da Ásia/Oceania. A maioria dos estudos contemplaram o delineamento do tipo transversal (n=13), enquanto estudos eram de coorte prospectiva. O tamanho amostral dos estudos variou entre 392 e 13.358 mulheres participantes. A menor e a maior média de idade das participantes foi de 24,4 e 70,39 anos, respectivamente. Treze artigos foram realizados com amostras da população em geral e dois com populações específicas. Em relação aos critérios de diagnóstico da SM, a maioria dos estudos utilizou o NCEP-ATP III (n=9).

Quadro 1. Características dos estudos avaliando paridade e síndrome metabólica. (n = 15)

Autor, Ano	País Nome do Estudo	Desenho do Estudo Período do Estudo	Base Populacional	Tamanho Amostral	Idade, anos (faixa/média±SD)	Definição de SM (Critérios diagnóstico de SM)	N. Casos/Controle (% casos SM)	Categorias de Paridade (Avaliação exposição)
Akter et al., 2013	Bangladesh	Transversal (2009-2010)	Comunidade Mulheres na pré e pós-menopausa da área rural do Bangladesh	1219	15-75 anos 37.73 ± 10.86	NCEP-ATP III	273/946 (22.4)	0-1 vs 2 vs 3 vs ≥4
Albarwani et al., 2008	Omã Estudo de Coorte de famílias de Omã	Transversal	Comunidade População homogênea de mulheres árabes casadas	392	40.25 ± 14.3	NCEP-ATP III	148/244 (36.5)	0 vs 1-3 vs 4-6 vs >6
Cho et al., 2009	Coréia Saúde Nacional Coreana e Pesquisa sobre Exame Nutricional	Transversal (2005)	Comunidade Mulheres pós-menopáusicas não institucionalizadas	892	63.83 ± 8.94	NCEP-ATP III	278/614 (31.2)	Paridade
Cohen et al., 2006	Estados Unidos Terceira Pesquisa Nacional sobre Exames de Saúde e Nutrição (NHANES III)	Transversal (1988-1994)	Comunidade População civil não institucionalizada dos Estados Unidos	4699	≥20 anos 49 ± 16.2	NCEP-ATP III	1310/3389 (27.9)	Parous
Gunderson et al., 2009	Estados Unidos Estudo CARDIA	Coorte- 20 anos (1985-1986 / 2005-2006)	Comunidade População multicêntrica de mulheres em idade reprodutiva	1451	18-30 anos 24.4 ± 3.7	NCEP-ATP III	259/1192 (17.8)	0 vs 1 sem-DMG vs 2+ sem-DMG
Gustafsson; Hammartström, 2012	Suécia Coorte do Norte da Suécia	Coorte- 27 anos (1981 / 1983 / 1986 / 1995 / 2008)	Comunidade Todos os que abandonaram a escola em 1981 no município de Luleå, Suécia	399	43 anos	IDF	79/320 (19.8)	Paridade
Kim et al., 2011	Coréia	Transversal (2007-2009)	Clínica Mulheres na pós-menopausa que visitaram o Hospital da Universidade Nacional de Seul	2005	45-80 anos 58.2 ± 6.2	NCEP-ATP III	421/1584 (22.1)	Paridade
Lao et al., 2006	China Estudo de coorte de Guangzhou Biobank (primeira fase)	Transversal (2003-2004)	Comunidade População idosa do sul da China da cidade de Guangzhou	7352	50-93 anos 63.97 ± 6.4	IDF	2308/5044 (31.6)	0 vs 1 vs 2 vs 3 vs 4 vs ≥ 5
Lee et al., 2018	Coréia Saúde Nacional da Coréia e Pesquisa sobre Exame Nutricional 2010-2012	Transversal (2010-2012)	Comunidade Amostra nacionalmente representativa de mulheres na pós-menopausa	4098	>45 anos 61.37 ± 10.38	JIS	2054/2054 (50)	0 vs 1 vs 2 vs 3 vs ≥4
Liu et al., 2016	China	Transversal (2009-2010)	Comunidade Mulheres idosas do distrito urbano de Pequim	1251	60-93 anos 70.39 ± 6.21	JIS	815/436 (65.1)	≤1 vs 2 vs ≥3
Moradi et al., 2016	Irã	Transversal (2008-2011)	Comunidade População rural e urbana de mulheres da cidade de Amol	978	40-70 anos 53.24 ± 7.8	NCEP-ATP III	640/338 (65.4)	Paridade
Mousavi et al., 2009	Irã Programa do Coração Saudável de Isfahan (IHHP)	Transversal (2001-2005)	Comunidade Mulheres adultas de três cidades no Irã	6326	>20 anos 40.75 ± 8.55	NCEP-ATP III	2163/4163 (34.2)	Paridade
Rodrigues et al., 2013	Brasil	Transversal (2010-2011)	Clínica	527	40-65 anos 51 ± 6.5	NCEP-ATP III	289/238 (54.8)	0-1 vs 2 vs ≥3

			Mulheres climatéricas de uma clínica no sul do Brasil					
Vladutiu et al., 2016	Estados Unidos Estudo de Saúde Comunitária Hispânica / Estudo de Latinos (HCHS / SOL)	Transversal (2008-2011)	Comunidade Mulheres hispânicas / latinas de diversas origens de um estudo de coorte	7467	18-74 anos 41.65 ± 20.69	JIS	Sem informação	0 vs 1 vs 2 vs 3 vs 4 vs ≥5
Wu et al., 2015	China Dongfeng- Estudo de Coorte Tongji (DFTJ)	Transversal (2008-2010)	Comunidade Mulheres aposentadas com pelo menos um nascimento	13358	61.50 ± 5.75	IDF	5156/8202 (38.6)	1 vs 2 vs 3 vs ≥4

SM, Síndrome Metabólica; NCEP-ATP III, Painel de Tratamento III para Adultos do Programa Nacional de Educação em Colesterol; IDF, Federação Internacional de Diabetes; JIS, Declaração Interina Conjunta (definição de harmonização) AHA / NHLBI, American Heart Association / National Heart, Lung, Blood Institute; GDM, diabetes mellitus gestacional.

Já os principais resultados verificados sobre a associação entre paridade e SM pelos estudos estão apresentados no Quadro 2, a seguir. Nesta constam as categorias de paridade utilizadas pelos estudos, os valores das medidas de risco da associação (razões de chances) e os seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%), assim como os fatores de ajuste utilizados pelos estudos na análise multivariável. Em relação a associação entre paridade e SM, 4 dos 15 estudos selecionados verificaram uma associação positiva e estatisticamente significativa entre paridade e SM.^{18,19,20,21} Enquanto os demais estudos não verificaram uma associação significativa nesta associação.^{16,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31} Os principais fatores de confusão utilizados nos estudos contemplaram aspectos sociodemográficos e comportamentais como idade, escolaridade, e atividade física, por exemplo, e poucos estudos ajustaram a associação para estado nutricional (IMC).

Estudo realizado por Mousavi et al, em 2009, avaliou a prevalência de SM e paridade em 6331 mulheres iranianas, encontrando na amostra 34,2% de diagnóstico de SM, sendo que o número de filhos em mulheres com SM foi significativamente maior ($5,2 \pm 3,1$ vs. $3,5 \pm 2,6$; $p < 0,0001$).³⁰ Já em um estudo realizado com 13.358 mulheres chinesas em 2015, observou-se resultados semelhantes, onde 38,6% apresentaram diagnóstico de SM, e, após o ajuste para fatores demográficos, de estilo de vida e relacionados à vida reprodutiva, mulheres com dois, três ou quatro ou mais nascidos vivos apresentaram, respectivamente, 1,18, 1,44 e 1,52 vezes mais chances de ter SM em comparação com aquelas com um nascimento de filho vivo.¹⁸ Também no continente Asiático, um estudo realizado no Irã, avaliou 978 mulheres com média de idade de $53,24 \pm 7,85$ anos e número médio de gestações de $4,71 \pm 2,26$. Na amostra, 640 mulheres cumpriam os critérios para diagnóstico de SM (65,4%), e observou-se uma relação estatisticamente significativa entre maior paridade e SM (Odds ratio de 1,14 [IC95% 1,02–1,28]).²⁰

Já em um estudo realizado nos Estados Unidos, com amostra de 4.699 mulheres, foi verificado uma prevalência de 38,6% de SM e a paridade foi de em média 2,1 nascidos vivos. Na análise, após ajuste para diferentes potenciais fatores de confusão, o risco de desenvolvimento de SM aumentou em 14% para cada criança (paridade). Este estudo também realizou uma análise com amostra de mulheres com mais de 50 anos, que apresentaram um aumento de 11% (IC95% 4% - 18%) na chance de desenvolvimento de SM conforme o aumento da paridade.²⁴

Quadro 2. Resultados de todos os estudos que relatam associações entre paridade e síndrome metabólica. (n=15)

Autor, Ano	Categorias de paridade (avaliação da exposição)	Estimativas de efeitos OR (95% IC)	Fatores ajustados
Akter et al., 2013	Nulíparas-1 2 3 ≥4 Parous	Mulheres pré-menopausa (a) 1.00 (Ref.) 1.15 (0.65 - 2.05) 1.33 (0.69 - 2.60) 2.62 (1.33 - 5.15) 1.33 (0.79 - 1.87)	Idade, educação, estado civil, usuários de tabaco, uso de contraceptivos, idade na primeira gravidez e IMC
	Nulíparas-1 2 3 ≥4 Parous	Mulheres pós-menopausa (b) 1.00 (Ref.) 0.83 (0.33 - 2.11) 0.77 (0.32 - 1.87) 0.68 (0.30 - 1.57) 0.74 (0.31 - 1.17)	
Albarwani et al., 2008	Nulíparas 1-3 4-6 >6 Parous	1.00 (Ref.) 1.40 (0.60 - 3.50) 2.30 (0.80 - 6.60) 1.90 (0.80 - 4.60) 1.68 (0.61 - 2.75)	Idade
Cho et al., 2009	Nulíparas Parous	1.00 (Ref.) 1.04 (0.92 - 1.17)	Idade, estado civil, escolaridade, renda familiar, tabagismo, ingestão de álcool e exercício
Cohen et al., 2006	Nulíparas Parous	1.00 (Ref.) 1.05 (0.98 - 1.12)	Idade, raça/etnia, educação, renda, a interação entre raça negra não-hispânica/etnia e paridade, uso atual de terapia hormonal e pílulas contraceptivas orais, emprego, inatividade física, tabagismo, uso de álcool e IMC
Gunderson et al., 2009	Nulíparas 1 não-DMG nascimentos 2+ não-DMG nascimentos Parous	1.00 (Ref.) 1.09 (0.76 - 1.58) 1.35 (0.95 - 1.90) 1.20 (0.89 - 1.51)	Raça, idade inicial, educação inicial, tabagismo inicial, IMC inicial, perímetro abdominal inicial, todos os outros componentes iniciais da SM, atividade física inicial, atividade física dependente do tempo (mediador) e ganho de peso dependente do tempo (mediador)
Gustafsson; Hammarström, 2012	Nulíparas Parous	1.00 (Ref.) 0.88 (0.71 - 1.10)	Desvantagem socioeconômica aos 16 anos
Kim et al., 2011	Nulíparas Parous	1.00 (Ref.) 1.11 (0.99 - 1.25)	Idade, idade da menarca, anos desde a menopausa e tratamento hormonal
Lao et al., 2006	Nulíparas Parous	1.00 (Ref.) 1.10 (1.03 - 1.18)	Idade, escolaridade, ocupação, renda familiar e estado civil, tabagismo, consumo de bebida alcoólica, atividade física, idade da menarca, idade da menopausa, idade da primeira gravidez, uso de pílulas anticoncepcionais e IMC
Lee et al., 2018	Nulíparas 1 2 3 ≥4 Parous	1.00 (Ref.) 0.95 (0.61 - 1.44) 0.85 (0.30 - 1.88) 1.25 (0.96 - 1.63) 1.23 (0.92 - 1.62) 1.15 (0.94 - 1.35)	Idade, tabagismo, consumo de bebida alcoólica, Atividade física, educação, contraceptivo oral, aleitamento materno e idade da menarca
Liu et al., 2016	≤1 2 ≥3 Parous	1.00 (Ref.) 1.36 (0.95 - 1.96) 1.75 (1.19 - 2.57) 1.15 (1.02 - 1.29)	Idade, escolaridade, estado civil, tabagismo, atividade física >0,5h/dia, histórico familiar de DCV e IMC
Moradi et al., 2016	Nulíparas Parous	1.00 (Ref.) 1.14 (1.02 - 1.28)	Idade, idade da primeira gravidez, histórico de diabetes mellitus, hipertensão e duração da lactação
Mousavi et al., 2009	Nulíparas Parous	1.00 (Ref.) 1.02 (0.98 - 1.05)	Idade, educação, residência, renda familiar, atualmente empregado, tabagismo, atividade física, idade do primeiro nascimento, uso de contraceptivos orais, aborto, terapia hormonal e IMC
Rodrigues et al., 2013	Nulíparas-1 2 ≥3 Parous	1.00 (Ref.) 0.97 (0.67 - 1.41) 1.13 (0.80 - 1.59) 1.05 (0.78 - 1.32)	Idade, estado civil, escolaridade, renda familiar, tabagismo, menarca, idade do primeiro parto e menopausa
Vladutiu et al., 2016	Nulíparas 1 2 3 4 ≥5 Parous	1.00 (0.70 - 1.40) 1.00 (Ref.) 1.10 (0.90 - 1.40) 1.10 (0.80 - 1.50) 1.20 (0.80 - 1.70) 1.20 (0.90 - 1.70) 1.11 (0.96 - 1.26)	Idade, origem hispânica/latina, educação, estado civil, renda, natividade, tabagismo, atividade física, estado da menopausa, uso de contraceptivos orais, terapia hormonal, centro de campo e porcentagem de gordura corporal

Wu et al., 2015	1	1.00 (Ref.)	Idade, educação, estado civil, tabagismo passivo, tabagismo, consumo de álcool, atividade física, menopausa, uso de contraceptivos, uso de terapia de reposição hormonal, aborto e IMC
	2	1.18 (1.05 - 1.32)	
	3	1.44 (1.24 - 1.67)	
	≥4	1.52 (1.26 - 1.83)	
	Parous	1.29 (1.18 - 1.40)	

OR, *Odds Ratio*; 95% IC, 95% Intervalo de Confiança; DMG, Diabetes Mellitus Gestacional; IMC, Índice de Massa Corporal; SM, Síndrome Metabólica; DCV, Doenças Cardiovasculares

Entretanto, alguns autores encontraram uma associação negativa entre paridade e SM. Como *Lee et al*, em estudo publicado em 2018 e realizado na Coreia com 4098 mulheres em período pós-menopausa. Desta amostra, 2054 mulheres apresentaram SM (50%), e, após ajuste de fatores de confusão como idade, fumo, consumo de bebida alcoólica, exercício físico, renda, educação, amamentação, idade da menarca e uso de contraceptivos orais, foram encontrados resultados significativos, mas não como um padrão dependente de dose. Apenas após análise com ajuste para circunferência da cintura verificou-se uma relação significativa entre maior paridade com o aumento do risco para SM (paridade 3: OR 1,56 [IC 95% 1,23-1,98] e ≥4: OR 1,66 [IC95% 1,28-2,14]).²⁹

No Brasil, um estudo realizado no Sul com 527 mulheres e com média de idade de 51 ± 6,5 anos, encontrou na amostra 54,8% de SM. Desta amostra, 35,6% estavam no período pós-menopausa e 46,8% em perimenopausa. Os dados de paridade encontrados foram de 63,8% com 3 filhos ou mais, e após análise ajustada, não se verificou uma relação significativa entre maior paridade e SM (p-valor = 0.14).³¹

O estado menopausal parece interferir na associação de paridade e SM, como mostram alguns estudos. Neste sentido, um estudo realizado em Bangladesh, com mulheres moradoras da zona rural, o autor procurou estratificar a amostra em 2 grupos: mulheres na pré-menopausa e pós-menopausa. Após ajuste para potenciais fatores de confusão, somente o primeiro grupo apresentou uma associação significativa entre maior paridade e presença de SM. Uma possível explicação, salientada pelos autores, é de que a presença de alterações fisiológicas em mulheres na pós-menopausa, como insuficiência ovariana natural associada à deficiência de estrogênio, podem atenuar a associação entre paridade e SM.²¹

Ademais, outro fator que parece interferir nesta associação é o IMC, pois alguns estudos realizados sobre a relação entre paridade e o risco para desenvolvimento de SM, após análise ajustada para IMC, está relação foi anulada ou atenuada.^{23,24,30} Em

um estudo realizado na Coréia com 892 mulheres no período pós-menopausa, os resultados demonstraram um maior risco de SM conforme a paridade (OR não ajustado, 1,12; IC95%, 1,02-1,22). Contudo, esta associação perdeu sua significância após ajustes para fatores demográficos, socioeconômicos e de estilo de vida e IMC (OR ajustado, 1,04; IC95%, 0,92-1,17).²³ Já em um estudo realizado no Irã com 6331 mulheres, 34,2% preenchiam os critérios para diagnóstico de SM. Nas análises de regressão logística, as chances de síndrome metabólica aumentaram em 24% (IC95%: 22–26%) a cada aumento no número da paridade, contudo, após o ajuste desta associação para características sociodemográficas, reprodutivas e comportamentais, as chances de SM foram atenuadas (OR, 1,03; IC95%, 1,00-1,06), e ao se incluir o IMC no modelo de ajuste esta perdeu sua significância estatística (OR, 1,02; IC95%, 0,98-1,05). Dessa forma, os autores sugerem que o estado nutricional (IMC) pode apresentar um importante papel mediador na relação entre paridade e a ocorrência e desenvolvimento da SM.³⁰

4.6. Aspectos fisiológicos e endócrinos entre paridade e Síndrome Metabólica

Alguns estudos demonstraram que a associação entre paridade e SM pode ser devido às alterações fisiológicas como resistência à insulina, dislipidemia, acúmulo de gordura, inflamação e ganho de peso.^{16,18} Essas alterações podem ser normalizadas após o nascimento do bebê, mas algumas alterações podem persistir e até acumular com gestações sucessivas. Além disso, mudanças no estilo de vida, como os fatores de atividade física e estresse, e a carga cumulativa dos cuidados de uma família maior também pode afetar a prevalência da SM ou de seus componentes.¹⁶

Os mecanismos envolvendo a associação entre paridade e SM ainda não estão claramente definidos. Em artigo publicado por *Wu et al*, é destacado uma discussão sobre os principais mecanismos envolvendo essa associação, incluindo aspectos biológicos e fatores de risco do estilo de vida. Como aspectos metabólicos, com gestações sucessivas, a longo prazo, as mulheres podem vir sofrer mudanças na distribuição da gordura corporal, desencadeando possíveis efeitos deletérios provocados pela obesidade central. A obesidade central é considerada um fator de risco importante para o desenvolvimento de resistência à insulina, além das alterações fisiológicas que ocorrem durante a gestação, ao qual também podem causar

resistência à insulina. Portanto, uma maior paridade pode afetar a saúde a longo prazo, principalmente pelo aumento da obesidade e suas condições associadas. ^{18,32}

Outro potencial fator de risco para a relação entre paridade e SM pode decorrer de uma possível redução do hormônio estrogênio. Esta alteração geralmente ocorre a cada gestação, com a conseqüente redefinição da função ovariana. Este aspecto torna-se plausível, pois a alteração nos níveis de estrogênio tem sido associada com o desenvolvimento de alguns componentes da SM, incluindo hipertensão, hiperglicemia e alterações no perfil lipídico, por exemplo. ^{18,33,34}

Além dos fatores fisiológicos/metabólicos, uma maior paridade também pode estar relacionada à fatores que são difíceis de serem mensurados, como a presença de estresse crônico, assim como o nível de trabalho no cuidado e educação de um maior número de crianças. O estresse crônico tem sido apontado como um potencial fator de risco para o desenvolvimento da SM. ^{18,35}

5. Justificativa

A principal justificativa para realização deste estudo decorre do fato dos estudos disponíveis na literatura científica não apresentam um consenso nos seus resultados sobre a associação entre paridade e SM, conforme demonstrando na revisão de literatura apresentada anteriormente. Além disso, até o presente momento, não se identificou um estudo de revisão sistemática com metanálise que demonstrasse, de forma sumarizada, os principais achados disponíveis para a associação entre paridade e SM.

6. Objetivos

Realizar uma análise quantitativa (metanálise) para resumir as evidências de estudos epidemiológicos sobre a associação entre paridade e SM em mulheres adultas.

7. Referências

1. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome [Internet]. Vol. 20, Current Hypertension Reports. 2018. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z>
2. de Diabetes SB. DIRETRIZES DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES. 352 p.
3. Revista da Sociedade de Cardiologia do Estado de São Paulo [Internet]. Available from: <http://dx.doi.org/10.29381/0103-8559>
4. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica [Internet]. Vol. 84, Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2005. p. 3–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/s0066-782x2005000700001>
5. Lakka H-M, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. JAMA. 2002 Dec 4;288(21):2709–16.
6. Alberti KGMM, K G M, Zimmet PZ, Consultation WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation [Internet]. Vol. 15, Diabetic Medicine. 1998. p. 539–53. Available from: [http://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9136\(199807\)15:7<539::aid-dia668>3.0.co;2-s](http://dx.doi.org/10.1002/(sici)1096-9136(199807)15:7<539::aid-dia668>3.0.co;2-s)
7. Adults EP on DEAT of HBC in, Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) [Internet]. Vol. 285, JAMA: The Journal of the American Medical Association. 2001. p. 2486–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.285.19.2486>

8. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059–62.
9. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity [Internet]. Vol. 7, *Obesity and metabolism*. 2010. p. 63–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.14341/2071-8713-5281>
10. Saad MAN, Cardoso GP, Martins W de A, Velarde LGC, Cruz Filho RA da. Prevalence of metabolic syndrome in elderly and agreement among four diagnostic criteria. *Arq Bras Cardiol*. 2014 Mar;102(3):263–9.
11. Nakazone MA, Pinheiro A, Maria Christiane Valéria, de Souza Pinhel MA, de Sousa GF, Júnior SP, et al. Prevalência de síndrome metabólica em indivíduos brasileiros pelos critérios de NCEP-ATPIII e IDF [Internet]. Vol. 53, *Revista da Associação Médica Brasileira*. 2007. p. 407–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-42302007000500016>
12. de Carvalho Vidigal F, Bressan J, Babio N, Salas-Salvadó J. Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults: a systematic review. *BMC Public Health*. 2013 Dec 18;13:1198.
13. Márquez-Sandoval F, Macedo-Ojeda G, Viramontes-Hörner D, Fernández Ballart JD, Salas Salvadó J, Vizmanos B. The prevalence of metabolic syndrome in Latin America: a systematic review. *Public Health Nutr*. 2011 Oct;14(10):1702–13.
14. Ranasinghe P, Mathangasinghe Y, Jayawardena R, Hills AP, Misra A. Prevalence and trends of metabolic syndrome among adults in the asia-pacific region: a systematic review. *BMC Public Health*. 2017 Jan 21;17(1):101.

15. Decherney AH, Nathan L, Laufer N, Roman AS. CURRENT: Ginecologia e Obstetrícia (Lange) - 11ed: Diagnóstico e Tratamento. McGraw Hill Brasil; 2016. 1040 p.
16. Vladutiu CJ, Siega-Riz AM, Sotres-Alvarez D, Stuebe AM, Ni A, Tabb KM, et al. Parity and Components of the Metabolic Syndrome Among US Hispanic/Latina Women: Results From the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2016 Feb;9(2 Suppl 1):S62–9.
17. Bentley-Lewis R, Koruda K, Seely EW. The metabolic syndrome in women [Internet]. Vol. 3, *Nature Clinical Practice Endocrinology & Metabolism*. 2007. p. 696–704. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ncpendmet0616>
18. Wu J, Xu G, Shen L, Zhang Y, Song L, Yang S, et al. Parity and risk of metabolic syndrome among Chinese women. *J Womens Health* . 2015 Jul;24(7):602–7.
19. Liu M, He Y, Jiang B, Wu L, Wang J, Yang S, et al. Association between reproductive variables and metabolic syndrome in chinese community elderly women. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016 Mar;63:78–84.
20. Moradi S, Zamani F, Pishgar F, Ordoorkhani S, Nateghi N, Salehi F. Parity, duration of lactation and prevalence of maternal metabolic syndrome: a cross-sectional study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Jun;201:70–4.
21. Akter S, Jesmin S, Rahman MM, Islam MM, Khatun MT, Yamaguchi N, et al. Higher gravidity and parity are associated with increased prevalence of metabolic syndrome among rural Bangladeshi women. *PLoS One*. 2013 Aug 2;8(8):e68319.
22. Al-barwani SA, Bayoumi RA, Jaju D, Al-Yahyaee SAS, Al-Hadabi S, Lopez-Alvarenga JC, et al. Differing definition-based prevalence of metabolic syndrome in the women of Oman family study: a function of multiparity. *Metab Syndr Relat Disord*. 2008 Sep;6(3):197–202.

23. Cho GJ, Park HT, Shin JH, Kim T, Hur JY, Kim YT, et al. The relationship between reproductive factors and metabolic syndrome in Korean postmenopausal women: Korea National Health and Nutrition Survey 2005. *Menopause*. 2009 Sep;16(5):998–1003.
24. Cohen A, Pieper CF, Brown AJ, Bastian LA. Number of Children and Risk of Metabolic Syndrome in Women [Internet]. Vol. 15, *Journal of Women's Health*. 2006. p. 763–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1089/jwh.2006.15.763>
25. Gunderson EP, Jacobs DR Jr, Chiang V, Lewis CE, Tsai A, Quesenberry CP Jr, et al. Childbearing is associated with higher incidence of the metabolic syndrome among women of reproductive age controlling for measurements before pregnancy: the CARDIA study. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Aug;201(2):177.e1–9.
26. Gustafsson PE, Hammarström A. Socioeconomic disadvantage in adolescent women and metabolic syndrome in mid-adulthood: an examination of pathways of embodiment in the Northern Swedish Cohort. *Soc Sci Med*. 2012 May;74(10):1630–8.
27. Kim SM, Kim SH, Lee JR, Jee BC, Ku S-Y, Suh CS, et al. The effects of hormone therapy on metabolic risk factors in postmenopausal Korean women [Internet]. Vol. 14, *Climacteric*. 2011. p. 66–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/13697137.2010.498593>
28. Lao XQ, Thomas GN, Jiang CQ, Zhang WS, Yin P, Schooling M, et al. Parity and the metabolic syndrome in older Chinese women: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Clin Endocrinol* . 2006 Oct;65(4):460–9.
29. Lee Y, Lee HN, Kim SJ, Koo J, Lee KE, Shin JE. Higher parity and risk of metabolic syndrome in Korean postmenopausal women: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010-2012. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018 Nov;44(11):2045–52.

30. Mousavi E, Gharipour M, Tavassoli A, Sadri GH, Sarrafzadegan N. Multiparity and risk of metabolic syndrome: Isfahan Healthy Heart Program. *Metab Syndr Relat Disord*. 2009 Dec;7(6):519–24.
31. Rodrigues AD, Theodoro H, Mendes KG, Paniz VM, de Lorenzi D, Anselmo Olinto MT. Factors associated with metabolic syndrome in climacteric women of southern Brazil. *Climacteric*. 2013 Feb;16(1):96–103.
32. Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV, Freund J, Chisholm DJ. Abdominal Fat and Insulin Resistance in Normal and Overweight Women: Direct Measurements Reveal a Strong Relationship in Subjects at Both Low and High Risk of NIDDM [Internet]. Vol. 45, *Diabetes*. 1996. p. 633–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.2337/diab.45.5.633>
33. Shakir YA, Samsioe G, Nyberg P, Lidfeldt J, Nerbrand C, Agardh C-D. Do sex hormones influence features of the metabolic syndrome in middle-aged women? A population-based study of Swedish women: The Women's Health in the Lund Area (WHILA) Study [Internet]. Vol. 88, *Fertility and Sterility*. 2007. p. 163–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.11.111>
34. Golden SH, Dobs AS, Vaidya D, Szklo M, Gapstur S, Kopp P, et al. Endogenous sex hormones and glucose tolerance status in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Apr;92(4):1289–95.
35. Lawlor DA, Emberson JR, Ebrahim S, Whincup PH, Wannamethee SG, Walker M, et al. Is the association between parity and coronary heart disease due to biological effects of pregnancy or adverse lifestyle risk factors associated with child-rearing? Findings from the British Women's Heart and Health Study and the British Regional Heart Study. *Circulation*. 2003 Mar 11;107(9):1260–4.

8. Artigo

Paridade e síndrome metabólica: Uma metanálise de estudos epidemiológicos*

Parity and metabolic syndrome: A meta-analysis of epidemiological studies

*** Artigo em preparação para submissão em periódico científico.**

RESUMO

Contexto: A síndrome metabólica (SM) consiste num conjunto de alterações metabólicas que vem sendo associada com um maior risco para doenças cardiovasculares. E a experiência gestacional pode tornar a mulher mais suscetível ao seu desenvolvimento. **Objetivos:** Este estudo objetivou realizar uma síntese quantitativa (metanálise) para resumir as evidências de estudos epidemiológicos sobre a associação entre paridade e SM em mulheres. **Métodos:** Uma busca sistemática foi realizada nas bases de dados PubMed e Embase para resgatar os estudos observacionais publicados até 8 de novembro de 2019. Todo o processo de seleção, extração dos dados e avaliação da qualidade dos artigos foram realizadas de forma independente por dois revisores. A qualidade dos estudos foi avaliada pelos critérios do instrumento proposto pelo National Institutes of Health (NIH). O modelo de efeitos aleatórios foi utilizado para relatar a síntese quantitativa de dados combinados e a estatística I ao quadrado foi usada para avaliar a heterogeneidade. Os testes de Egger e Begger foram usados para avaliar o viés de publicação. **Resultados:** Um total de 15 artigos contemplaram aos critérios de inclusão e foram incluídos nesta metanálise. Foi observada uma presença de baixa a moderada heterogeneidade entre os estudos, assim como um baixo risco de viés de publicação também foi verificado. Considerando os valores extremos de paridade (maior paridade *versus* menor paridade), observou-se uma associação positiva e significativa entre paridade e a ocorrência de SM. As mulheres com multiparidade, ou seja, com 3 filhos ou mais, apresentaram uma probabilidade 38% maior de terem SM, quando comparada às mulheres nulíparas ou com menor paridade (OR = 1,38; IC95% 1,18-1,60). Já a paridade como uma variável numérica (*parous*), verificou-se uma associação linear positiva, incluindo um aumento de 10% na probabilidade de ocorrência de SM a cada aumento no número de paridade (OR = 1,10; IC95% 1,05-1,16). Após análise de subgrupos e de sensibilidade, a associação entre paridade e SM se demonstrou robusta nessa metanálise. **Conclusões:** Esta metanálise indicou que uma maior paridade foi significativamente associada com uma maior ocorrência de SM em mulheres. Estes achados sugerem que a experiência gestacional pode tornar a mulher mais suscetível ao desenvolvimento da SM.

Palavras-chave: Paridade; Síndrome metabólica; Metanálise; Estudos observacionais.

INTRODUÇÃO

A Síndrome Metabólica (SM) é uma condição clínica definida pela presença de um conjunto de diferentes fatores de risco para doenças cardiovasculares, incluindo obesidade abdominal, hipertensão arterial, hiperglicemia, aumento nos níveis de triglicerídeos e alterações metabólicas no perfil lipídico.¹ Dessa forma, a SM está associada com um aumento de 1,5 vezes para a mortalidade geral e em cerca de 2,5 vezes com a mortalidade por eventos cardiovasculares.²

Estima-se uma prevalência mundial de SM de 12,4% a 28,5% em homens e 10,7% a 40,5% em mulheres, variando conforme critérios utilizado para diagnóstico e população estudada.² Nos Estados Unidos, dados estimam uma prevalência de 34,7% na população, enquanto dados da América Latina apontam uma prevalência de 21%.^{3,4} No Brasil, relatórios apontam uma prevalência de SM em torno de 30% entre adultos de 19 a 64 anos de idade e de diferentes regiões do país. As estimativas variam com base nos diferentes critérios para diagnóstico de SM.⁵ Os dados de diversos países mostram uma tendência ascendente da prevalência de SM, com aumento de casos especialmente em mulheres.⁶

Já foi descrito na literatura as diferenças nos casos de SM no que consta gênero, fisiopatologia, apresentação dos sintomas e prognóstico de doenças cardiovasculares.⁷ Estudos populacionais em diversos países encontraram dados semelhantes onde a população de mulheres apresentou maiores taxas de SM.^{6,8,9}

A paridade é definida como o número de filhos nascidos vivos, e estudos prévios têm verificado uma possível associação entre paridade e SM em mulheres.¹⁰⁻¹² Além disso, a paridade tem demonstrado ser um importante fator de risco para outras alterações metabólicas em mulheres com o diagnóstico da SM, do que quando comparadas a mulheres nulíparas com as mesmas alterações.¹³⁻¹⁵

As mudanças biológicas e alterações no estilo de vida associados à gravidez pode explicar a relação de paridade e SM. Pois, durante as gestações as mulheres apresentam uma série de alterações fisiológicas como resistência à insulina, dislipidemia, acúmulo de gordura, inflamação e ganho de peso.¹² Estas alterações na maioria das vezes são normalizadas no pós-parto, mas podem persistir e serem cumulativas ao longo da vida.¹²

Até o momento, não se identificou na literatura, um estudo de revisão sistemática com metanálise demonstrando de forma sumarizada os resultados

disponíveis para a associação entre paridade e SM. Neste sentido, o presente estudo objetivou realizar uma síntese quantitativa (metanálise) para resumir as evidências de estudos epidemiológicos sobre a associação entre paridade e SM em mulheres adultas.

MÉTODOS

Este artigo foi elaborado, escrito e revisado de acordo com o *The guidelines for reporting Meta-analyses and Systematic Reviews of Observational Studies in Epidemiology* (MOOSE).¹⁶ O protocolo desta revisão foi elaborado segundo o *The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA-P),¹⁷ sendo registrado e publicado na base de dados da *International Prospective Register of Ongoing Systematic Reviews* (PROSPERO, número de registro CRD42018085784).

Estratégia de busca

Foi realizada uma busca de estudos epidemiológicos observacionais, nas bases de dados PubMed e Embase, publicados até o dia 8 de novembro de 2019. Inicialmente, realizou-se uma revisão no Medical Subject Heading (MeSH) e nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) sobre os termos de busca e sinônimos utilizados para indexação relacionados ao tema. Os termos encontrados foram combinados como termos livres ('All Fields') para elaboração da estratégia de busca. A estratégia sistematizada de busca utilizada na base de dados PubMed foi: (parity OR multiparity OR nulliparity OR pregnancy OR pregnancies OR parturition OR parturitions OR delivery OR deliveries OR livebirth OR 'live birth' OR 'live births' OR reproductive OR reproduction OR reproductivity OR fertility OR gravidity OR gestation OR gestations) AND ('metabolic syndrome' OR 'metabolic syndrome X' OR 'syndrome X' OR 'insulin resistance syndrome' OR MetS). A presente estratégia sofreu pequenas adaptações, conforme a necessidade, para a busca no Embase. Nenhum filtro de busca (tipo de estudo, data, idioma) foi utilizado na estratégia. Potenciais artigos a serem incluídos na revisão também foram buscados por meio das listas de referências dos artigos relevantes identificados e selecionados.

Seleção dos estudos

As buscas foram realizadas separadamente para cada base de dados e as referências obtidas foram importadas para uma biblioteca única, utilizando-se do software de gerenciamento de referências EndNote X7 (Thomson Reuters, Philadelphia, USA). Primeiramente, as referências duplicatas foram localizadas e excluídas automaticamente utilizando comando interno do EndNote. Posteriormente, os artigos foram selecionados com base na leitura dos títulos e resumos para determinar a elegibilidade da referência. Por fim, após a leitura dos textos completos, foram selecionados e incluídos na presente revisão sistemática os artigos que atenderam aos seguintes critérios: (1) estudos epidemiológicos observacionais (transversal, caso-controle ou coorte) que examinaram a associação entre paridade e SM em população geral ou específica de mulheres; (2) estudos que incluíram mulheres adultas com 18 anos ou mais de idade; (3) estudos que forneceram dados sobre o número de paridade (exposição principal) em mulheres com e sem SM; (4) estudos que determinaram a presença de SM como um resultado dicotômico (desfecho em estudo), considerando critérios de definição previamente estabelecidos pela literatura científica; e (5) artigos originais escritos em inglês, espanhol ou português e publicados na íntegra (*Full Text*). Todo o processo de seleção dos estudos foi realizado de forma independentemente por dois revisores. Possíveis discrepâncias na seleção foram verificadas e discutidas entre os dois revisores, considerando-se a possibilidade de um terceiro revisor para se chegar a um consenso.

Extração dos dados e avaliação da qualidade dos estudos (risco de viés)

Os dados dos estudos incluídos também foram extraídos por dois revisores de forma independente e com base em um formulário de extração de dados. Dados sobre informações demográficas, materiais e métodos, comparadores utilizados e resultados foram coletados de cada estudo. Foram extraídas as seguintes informações: nome do primeiro autor, ano de publicação, local do estudo (país), nome do estudo, delineamento do estudo, base populacional, tamanho da amostra, características dos participantes (faixa etária ou média de idade), definição de SM utilizada, número de indivíduos com e sem SM (proporção de indivíduos com SM), estratégia de análise (modelos estatísticos e potenciais fatores de confusão ajustados nos modelos), resultados (média do número de paridade em mulheres com e sem SM

e/ou estimativas de risco brutas ou ajustadas com seus respectivos valores de intervalo de confiança de 95% (IC95%). Os revisores avaliaram, independentemente, a qualidade metodológica dos artigos aplicando os 14 itens da ferramenta de avaliação da qualidade propostos e desenvolvidos pelo *National Institute of Health* (NIH).¹⁸ Estes itens contemplam a avaliação de possíveis falhas nos métodos ou na implementação do estudo, incluindo fontes de viés, confusão, poder de estudo, resultados e outros. Três opções de resposta são possíveis para cada um dos itens do instrumento: sim, não ou não é possível determinar/ não relatado/ não aplicável. Para cada item em que a resposta "não" é selecionada, o potencial risco de viés pode existir no desenho ou na implementação do estudo. Com base nas respostas dos itens do questionário, o escore resumido de cada estudo foi calculado em porcentagem, variando de 0% a 100%. Após, estes foram categorizados em: ruim (<50%), regular (50-70%) e bom (>70%). Com base nessas categorias, avaliou-se os estudos com qualidade inferior como aqueles com alto risco de viés.

Análise estatística

Para obter a medida quantitativa (metanálise) para a associação entre paridade e SM utilizou-se da sumarização de razões de chances (Odds Ratios), obtidos pelas estimativas de medidas de risco dos estudos, incluindo os seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). Para isso, foram incluídos na metanálise todos os estudos que forneceram dados suficientes para os cálculos sumarizados. Considerou-se nas análises, a comparação entre as categorias extremas de paridade (menor vs maior), assim como por qualquer número de paridade (variável ordinal linear). Para estudos que apresentaram apenas valores por categorias, calculou-se o valor agregado destas para estimar o seu resultado linear. A heterogeneidade entre os estudos foi testada utilizando-se estatística Q.¹⁹ O índice I^2 foi usado para quantificar a extensão da heterogeneidade, com valores de I^2 <50%, de 50% a 75% e >75% sendo indicativos de uma presença de baixa, moderada e alta heterogeneidade, respectivamente. A metanálise foi realizada por meio de um modelo de efeitos aleatórios. A possível presença de viés de publicação entre os estudos foi estimada por meio do gráfico de funil e utilizando-se dos testes de Egger e Begger.^{20,21} Análise de sensibilidade foi realizada, excluindo-se um estudo de cada vez, para avaliar se algum estudo específico influenciou significativamente os resultados gerais. Análises de subgrupo também foram realizadas, levando-se em consideração as principais

características dos estudos: localização (continente), desenho do estudo, tipo de população, tamanho da amostra, média de idade, critério de definição para SM utilizada, estado menopausal, ajuste para estado nutricional (IMC) e qualidade do estudo. Todas as análises estatísticas foram conduzidas usando o software Stata versão 12.0 (StataCorp LP, College Station, Texas). Todos os valores-P menores que 5% ($p < 0,05$) foram considerados estatisticamente significativos.

RESULTADOS

Foram encontrados um total de 6.438 estudos nas buscas realizadas nas bases de dados. Após a remoção dos artigos duplicados, 6051 estudos foram selecionados para a leitura de títulos e resumos. Destes, 47 artigos foram considerados elegíveis para a leitura do texto completo. Por fim, 15 artigos contemplaram aos critérios de inclusão e foram selecionados e incluídos nesta metanálise (Figura 1).

A Tabela 1 apresenta a descrição das principais características dos estudos incluídos e que avaliaram a associação entre paridade e SM. A maioria dos estudos contemplaram o delineamento do tipo transversal ($n=13$),^{12,13,15,22,23,24,25,26,27,28,29,30,31} enquanto dois estudos eram de coorte prospectiva.^{32,33} Os artigos selecionados foram publicados entre os anos de 2006 e 2018, sendo nove deles publicados nos últimos dez anos. Em relação a localização, dez estudos foram realizados no continente da Ásia/Oceania. O tamanho amostral dos estudos variou entre 392 e 13.358 mulheres participantes. A menor e a maior média de idade das participantes foi de 24,4 e 70,39 anos, respectivamente. Treze artigos foram realizados com amostras da população em geral e dois com populações específicas. Em relação aos critérios de diagnóstico da SM, a maioria dos estudos utilizou o NCEP-ATP III ($n=9$). A média do escore de qualidade metodológica obtido pelo instrumento NIH foi de 63.6 (desvio-padrão = 6.6), sendo que apenas três estudos foram classificados como de boa qualidade ou baixo risco de viés ($\geq 70\%$ do escore NIH), enquanto os demais foram classificados como qualidade razoável (escore NIH entre 50 e 70%). Os principais itens que foram avaliados negativamente contemplaram aspectos relacionais a tamanho e poder da amostra, assim como de tempo e duração da exposição (Tabela Suplementar 1).

A Tabela 2 apresenta os resultados dos estudos sobre a associação entre paridade e SM, contemplando as categorias de paridade utilizadas assim como valores das medidas de risco da associação (razões de chances) e seus respectivos intervalos de confiança de 95% (IC95%). Esta tabela também apresenta os fatores de ajuste utilizados pelos estudos na análise multivariável (ajustada). Os principais fatores de confusão utilizados nos estudos contemplaram aspectos sociodemográficos e comportamentais como idade, escolaridade, e atividade física, por exemplo, e poucos estudos ajustaram a associação para estado nutricional (IMC) (Tabela 2).

Os resultados das metanálises realizadas estão apresentadas nos gráficos de floresta das Figuras 2 e 3. Considerando os valores extremos de paridade (maior paridade *versus* menor paridade), observou-se uma associação positiva e significativa entre paridade e a ocorrência de SM. As mulheres com multiparidade, ou seja, com 3 filhos ou mais, apresentaram uma probabilidade 38% maior de terem SM, quando comparada às mulheres nulíparas ou com menor paridade (OR = 1,38; IC95% 1,18 - 1,60) (Figura 2). Já na metanálise contemplando a paridade como uma variável numérica (*parous*), verificou-se uma associação linear positiva, representando um aumento de 10% na probabilidade de ocorrência de SM a cada aumento no número de paridade (OR = 1,10; IC95% 1,05 - 1,16) (Figura 3).

Foi verificada nas análises das metanálises a presença de heterogeneidade dos estudos de baixa a moderada. Contudo, destaca-se que um baixo risco de viés de publicação foi verificado por meio da visualização do gráfico de funil, assim como pelos testes de Egger e Begg ($p > 0,05$) (Figuras 4 e 5). Análises de sensibilidade demonstraram que os resultados agregados das metanálises não sofreram alteração considerando a remoção de qualquer um dos estudos incluídos. Ademais, a Tabela 3 apresenta as análises por subgrupo e de meta-regressão para a associação entre paridade e SM, realizados por meio de modelos de efeito aleatório e segundo as diferentes características dos estudos. Nenhuma das características avaliadas apresentou diferença estatisticamente significativa, demonstrando uma estabilidade dos resultados verificados nas metanálises.

DISCUSSÃO

O presente estudo buscou fornecer uma primeira metanálise de estudos epidemiológicos sobre a associação entre paridade e SM. Nossos achados demonstraram uma associação significativa, incluindo uma probabilidade 38% maior para a ocorrência de SM entre as mulheres com histórico de multiparidade e um aumento em 10% na probabilidade de ocorrência de SM a cada aumento da paridade.

Os potenciais mecanismos envolvidos na associação entre paridade e SM ainda não são totalmente esclarecidos. Contudo, estes compreendem principalmente aspectos fisiológicos e de estilo de vida. Além das alterações fisiológicas que ocorrem durante uma gestação, destaca-se que uma exposição a sucessivas gestações pode, a longo prazo, provocar mudanças na distribuição da gordura corporal no corpo das mulheres, desencadeando o desenvolvimento da obesidade central, por exemplo.^{15,34} A obesidade central é considerada um fator de risco importante para a resistência à insulina, o que pode afetar a saúde, principalmente pelo aumento de condições clínicas adversas associadas.^{15,34} Outro fator que pode estar envolvido nesta relação entre paridade e SM é uma redução do hormônio estrogênio. Uma diminuição da produção deste hormônio geralmente é observada durante a gestação, com a consequente redefinição da função ovariana. Dessa forma, este aspecto torna-se plausível, principalmente em decorrência da associação entre níveis de estrogênio e o desenvolvimento de alguns componentes da SM, incluindo hipertensão, hiperglicemia e alterações no perfil lipídico.^{15,35,36} Além disso, mudanças no estilo de vida, como os fatores de atividade física e estresse, assim como a carga cumulativa dos cuidados de uma família também pode afetar a prevalência da SM ou de seus componentes. O estresse crônico tem sido apontado como um potencial fator de risco para o desenvolvimento da SM.^{15,37} Neste sentido, a paridade pode estar relacionada a uma maior presença de estresse, principalmente pelo nível de trabalho no cuidado e educação de um maior número de crianças.

A presença de heterogeneidade entre os estudos ocorre com frequência em uma metanálise.³⁸ Os estudos analisados na presente revisão incluíram tamanhos de amostras heterogêneos, variando entre 392 a 13358 mulheres, e identificaram prevalências de SM entre 17,8% e 65,4%. Esta heterogeneidade na prevalência de SM pode ser potencialmente explicada pela utilização de diferentes critérios para o seu diagnóstico, assim como pelas diferentes populações estudadas. Apesar das

semelhanças existentes entre os principais critérios de definição da SM,^{39,40,41} estes apresentam diferenças importantes, como a da IDF que possui como principal característica considerar a presença de obesidade abdominal como um componente obrigatório para a sua definição, além de utilizar pontos de corte específicos por etnia para a medida da circunferência da cintura.⁴¹ Do total de 15 estudos selecionados e incluídos nesta metanálise, 10 estudos foram conduzidos com mulheres asiáticas e em relação aos critérios de diagnóstico da SM, a maioria dos estudos utilizou o NCEP-ATP III (n=9). Apenas um estudo explorou a associação entre paridade e SM utilizando-se de dois critérios para definição de SM (NCEP-APTIII e IDF).²³ Contudo, optamos por utilizar apenas os resultados obtidos para NCEP-ATPIII, pois os autores consideraram que o critério IDF tendeu a classificar erroneamente as mulheres da amostra, i.e., optou-se por utilizar na metanálise o resultado mais conservador. Neste estudo, a presença de uma baixa a moderada heterogeneidade foi verificada nas análises sumarizadas entre os estudos incluídos (índice I²). Assim, uma meta-regressão foi conduzida com o objetivo de explorar importantes e potenciais causas desta heterogeneidade entre os estudos. Contudo, as covariáveis de localização (continente), desenho do estudo, tipo de população, tamanho da amostra, média de idade da amostra, critério utilizado para definição para SM, estado menopausal, ajuste para estado nutricional (IMC) nos modelos multivariados e qualidade do estudo (risco de viés) não foram identificadas como importantes contribuintes para a presença de heterogeneidade entre os estudos.

Considerando a diferença entre as medidas de efeito, constatou-se que os resultados das metanálises não mudaram ao se excluir dois estudos que não reportaram a associação entre paridade e SM em Odds Ratio (OR). Um estudo utilizou a Razão de Prevalência (Rodrigues et al., 2013)³¹ como a medida de risco, enquanto outro utilizou o Risco Relativo (Gunderson et al., 2009)³². Destaca-se que ambas medidas tendem a ser conservadoras em relação ao OR, e por esta razão permaneceram na análise final deste estudo. Além disso, as medidas sumárias de OR (metanálises) não mudaram significativamente após realização da análise de sensibilidade, assim como as associações se mostraram consistentes na análise de subgrupos. Dessa forma, após análise de subgrupos e análise de sensibilidade, a associação entre paridade e SM se demonstrou robusta nessa metanálise.

Esta metanálise possui importantes pontos positivos a serem destacados. Considera-se este um dos primeiros estudos de metanálise a avaliar a associação

entre paridade e SM, utilizando-se de dados de estudos epidemiológicos observacionais resgatados por meio de uma pesquisa abrangente da literatura científica. Um outro ponto forte refere-se ao a inclusão de um grande número de participantes incluídos em estudos epidemiológicos (mulheres com e sem SM), permitindo um maior poder estatístico do estudo e suas conclusões. Além disso, este estudo considerou a aplicação de protocolos e métodos padronizados para a condução de metanálise de estudos observacionais.^{16,42} Contudo, algumas limitações devem ser apontadas e consideradas. Primeiro, embora o modelo de efeitos aleatórios tenha sido utilizado em nossas análises, a presença de uma baixa a moderada heterogeneidade não deve ser totalmente ignorada. Segundo, as informações sobre o histórico de paridade foram autorreferidas na maioria dos estudos, sendo que apenas dois estudos utilizaram um delineamento longitudinal. Além disso, três estudos utilizaram dados de estudos de coorte (longitudinal), porém estes investigaram a associação entre paridade e SM de forma transversal (dados de apenas uma onda do estudo). Apesar deste aspecto dificultar o estabelecimento de uma relação causal entre paridade e SM, a paridade consiste em uma experiência gestacional (exposição reprodutiva/biológica) importante e marcante na vida da mulher, tornando-se assim menos suscetível a algum tipo de erro recordatório, por exemplo. Terceiro, o uso de diferentes critérios de definição da SM entre os estudos pode afetar o seu correto diagnóstico, tornando a avaliação da sua ocorrência menos precisa. Por fim, embora tenhamos extraído os valores das medidas de efeito (ORs) que refletiam o maior grau de controle (ajuste) para possíveis fatores de confusão, destaca-se que estes foram diferentes entre os estudos. Portanto, os achados desta metanálise devem ser considerados à luz dessas fragilidades metodológicas.

CONCLUSÕES

Os resultados desta metanálise de estudos epidemiológicos observacionais indicaram uma associação significativa entre paridade e a ocorrência de SM. Verificou-se uma probabilidade 38% maior para a ocorrência de SM entre as mulheres com histórico de multiparidade, quando comparadas às com pouca paridade ou nulíparas. Ademais, um aumento de 10% na probabilidade de ocorrência de SM foi observado para cada aumento na paridade. Estes achados sugerem que a

experiência gestacional pode promover mudanças metabólicas e na composição corporal, tornando a mulher mais suscetível ao desenvolvimento da SM. Contudo, considerando o número relativamente pequeno de estudos incluídos nesta metanálise, destaca-se a necessidade de mais estudos para confirmar as evidências e os possíveis mecanismos fisiopatológicos envolvidos.

REFERÊNCIAS

1. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* [Internet]. 20 de outubro de 2009;120(16):1640–5. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>
2. I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica [Internet]. Vol. 84, Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2005. p. 3–28. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1590/s0066-782x2005000700001>
3. Aguilar M, Bhuket T, Torres S, Liu B, Wong RJ. Prevalence of the Metabolic Syndrome in the United States, 2003-2012 [Internet]. Vol. 313, JAMA. 2015. p. 1973. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2015.4260>
4. Escobedo J, Schargrotsky H, Champagne B, Silva H, Boissonnet CP, Vinueza R, et al. Prevalence of the metabolic syndrome in Latin America and its association with sub-clinical carotid atherosclerosis: the CARMELA cross sectional study. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 26 de setembro de 2009;8:52. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2840-8-52>
5. Vidigal F de C, de Carvalho Vidigal F, Bressan J, Babio N, Salas-Salvadó J. Prevalence of metabolic syndrome in Brazilian adults: a systematic review [Internet]. Vol. 13, BMC Public Health. 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2458-13-1198>
6. Saklayen MG. The Global Epidemic of the Metabolic Syndrome [Internet]. Vol. 20, Current Hypertension Reports. 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s11906-018-0812-z>
7. Rochlani Y, Pothineni NV, Mehta JL. Metabolic Syndrome: Does it Differ Between Women and Men? [Internet]. Vol. 29, Cardiovascular Drugs and Therapy. 2015. p. 329–38. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1007/s10557-015-6593-6>
8. Hajian-Tilaki K. Metabolic syndrome and its associated risk factors in Iranian adults: A systematic review. *Caspian J Intern Med* [Internet]. Primavera de 2015;6(2):51–61. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26221500>
9. Delavari A, Forouzanfar MH, Alikhani S, Sharifian A, Kelishadi R. First nationwide study of the prevalence of the metabolic syndrome and optimal cutoff points of waist circumference in the Middle East: the national survey of risk factors for noncommunicable diseases of Iran. *Diabetes Care* [Internet]. junho de 2009;32(6):1092–7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2337/dc08-1800>
10. Ferreira RAB, Benicio MHD. [Obesity in Brazilian women: association with parity and socioeconomic status]. *Rev Panam Salud Publica* [Internet]. maio de 2015;37(4-5):337–42. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26208205>

11. Huayanay-Espinoza CA, Quispe R, Poterico JA, Carrillo-Larco RM, Bazo-Alvarez JC, Miranda JJ. Parity and Overweight/Obesity in Peruvian Women. *Prev Chronic Dis* [Internet]. 19 de outubro de 2017;14:E102. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.5888/pcd14.160282>
12. Vladutiu CJ, Siega-Riz AM, Sotres-Alvarez D, Stuebe AM, Ni A, Tabb KM, et al. Parity and Components of the Metabolic Syndrome Among US Hispanic/Latina Women: Results From the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* [Internet]. fevereiro de 2016;9(2 Suppl 1):S62–9. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.115.002464>
13. Mousavi E, Gharipour M, Tavassoli A, Sadri GH, Sarrafzadegan N. Multiparity and risk of metabolic syndrome: Isfahan Healthy Heart Program. *Metab Syndr Relat Disord* [Internet]. dezembro de 2009;7(6):519–24. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1089/met.2008.0076>
14. Raczkievicz D, Owoc A, Wierzbińska-Stępnia A, Bojar I. Metabolic syndrome in peri - and postmenopausal women performing intellectual work. *Ann Agric Environ Med* [Internet]. 20 de dezembro de 2018;25(4):610–5. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.26444/aaem/74451>
15. Wu J, Xu G, Shen L, Zhang Y, Song L, Yang S, et al. Parity and Risk of Metabolic Syndrome Among Chinese Women [Internet]. Vol. 24, *Journal of Women's Health*. 2015. p. 602–7. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1089/jwh.2014.5134>
16. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 19 de abril de 2000;283(15):2008–12.
17. Moher D, PRISMA-P Group, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement [Internet]. Vol. 4, *Systematic Reviews*. 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1186/2046-4053-4-1>
18. Study Quality Assessment Tools | National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) [Internet]. [citado 16 de maio de 2020]. Disponível em: <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>
19. Higgins JPT, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis [Internet]. Vol. 21, *Statistics in Medicine*. 2002. p. 1539–58. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/sim.1186>
20. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 13 de setembro de 1997;315(7109):629–34.
21. Begg CB, Mazumdar M. Operating Characteristics of a Rank Correlation Test for Publication Bias [Internet]. Vol. 50, *Biometrics*. 1994. p. 1088. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.2307/2533446>

22. Akter S, Jesmin S, Rahman MM, Islam MM, Khatun MT, Yamaguchi N, et al. Higher gravidity and parity are associated with increased prevalence of metabolic syndrome among rural Bangladeshi women. *PLoS One*. 2013 Aug 2;8(8):e68319.
23. Albarwani SA, Bayoumi RA, Jaju D, Al-Yahyaee SAS, Al-Hadabi S, Lopez-Alvarenga JC, et al. Differing definition-based prevalence of metabolic syndrome in the women of Oman family study: a function of multiparity. *Metab Syndr Relat Disord*. 2008 Sep;6(3):197–202.
24. Cho GJ, Park HT, Shin JH, Kim T, Hur JY, Kim YT, et al. The relationship between reproductive factors and metabolic syndrome in Korean postmenopausal women: Korea National Health and Nutrition Survey 2005. *Menopause*. 2009 Sep;16(5):998–1003.
25. Cohen A, Pieper CF, Brown AJ, Bastian LA. Number of Children and Risk of Metabolic Syndrome in Women [Internet]. Vol. 15, *Journal of Women's Health*. 2006. p. 763–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1089/jwh.2006.15.763>
26. Kim SM, Kim SH, Lee JR, Jee BC, Ku S-Y, Suh CS, et al. The effects of hormone therapy on metabolic risk factors in postmenopausal Korean women [Internet]. Vol. 14, *Climacteric*. 2011. p. 66–74. Available from: <http://dx.doi.org/10.3109/13697137.2010.498593>
27. Lao XQ, Thomas GN, Jiang CQ, Zhang WS, Yin P, Schooling M, et al. Parity and the metabolic syndrome in older Chinese women: the Guangzhou Biobank Cohort Study. *Clin Endocrinol*. 2006 Oct;65(4):460–9.
28. Lee Y, Lee HN, Kim SJ, Koo J, Lee KE, Shin JE. Higher parity and risk of metabolic syndrome in Korean postmenopausal women: Korea National Health and Nutrition Examination Survey 2010-2012. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018 Nov;44(11):2045–52.
29. Liu M, He Y, Jiang B, Wu L, Wang J, Yang S, et al. Association between reproductive variables and metabolic syndrome in chinese community elderly women. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016 Mar;63:78–84.
30. Moradi S, Zamani F, Pishgar F, Ordoorkhani S, Nateghi N, Salehi F. Parity, duration of lactation and prevalence of maternal metabolic syndrome: a cross-sectional study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2016 Jun;201:70–4.
31. Rodrigues AD, Theodoro H, Mendes KG, Paniz VM, de Lorenzi D, Anselmo Olinto MT. Factors associated with metabolic syndrome in climacteric women of southern Brazil. *Climacteric*. 2013 Feb;16(1):96–103.
32. Gunderson EP, Jacobs DR Jr, Chiang V, Lewis CE, Tsai A, Quesenberry CP Jr, et al. Childbearing is associated with higher incidence of the metabolic syndrome among women of reproductive age controlling for measurements before pregnancy: the CARDIA study. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Aug;201(2):177.e1–9.
33. Gustafsson PE, Hammarström A. Socioeconomic disadvantage in adolescent women and metabolic syndrome in mid-adulthood: an examination of pathways of

- embodiment in the Northern Swedish Cohort. *Soc Sci Med.* 2012 May;74(10):1630–8.
34. Carey DG, Jenkins AB, Campbell LV, Freund J, Chisholm DJ. Abdominal Fat and Insulin Resistance in Normal and Overweight Women: Direct Measurements Reveal a Strong Relationship in Subjects at Both Low and High Risk of NIDDM [Internet]. Vol. 45, *Diabetes.* 1996. p. 633–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.2337/diab.45.5.633>
 35. Shakir YA, Samsioe G, Nyberg P, Lidfeldt J, Nerbrand C, Agardh C-D. Do sex hormones influence features of the metabolic syndrome in middle-aged women? A population-based study of Swedish women: The Women's Health in the Lund Area (WHILA) Study [Internet]. Vol. 88, *Fertility and Sterility.* 2007. p. 163–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2006.11.111>
 36. Golden SH, Dobs AS, Vaidya D, Szklo M, Gapstur S, Kopp P, et al. Endogenous sex hormones and glucose tolerance status in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Apr;92(4):1289–95.
 37. Lawlor DA, Emberson JR, Ebrahim S, Whincup PH, Wannamethee SG, Walker M, et al. Is the association between parity and coronary heart disease due to biological effects of pregnancy or adverse lifestyle risk factors associated with child-rearing? Findings from the British Women's Heart and Health Study and the British Regional Heart Study. *Circulation.* 2003 Mar 11;107(9):1260–4.
 38. Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ.* 2003 Sep 6;327(7414):557–60.
 39. Alberti KGMM, K G M, Zimmet PZ, Consultation WHO. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Provisional report of a WHO Consultation [Internet]. Vol. 15, *Diabetic Medicine.* 1998. p. 539–53. Available from: [http://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1096-9136\(199807\)15:7<539::aid-dia668>3.0.co;2-s](http://dx.doi.org/10.1002/(sici)1096-9136(199807)15:7<539::aid-dia668>3.0.co;2-s)
 40. Adults EP on DEAT of HBC in, Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) [Internet]. Vol. 285, *JAMA: The Journal of the American Medical Association.* 2001. p. 2486–97. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.285.19.2486>
 41. Alberti KGMM, Zimmet P, Shaw J, IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet.* 2005;366(9491):1059–62.
 42. Moher D. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement [Internet]. Vol. 151, *Annals of Internal Medicine.* 2009. p. 264. Available from: <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-151-4-200908180-00135>

9. TABELAS E FIGURAS

Tabela 1. Características dos estudos avaliando paridade e síndrome metabólica. (n = 15)

Autor, Ano	País Nome do Estudo	Desenho do Estudo Período do Estudo	Base Populacional	Tamanho Amostral	Idade, anos (faixa/média±SD)	Definição de SM (Critérios diagnóstico de SM)	N. Casos/Controle (% casos SM)	Categorias de Paridade (Avaliação exposição)	Qualidade do Estudo NIH % ^a
Akter et al., 2013	Bangladesh	Transversal (2009-2010)	Comunidade Mulheres na pré e pós-menopausa da área rural do Bangladesh	1219	15-75 anos 37.73 ± 10.86	NCEP-ATP III	273/946 (22.4)	0-1 vs 2 vs 3 vs ≥4	64
Albarwani et al., 2008	Omã Estudo de Coorte de famílias de Omã	Transversal	Comunidade População homogênea de mulheres árabes casadas	392	40.25 ± 14.3	NCEP-ATP III	148/244 (36.5)	0 vs 1-3 vs 4-6 vs >6	57
Cho et al., 2009	Coréia Saúde Nacional Coreana e Pesquisa sobre Exame Nutricional	Transversal (2005)	Comunidade Mulheres pós-menopáusicas não institucionalizadas	892	63.83 ± 8.94	NCEP-ATP III	278/614 (31.2)	Paridade	57
Cohen et al., 2006	Estados Unidos Terceira Pesquisa Nacional sobre Exames de Saúde e Nutrição (NHANES III)	Transversal (1988-1994)	Comunidade População civil não institucionalizada dos Estados Unidos	4699	≥20 anos 49 ± 16.2	NCEP-ATP III	1310/3389 (27.9)	Parous	64
Gunderson et al., 2009	Estados Unidos Estudo CARDIA	Coorte- 20 anos (1985-1986 / 2005-2006)	Comunidade População multicêntrica de mulheres em idade reprodutiva	1451	18-30 anos 24.4 ± 3.7	NCEP-ATP III	259/1192 (17.8)	0 vs 1 sem-DMG vs 2+ sem-DMG	79
Gustafsson; Hammarström, 2012	Suécia Coorte do Norte da Suécia	Coorte- 27 anos (1981 / 1983 / 1986 / 1995 / 2008)	Comunidade Todos os que abandonaram a escola em 1981 no município de Luleå, Suécia	399	43 anos	IDF	79/320 (19.8)	Paridade	64
Kim et al., 2011	Coreia	Transversal (2007-2009)	Clínica Mulheres na pós-menopausa que visitaram o Hospital da Universidade Nacional de Seul	2005	45-80 anos 58.2 ± 6.2	NCEP-ATP III	421/1584 (22.1)	Paridade	50
Lao et al., 2006	China Estudo de coorte de Guangzhou Biobank (primeira fase)	Transversal (2003-2004)	Comunidade População idosa do sul da China da cidade de Guangzhou	7352	50-93 anos 63.97 ± 6.4	IDF	2308/5044 (31.6)	0 vs 1 vs 2 vs 3 vs 4 vs ≥ 5	64
Lee et al., 2018	Coréia Saúde Nacional da Coréia e Pesquisa sobre Exame Nutricional 2010-2012	Transversal (2010-2012)	Comunidade Amostra nacionalmente representativa de mulheres na pós-menopausa	4098	>45 anos 61.37 ± 10.38	JIS	2054/2054 (50)	0 vs 1 vs 2 vs 3 vs ≥4	64
Liu et al., 2016	China	Transversal (2009-2010)	Comunidade Mulheres idosas do distrito urbano de Pequim	1251	60-93 anos 70.39 ± 6.21	JIS	815/436 (65.1)	≤1 vs 2 vs ≥3	71
Moradi et al., 2016	Irã	Transversal (2008-2011)	Comunidade População rural e urbana de mulheres da cidade de Amol	978	40-70 anos 53.24 ± 7.8	NCEP-ATP III	640/338 (65.4)	Paridade	57
Mousavi et al., 2009	Irã Programa do Coração Saudável de Isfahan (IHHP)	Transversal (2001-2005)	Comunidade Mulheres adultas de três cidades no Irã	6326	>20 anos 40.75 ± 8.55	NCEP-ATP III	2163/4163 (34.2)	Paridade	64

Rodrigues et al., 2013	Brasil	Transversal (2010-2011)	Clínica Mulheres climatéricas de uma clínica no sul do Brasil	527	40-65 anos 51 ± 6.5	NCEP-ATP III	289/238 (54.8)	0-1 vs 2 vs ≥3	71
Vladutiu et al., 2016	Estados Unidos Estudo de Saúde Comunitária Hispânica / Estudo de Latinos (HCHS / SOL)	Transversal (2008-2011)	Comunidade Mulheres hispânicas / latinas de diversas origens de um estudo de coorte	7467	18-74 anos 41.65 ± 20.69	JIS	Sem informação	0 vs 1 vs 2 vs 3 vs 4 vs ≥5	64
Wu et al., 2015	China Dongfeng- Estudo de Coorte Tongji (DFTJ)	Transversal (2008-2010)	Comunidade Mulheres aposentadas com pelo menos um nascimento	13358	61.50 ± 5.75	IDF	5156/8202 (38.6)	1 vs 2 vs 3 vs ≥4	64

SM, Síndrome Metabólica; NCEP-ATP III, Painel de Tratamento III para Adultos do Programa Nacional de Educação em Colesterol; IDF, Federação Internacional de Diabetes; JIS, Declaração Interina Conjunta (definição de harmonização) AHA / NHLBI, American Heart Association / National Heart, Lung, Blood Institute; GDM, diabetes mellitus gestacional.

^a Qualidade dos estudos incluídos foi avaliada usando a ferramenta de Avaliação da Qualidade dos Institutos Nacionais de Saúde (NIH) para estudos observacionais de coorte e estudos transversais, em que uma pontuação ≥ 75% indicava um estudo de baixa qualidade

Tabela 2. Resultados de todos os estudos que relatam associações entre paridade e síndrome metabólica. (n=15)

Autor, Ano	Categorias de paridade (avaliação da exposição)	Estimativas de efeitos OR (95% IC)	Fatores ajustados	
Aker et al., 2013	Nulíparas-1 2 3 ≥4 Parous	Mulheres pré-menopausa (a)	Idade, educação, estado civil, usuários de tabaco, uso de contraceptivos, idade na primeira gravidez e IMC	
		1.00 (Ref.)		
		1.15 (0.65 - 2.05)		
		1.33 (0.69 - 2.60)		
		2.62 (1.33 - 5.15)		
	1.33 (0.79 - 1.87)			
	Nulíparas-1 2 3 ≥4 Parous	Mulheres pós-menopausa (b)		Idade, educação, estado civil, usuários de tabaco, uso de contraceptivos, idade na primeira gravidez e IMC
		1.00 (Ref.)		
		0.83 (0.33 - 2.11)		
		0.77 (0.32 - 1.87)		
0.68 (0.30 - 1.57)				
0.74 (0.31 - 1.17)				
Albarwani et al., 2008	Nulíparas	1.00 (Ref.)	Idade	
	1-3	1.40 (0.60 - 3.50)		
	4-6	2.30 (0.80 - 6.60)		
	>6	1.90 (0.80 - 4.60)		
	Parous	1.68 (0.61 - 2.75)		
Cho et al., 2009	Nulíparas	1.00 (Ref.)	Idade, estado civil, escolaridade, renda familiar, tabagismo, ingestão de álcool e exercício	
	Parous	1.04 (0.92 - 1.17)		
Cohen et al., 2006	Nulíparas	1.00 (Ref.)	Idade, raça/etnia, educação, renda, a interação entre raça negra não-hispânica/etnia e paridade, uso atual de terapia hormonal e pílulas contraceptivas orais, emprego, inatividade física, tabagismo, uso de álcool e IMC	
	Parous	1.05 (0.98 - 1.12)		
Gunderson et al., 2009	Nulíparas	1.00 (Ref.)	Raça, idade inicial, educação inicial, tabagismo inicial, IMC inicial, perímetro abdominal inicial, todos os outros componentes iniciais da SM, atividade física inicial, atividade física dependente do tempo (mediador) e ganho de peso dependente do tempo (mediador)	
	1 não-DMG nascimentos	1.09 (0.76 - 1.58)		
	2+ não-DMG nascimentos	1.35 (0.95 - 1.90)		
	Parous	1.20 (0.89 - 1.51)		
Gustafsson; Hammarström, 2012	Nulíparas	1.00 (Ref.)	Desvantagem socioeconômica aos 16 anos	
	Parous	0.88 (0.71 - 1.10)		
Kim et al., 2011	Nulíparas	1.00 (Ref.)	Idade, idade da menarca, anos desde a menopausa e tratamento hormonal	
	Parous	1.11 (0.99 - 1.25)		
Lao et al., 2006	Nulíparas	1.00 (Ref.)	Idade, escolaridade, ocupação, renda familiar e estado civil, tabagismo, consumo de bebida alcoólica, atividade física, idade da menarca, idade da menopausa, idade da primeira gravidez, uso de pílulas anticoncepcionais e IMC	
	Parous	1.10 (1.03 - 1.18)		
Lee et al., 2018	Nulíparas	1.00 (Ref.)	Idade, tabagismo, consumo de bebida alcoólica, Atividade física, educação, contraceptivo oral, aleitamento materno e idade da menarca	
	1	0.95 (0.61 - 1.44)		
	2	0.85 (0.30 - 1.88)		
	3	1.25 (0.96 - 1.63)		
	≥4	1.23 (0.92 - 1.62)		
	Parous	1.15 (0.94 - 1.35)		
Liu et al., 2016	≤1	1.00 (Ref.)	Idade, escolaridade, estado civil, tabagismo, atividade física >0,5h/dia, histórico familiar de DCV e IMC	
	2	1.36 (0.95 - 1.96)		
	≥3	1.75 (1.19 - 2.57)		
	Parous	1.15 (1.02 - 1.29)		
Moradi et al., 2016	Nulíparas	1.00 (Ref.)	Idade, idade da primeira gravidez, histórico de diabetes mellitus, hipertensão e duração da lactação	
	Parous	1.14 (1.02 - 1.28)		
Mousavi et al., 2009	Nulíparas	1.00 (Ref.)	Idade, educação, residência, renda familiar, atualmente empregado, tabagismo, atividade física, idade do primeiro nascimento, uso de contraceptivos orais, aborto, terapia hormonal e IMC	
	Parous	1.02 (0.98 - 1.05)		
Rodrigues et al., 2013	Nulíparas-1	1.00 (Ref.)	Idade, estado civil, escolaridade, renda familiar, tabagismo, menarca, idade do primeiro parto e menopausa	
	2	0.97 (0.67 - 1.41)		
	≥3	1.13 (0.80 - 1.59)		
	Parous	1.05 (0.78 - 1.32)		
Vladutiu et al., 2016	Nulíparas	1.00 (0.70 - 1.40)	Idade, origem hispânica/latina, educação, estado civil, renda, natividade, tabagismo, atividade física, estado da menopausa, uso de contraceptivos orais, terapia hormonal, centro de campo e porcentagem de gordura corporal	
	1	1.00 (Ref.)		
	2	1.10 (0.90 - 1.40)		
	3	1.10 (0.80 - 1.50)		
	4	1.20 (0.80 - 1.70)		
	≥5	1.20 (0.90 - 1.70)		
Parous	1.11 (0.96 - 1.26)			
Wu et al., 2015	1	1.00 (Ref.)	Idade, educação, estado civil, tabagismo passivo, tabagismo, consumo de álcool, atividade física, menopausa, uso de contraceptivos, uso de terapia de reposição hormonal, aborto e IMC	
	2	1.18 (1.05 - 1.32)		
	3	1.44 (1.24 - 1.67)		
	≥4	1.52 (1.26 - 1.83)		
	Parous	1.29 (1.18 - 1.40)		

OR, Odds Ratio; 95% IC, 95% Intervalo de Confiança; DMG, Diabetes Mellitus Gestacional; IMC, Índice de Massa Corporal; SM, Síndrome Metabólica; DCV, Doenças Cardiovasculares

Tabela 3. O subgrupo e a meta-regressão analisam os resultados derivados de modelos de efeito aleatório para a associação entre paridade e síndrome metabólica em comparação com os controles de acordo com diferentes características no nível do estudo.

Características	Paridade (maior vs. menor)					Paridade (parous)						
	n	OR (95% IC)	P ^a	I ² (%)	P ^b	P ^c	n	OR (95% IC)	P ^a	I ² (%)	P ^b	P ^c
Localização Geográfica						0.286						0.279
Asia	5	1.47 (1.15-1.89)	0.002	53.3	0.073		9	1.12 (1.06-1.19)	<0.001	56.1	0.020	
Outros	4	1.25 (1.03-1.51)	0.022	0.0	0.691		7	1.06 (0.99-1.14)	0.089	36.1	0.152	
Desenho do Estudo						0.931						0.344
Transversal	8	1.38 (1.16-1.65)	<0.001	41.3	0.103		14	1.11 (1.05-1.16)	<0.001	62.2	0.001	
Coorte	1	1.35 (0.96-1.91)	0.090	.	.		2	1.02 (0.75-1.38)	0.907	68.1	0.077	
Base Populacional						0.350						0.934
Comunidade	8	1.42 (1.21-1.67)	<0.001	32.7	0.167		14	1.10 (1.04-1.16)	<0.001	65.6	<0.001	
Clínico	1	1.13 (0.80-1.59)	0.486	.	.		2	1.10 (0.99-1.22)	0.080	0.0	0.705	
Tamanho Amostral						0.770						0.776
n < 1500	6	1.43 (1.08-1.90)	0.012	47.4	0.090		9	1.09 (1.02-1.17)	0.016	16.7	0.294	
n ≥ 1500	3	1.37 (1.17-1.60)	<0.001	16.9	0.300		7	1.11 (1.04-1.18)	0.002	78.5	<0.001	
Idade (média)						0.725						0.064
< 50 anos	4	1.47 (1.10-1.98)	0.010	36.2	0.195		7	1.04 (0.99-1.10)	0.101	25.2	0.236	
≥ 50 anos	5	1.34 (1.10-1.63)	0.004	44.7	0.124		9	1.14 (1.07-1.20)	<0.001	41.0	0.094	
Definição de SM						0.727						0.158
NCEP-ATP III	5	1.36 (0.97-1.91)	0.076	49.2	0.096		10	1.05 (1.01-1.09)	0.006	9.6	0.354	
IDF/JIS	4	1.41 (1.21-1.64)	<0.001	19.1	0.295		6	1.13 (1.04-1.23)	0.004	65.7	0.012	
Mulheres na pós-menopausa (amostra)						0.751						0.978
Não	6	1.40 (1.18-1.67)	<0.001	27.9	0.226		10	1.10 (1.02-1.19)	0.011	73.0	<0.001	
Sim	3	1.28 (0.86-1.89)	0.221	58.1	0.092		6	1.10 (1.05-1.15)	<0.001	0.0	0.699	
Ajuste para IMC						0.283						0.586
Não	3	1.22 (0.99-1.51)	0.064	0.0	0.554		7	1.09 (1.02-1.16)	0.012	9.4	0.358	
Sim	6	1.45 (1.18-1.77)	<0.001	43.4	0.116		9	1.12 (1.04-1.19)	0.002	74.4	<0.001	
Qualidade dos Estudos ^d						0.961						0.596
Moderado	6	1.38 (1.11-1.72)	0.004	45.3	0.104		13	1.10 (1.04-1.16)	0.001	66.6	<0.001	
Baixo	3	1.37 (1.08-1.75)	0.011	27.7	0.251		3	1.14 (1.03-1.26)	0.009	0.0	0.763	

n, número de estudos; OR, Odds Ratio; IC 95%, intervalo de confiança de 95%; I², índice de heterogeneidade

a valor P para associação.

b Valor P para heterogeneidade dentro de cada subgrupo.

c Valor de p para heterogeneidade entre subgrupos com análise de meta-regressão.

^d A qualidade dos estudos incluídos foi avaliada usando a ferramenta de Avaliação da Qualidade dos Institutos Nacionais de Saúde (NIH) para Estudos de Coorte Observacional e Transversal, em que uma pontuação ≥ 70% de pontos sim indicava um estudo de boa qualidade (baixo risco de viés)

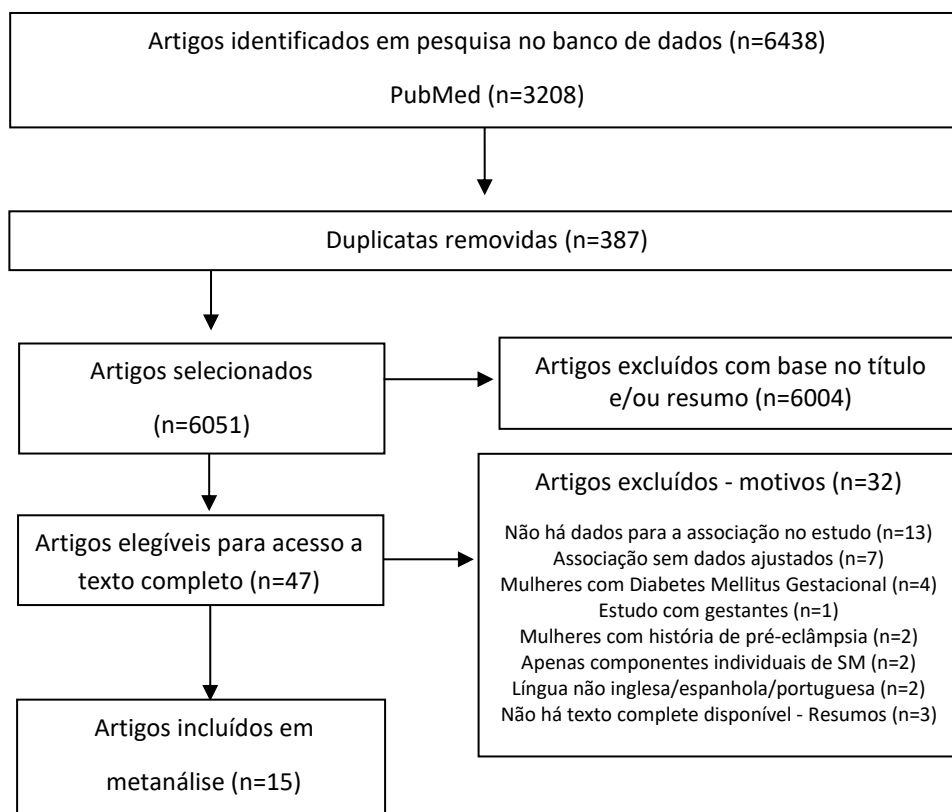


Figura 1. Fluxograma do processo de seleção do estudo. SM: síndrome metabólica

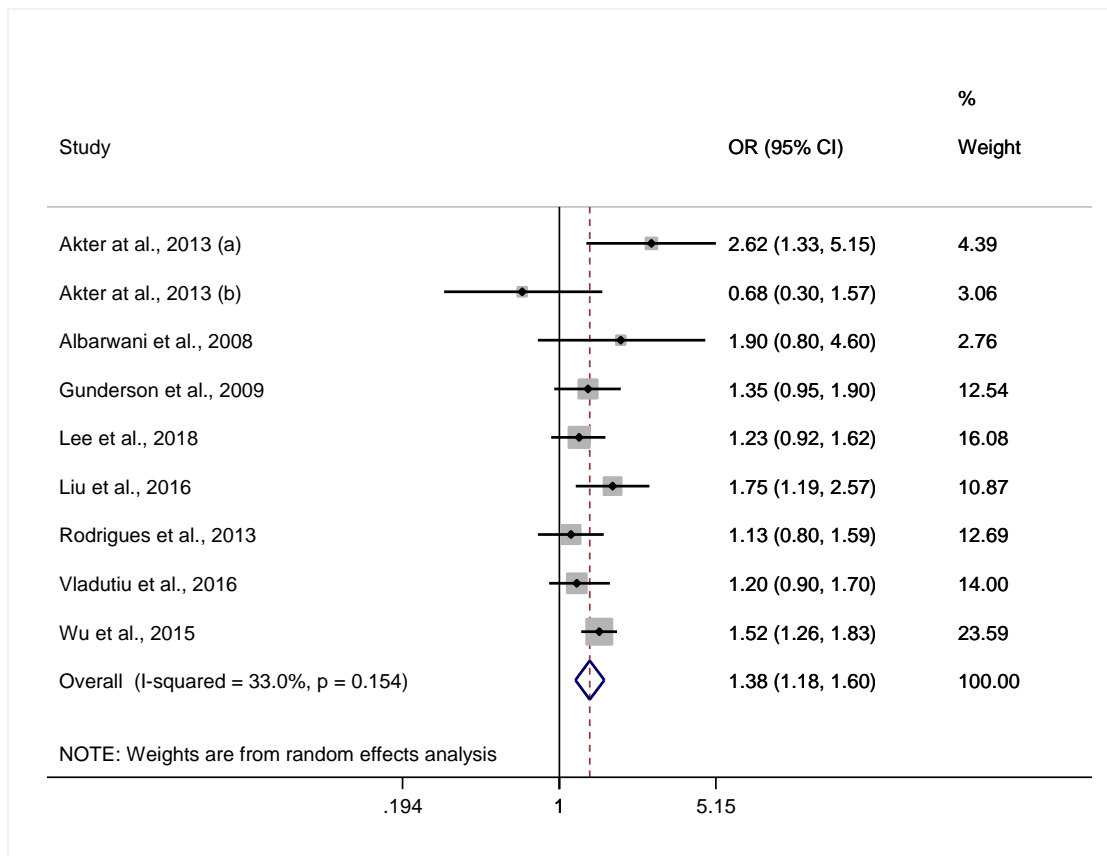


Figura 2. Gráfico de floresta de estudos sobre paridade (maior vs. menor) e síndrome metabólica. O tamanho da caixa cinza é diretamente proporcional ao peso atribuído a cada estudo, o que é inversamente proporcional ao erro padrão de OR; linhas horizontais indicam IC% de 95%; diamante indica a estimativa resumida do odds ratio com IC de 95%. IC, intervalo de confiança; OR, Odds Ratios. a) Mulheres na pré-menopausa; (b) Mulheres na pós-menopausa.

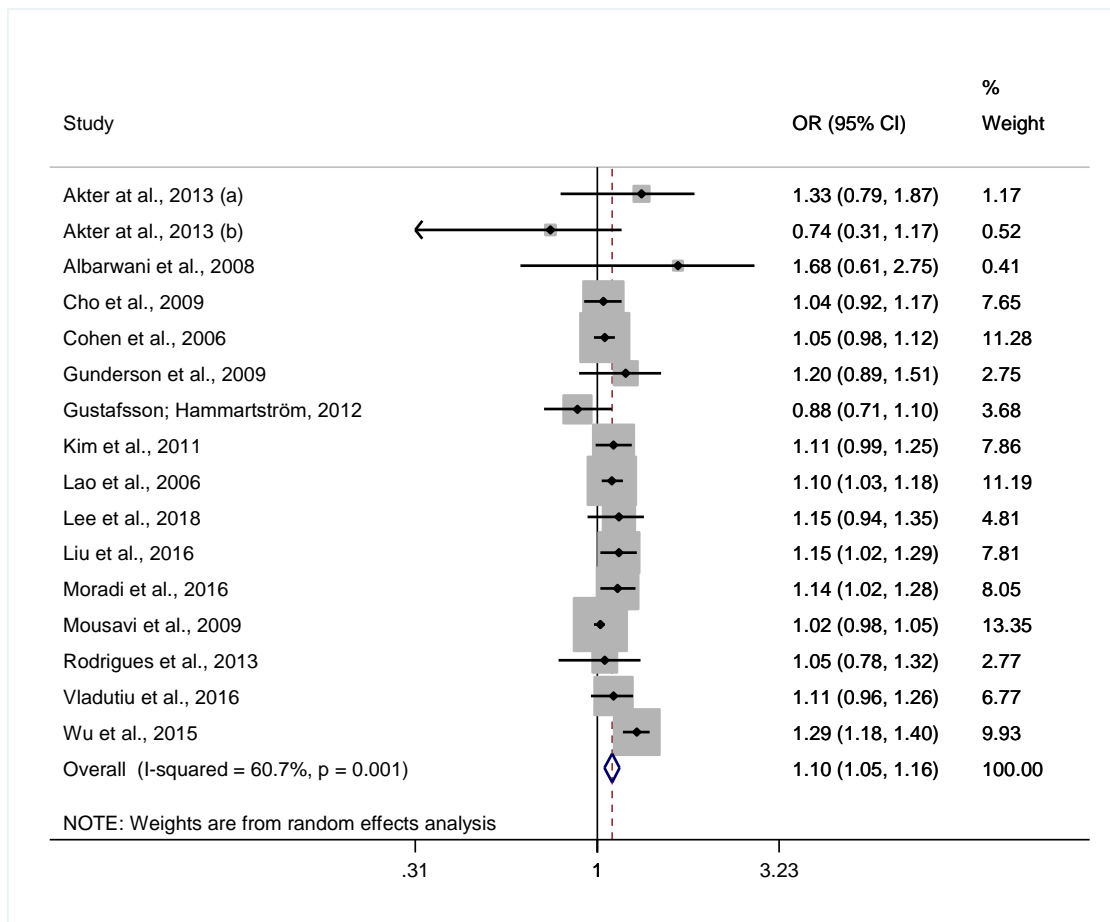


Figura 3. Gráfico de floresta de estudos sobre síndrome metabólica e paridade. O tamanho da caixa cinza é diretamente proporcional ao peso atribuído a cada estudo, o que é inversamente proporcional ao erro padrão de OR; linhas horizontais indicam IC% de 95%; diamante indica a estimativa resumida do odds ratio com seu IC de 95%. IC, intervalo de confiança; OR, Odds Ratios. a) Mulheres na pré-menopausa; (b) Mulheres na pós-menopausa.

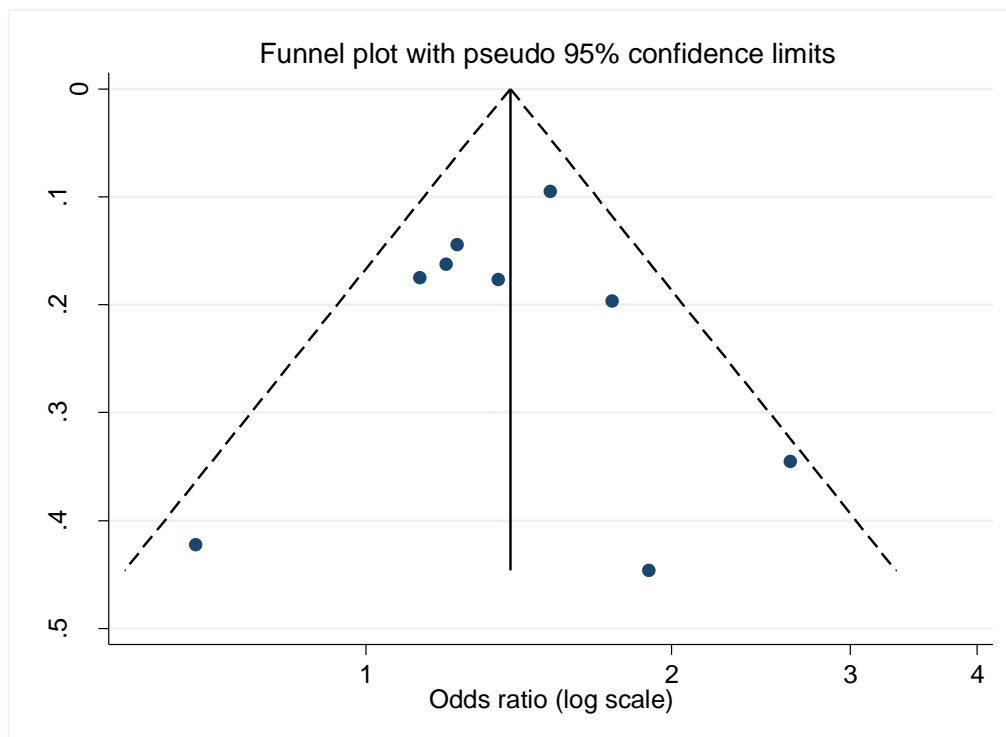


Figura 4. Gráfico do funil das razões de chances (escala logarítmica) de 9 estudos sobre paridade (maior vs. menor) e síndrome metabólica e obesidade. Cada ponto representa um estudo diferente. s.e., erro padrão. Nenhum viés de publicação foi indicado entre os estudos pelo teste de Egger (P para viés = 0,963) ou pelo teste de Begg (P para viés = 0,917).

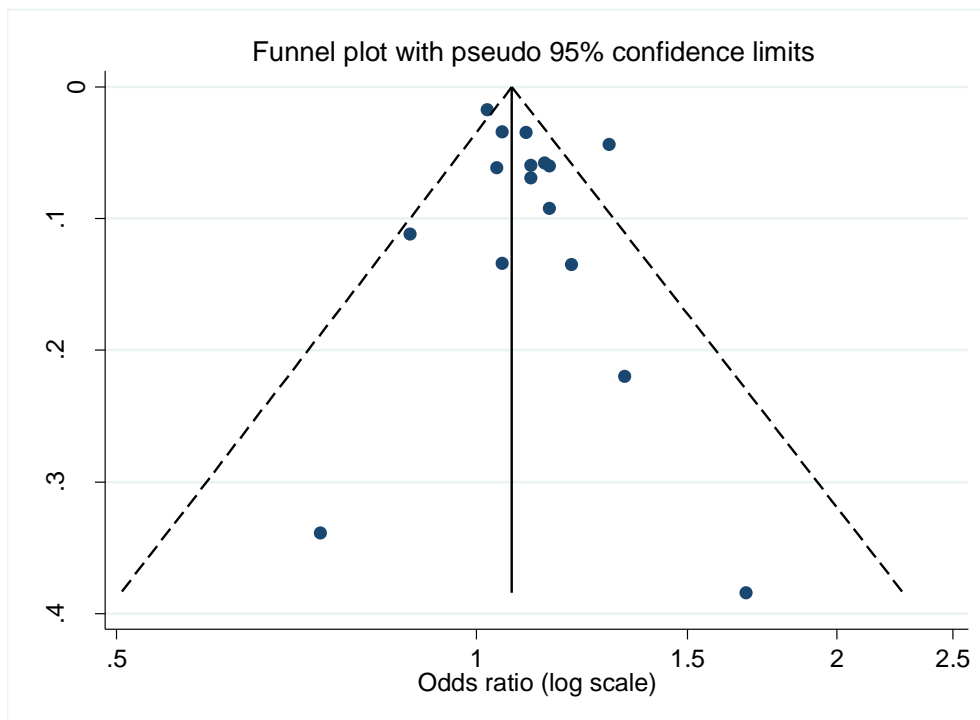


Figura 5. Gráfico do funil das razões de chances (escala logarítmica) de 16 estudos sobre paridade, síndrome metabólica e obesidade. Cada ponto representa um estudo diferente. s.e., erro padrão. Nenhum viés de publicação foi indicado entre os estudos pelo teste de Egger (P para viés = 0,173) ou pelo teste de Begg (P para viés = 0,685).

10. MATERIAL SUPLEMENTAR

Tabela Suplementar 1. Classificação de risco de viés usando a ferramenta de avaliação da qualidade do NIH para estudos observacionais de coorte e transversais que investigam a relação entre paridade e síndrome metabólica. (n = 15)

Primeiro Autor, Ano	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	Avaliação (%)	Qualidade
Akter et al., 2013	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	NR	NA	Sim	64	Regular
Albarwani et al., 2008	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	NR	NA	Não	57	Regular
Cho et al., 2009	Sim	Sim	Não	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	NR	NA	Sim	57	Regular
Cohen et al., 2006	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	NR	NA	Sim	64	Regular
Gunderson et al., 2009	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NR	Não	Sim	79	Bom
Gustafsson; Hammartström, 2012	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	NR	Não	Não	64	Regular
Kim et al., 2011	Sim	Sim	ND	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	NR	NA	Não	50	Regular
Lao et al., 2006	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	NR	NA	Sim	64	Regular
Lee et al., 2018	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	NR	NA	Sim	64	Regular
Liu et al., 2016	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	NR	NA	Sim	71	Bom
Moradi et al., 2016	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	NR	NA	Não	57	Regular
Mousavi et al., 2009	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	NR	NA	Sim	64	Regular
Rodrigues et al., 2013	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	NR	NA	Sim	71	Bom
Vladutiu et al., 2016	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	NR	NA	Sim	64	Regular
Wu et al., 2015	Sim	Sim	Sim	Sim	Não	Não	Não	Sim	Sim	Não	Sim	NR	NA	Sim	64	Regular

Sim; Não; ND, não pode determinar; NA, não aplicável; NR, não relatado

1. A pergunta ou objetivo de pesquisa neste artigo foi claramente indicado?
2. A população do estudo foi claramente especificada e definida?
3. A taxa de participação das pessoas elegíveis era de pelo menos 50%?
4. Todos os sujeitos foram selecionados ou recrutados na mesma população ou em populações similares (incluindo o mesmo período)? Os critérios de inclusão e exclusão para participar no estudo foram pré-especificados e aplicados uniformemente a todos os participantes?
5. Foi fornecida uma justificativa para o tamanho da amostra, descrição da potência ou estimativas de variação e efeito?
6. Para as análises deste artigo, as exposições de interesse foram medidas antes do resultado ser medido?
7. O prazo foi suficiente para que se pudesse esperar razoavelmente ver uma associação entre exposição e resultado, se ela existisse?
8. Para exposições que podem variar em quantidade ou nível, o estudo examinou diferentes níveis da exposição em relação ao resultado (por exemplo, categorias de exposição ou exposição medida como variável contínua)?
9. As medidas de exposição (variáveis independentes) foram claramente definidas, válidas, confiáveis e implementadas de forma consistente em todos os participantes do estudo?
10. As exposições foram avaliadas mais de uma vez ao longo do tempo?
11. As medidas de resultado (variáveis dependentes) foram claramente definidas, válidas, confiáveis e implementadas de forma consistente em todos os participantes do estudo?
12. Os avaliadores de resultados foram cegos para o status de exposição dos participantes?
13. A perda de seguimento após a linha de base foi de 30% ou menos?
14. As principais variáveis de confusão em potencial foram medidas e ajustadas estatisticamente para o seu impacto na relação entre exposição (s) e resultado (s)?

11. Considerações finais

A presente dissertação contemplou a realização de um estudo com o objetivo principal de investigar a relação entre paridade e SM por meio de uma metanálise de estudos epidemiológicos observacionais. Como principal achado, o presente estudo identificou uma associação significativa entre paridade e a ocorrência de SM, incluindo uma probabilidade 38% maior para a ocorrência de SM entre as mulheres com histórico de multiparidade e um aumento em 10% na probabilidade de ocorrência de SM a cada aumento da paridade (número de filhos). Dessa forma, enfatiza-se que se trata de um estudo original e com uma metodologia robusta, visando agregar e ampliar o conhecimento científico sobre a temática. Destaca-se, ainda, que o presente estudo aponta uma vulnerabilidade das mulheres com maior número de filhos para o desenvolvimento da SM, um importante problema de saúde. Assim, torna-se de suma importância políticas públicas voltadas para essa população, enfatizando-se a importância dos cuidados da saúde após experiências gestacionais.