



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PELOTAS
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA



Tese de doutorado

**Associação entre aspectos relacionados à gestação e fatores de
risco cardiometabólicos**

Bárbara dos Reis Santos

Pelotas

2018

BÁRBARA DOS REIS SANTOS

**Associação entre aspectos relacionados à gestação e fatores de risco
cardiometabólicos**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pelotas, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Epidemiologia.

Orientador: Prof. Dr. Bernardo Lessa Horta

Pelotas

2018

Universidade Federal de Pelotas / Sistema de Bibliotecas
Catalogação na Publicação

S237a Santos, Bárbara dos Reis

Associação entre aspectos relacionados à gestação e fatores de risco cardiometabólicos / Bárbara dos Reis Santos ; Bernardo Lessa Horta, orientador. — Pelotas, 2018.

171 f. : il.

Tese (Doutorado) — Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Pelotas, 2018.

1. Epidemiologia. 2. Paridade. 3. Composição corporal. 4. Inferência causal. 5. Amamentação. I. Horta, Bernardo Lessa, orient. II. Título.

CDD : 614.4

Elaborada por Elionara Giovana Rech CRB: 10/1693

BÁRBARA DOS REIS SANTOS

Associação entre aspectos relacionados à gestação e fatores de risco cardiometabólicos

Banca examinadora:

Prof. Dr. Bernardo Lessa Horta (presidente)

Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Aluísio Dornellas de Barros

Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas

Profa. Dra. Luciana Tovo Rodrigues

Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas

Profa. Dra. Janaína Vieira dos Santos Motta

Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento, Universidade Católica
de Pelotas

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Bernardo Horta pelas oportunidades e orientação.

À minha família, em especial minha mãe, por ser meu grande pilar e entender meu jeito de estar perto mesmo, quase sempre, estando tão longe.

À família que construímos no Sul, e que se espalhou pelo mundo, graças a vocês foi possível superar uma mudança tão radical. Agradeço, especialmente, aos amigos Leidynha, Carol, Ana Luiza, Paula, Romi, Chris, Tiago, Clarinha, Fábio e Paolita.

Aos amigos da vida toda, por sempre encontrarem alguma forma de estarem presentes. Paty e Rafa, surpresas maravilhosas do caminho, muito obrigada pela parceria e por terem aceitado aquela “pílula” comigo. Deby, obrigada pelo apoio neste final de roteiro e em todos os que estão por vir.

Ao Lab-Epi UFES por estar presente e ser a casa para onde sempre posso voltar. Obrigada Carol, Rodrigo e Jana por terem dividido comigo a missão de entender um pouco mais as diferenças desse Brasil nos últimos anos. Professora Ethel Maciel, muito obrigada pela confiança, oportunidades, colaborações e palavras.

À toda equipe da Coorte de 1982, em especial à Janaína e Natália, por todo o suporte com os dados do estudo.

RESUMO

Reis-Santos, Barbara. **Associação entre aspectos relacionados à gestação e fatores de risco cardiometabólicos**. 2018. Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia. Universidade Federal de Pelotas.

A gravidez é um evento esporádico na vida da mulher, mas que pode trazer consequências duradouras. Assim, a paridade estaria associada positivamente com fatores de risco cardiovasculares. A menor exposição ao estrogênio endógeno poderia ser o mecanismo. Além disso, adaptações metabólicas e hemodinâmicas da gravidez poderiam ter consequências tardias na vida das mulheres pelo aumento do índice de massa corporal, pressão arterial, diabetes ou controle lipídico inapropriado. Essa tese objetivou analisar a associação da paridade com desfechos cardiometabólicos entre mulheres jovens. A tese foi composta por três artigos. Primeiramente, nós revisamos, sistematicamente, a evidência da associação entre paridade e fatores de risco cardiovasculares. Também realizamos uma meta-análise e usamos meta-regressão para avaliar as fontes de heterogeneidade entre os estudos. Paridade foi associada com maior risco para obesidade, mas não esteve associada com maior risco de hipertensão e diabetes entre os estudos de alta qualidade. Esses resultados sugerem que confusão residual pode ter superestimado as associações inicialmente observadas. Os segundo e terceiro artigos objetivaram analisar a associação entre paridade e composição corporal e fatores de risco cardiometabólicos, respectivamente, entre mulheres da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1982. As análises foram replicadas com os homens da coorte com um teste de sensibilidade. Paridade foi positivamente associada com índice de massa corporal e circunferência da cintura entre mulheres. No entanto, resultados similares entre os homens sugerem que não há efeito causal da paridade nessas associações. Em relação aos desfechos cardiometabólicos, paridade foi inversamente associada com pressão arterial [sistólica -1.97mmHg (95%CI: -3.26; -0.68); diastólica -2.40mmHg (95%CI: -3.40; -1.40)], colesterol total (-6.22; 95%CI -10.22; -2.22) e HDL (-5.87; 95%CI -7.36; -4.37) e a análise de sensibilidade sugeriu que estas associações são causais. Concluindo, esta tese sugere que não há efeito causal da paridade nos fatores de risco cardiovasculares. Próximos estudos deveriam se concentrar nas doenças cardiovasculares possivelmente associadas com a paridade.

ABSTRACT

Reis-Santos, Barbara. **Association between aspects of pregnancy and metabolic cardiovascular risk factors**. 2018. Thesis (Doctoral Thesis). Postgraduate Program in Epidemiology. Federal University of Pelotas.

Pregnancy is a sporadic event in women life, but it has been suggested that it may have long-lasting consequences. Parity would be positively associated with cardiovascular risk factors. And, lower exposure to estrogen among parous women would be a possible mechanism. Furthermore, metabolic and hemodynamic adaptations due to pregnancy could have potential long-term consequences on women's life, by increasing body mass index, blood pressure, risk of diabetes, or impairing lipids control. This thesis was aimed at assessing the association of parity with metabolic cardiovascular outcomes among young women. The thesis was composed by three manuscripts. Firstly, we systematically reviewed the evidence on the association between parity and metabolic cardiovascular risk factors. We also carried out a meta-analysis and used meta-regression to evaluate the sources of heterogeneity among the studies. Parity is associated with higher risk of obesity. But, parity was not related with risk of hypertension and DM, among high-quality studies. Suggesting that residual confounding may have overestimated the associations, initially, observed. The second and the third manuscripts aimed at assessing the association of parity with body composition and metabolic cardiovascular outcomes, respectively, among women enrolled in the 1982 Pelotas Birth Cohort. The analyses were replicated among the cohort men as a sensitivity analysis. Parity was positively associated with body mass index and waist circumference among women. However, similar results among men suggest that there is no causal effect of parity in these associations. Regarding metabolic cardiovascular outcomes, parity was inversely associated with blood pressure [Systolic -1.97mmHg (95%CI: -3.26; -0.68); Diastolic -2.40mmHg (95%CI: -3.40; -1.40)], total (-6.22; 95%CI -10.22; -2.22) and HDL cholesterol (-5.87; 95%CI -7.36; -4.37) and sensitivity analysis suggests that the association is causal. In conclusion, this thesis suggests that there is no causal association of parity and cardiovascular risk factor. Further studies should focus on the cardiovascular diseases associated with parity.

DEFINIÇÃO DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- ACTH – hormônio adrenocorticotrófico
- AVP – arginina vasopressina
- BMI – body mass index
- CI – confidence interval
- DM – diabetes mellitus
- DXA – dual-energy x-ray absorptiometry
- FG – fasting glucose
- FSH – hormônio foliculoestimulante
- GH – hormônio do crescimento
- hCG – gonadotrofina coriônica
- HDL – high-density lipoprotein
- HGDP – Human Genome Diversity Project
- IGFI – fator de crescimento semelhante à insulina I
- IMC – índice de massa corporal
- IPAQ – questionário internacional de atividade física
- LDL – low-density lipoprotein
- LH – hormônio luteinizante
- MOOSE – Meta-analysis of Observational Studies
- OR – odds ratio
- PTHi – paratormônio intacto
- PTHrp – paratormônio relacionado a proteína
- SBP – systolic blood pressure
- SNP – single nucleotide polymorphisms
- TSH – hormônio

VOP – velocidade de onda de pulso

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO	10
PROJETO DE PESQUISA	12
MODIFICAÇÕES DO PROJETO DE PESQUISA	73
TRABALHO DE CAMPO	75
ARTIGOS	77
ARTIGO 1	78
ARTIGO 2	115
ARTIGO 3	131
NOTA À IMPRENSA	148
CONCLUSÕES GERAIS	151
APÊNCICE A	153

Apresentação

APRESENTAÇÃO

Este é o volume final de Tese de Doutorado, elaborada conforme as normas do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia (PPGE) da Universidade Federal de Pelotas e inclui: projeto de pesquisa; modificações no projeto de pesquisa; artigos de pesquisa; relatório de trabalho de campo; e nota à imprensa.

O projeto de pesquisa foi qualificado em 16 de outubro de 2014 e nele foram incorporadas as solicitações da banca. No entanto, durante o processo de desenvolvimento dos trabalhos novas sugestões de revisores foram incorporadas à tese e são apresentadas no tópico de modificações no projeto de pesquisa.

Em relação aos artigos de pesquisa, primeiramente é apresentado o artigo intitulado “*Association between parity and cardiovascular risk factors: A systematic review and meta-analysis*”, que fez uma ampla revisão da literatura existente sobre a associação entre paridade e fatores de risco cardiovasculares e está submetido na revista *Cadernos de Saúde Pública*. O segundo artigo, intitulado “*Is there a causal effect of parity on body composition: a birth cohort study*”, submetido e aceito para publicação na revista *BMC Public Health*, trata associação entre paridade e composição corporal em mulheres da Coorte de Pelotas de 1982 e, através de análises de sensibilidade, discute as relações de causalidade dessa associação. Já no terceiro artigo, intitulado “*Parity and metabolic cardiovascular risk factors: a birth cohort study*” e submetido à revista *Cadernos de Saúde Pública*, trata da associação entre paridade e fatores de risco cardiometabólicos em mulheres da Coorte de Pelotas de 1982, também discutindo as relações de causalidade através de análises de sensibilidade.

No relatório de trabalho de campo, encontram-se as atividades desenvolvidas para o estudo perinatal da Coorte de Pelotas de 2015.

Por fim, na nota à imprensa resumo os principais achados dos estudos desenvolvidos numa linguagem acessível à população geral.

Projeto de pesquisa



Universidade Federal de Pelotas
Faculdade de Medicina
Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia



Gestação e risco cardiometabólico: Associação entre aspectos relacionados à gestação e fatores de risco cardiometabólicos

PROJETO DE PESQUISA

Bárbara dos Reis Santos

Projeto de pesquisa apresentado ao Programa de Pós-graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas, como requisito para qualificação de doutorado.

Orientador: Prof. Dr. Bernardo Lessa Horta

**Pelotas
2014**

RESUMO

A gravidez é um evento pontual na vida das mulheres, ela tem sido sua principal causa de morte e incapacidade ao longo da história e, ainda, há sugestão de que suas consequências sejam duradouras no curso de suas vidas. Entre as consequências a longo prazo da gestação destacam-se aquelas de natureza ginecológica. Contudo, também há estudos que mostram a associação da gestação com a retenção de peso e com o desenvolvimento de hipertensão arterial e diabetes, entre outros fatores de risco cardiometabólicos. Dessa forma, o presente projeto objetiva analisar a associação entre aspectos relacionados a gestação e o desenvolvimento fatores de risco cardiometabólicos. Para se alcançar este objetivo serão desenvolvidos 3 estudos. No primeiro deles será realizada uma revisão sistemática e meta-análise para identificar estudos que tenham avaliado a associação entre paridade e o desenvolvimento de fatores de risco cardiometabólicos e estimar medida combinada dessa associação. O segundo e terceiro estudos possuem como objetivo principal avaliar a associação entre paridade e composição corporal e fatores de risco cardiometabólicos, respectivamente, em mulheres pertencentes à coorte de nascimentos de Pelotas de 1982 aos 30 anos de idade. A paridade aos 30 anos de idade será a principal variável independente e como variáveis dependentes serão avaliados o IMC; Circunferência da cintura; Índice de massa gorda; Pressão arterial; Glicemia ao acaso; Colesterol; e Proteína C reativa. Para testar essas hipóteses primeiramente serão construídos modelos de regressão linear para cada uma das variáveis dependentes estudadas. Essas análises serão replicadas para os homens pertencentes a mesma coorte para a discussão de confusão residual. A utilização de um desfecho negativo será outra estratégia adotada para confirmar a possível associação causal. Por fim, será verificado o efeito moderador do tempo de amamentação na associação entre paridade e composição corporal e o efeito mediador da composição corporal na associação da paridade e fatores de risco cardiometabólicos.

ARTIGOS PLANEJADOS

- 1 Associação entre paridade e fatores de risco cardiometabólicos: uma revisão sistemática e meta-análise.
- 2 Paridade e composição corporal aos 30 anos de idade em mulheres e homens da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1982.
- 3 Paridade e fatores de risco cardiometabólicos aos 30 anos de idade em mulheres e homens da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1982.

DEFINIÇÃO DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ACTH – hormônio adrenocorticotrófico

AVP – arginina vasopressina

FSH – hormônio foliculoestimulante

GH – hormônio do crescimento

hCG – gonadotrofina coriônica

HGDP – Human Genome Diversity Project

IGFI – fator de crescimento semelhante à insulina I

IMC – Índice de massa corporal

IPAQ – Questionário internacional de atividade física

LH – hormônio luteinizante

PTHi – paratormônio intacto

PTHrp – paratormônio relacionado a proteína

SNP – single nucleotide polymorphisms

TSH – hormônio

VOP – velocidade de onda de pulso

1. INTRODUÇÃO

O comportamento reprodutivo humano sofreu marcantes mudanças durante o século XX, que afetaram diretamente o crescimento das populações. Essas mudanças se caracterizam, principalmente pela diminuição da paridade e pelo aumento das gestações em idades avançadas (Group 2001). A mais provável explicação para isso está relacionada aos fatores sociais e econômicos entre os quais podemos citar o aumento da escolaridade e a expansão da atuação feminina no mercado de trabalho (Glasier, Gulmezoglu et al. 2006). A disponibilidade de métodos contraceptivos mais efetivos está entre os fatores relacionados as condições de saúde que também podem influenciar nessa diminuição da paridade (Glasier, Gulmezoglu et al. 2006, World Health Organization 2009).

O número de filhos, além de importante para sua afirmação na sociedade e conquistas econômicas e sociais, apresenta implicações relacionadas à saúde (Group 2001). Apesar da gravidez ser um evento pontual na vida das mulheres, ela tem sido sua principal causa de morte e incapacidade ao longo da história e, ainda, há sugestão de que suas consequências sejam duradouras no curso de suas vidas (World Health Organization 2009).

Entre as consequências a longo prazo da gestação destacam-se aquelas de natureza ginecológica. Contudo, também há estudos que mostram a associação da gestação com a retenção de peso e com o desenvolvimento de hipertensão arterial e diabetes, entre outros fatores de risco cardiometabólicos. Este ponto tem sido alvo de investigações, mas os resultados dos diferentes estudos divergem quanto a existência de associação. Enquanto alguns estudos mostram associação entre paridade e maior risco (Jung, Bae et al. 2010, Simons, Simons et al. 2012), outros não encontraram essa associação (Al-Barwani, Bayoumi et al. 2008, Alves, Correia et al. 2012) ou mesmo a encontram no sentido oposto (Erem, Hacıhasanoglu et al. 2008). Além dos resultados controversos, a existência nos estudos de algumas limitações metodológicas em relação ao delineamento, seleção de amostra, estratégias analíticas para controle de confusão, entre outros ainda deixa dúvidas quanto

a natureza causal da associação entre a paridade e os eventos ou fatores de risco.

Portanto, a associação entre paridade e fatores de risco cardiometabólicos é uma lacuna ainda não devidamente investigada o que torna pertinente as iniciativas que visem avaliá-la e, se existente, explorar as relações de causalidade.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Foi realizada revisão sistemática para identificar estudos que analisaram a associação entre paridade e desenvolvimento de fatores de risco e/ou desfechos cardiometabólicos publicados entre 1982 e 2012. Três bases de dados eletrônicas: MEDLINE (PubMed), EMBASE e LILACS foram acessadas e a busca foi realizada usando os termos apresentados no Quadro 1.

Foram incluídos artigos publicados em português, inglês, espanhol ou francês, com o delineamento de coorte, caso-controle ou transversais e cujo desfecho tenha sido qualquer fator de risco ou desfecho cardiometabólico. Dois revisores independentes analisaram os títulos, resumos e textos completos e as discordâncias na seleção final foi resolvida por consenso.

Inicialmente, foram identificadas 21.018 referências e a partir da leitura dos títulos, foram selecionados 287 resumos para a leitura e a seguir foram selecionados 125 para serem lidos na íntegra. No entanto, dos 125 textos selecionados foram recuperados apenas 87 e 46 (Beard, Fuster et al. 1984, Colditz, Willett et al. 1987, Thompson, Greenberg et al. 1989, Kritz-Silverstein, Barrett-Connor et al. 1992, Palmer, Rosenberg et al. 1992, Ness, Kramer et al. 1993, Palmer, Rosenberg et al. 1993, Charles, Pettitt et al. 1994, Steenland, Lally et al. 1996, Qureshi, Giles et al. 1997, Rosenberg, Palmer et al. 1999, Samama 2000, Gaist, Pedersen et al. 2004, Chiesa, Marone et al. 2005, Wolff, Volzke et al. 2005, Jukkola, Makivaara et al. 2006, Lao, Thomas et al. 2006, Nicholson, Asao et al. 2006, Simmons, Shaw et al. 2006, Simon, De Jonage-Canonico et al. 2006, Yang, Chang et al. 2006, Gunderson, Lewis et al. 2007, Hardy, Lawlor et al. 2007, Al-Barwani, Bayoumi et al. 2008, Atsma, Bartelink et

al. 2008, Catov, Newman et al. 2008, Erem, Hacıhasanoglu et al. 2008, Erem, Hacıhasanoglu et al. 2008, Mousavi, Gharipour et al. 2009, Skilton, Serusclat et al. 2009, Yang, Kuper et al. 2009, Zhang, Shu et al. 2009, Al-Farsi, Brooks et al. 2010, Fowler-Brown, de Boer et al. 2010, Jung, Bae et al. 2010, Liu, Jorm et al. 2010, Ohira, Folsom et al. 2010, Parikh, Cnattingius et al. 2010, Chang, Odongua et al. 2011, Jacobsen, Knutsen et al. 2011, Naver, Lundbye-Christensen et al. 2011, Alves, Correia et al. 2012, Griffiths, Sheppard et al. 2012, Simons, Simons et al. 2012, Vandenheede, Deboosere et al. 2012, Rodrigues, Theodoro et al. 2013) artigos foram incluídos na presente revisão.

Foram identificados estudos que contemplam tanto a ocorrência de eventos cardiometabólicos (Quadros 2 e 3) quanto de fatores de risco (Quadros 4 a 7). A mortalidade por doença cardiovascular foi estudada em três trabalhos realizados na Holanda, Coréia do Sul e Austrália (Palmer, Rosenberg et al. 1993, Chang, Odongua et al. 2011, Simons, Simons et al. 2012) que são apresentados na Quadro 2 onde verificamos que há indício de maior risco de morte para as mulheres com filhos, as razões de mortalidade variaram entre 1,1 (IC95%, 0,5 – 2,4) e 2,5 (IC95%, 1,0 – 5,8).

Quadro 1 – Termos utilizados e estratégia de busca da revisão sistemática da associação entre paridade e fatores de risco cardiometabólicos, segundo base eletrônica.

	Pubmed	EMBASE	Lilacs
1	"parity"[MeSH Terms] OR "parity"[All Fields]	"parity"[All Fields]	"paridade"[DeCS] OU "paridade" [tw]
2	"reproductive history"[MeSH Terms] OR ("reproductive"[All Fields] AND "history"[All Fields]) OR "reproductive history"[All Fields]	"reproductive history"[All Fields]	"história reprodutiva"[DeCS] OU "história reprodutiva"[tw]
3	"gravity"[MeSH Terms] OR "gravity"[All Fields]	"gravity"[All Fields]	"gravidez"[DeCS] OU "gravidez" [tw]
4	"pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields]	"pregnancy"[All Fields]	((#1) OU #2) OU #3
5	((#1) OR #2) OR #3) OR #4	((#1) OR #2) OR #3) OR #4	"cardiovascular*"[D eCS] OU "cardiovascular*"[tw]
6	metabolic[All Fields] AND outcome[All Fields]	"metabolic\$"[All Fields]	(#4) E #5
7	metabolic[All Fields] AND ("complications"[Subheading] OR "complications"[All Fields])	"cardiovascular\$"[All Fields]	"coorte"[tw]
8	"metabolic diseases"[MeSH Terms] OR ("metabolic"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "metabolic diseases"[All Fields]	(#6) OR #7	"caso-controle"[tw]
9	"cardiovascular diseases"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "cardiovascular diseases"[All Fields]	(#5) AND #8	"transversal"[tw]
10	"cardiovascular abnormalities"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "abnormalities"[All Fields]) OR "cardiovascular abnormalities"[All Fields]	cohort[All Fields]	((#7) OU #8) OU #9
11	("cardiovascular system"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "cardiovascular system"[All Fields] OR "cardiovascular"[All Fields] AND ("complications"[Subheading] OR "complications"[All Fields])	case-control[All Fields]	(#6) E #10
12	(((((#6) OR #7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11	cross-sectional[All Fields]	"humano"[limit]
13	(#5) AND #12	((#10) OR #11) OR #12	(#11) E #12
14	cohort[All Fields]	(#8) AND #13	
15	case-control[All Fields]	Limit #14 to human	
16	cross-sectional[All Fields]		
17	((#14) OR #15) OR #16		
18	(#13) AND #17		
19	("1982/01/01"[PDAT]: "2012/12/31"[PDAT])		
20	humans[Mesh]		
21	((#18) AND (#19) AND #20		

Quadro 2 – Artigos sobre a associação entre paridade e mortalidade cardiovascular

Ano	Autor(es)	Título	Delineamento	População	Resultados	Ajuste
Mortalidade Cardiovascular						
1993	Palmer JR, Rosenberg L, Shapiro S	Number of pregnancies and risk of cardiovascular disease	Coorte prospectiva	1.200 mulheres casadas entre 40 e 65 anos (Holanda)	Razão de mortalidade de 0: Ref. 1-3: 1,1 (0,5 – 2,4) ≥4: 2,5 (1,0 – 5,8)	Idade, PAS, nível de colesterol total, IMC, renda e tabagismo.
2011	Chang HS, Odongua N, Ohrr H, Sull JW, Nam CM	Reproductive risk factors for cardiovascular disease mortality among postmenopausal women in Korea: the Kangwha Cohort Study, 1985-2005	Coorte prospectiva	3.257 mulheres ≥55 anos em 1985 (Coréia do Sul)	Razão de riscos 0-4 filhos?: Ref. 5-7: 1,2 (0,9 – 1,4) ≥8: 1,2 (0,9 – 1,5)	Idade, IMC, hipertensão arterial, consumo de álcool, tabagismo, educação e ocupação
2012	Simons LA, Simons J, Friedlander Y, McCallum J	Childbearing history and late-life mortality: The Dubbo study of Australian elderly	Coorte prospectiva	1.571 mulheres nascidas antes de 1930 (Austrália)	Razão de riscos 0 filhos: Ref. 1: 2,1 (1,0 – 4,1) 2: 2,1 (1,1 – 4,0) 3: 1,6 (0,8 – 4,1) 4: 2,1 (1,1 – 4,1) 5: 1,5 (0,7 – 3,1) ≥6: 1,3 (0,7 – 2,7)	Idade, consumo de álcool, tabagismo, pico respiratório, desabilidade física, auto-percepção de saúde, fibrilação atrial, IMC, hipertensão e DM

Outros estudos analisaram a ocorrência de doenças cardiovasculares (Quadro 3). Entre essas o infarto do miocárdio foi analisado e não houve indícios de associação. Dos três estudos identificados, um estudo encontrou uma fraca associação com risco relativo de 1,1 (IC95%, 1,0 – 1,3) para mulheres com mais de 5 filhos quando comparadas com nulíparas, contudo nesta análise não houve ajuste para fatores de confusão (Jacobsen, Knutsen et al. 2011), outro também encontrou uma associação limítrofe para aquelas com mais de um filho (RR 1,8; IC95% 1,0 – 3,3), quando comparadas com nulíparas (Palmer, Rosenberg et al. 1992), e outro não encontrou associação (Thompson, Greenberg et al. 1989). Em relação a doença coronária, foram identificados quatro estudos e a dois estudos relataram maior risco naquelas mulheres com seis [RR 1,4; IC95%, 1,0 – 1,8 (Steenland, Lally et al. 1996)] e sete ou mais filhos [RO 5,4; IC95% 2,1 – 14,0 (Rosenberg, Palmer et al. 1999)], quando comparadas com nulíparas.

No tocante ao acidente vascular cerebral, encontramos 4 estudos. Um estudo de caso-controle com mulheres entre 30 e 84 anos na Coréia do Sul (Jung, Bae et al. 2010) observou que aquelas com dois, três e quatro ou mais apresentaram odds de 2,0 (IC95%, 1,2 – 3,3), 2,7 (IC95%, 1,6 – 4,6), 3,0 (IC95% 1,7 – 5,2), respectivamente. Outro estudo realizado na Ásia (China) encontrou associações mais fracas (Zhang, Shu et al. 2009) e os estudos realizados no Estados Unidos (Qureshi, Giles et al. 1997) e na Suécia (Yang, Kuper et al. 2009) não encontraram associação.

Maior odds de tromboembolismo venoso em mulheres com filhos (RO 11,4; IC95%, 1,4 – 93,3) foi encontrado em estudo realizado na França (Samama 2000), mas essas análises não foram ajustadas para fatores de confusão. Outros dois estudos que realizaram este ajuste encontraram associações mais fracas [RO 1,5; IC95%, 1,0 – 2,3 quando comparou-se mulheres com mais de 2 filhos com mulheres com dois ou menos filhos (Simon, De Jonage-Canonico et al. 2006)] ou não observaram associação [RR 0,9; IC95%, 0,6 – 1,2 comparando mulheres com mais de dois filhos com aquelas com um ou dois (Ohira, Folsom et al. 2010)]. A relação entre a paridade e a ocorrência de insuficiência venosa crônica (Chiesa, Marone et al. 2005), varicoses (Jukkola, Makivaara et al. 2006) e calcificação da artéria coronária (Atsma, Bartelink et

al. 2008) também foi objeto de estudo conforme pode ser verificado ainda na Quadro 3.

Quadro 3 – Artigos sobre a associação entre paridade e doenças cardiovasculares

Ano	Autor(es)	Título	Delineamento	População	Resultados	Ajuste
Doença Cardiovascular						
2008	Catov JM, Newman AB, Sutton-Tyrrell K, Harris TB, Tylavsky F, Visser M, et al	Parity and Cardiovascular Disease Risk among Older Women: How Do Pregnancy Complications Mediate the Association?	Transversal	540 mulheres entre 70 e 79 anos (Estados Unidos)	Razão de odds Nulíparas: Ref. ≥1 Sem Compl. Gravidez: 1,9 (1,0 – 3,7) ≥1 Com Compl. Gravidez: 2,7 (1,3 – 5,3)	Idade, cor da pele, tabagismo e HDL
2010	Parikh NI, Cnattingius S, Dickman PW, Mittleman MA, Ludvigsson JF, Ingelsson E	Parity and risk of later-life maternal cardiovascular disease	Coorte prospectiva	1.332.062 mulheres nascidas entre 1932 e 1955 (Suécia)	Razão de riscos 0: 1,1 (1,1 – 1,1) 1: 1,1 (1,1 – 1,1) 2 Ref 3: 1,1 (1,1 – 1,1) 4: 1,3 (1,2 – 1,3) ≥5: 1,6 (1,5 – 1,6)	Idade, ano de nascimento, maior renda antes de 50 anos, educação e país de nascimento
Infarto agudo do miocárdio						
1989	Thompson SG, Greenberg G, Meade TW	Risk factors for stroke and myocardial infarction in women in the United Kingdom as assessed in general practice: a case-control study	Caso-controle	603 mulheres brancas entre 45 e 69 anos (Reino Unido)	Risco relativo Nulíparas: Ref. ≥1: 1,0 (p = 0,2)	Situação marital
1992	Palmer JR, Rosenberg L, Shapiro S	Reproductive factors and risk of myocardial infarction	Caso-controle	858 mulheres entre 45 e 69 anos (Estados Unidos)	Risco relativo Nulíparas: Ref. ≥1: 1,8 (1,0 – 3,3)	Tabagismo, hipertensão, hipercolesterolemia, DM, história familiar de infarto, atividade física, IMC, consumo de álcool, educação, educação do esposo e ocupação
2011	Jacobsen BK, Knutsen SF, Oda K, Fraser GE	Parity and total, ischemic heart disease and stroke mortality. the Adventist Health Study, 1976-1988	Coorte prospectiva	19. 688 mulheres adventistas na pós-menopausa (Estados Unidos)	Risco relativo 2: Ref. 0: 1,0 (0,9 – 1,1) 1: 1,1 (1,0 – 1,2) 3: 1,0 (0,9 – 1,1) 4: 1,1 (0,9 – 1,2) ≥5: 1,1 (1,0 – 1,3)	Sem ajuste

Continua

Ano	Autor(es)	Título	Delineamento	População	Resultados	Ajuste
Doença Coronária						
1984	Beard CM, Fuster V, Annegers JF	Reproductive history in women with coronary heart disease. A case-control study	Caso-controle	507 mulheres casadas ≤60 anos (Estados Unidos)	Risco relativo ≥1: Ref. Nulíparas: 1,3 (0,7 – 2,4)	Sem ajuste
1987	Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH	A prospective study of age at menarche, parity, age at first birth, and coronary heart disease in women	Coorte prospectiva	119.963 mulheres enfermeiras casadas entre 30 e 55 anos (Estados Unidos)	Risco relativo 3: Ref. Nulíparas: 1,2 (0,8 – 1,8) 1: 1,1 (0,7 – 1,7) 2: 0,9 (0,7 – 1,3) 4: 1,1 (0,8 – 1,5) 5: 1,0 (0,7 – 1,4)	Sem ajuste
1996	Steenland K, Lally C, Thun M	Parity and coronary heart disease among women in the american cancer society CPS II population	Coorte prospectiva	585.445 mulheres ≥30 anos (Estados Unidos)	Risco relativo Nulíparas: Ref. 1-2: 1,1 (0,9 – 1,4) 3-5: 1,2 (0,9 – 1,5) ≥6: 1,4 (1,0 – 1,8)	Idade, IMC, colesterol total, PAS, educação, tabagismo e DM
1999	Rosenberg L, Palmer JR, Rao RS, Adams-Campbell LL	Risk factors for coronary heart disease in African American women	Caso-controle	64.530 mulheres afroamericanas entre 21 e 69 anos (Estados Unidos)	Razão de odds Nulíparas: Ref. 1: 1,6 (0,8 – 3,4) 2: 1,3 (0,6 – 2,9) 3: 1,4 (0,6 – 3,1) 4-6: 1,8 (0,8 – 4,1) ≥7: 5,4 (2,1 – 14,0)	Idade, educação, tabagismo, hipertensão, DM, hipercolesterolemia, história familiar de ataque cardíaco e altura
Acidente Vascular Cerebral (AVC)						
1997	Qureshi AI, Giles WH, Croft JB, Stern BJ	Number of pregnancies and risk for stroke and stroke subtypes	Coorte prospectiva	3.852 mulheres entre 45 e 74 anos (Estados Unidos)	Risco relativo Nulíparas: Ref. 1-2: 1,0 (0,7 – 1,4) 3-5: 1,2 (0,9 – 1,6) ≥6: 1,3 (0,9 – 1,9)	Idade, cor da pele, educação, tabagismo, PAD, DM, história de doença cardíaca, nível de colesterol, IMC e consumo de álcool
2009	Yang L, Kuper H, Sandin S, Margolis KL, Chen Z, Adami HO, et al	Reproductive history, oral contraceptive use, and the risk of ischemic and hemorrhagic stroke in a cohort study of middle-aged Swedish women	Coorte prospectiva	49.259 mulheres entre 30 e 49 anos (Suécia)	Risco relativo Nulíparas: Ref. ≥1: 0,9 (0,5 – 1,4)	Educação, IMC, tabagismo, consumo de álcool, atividade física, pressão arterial alta e DM

Continua

Ano	Autor(es)	Título	Delineamento	População	Resultados	Ajuste
Acidente Vascular Cerebral (AVC)						
2009	Zhang X, Shu XO, Gao YT, Yang G, Li H, Zheng W	Pregnancy, childrearing, and risk of stroke in Chinese women	Coorte prospectiva	74.942 mulheres entre 40 e 70 anos (China)	Razão de riscos 1: Ref. 2: 1,2 (1,0 – 1,4) 3: 1,3 (1,1 – 1,6) 4: 1,3 (1,1 – 1,6) 5: 1,3 (1,0 – 1,5)	Idade, educação, renda familiar, ocupação, ACO, menopausa, terapia hormonal, tabagismo, consumo de álcool, IMC, hipertensão arterial e DM
2010	Jung SY, Bae HJ, Park BJ, Yoon BW	Parity and risk of hemorrhagic strokes	Caso-controle	1.413 mulheres entre 30 e 84 anos (Coréia)	Razão de odds 0-1: Ref. 2: 2,0 (1,2 – 3,3) 3: 2,7 (1,6 – 4,6) ≥4: 3,0 (1,7 – 5,2)	Idade, educação, consumo de álcool, tabagismo, hipertensão arterial, DM, história familiar de AVC, idade da menarca, ACO, menopausa e terapia hormonal
Hemorragia subaracnóide						
2004	Gaist D, Pedersen L, Cnattingius S, Sorensen HT	Parity and Risk of Subarachnoid Hemorrhage in Women: A Nested Case-Control Study Based on National Swedish Registries	Caso-controle aninhado à coorte	9.399 mulheres com registro do primeiro filho entre 1973 e 1997 (Suécia)	Razão de odds 1: Ref. 2: 0,9 (0,6 – 1,2) 3: 0,8 (0,5 – 1,3) ≥4: 0,4 (0,2 – 1,3)	Data da entrada no estudo, idade da entrada no estudo, tempo de acompanhamento e tabagismo
2006	Yang CY, Chang CC, Kuo HW, Chiu HF	Parity and risk of death from subarachnoid hemorrhage in women: Evidence from a cohort in Taiwan	Coorte retrospectiva	1.292.462 mulheres com registro do primeiro filho entre 1978 e 1987 (Taiwan)	Risco relativo 1: Ref. 2: 0,6 (0,4 – 0,9) ≥3: 0,6 (0,4 – 0,9)	Idade ao nascimento do primeiro filho
Espessura da camada íntima-média da carótida						
2005	Wolff B, Volzke H, Robinson D, Schwahn C, Ludemann J, Kessler C, et al	Relation of parity with common carotid intima-media thickness among women of the Study of Health in Pomerania	Transversal	1.195 mulheres entre 20 e 79 anos (Alemanha)	ANOVA 0: 0,81 (0,78 – 0,84) 1: 0,74 (0,71 – 0,74) 2: 0,74 (0,73 – 0,75) 3: 0,75 (0,73 – 0,77) 4: 0,77 (0,74 – 0,80) p=0,001	Idade, fatores socioeconômicos, estilo de vida, hipertensão, terapia hormonal, idade da menopausa e ACO

Continua

Ano	Autor(es)	Título	Delineamento	População	Resultados	Ajuste
Espessura da camada íntima-média da carótida						
2009	Skilton MR, Serusclat A, Begg LM, Moulin P, Bonnet F	Parity and carotid atherosclerosis in men and women: insights into the roles of childbearing and child-rearing	Coorte prospectiva	750 mulheres entre 18 e 80 anos (França)	Coeficiente (SE) Nulíparas: Ref. 1: 0,021 (0,021) 2-3: 0,018 (0,019) ≥4: 0,062 (0,023)	Idade, situação empregatícia, situação conjugal, atividade física, circunferência da cintura, escore dietético, tabagismo, hipertensão, colesterol HDL, colesterol LDL, triglicerídeos e glicose
Tromboembolismo Venoso						
2000	Samama MM	An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study	Caso-controle	1.272 mulheres (França)	Razão de odds Nulíparas: Ref. ≥1: 11,4 (1,4 – 93,3)	Sem ajuste
2006	Simon T, De Jonage-Canonico MBY, Oger E, Wahl D, Conard J, Meyer G, et al	Indicators of lifetime endogenous estrogen exposure and risk of venous thromboembolism	Caso-controle	608 mulheres entre 45 e 70 anos na pós-menopausa (França)	Razão de odds ≤2: Ref. >2: 1,5 (1,0 – 2,3)	Idade da menopausa, IMC, história familiar de tromboembolismo, varicoses e terapia hormonal
2010	Ohira T, Folsom AR, Cushman M, White RH, Hannan PJ, Rosamond WD, et al	Reproductive history, hormone replacement, and incidence of venous thromboembolism: The longitudinal investigation of thromboembolism etiology	Coorte prospectiva multicêntrica	8.236 mulheres ≥45 anos na pós-menopausa (Estados Unidos)	Risco relativo 1-2: Ref. Nulíparas: 1,1 (0,7 – 1,8) >2: 0,9 (0,6 – 1,2)	Idade, cor da pele, IMC, DM, fator VIII e história reprodutiva

Continua

Insuficiência Venosa Crônica (telangiectasia)						
Ano	Autor(es)	Título	Delineamento	População	Resultados	Ajuste
2005	Chiesa R, Marone EM, Limoni C, Volonte M, Schaefer E, Petrini O	Demographic factors and their relationship with the presence of CVI signs in Italy: the 24-cities cohort study	Transversal	5.247 mulheres entre 18 e 89 anos (Itália)	Razão de odds <2: Ref. ≥2: 1,30 (1,1 – 1,5)	Idade, região de moradia e história familiar
Varicoses						
2006	Jukkola T, Makivaara L, Luukkaala T, Hakama M, Laurikka J	The effects of parity, oral contraceptive use and hormone replacement therapy on the incidence of varicose veins	Coorte prospectiva	3.590 mulheres de 40, 50 e 60 anos (Finlândia)	Razão de odds Nulíparas: Ref. 1: 1,0 (0,5 – 2,0) 2: 0,9 (0,5 – 1,8) ≥3: 2,0 (1,0 – 3,9)	Idade, IMC, educação, ACO e terapia hormonal
Calcificação da Artéria Coronária						
2008	Atsma F, Bartelink ML, Grobbee DE, Rutten A, Bots ML, Prokop M, et al.	Reproductive factors, metabolic factors, and coronary artery calcification in older women	Transversal	568 mulheres entre 40 e 79 anos (Holanda)	Razão de odds Nulíparas: Ref. 1: 1,5 (0,6 – 3,6) 2: 1,6 (0,9 – 2,9) 3: 1,6 (0,8 – 3,0) ≥4: 2,0 (1,0 – 3,9)	Idade, tabagismo, nível de glicose, colesterol, triglicerídeos, IMC, razão cintura quadril, hipertensão e DM

Foram identificados 10 artigos que estudaram a associação entre paridade e diabetes (Quadro 4), um estudo considerou pré-diabetes (Al-Farsi, Brooks et al. 2010) e não encontrou associação e outro sobre mortalidade por diabetes (Vandenheede, Deboosere et al. 2012) e mulheres com 4-8 filhos (razão de mortalidade 3,4; IC95%, 1,6 – 3,7) e ≥ 9 filhos (razão de mortalidade 4,6; IC95%, 2,0 – 10,3) quando comparadas com mulheres com 2 filhos apresentam maior risco de morte (ajustado por idade, apenas). Já uma coorte prospectiva com mulheres não diabéticas (Gunderson, Lewis et al. 2007) encontrou que quando comparadas com as nulíparas, tanto ao início quanto ao final do acompanhamento, mulheres que eram nulíparas e tiveram uma ou mais gestações com presença de diabetes gestacional apresentaram um risco 3,8 vezes maior (IC95%, 2,2 – 6,6) de desenvolvimento diabetes e esse risco foi 2,7 (IC95%, 1,5 – 4,7) para aquelas já com filhos ao início do acompanhamento e que no decorrer do mesmo tiveram uma ou mais gestações com diabetes gestacional. Ainda no referido estudo, não foi encontrada associação para mulheres nulíparas ou paras que não desenvolveram diabetes gestacional. Temos ainda que três dos estudos identificados (Simmons, Shaw et al. 2006, Fowler-Brown, de Boer et al. 2010, Alves, Correia et al. 2012) não encontraram associação entre paridade e o desenvolvimento de diabetes.

Quadro 4 – Artigos sobre a associação entre paridade e diabetes mellitus

Ano	Autor(es)	Título	Delineamento	População	Resultados	Ajuste
1994	Charles MA, Pettitt DJ, McCance DR, Hanson RL, Bennett PH, Knowler WC	Gravidity, obesity, and non-insulin-dependent diabetes among Pima Indian women	Coorte prospectiva	2.779 mulheres ≥20 anos com descendência Pima (Estados Unidos)	Glicose em jejum - Média (95%IC) Paras: Ref. Nulíparas: 5,25 (5,21 – 5,29)	Idade e IMC
2006	Nicholson WK, Asao K, Brancati F, Coresh J, Pankow JS, Powe NR	Parity and risk of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities Study	Coorte prospectiva	7.024 mulheres afroamericanas e caucasianas com idade entre 45 e 64 anos (Estados Unidos)	DM- Razão de riscos Nunca grávidas: 0,8 (0,5 – 1,2) Sem nascidos vivos: 1,31 (0,8 – 2,2) 1-2: Ref. 3-4: 1,1 (0,9 – 1,3) ≥5: 1,3 (1,0 – 1,6)	Idade, local do estudo, renda, escolaridade, tabagismo, história familiar de DM, calorias ingeridas, atividade física, menopausa, ACO, terapia hormonal, circunferência da cintura, IMC, nível de fibrinogênio e contagem de leucócitos
2006	Simmons D, Shaw J, McKenzie A, Eaton S, Cameron AJ, Zimmet P	Is grand multiparity associated with an increased risk of dysglycaemia?	Coorte prospectiva	2.919 mulheres ≥25 anos (Austrália)	DM – Razão de odds Nulíparas: 0,8 (0,5 – 1,2) 1-2: 0,7 (0,5 – 0,9) 3-4: 0,7 (0,5 – 1,0) ≥5: Ref.	Idade, IMC, status socioeconômico e cluster
2007	Gunderson EP, Lewis CE, Tsai AL, Chiang V, Carnethon M, Quesenberry Jr CP, et al	A 20-year prospective study of childbearing and incidence of diabetes in young women, controlling for glycemia before conception: The coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study	Coorte prospectiva	2.408 mulheres não diabéticas	DM – Razão de riscos Nulíparas: Ref. Nul./ ≥1SGDM: 0,9 (0,6 – 1,4) Nul./ ≥1GDM: 3,8 (2,2 – 6,6) Para/ SGDM: 0,8 (0,5 – 1,2) Para/ GDM: 2,7 (1,5 – 4,7)	História familiar de DM, glicose do início do estudo, IMC, idade, cor da pele, educação, tabagismo e atividade física

Continua

Ano	Autor(es)	Título	Delineamento	População	Resultados	Ajuste
2010	Al-Farsi YM, Brooks DR, Werler MM, Cabral HJ, Al-Shafei MA, Wallenburg HC	Effect of high parity on the occurrence of prediabetes: A cohort study	Coorte prospectiva	532 mulheres mães entre 18 e 60 anos (Omã)	Pré DM – Razão de riscos <5: Ref. ≥5: 1,2 (0,8 – 1,7)	Idade, educação, renda familiar e ano do parto
2010	Fowler-Brown AG, de Boer IH, Catov JM, Carnethon MR, Kamineni A, Kuller LH, et al	Parity and the association with diabetes in older women	Coorte prospectiva	3.211 mulheres ≥65 anos (Estados Unidos)	DM – Razão de prevalência Nulíparas: Ref. 1-2: 0,9 (0,6 – 1,1) 3-4: 0,9 (0,6 – 1,1) ≥5: 1,2 (0,9 – 1,5)	Idade, cor da pele, situação conjugal, renda, educação, altura, consumo de álcool, tabagismo, IMC, IMC aos 50 anos e circunferência da cintura
2010	Liu B, Jorm L, Banks E	Parity, breastfeeding, and the subsequent risk of maternal type 2 diabetes	Coorte prospectiva	52.731 mulheres ≥45 anos (Austrália)	DM –Razão de odds Nulíparas: Ref. Para/SemAmament.: 1,5 (1,3 – 1,7) Para/Amament 1-3m/c: 1,1 (1,0 – 1,3) Para/Amament >3m/c: 1,0 (0,8 – 1,1)	Idade, IMC, tabagismo, consumo de álcool, história familiar de DM, renda familiar, educação, país de nascimento e frequência de atividade física vigorosa
2011	Naver KV, Lundbye-Christensen S, Gorst-Rasmussen A, Nilas L, Secher NJ, Rasmussen S, et al	Parity and risk of diabetes in a Danish nationwide birth cohort.	Coorte prospectiva	Mulheres com primeiro filho entre 1982 e 1983 <33 anos (Dinamarca)	DM – Risco Relativo 1: Ref. 2: 1,6 (1,1 – 2,3) 3: 2,8 (1,8 – 4,2) ≥4: 2,5 (1,3 – 4,8)	Peso fetal e duração da gestação de inclusão no estudo

Continua

Ano	Autor(es)	Título	Delineamento	População	Resultados	Ajuste
2011	Naver KV, Lundbye-Christensen S, Gorst-Rasmussen A, Nilas L, Secher NJ, Rasmussen S, et al	Parity and risk of diabetes in a Danish nationwide birth cohort.	Coorte prospectiva	Mulheres com primeiro filho entre 1982 e 1983 ≥33 anos (Dinamarca)	DM – Risco Relativo 1: Ref. 2: 0,7 (0,6 – 0,9) 3: 0,9 (0,7 – 1,0) ≥4: 1,6 (1,4 – 1,9)	Peso fetal e duração da gestação de inclusão no estudo
2011	Vandenheede H, Deboosere P, Gadeyne S, De Spiegelaere M	The associations between nationality, fertility history and diabetes-related mortality: a retrospective cohort study in the Brussels-Capital Region (2001-2005)	Coorte prospectiva	108.296 mulheres belgas e do norte da África entre 45 e 74 anos (Bélgica)	DM – Razão de mortalidade 2: Ref. 0: 0,9 (0,5 – 1,5) 1: 1,2 (0,8 – 1,8) 3: 1,5 (0,9 – 2,4) 4-8: 2,4 (1,6 – 3,7) ≥9: 4,6 (2,0 – 10,3)	Idade
2012	Alves E, Correia S, Barros H, Azevedo A	Prevalence of self-reported cardiovascular risk factors in Portuguese women: a survey after delivery	Transversal	7.381 mulheres que tiveram filho entre 2005 e 2006 (Portugal)	DM – Razão de odds 1: Ref. 2: 0,8 (0,4 – 1,5) ≥3: 0,4 (0,1 – 1,2)	Idade

Pressão arterial sistólica (Quadro 5) e dislipidemias (Quadro 6) também foram estudadas. No entanto a existência de associação entre esses fatores de risco cardiometabólicos e paridade não foi clara uma vez que, mesmo não ajustando para fatores de confusão, as análises apresentam resultados não significativos para as medidas de efeito. Um estudo transversal realizado em 1993 nos Estados Unidos encontrou que para cada filho a mais há uma redução na pressão arterial sistólica das mães, no entanto pela falta de ajuste para fatores de confusão essa associação pode apresentar confusão residual, principalmente por fatores comportamentais e ambientais.

Evidência de associação positiva entre maior paridade e desenvolvimento de síndrome metabólica foi encontrada em dois entre cinco estudos (Quadro 7), sendo que um destes estudos a razão de odds foi de 1,1 (IC95%, 1,0 – 1,2), enquanto que Al-Barwani e cols. observaram uma razão de odds de 3 (IC95%, 1,1 – 9,3) entre aquelas com 6 ou mais filhos. No entanto, num estudo realizado na Turquia com mulheres maiores de 20 anos (Erem, Hacıhasanoğlu et al. 2008) quando comparadas com mulheres não casadas aquelas com um e dois filhos apresentaram menor chance de ocorrência da síndrome (OR: 0,6; IC95%, 0,4 – 0,9 e OR: 0,6; IC95%, 0,4 – 0,8, respectivamente), mas nas categorias com maior número de filhos o efeito protetor foi menor e os intervalos de confiança englobaram a referência.

Dessa forma, em geral, a presente revisão mostra que apesar da paridade estar sendo amplamente estudada como um dos determinantes de fatores de risco e desfechos cardiometabólicos, os estudos falham em demonstrar definitivamente a existência ou não desta associação. Destaca-se entre estas falhas as opções analíticas onde muitos trabalhos não controlam adequadamente para fatores de confusão. No entanto, a presença de confusão residual precisa ser cuidadosamente explorada em estudos que avaliam exposições e desfechos fortemente influenciados por fatores individuais, comportamentais e contextuais, como no caso da paridade e dos fatores de risco cardiometabólicos. Além disso temos que associações desse tipo podem seguir sentidos diferentes segundo a distribuição desses fatores em cada população.

Quadro 5 – Artigos sobre a associação entre paridade e pressão arterial ou hipertensão arterial.

Ano	Autor(es)	Título	Delineamento	População	Resultados	Ajuste
1993	Ness RB, Kramer RA, Flegal KM	Gravidity, blood pressure, and hypertension among white women in the Second National Health and Nutrition Examination Survey	Transversal	2.097 mulheres entre 20 e 44 anos (Estados Unidos)	PAS - Coef. (EP) Paridade cont. -0,5 (0,2)	Sem ajuste
1993	Ness RB, Kramer RA, Flegal KM	Gravidity, blood pressure, and hypertension among white women in the Second National Health and Nutrition Examination Survey	Transversal	2.999 mulheres entre 45 e 74 anos (Estados Unidos)	PAS - Coef. (EP) Paridade cont. -0,4 (0,2)	Sem ajuste
2007	Hardy R, Lawlor DA, Black S, Wadsworth MEJ, Kuh D	Number of children and coronary heart disease risk factors in men and women from a British birth cohort	Coorte prospectiva	1.516 mulheres aos 53 anos (Inglaterra)	PAS - Coef. (IC95%) 1: Ref. 2: -0,6 (-4,0 – 2,7) 3: 0,5 (-3,2 – 4,1) ≥4: -1,6 (-6,2 – 3,0)	Classe social e fatores comportamentais
2012	Griffiths PL, Sheppard ZA, Johnson W, Cameron N, Pettifor JM, Norris SA	Associations between household and neighbourhood socioeconomic status and systolic blood pressure among urban South African adolescents	Coorte prospectiva	358 mulheres negras aos 16 anos (África do Sul)	PAS - Coef. (EP) 1: Ref. 2: -0,2 (1,8) 3: 0,02 (2,1) ≥4: 2,6 (2,4)	Altura aos 16 anos
2012	Alves E, Correia S, Barros H, Azevedo A	Prevalence of self-reported cardiovascular risk factors in Portuguese women: a survey after delivery	Transversal	7.381 mulheres que tiveram filho entre 2005 e 2006 (Portugal)	HA – Razão de odds 1: Ref. 2: 0,7 (0,4 – 1,1) ≥3: 1,0 (0,6 – 1,6)	Idade

Quadro 6 – Artigos sobre a associação entre paridade e colesterol ou dislipidemia.

Ano	Autor(es)	Título	Delineamento	População	Resultados	Ajuste
1992	Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E, Wingard DL	The relationship between multiparity and lipoprotein levels in older women	Coorte prospectiva	1.275 mulheres brancas de média e alta renda entre 50 e 89 anos (Estados Unidos)	HDL - Coef. (F) 0-4: Ref. ≥5: -4,9 (7,52) p<0,01	Idade, razão cintura quadril, mudança de peso, consumo de álcool, tabagismo, idade da menopausa, terapia hormonal, DM e prática regular de exercícios
2007	Hardy R, Lawlor DA, Black S, Wadsworth MEJ, Kuh D	Number of children and coronary heart disease risk factors in men and women from a British birth cohort	Coorte prospectiva	1.516 mulheres aos 53 anos (Inglaterra)	HDL - Coef. (IC95%) 1: Ref. 2: 0,06 (-0,05 – 0,12) 3: 0,04 (-0,06 – 0,13) ≥4: -0,07 (-0,19 – 0,05)	Classe social e fatores comportamentais
2008	Erem C, Hacıhasanoglu A, Deger O, Kocak M, Topbas M	Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors among Turkish adults: Trabzon lipid study	Transversal	2.601 mulheres ≥20 anos (Turquia)	Colesterol total ≥200 mg/dl – Razão de odds Não casadas: Ref. Nulíparas: 0,8 (0,6 – 1,1) 1: 1,1 (0,7 – 1,5) 2: 0,7 (0,5 – 1,0) 3: 0,9 (0,6 – 1,3) ≥4: 0,8 (0,5 – 1,0)	Sem ajuste
2012	Alves E, Correia S, Barros H, Azevedo A	Prevalence of self-reported cardiovascular risk factors in Portuguese women: a survey after delivery	Transversal	7.381 mulheres que tiveram filho entre 2005 e 2006 (Portugal)	Dislipidemia - Razão de odds 1: Ref. 2: 0,5 (0,4 – 0,8) ≥3: 0,6 (0,3 – 1,0)	Idade

Quadro 7 – Artigos sobre a associação entre paridade e síndrome metabólica.

Ano	Autor(es)	Título	Delineamento	População	Resultados	Ajuste
2006	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	Coorte prospectiva	7.352 mulheres ≥50 anos (China)	Razão de odds Paridade: cont. 1.1 (1,0 – 1,2)	Idade, educação, ocupação, renda familiar, situação conjugal, tabagismo, consumo de álcool, atividade física, idade da menarca, idade da menopausa, idade do primeiro filho, ACO e IMC
2008	Erem C, Hacıhasanoglu A, Deger O, Topbas M, Hosver I, Ersoz HO, et al	Prevalence of metabolic syndrome and associated risk factors among Turkish adults: Trabzon MetS study	Transversal	2.601 mulheres ≥20 anos (Turquia)	Razão de odds Não casada: Ref. Nulíparas: 0,7 (0,5 – 1,1) 1: 0,6 (0,4 – 0,9) 2: 0,6 (0,4 – 0,8) 3: 0,9 (0,7 – 1,2) ≥4: 0,8 (0,6 – 1,1)	Sem ajuste
2008	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	Transversal	392 mulheres casadas (Omã)	Razão de odds Nulíparas: Ref. 1-3: 1,7 (0,5 – 5,9) 4-6: 1,8 (0,5 – 6,3) >6: 3,0 (1,1 – 9,3)	Idade
2009	Mousavi E, Gharipour M, Tavassoli A, Sadri GH, Sarrafzadegan N	Multiparity and risk of metabolic syndrome: Isfahan Healthy Heart Program	Transversal	6.331 mulheres ≥20 anos (Irã)	Razão de odds Paridade: cont. 1,02 (0,98 – 1,05)	Características sociodemográficas, reprodutivas e comportamentais e IMC
2013	Rodrigues AD, Theodoro H, Mendes KG, PanizVM, de Lorenzi D, Anselmo Olinto MT	Factors associated with metabolic syndrome in climacteric women of southern Brazil	Transversal	527 mulheres entre 40 e 65 anos (Brasil)	Razão de prevalência de 0-1: Ref. 2: 1,0 (0,7 – 1,4) ≥3: 1,1 (0,8 – 1,6)	Idade, situação conjugal, educação, renda familiar, menarca, idade da primeira gestação e menopausa

3. MARCO TEÓRICO

3.1. Gravidez

Entre a menarca e a menopausa em intervalos de 25 a 35 dias ocorre a ovulação, um dos principais eventos do ciclo reprodutivo feminino, que proporciona no geral em torno de 400 (quatrocentas) oportunidades de engravidar para aquelas mulheres com um ciclo reprodutivo normal (Cunningham, Leveno et al. 2012).

Assim, a gravidez é uma fase natural do ciclo reprodutivo feminino. Ela é caracterizada por um estado anabólico dinâmico que consiste numa série de pequenas e contínuas mudanças que afetam o metabolismo de todos os nutrientes (King 2000, Cunningham, Leveno et al. 2012). Essas mudanças são principalmente reguladas por um novo órgão endócrino – a placenta.

3.2. Alterações biológicas da gravidez

Durante a gestação as mulheres passam por profundas adaptações de natureza anatômica, funcional, fisiológica e bioquímicas. Essas adaptações se iniciam com a fecundação, continuam durante a gravidez e lactação e, geralmente, regridem ao estado inicial após esta última fase (Cunningham, Leveno et al. 2012). Dessa forma, conhecer e entender as mudanças que ocorrem durante a gestação é fundamental para a compreensão da plausibilidade e, até mesmo, dos possíveis mecanismos pelos quais a paridade pode estar associada a ocorrência de doenças, entre elas as cardiometabólicas.

As alterações metabólicas são intensas: há um ganho médio de peso de aproximadamente 12,5kg; aumento da retenção hídrica; ocorre leve hipoglicemia em jejum, hiperglicemia pós-prandial e hiperinsulinemia; as concentrações plasmáticas de lipídios, lipoproteínas e apolipoproteínas aumentam consideravelmente. Outra alteração bastante conhecida é a hipovolemia associada à gravidez normal (Cunningham, Leveno et al. 2012).

A placenta humana sintetiza grande quantidade de hormônios esteroidais, peptídicos

e proteicos numa gestação normal. Entre os hormônios produzidos pela placenta encontra-se a gonadotrofina coriônica (hCG), uma glicoproteína conhecida como hormônio da gestação. São produzidos também o lactogênio placentário humano, adrenocorticotrofina coriônica, relaxina, leptina, neuropeptídeo Y, entre outros. A secreção de progesterona é assumida pela placenta aproximadamente após a oitava semana de gravidez e, nesse mesmo período, cerca de metade da produção de estrogênio já é realizada pela placenta (Cunningham, Leveno et al. 2012). Assim, entre as principais alterações endócrinas da gravidez temos níveis elevados de estrógenos que, por sua vez, originam uma hiperprolactinemia (Neves, Medina et al. 2007, Cunningham, Leveno et al. 2012).

Ainda, em relação aos hormônios regulados pela adeno-hipófise, os níveis de hormônio do crescimento (GH) mantêm-se constantes, mas sua origem e reatividade variam durante a gestação. Os níveis do fator de crescimento semelhante à insulina I (IGFI) estão elevados na circulação materna a partir da segunda metade da gravidez. Após a décima semana há diminuição nos níveis do séricos de hormônio luteinizante (LH) e de hormônio foliculoestimulante (FSH) (Neves, Medina et al. 2007). A concentração de hormônio tireoestimulante (TSH) no primeiro trimestre é consideravelmente inferior à de mulheres não grávidas, já a do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) está aumentada (Neves, Medina et al. 2007, Cunningham, Leveno et al. 2012).

Quanto aos hormônios regulados pela neuro-hipófise, apesar do aumento da produção de arginina vasopressina (AVP) seus níveis continuam semelhantes aos níveis anteriores a gestação. A concentração de oxitocina aumenta progressivamente (Neves, Medina et al. 2007, Cunningham, Leveno et al. 2012).

A concentração de paratormônio intacto (PTH_i) permanece inalterada durante a gravidez, mas em contrapartida a concentração de paratormônio relacionado a proteína (PTH_rp) aumenta (Neves, Medina et al. 2007). Os níveis de cortisol estão aumentados, bem como os níveis de angiotensina II por conta da maior atividade da renina plasmática. Apesar da maior concentração de androstenediona e de testosterona de origem adrenal e ovárica, os níveis de andrógenos livres permanecem normais. Os hormônios tireoidianos totais apresentam níveis duplicados quando comparados os com níveis de mulheres não grávidas (Neves, Medina et al. 2007, Cunningham, Leveno et al. 2012).

3.3. Paridade e doenças e fatores de risco cardiometabólicos

Entre as principais hipóteses para explicar a associação da paridade com os eventos cardiometabólicos temos que:

- I. As alterações fisiológicas que ocorrem durante a gestação poderiam acumular-se ao longo das gravidezes. Em particular, tem sido sugerido que, como a gravidez é um estado de resistência à insulina, a cada gravidez adicional aumenta a tendência a permanecer resistente à insulina em oposição à voltar para o estado de sensibilidade normal após o nascimento (Lawlor, Davey Smith et al. 2003).
- II. Mulheres que possuem a experiência de mais gravidezes durante sua trajetória de vida, em média, apresentam uma menor exposição no curso de sua vida ao estrogênio endógeno, o que poderia aumentar o seu risco cardiovascular (Radwanska 1993, Ohira, Folsom et al. 2010). A diminuição do estrogênio endógeno influenciaria no aumento do risco cardiovascular através de um mecanismo ainda pouco conhecido, mas semelhante ao que leva mulheres na menopausa a também apresentarem um maior risco cardiovascular (Vassalle, Simoncini et al. 2012).
- III. A presença de confusão nos estudos por posição socioeconômica e hábitos de vida não saudáveis, como os baixos níveis de atividade física, má alimentação e tabagismo, podem ser mais comuns ou se acumularem com o maior número de crianças (Mousavi, Gharipour et al. 2009).

A Figura 1 apresenta o modelo teórico para a associação entre paridade e doença cardiovascular.

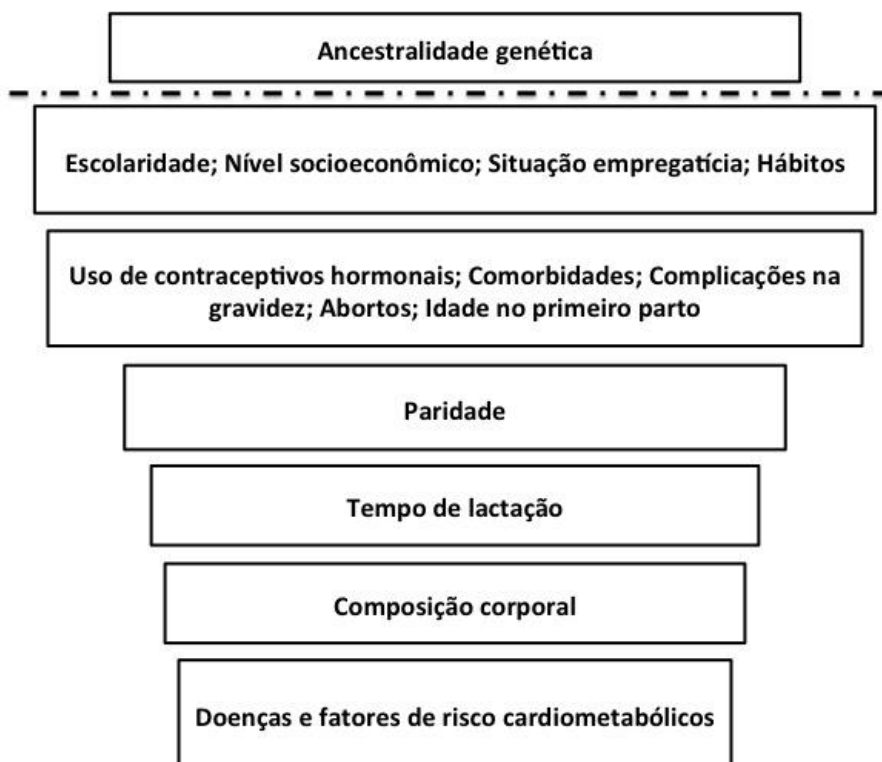


Figura 1 – Modelo teórico para o estudo da associação entre paridade e doenças e fatores de risco cardiometabólicos.

A cor da pele já foi diretamente relacionadas com a paridade: mulheres negras e pardas possuem maior número de filhos quando comparadas com mulheres brancas (Silva, Silva et al. 2007). No entanto, neste mesmo estudo essas mulheres possuem piores indicadores sociais o que pode estar refletido na associação encontrada para a cor da pele.

As características socioeconômicas também influenciam nos hábitos de vida como prática de atividade física, dieta, tabagismo e consumo de álcool e drogas ilícitas que por sua vez contribuem na determinação de comorbidades diversas que podem influir no número de filhos diretamente ou pela indução de complicações na gestação (Kelly-Weeder and Cox 2006, Weck, Paulose et al. 2008). Além disso, as comorbidades citadas acima também estão no caminho causal dos fatores de risco

cardiometabólicos podendo atuar como confundidores da possível associação entre paridade e fatores de risco para doenças cardiometabólicas.

Nesse sentido, a associação da paridade com risco cardiometabólico vem sendo investigado através da análise da associação do número de crianças com risco paterno. Associações similares para mães e pais sugerem que a associação entre paridade e fatores de risco para doença cardiometabólica materna não é causal. Comparações paterno-materna sugerem que, com maior número de filhos, mães e pais apresentam mais sobrepeso, resistência à insulina, dislipidemias e possuem maior pressão arterial (Hardy, Lawlor et al. 2007, Skilton, Serusclat et al. 2009). No entanto, em geral, a magnitude dessas associações é maior para as mães do que para os pais, o que sugere que a associação entre paridade e doença cardiometabólica posteriormente no curso de vida da mulher, além de ser em parte resultado da posição socioeconômica e/ou de fatores de risco comportamentais associados à criação de filhos que são compartilhados por ambos os pais, também pode resultar de algum efeito do maior número de gravidezes na resistência à insulina e nas características associadas que são específicos para as mulheres e provavelmente refletem a acumulação de alterações fisiológicas associadas com as gravidezes repetidas.

Tamanho desejado da família pode afetar a forma da distribuição da paridade e do risco cardiometabólico em diferentes sociedades. Na Suécia, o tamanho da família padrão (2 filhos) coincide com o ponto mais baixo de risco cardiovascular materna (Parikh, Cnattingius et al. 2010). Isto sugere que muitas mulheres que tiveram apenas um filho sofriam de infertilidade secundária, complicações durante a primeira gravidez que impediram gestações subsequentes ou resultados neonatais que desencorajaram novas gestações. Na medida em que a subfertilidade e as complicações na gravidez podem predizer o risco para doença cardiovascular, isto pode explicar a existência do "gancho" da curva em forma de "J" da associação entre paridade e doença cardiometabólica materna (Parikh, Cnattingius et al. 2010). Também há evidências de que o histórico de complicações durante as gravidezes e a presença de dislipidemias são responsáveis por parte, mas não por todo o risco cardiometabólico associado à paridade (Catov, Newman et al. 2008).

O uso de contraceptivos hormonais é uma importante, e talvez a mais utilizada, estratégia para se obter o tamanho desejado da família e o controle da paridade. Apesar de hoje os contraceptivos hormonais serem considerados seguros e disponibilizados em baixas dosagens, eles ainda estão associados com o desenvolvimento de fatores de risco e doenças cardiometabólicas sendo destacada a ocorrência de tromboembolismo venoso (Liao and Dollin 2012).

A situação empregatícia da mulher também relaciona-se com o número de filhos tanto a partir de sua influência nos determinantes sociodemográficos quanto pela opção, geralmente realizada, por um menor número de filhos e/ou adiamento das gestações. Análise multivariável, ajustada por fatores de risco cardiovasculares já conhecidos, encontrou um risco relativo para doenças coronarianas de 1,9 para mulheres em que a primeira gravidez aconteceu em idade < 20 anos e um risco de 1,8 para aquelas em que a gravidez aconteceu entre 20 – 24 anos quando comparadas com as que engravidaram após os 25 anos de idade (Beard, Fuster et al. 1984). Estudo realizado com mulheres coreanas na pós-menopausa também encontrou relação inversa entre a idade do nascimento do primeiro filho e fatores de risco cardiovascular (Chang, Odongua et al. 2011). Uma vez que a gravidez em mulheres jovens pode ser consequência e também levar a um pior contexto social, que aumenta o risco de desenvolvimento de doenças crônicas não-transmissíveis, esses resultados provavelmente refletem a influência deste contexto social ao invés de uma relação causal entre a idade do primeiro filho e o maior risco cardiovascular.

Outro fator que influencia a ocorrência de complicações durante a gravidez e também a ocorrência de abortos é a idade da mulher durante a gestação. Gravidez durante a adolescência foi associada com a realização de um pior pré-natal e uso de abortivos, ao passo que gravidez em mulheres com mais de 35 anos esteve associada com maior frequência de diabetes, outras comorbidades e ruptura prematura das membranas (Santos, Martins Mda et al. 2009).

Em contrapartida, a amamentação, que é uma atitude comportamental passível de modificação e já reconhecidamente associada à benefícios para a saúde da criança, pode atenuar os fatores de riscos cardiometabólicos decorrentes da gestação (Gunderson, Lewis et al. 2007). Depósitos de gordura são acumulados durante a gestação para assegurar os recursos energéticos necessários para a amamentação.

Uma vez que esses recursos não sejam mobilizados durante a gestação, eles se acumulam em forma de tecido adiposo e as alterações metabólicas associadas à gestação podem persistir por um longo período (Stuebe, Michels et al. 2009). O processo de amamentação implica numa maior exigência do metabolismo das mães e, em consequência disso, períodos maiores de amamentação podem reduzir o risco para o desenvolvimento de diabetes tipo 2 (Stuebe, Rich-Edwards et al. 2005, Schwarz, Brown et al. 2010), pela melhora da homeostase da glicose, o risco de doença cardiovascular (Schwarz, Ray et al. 2009, Stuebe, Michels et al. 2009), hipertensão arterial (Stuebe, Schwarz et al. 2010, Stuebe, Schwarz et al. 2011) e síndrome metabólica (Ram, Bobby et al. 2008). Portanto, a amamentação apresenta-se como um importante fator que pode moderar a associação entre paridade e fatores de risco cardiometabólicos.

4. OBJETIVOS

4.1. Objetivo geral

Analisar a associação entre aspectos relacionados à gestação e o desenvolvimento fatores de risco cardiometabólicos.

4.2. Objetivos específicos

Artigo 1 - Associação entre paridade e fatores de risco cardiometabólicos: uma revisão sistemática e meta-análise

- Identificar estudos que tenham avaliado a associação entre paridade e o desenvolvimento de fatores de risco e/ou desfechos cardiometabólicos; e
- Estimar medida combinada da associação entre paridade e fatores de risco e/ou desfechos cardiometabólicos.

Artigo 2 - Paridade e composição corporal aos 30 anos de idade na Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1982

- Avaliar a associação entre paridade e composição corporal em mulheres pertencentes à coorte de nascimentos de Pelotas de 1982 aos 30 anos de idade;
- Analisar as relações de causalidade entre paridade e composição corporal comparando as associações de mulheres e homens pertencentes à coorte de nascimentos de Pelotas de 1982 aos 30 anos de idade; e
- Analisar o tempo de amamentação como fator moderador para a associação entre paridade e composição corporal em mulheres pertencentes à coorte de nascimentos de Pelotas de 1982 aos 30 anos de idade.

Artigo 3 - Paridade e fatores de risco cardiometabólicos aos 30 anos de idade na Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1982

- Avaliar a associação entre paridade e fatores de risco cardiometabólicos em mulheres pertencentes à coorte de nascimentos de Pelotas de 1982 aos 30 anos de idade;
- Analisar as relações de causalidade entre paridade e fatores de risco cardiometabólicos comparando as associações de mulheres e homens pertencentes à coorte de nascimentos de Pelotas de 1982 aos 30 anos de idade;
- Analisar o tempo de amamentação como fator moderador para a associação entre paridade e fatores de risco cardiometabólicos em mulheres pertencentes à coorte de nascimentos de Pelotas de 1982 aos 30 anos de idade;
- Analisar a composição corporal como fator intermediário para a associação entre paridade e fatores de risco cardiometabólicos em mulheres pertencentes à coorte de nascimentos de Pelotas de 1982 aos 30 anos de idade.

5. HIPÓTESES

- I. Após o devido ajuste para fatores de confusão há uma associação positiva entre paridade e composição corporal e fatores de risco cardiometabólicos, porém há uma diminuição da força dessa associação;
- II. O tempo de amamentação é um fator moderador da associação entre paridade e composição corporal e fatores de risco cardiometabólicos; e
- III. Há um efeito indireto da paridade no desenvolvimento de fatores de risco cardiometabólicos através da composição corporal.

6. MÉTODOS

Pelotas é um município localizado no extremo sul do Brasil no estado do Rio Grande do Sul. Possui uma população de aproximadamente 330.000 habitantes que em sua maioria reside na zona urbana (92%) e se declara de cor da pele branca (85%).

Em 1982, os nascimentos ocorridos nas maternidades de Pelotas foram identificados e os nascidos vivos cuja família residia na zona urbana da cidade foram examinados e as suas mães entrevistadas. Estes indivíduos tem sido acompanhados em diferentes momentos. Em 1983, se tentou acompanhar as crianças nascidas entre Janeiro e Abril de 1982, que foram procuradas no endereço obtido no hospital, foram acompanhadas 1.457 crianças. Em 1984 e 1986, se tentou acompanhar todas as crianças, e em virtude do elevado percentual de perdas que ocorreram no primeiro acompanhamento (20%), se decidiu mudar a estratégia de busca das crianças e foi realizado um censo em toda a zona urbana da cidade, aproximadamente 70.000 domicílios foram visitados em busca de crianças que nasceram em 1982 e que pertencessem a coorte. Esta nova estratégia de busca resultou na identificação de 4.934 e 4.742 em 1984 e 1986, respectivamente. Em 1997, foi realizado censo em 27% dos setores censitários da zona urbana e foram entrevistados 1.076 (71,8%) membros da coorte. Em 2000, os adolescentes do sexo masculino foram entrevistados e examinados no momento do exame médico de seleção do serviço militar. Em 2001, foi realizado novo censo nos setores avaliados em 1997 e foram entrevistados 1.031 indivíduos (Victora and Barros 2006, Barros, Santos et al. 2008, Barros, Victora et al. 2008).

Entre os meses de outubro de 2004 e agosto de 2005 e entre junho de 2012 e fevereiro de 2013 foram realizadas novas visitas a coorte. O trabalho de campo de 2004-05 iniciou-se com a realização de um censo na cidade de Pelotas onde foram visitadas aproximadamente 98.000 domicílios em busca de indivíduos nascidos no ano de 1982 na cidade para atualização de seus dados cadastrais. Outras estratégias para a identificação dos membros da coorte foram usadas, tais como buscas em: registros escolares, inscrições em vestibular da Universidade Federal de Pelotas e da Universidade Católica de Pelotas, cadastro do Sistema Único de Saúde, lista telefônica, redes sociais da internet, entre outras. Em relação às avaliações do acompanhamento de 2004, estas incluíram entrevistas domiciliares ou no escritório

central do estudo onde foram aplicados os questionários do estudo, aferidas as medidas antropométricas, pressão arterial e espirometria. Ainda nesta visita, os indivíduos foram orientado a comparecer em laboratório específico para a coleta de 10 ml de amostra de sangue para análises clínicas, criação de um banco de soro e um banco de DNA. Nesta visita foram entrevistados 4.297 indivíduos.

O acompanhamento de 2012 iniciou-se com a atualização do cadastro realizado no acompanhamento de 2004. Também foram utilizados os meios de comunicação para a divulgação desta nova etapa de acompanhamento do estudo. Já em relações às avaliações do estudo, em 2012, a entrevista e exames foram todos realizados na clínica de pesquisa localizada nas dependências do Centro de Pesquisas Epidemiológicas. Portanto, os indivíduos localizados foram solicitados a comparecer à clínica por meio de agendamentos prévios onde foram realizadas entrevistas com a aplicação dos seguintes instrumentos: questionário geral, questionário confidencial, questionário de frequência alimentar. Ainda, foi realizada avaliação da composição corporal usando pletismografia (BodPod) e densitometria de dupla absorção (DXA), avaliação das dimensões corporais (photonic scanner), espirometria, ultrassom de carótidas para medida da espessura da camada intima arterial ultrassom abdominal para medida da espessura da camada de gordura subcutânea e visceral, avaliação psicológica com os testes *International Neuropsychiatric Interview* (M.I.N.I.) e *Wechsler Adult Intelligence Scale*, que avalia Quociente de Inteligência (QI – WAIS), antropometria (pregas cutâneas subescapular e triçiptal; circunferência da cintura; perímetro braquial; altura e altura sentado), dinamometria, velocidade da onda de pulso (VOP) e pressão arterial. Nesta visita foram acompanhados 3.701 indivíduos.

6.1. Seleção e treinamento dos entrevistadores

Durante o processo de seleção dos entrevistadores foram convocados, a partir de currículos encaminhados ao centro de pesquisas, indivíduos maiores de 18 anos, com ensino médio completo e com disponibilidade de tempo para o trabalho. Estes foram treinados segundo funções específicas e selecionados de acordo com o desempenho no treinamento.

O treinamento do questionário geral incluiu a leitura de cada bloco do questionário geral e do manual de instruções e aplicações simuladas entre as próprias candidatas.

Já o treinamento para a aplicação dos teste de saúde mental consistiu na capacitação para aplicação de um questionário específico de saúde mental, para a aplicação dos testes psicológicos QI – WAIS e M.I.N.I..

Para as demais funções que envolviam aferição de medidas e utilização de aparelhos foram realizados treinamentos teóricos e práticos.

6.2. Controle de qualidade

Os equipamentos utilizados foram testados e aferidos periodicamente. A coleta de sangue foi realizada por profissionais devidamente capacitados e conforme as recomendações internacionais de biossegurança. Tendo em vista assegurar a qualidade dos dados coletados nos diferentes acompanhamentos supervisores do trabalho de campo realizaram novamente parte das entrevista (5-10% das entrevistas) afim de verificar a veracidade e consistência das informações.

6.3. Distribuição da paridade aos 30 anos na coorte de nascimentos de Pelotas

No acompanhamento dos 30 anos de idade foram entrevistados 1.855 mulheres das quais 1.274 (69%) relataram pelo menos uma gravidez e 1.758 homens dos quais 1.021 (58%) relataram que pelo menos uma mulher foi engravidada por ele.

A distribuição da paridade segundo sexo dos participantes se encontra na Tabela 1.

Tabela 1 – Distribuição da paridade em mulheres e homens da coorte de nascimentos de Pelotas de 1982 aos 30 anos de idade.

Paridade	Mulheres n (%)	Homens n (%)
0 filhos	581 (31)	737 (42)
1 filho	580 (31)	529 (30)
2 filhos	365 (20)	320 (18)
≥ 3 filhos	329 (18)	172 (10)

6.4. Definição das variáveis

Serão utilizadas no estudo variáveis provenientes de diversos acompanhamentos conforme listado abaixo.

- Paridade: número de filhos nascidos vivos (nenhum/ um/ dois/ três ou mais), dado coletado através de questionário (2012);
- Tempo de amamentação: em meses, dado coletado através de questionário (2012). Para cada filho que a participante teve, foi perguntado a duração em meses do aleitamento. Refere-se ao período agregado do tempo destinado à amamentação;
- IMC: calculado como o peso, em quilogramas, dividido pela altura, em metros, ao quadrado (2004-05 e 2012);
- Circunferência da cintura: centímetros (cm). A aferição foi realizada por entrevistadoras treinadas e padronizadas com fita métrica inextensível (Cardiomed), a meio caminho entre a espinha íliaca anterossuperior e o último arco costal. O erro aceitável foi de 1,0 cm. Na análise dos dados usaremos a média das duas medidas (2004-05 e 2012);
- Índice de massa gorda: quilograma por metro quadrado (kg/m^2), calculado como massa gorda obtida pelo aparelho BODPOD dividida pela altura ao quadrado (2012);
- Pressão arterial: Foi medida em mmHg usando esfigmomanômetro digital da marca Omron modelo HEM 629. Foram realizadas duas medidas da pressão arterial, na análise dos dados usaremos a média das duas medidas (2004-05 e 2012);
- Glicemia ao acaso: miligramas por decilitro (mg/dl), dosado a partir de sangue capilar com auxílio de glicosímetro digital da marca Advantage (2004-05 e 2012);
- Colesterol Total: miligramas por decilitro (mg/dl), dosado utilizando um método ultrassensível direto com o auxílio do Selectra 2 da marca Merck (2004-05 e 2012);

- Colesterol HDL: miligramas por decilitro (mg/dl), dosado utilizando um método ultrasensível direto com o auxílio do Selectra 2 da marca Merck (2004-05 e 2012);
- Colesterol LDL: miligramas por decilitro (mg/dl), dosado utilizando um método ultrasensível direto com o auxílio do Selectra 2 da marca Merck (2012);
- Proteína C reativa: miligramas por litro (mg/l), dosada por ensaio imunométrico por quimiluminescência em fase sólida (IMMULITE) e sensibilidade de 0,01 mg/l (2004-05 e 2012);
- Presença de cáries dentárias: não/ sim, dado obtido pela avaliação das coroas dentárias para a identificação de superfícies cariadas, perdidas e obturadas através do índice CPO-S, conforme critérios diagnósticos preconizados pelo Organização Mundial de Saúde (2012);
- Cor da pele: branca/ preta/ mulata/ amarela e indígena, dado auto-referido coletado através de questionário (2004-05);
- Ancestralidade genômica: percentual de ancestralidade africana, análises realizadas a partir de amostras de material genético coletado (2004-05). DNA foi extraído de amostras de sangue de todos os indivíduos e armazenados a -70 °C. Estas amostras foram genotipadas para aproximadamente 2,5 milhões de polimorfismos de base única (SNPs, sigla em inglês de single nucleotide polymorphisms) utilizando o chip HumanOmni2.5-8v1 comercializado pela empresa Illumina (Califórnia, EUA). Através do programa ADMIXTURE, estes dados foram utilizados na estimação da ancestralidade genômica. Nesta análise, foram estimadas as proporções, para cada indivíduo, das ancestralidades europeia, afro-americana e nativo-americana. Do total de SNPs genotipados, foram utilizados aproximadamente 370 mil que estavam disponíveis tanto para a amostra da corte de Pelotas e para amostras dos projetos HapMap e Human Genome Diversity Project (HGDP) que foram selecionadas como painéis de referência. Para os painéis de referência, foram utilizados, do HapMap 266 africanos (populações Yoruba e Luhya), 262 europeus (italianos e norte americanos descendentes de europeus), 77 mexicanos-americanos miscigenados e 83 afro-americanos. Além destes, 93 indivíduos nativo-americanos do HGDP foram incluídos;

- Índice de bens na infância: quintis, dado obtido através de análise fatorial e com base na posse de bens de consumo (1984);
- Escolaridade da mãe: anos completos de escolaridade materna, dado coletado através de questionário no estudo perinatal (1982);
- Renda familiar: tercis, dado coletado através do somatório da renda individual de cada membro da família que residia com o indivíduo no mês anterior à entrevista (2012);
- Trabalho remunerado: não/ sim, dado coletado através de questionário (2012). Refere-se a realização de trabalho remunerado pelo participante da coorte no último mês, aqueles que encontram-se de licença ou férias no período foram considerados como tendo trabalho remunerado;
- Consumo de álcool: nunca/ uma vez por mês ou menos/ duas a quatro vezes por mês/ duas a três vezes por semana/ quatro ou mais vezes por semana, dado coletado através de questionário (2012);
- Hábito alimentar: Frequência de consumo de alimentos ultra-processados na última semana (nenhuma a uma vez/ duas a três vezes/ quatro ou mais vezes), dado coletado através de questionário (2012);
- Tabagismo: nunca/ não atualmente/ uma ou duas vezes por semana/ três ou quatro vezes por semana/ cinco ou mais vezes por semana, dado coletado através de questionário (2012). Serão considerados fumantes aqueles que atualmente fumam ao menos uma vez por semana;
- Sedentarismo no lazer: Foram estimados escores de atividade física semanal pela soma de tempo caminhando, em atividade física moderada ou vigorosa, multiplicado por dois utilizando-se a versão longa do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ). Indivíduos que não atingiram 150 minutos nos momentos de lazer foram classificados como sedentários no lazer (2012);
- Anticoncepcionais hormonais: não/ sim, dado coletado através de questionário (2012). Refere-se a utilização de pílulas, comprimidos, adesivos, anéis vaginais ou injeções com hormônios no momento do acompanhamento;
- Idade ao nascimento do primeiro filho: anos, dado coletado através de questionário (2012). Idade ao nascimento do primeiro filho vivo;

- Tempo desde a última gestação: anos, dado coletado através de questionário (2012);
- Peso: quilogramas (kg), média de duas medidas (2004-05 e 2012). A aferição foi realizada com balança Seca UNICEF (acompanhamento de 2004-05) e balança acoplada ao BOD POD® (acompanhamento 2012) com precisão 100g e capacidade para até 150 Kg; e
- Altura: metros (m), média de duas medidas (2004-05 e 2012). A aferição foi realizada por entrevistadoras treinadas e padronizadas com estadiômetro desmontável (alumínio e madeira) e erro aceitável de 0,5 cm.

6.5. Análise dos dados

Análise exploratória dos dados será realizada inicialmente para a identificação de possíveis inconsistências e verificação da distribuição das variáveis. Caso seja necessário, as variáveis serão recodificadas ou transformadas para adequação às análises. A seguir será descrito o procedimento de análise dos dados de cada um dos artigos.

Artigo 2 – Paridade e composição corporal aos 30 anos de idade na Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1982

Este artigo terá como objetivo principal avaliar a associação entre paridade e composição corporal em mulheres pertencentes à coorte de nascimentos de Pelotas de 1982 aos 30 anos de idade.

Mulheres da coorte de nascimentos de Pelotas de 1982 que completaram as avaliações dos 30 anos de idade serão a população principal do estudo.

A paridade aos 30 anos de idade será a principal variável independente. A priori, ela será categorizada como nenhum/ um/ dois/ três ou mais filhos, sendo “nenhum filho” a categoria de referência para as análises.

Como variáveis dependentes serão estudados, individualmente:

- IMC (kg/m²);
- Circunferência da cintura (cm);

- Índice de massa gorda (kg/m²);

Serão considerados possíveis fatores de confusão as covariáveis:

- Índice de bens na infância;
- Escolaridade da mãe;
- Cor da pele;
- Renda familiar;
- Trabalho remunerado;
- Consumo de bebida alcoólica;
- Tabagismo;
- Hábito alimentar;
- Sedentarismo no lazer; e
- Complicações da gravidez.

Conforme o gráfico acíclico direto (GAD) apresentado na Figuras 2 acredita-se que há associação entre paridade e composição. Além disso, outra hipótese deste estudo é que o tempo de amamentação seja um fator moderador da associação entre paridade e composição corporal.

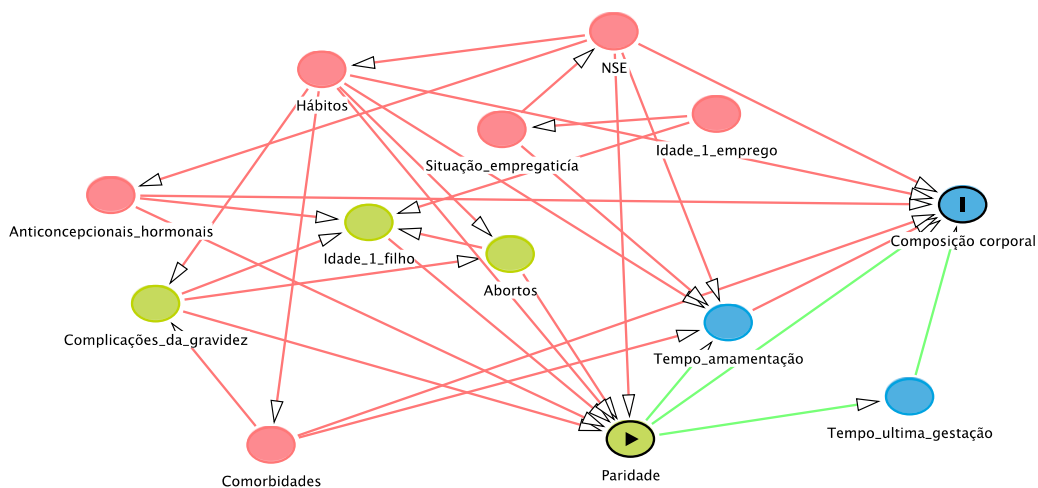


Figura 2 – Gráfico acíclico direto para o estudo da associação entre paridade e composição corporal.

Legenda: ► exposição; I desfecho; círculo verde: antecessor da exposição; círculo azul: antecessor do desfecho; círculo vermelho: antecessor da exposição e do desfecho; linha verde: caminho causal; linha vermelha: caminho de confusão; NSE: nível socioeconômico.

Para testar essas hipóteses primeiramente serão construídos modelos de regressão linear para cada uma das variáveis dependentes estudadas: um modelo bruto, um modelo ajustado com as covariáveis identificadas no modelo teórico e um modelo ajustado pelas covariáveis mínimas identificadas no GAD (Figura 2) para inferência do efeito total da relação causal entre paridade e composição corporal [nível socioeconômico (analisado pelas covariáveis cor da pele, índice de bens na infância, escolaridade materna e renda familiar), trabalho remunerado, hábitos (analisado pelas covariáveis consumo de álcool, tabagismo, padrão alimentar e inatividade física), uso de anticoncepcionais hormonais e complicações na gestação].

As estimativas de poder do estudo para as análises propostas são apresentadas na Tabela 2.

Tabela 2 – Cálculo de poder para as análises da associação entre paridade e composição corporal em mulheres pertencentes à coorte de nascimentos de Pelotas aos 30 anos.

Desfechos	Exposição		n total	Média	Desvio padrão	Dif.	Poder	
	Paridade	n					α 1%	α 5%
IMC	1 filho	580	1161	26,7	6	1	70	88
						2	99	100
	2 filhos	365	946			1	57	80
						2	99	100
	≥ 3 filhos	329	910			1	53	78
						2	99	100
Circunferência da cintura	1 filho	580	1161	84,8	12,7	2	64	85
						3	95	99
	2 filhos	365	946			2	51	76
						3	89	97
	≥ 3 filhos	329	910			2	48	74
						3	86	96
Índice de massa gorda	1 filho	580	1161	8,7	0,8	0,1	42	69
						0,2	97	99
	2 filhos	365	946			0,1	32	59
						0,2	92	98
	≥ 3 filhos	329	910			0,1	30	57
						0,2	90	98

As análises citadas anteriormente serão replicadas para os homens pertencentes a mesma coorte que também completaram as avaliações do acompanhamento de 30 anos. A comparação dos resultados das análises em mulheres e homens da coorte é uma importante estratégia para a discussão de possível existência de confusão residual por fatores ambientais nas associações encontradas.

A utilização de um desfecho negativo será outra estratégia adotada para confirmar a possível associação causal. Assim, todas as análises descritas serão realizadas tendo como variável dependente ocorrência de cáries dentárias.

Por fim, para responder o objetivo de verificar o efeito moderador do tempo de amamentação na associação entre paridade e composição corporal, será realizada uma análise de moderação utilizando-se fórmula-g. Esta análise será ajustada pelas covariáveis identificadas na Figura 2 (variáveis de confusão de base).

Artigo 3 - Paridade e fatores de risco cardiometabólicos aos 30 anos de idade na Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1982

O objetivo principal deste artigo será avaliar a associação entre paridade e o desenvolvimento de fatores de risco cardiometabólicos em mulheres pertencentes à coorte de nascimentos de Pelotas de 1982 aos 30 anos de idade.

Mulheres da coorte de nascimentos de Pelotas de 1982 que completaram as avaliações dos 30 anos de idade serão a população principal do estudo.

A principal variável independente será paridade aos 30 anos de idade categorizada como nenhum/ um/ dois/ três ou mais filhos, sendo “nenhum filho” a categoria de referência para as análises.

Como variáveis dependentes serão estudados, individualmente:

- Pressão arterial;
- Glicemia ao acaso;
- Colesterol Total;

- Colesterol HDL;
- Colesterol LDL; e
- Proteína C reativa.

Os possíveis fatores de confusão serão as covariáveis:

- Índice de bens na infância;
- Escolaridade da mãe;
- Cor da pele;
- Renda familiar;
- Trabalho remunerado;
- Consumo de bebida alcoólica;
- Tabagismo;
- Hábito alimentar;
- Sedentarismo no lazer;

Conforme o GAD apresentado na Figuras 3 acredita-se que há associação entre paridade e fatores de risco cardiometabólicos. Outra hipótese deste estudo é que, além da associação direta entre paridade e os fatores de risco cardiometabólicos, há uma associação indireta tendo como variável intermediária a composição corporal e ambas moderadas pelo tempo de amamentação.

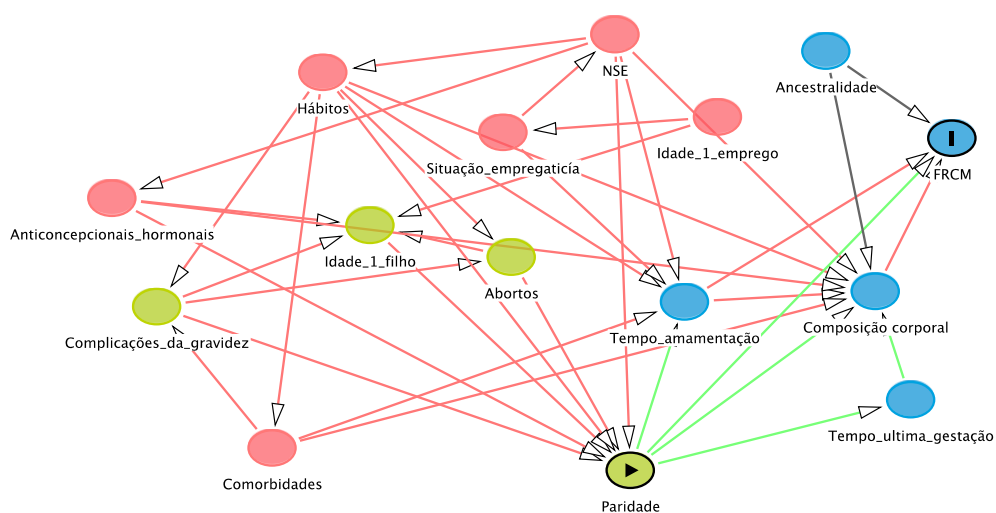


Figura 3 – Gráfico acíclico direto para o estudo da associação entre paridade e fatores de risco cardiometabólicos.

Legenda: ► exposição; I desfecho; círculo verde: antecessor da exposição; círculo azul: antecessor do desfecho; círculo vermelho: antecessor da exposição e do desfecho; linha verde: caminho causal; linha vermelha: caminho de confusão; NSE: nível socioeconômico; FRCM: fatores de risco cardiometabólicos.

Serão construídos modelos de regressão linear para cada uma das variáveis dependentes estudadas: um modelo bruto, um modelo ajustado com as covariáveis identificadas no modelo teórico e um modelo ajustado pelas covariáveis mínimas identificadas no GAD (Figura 3) para estimar o efeito total da associação entre paridade e fatores de risco cardiometabólicos [nível socioeconômico (analisado pelas covariáveis cor da pele, índice de bens na infância, escolaridade materna e renda familiar), trabalho remunerado, hábitos (analisado pelas covariáveis consumo de álcool, tabagismo, padrão alimentar e inatividade física), uso de anticoncepcionais hormonais e complicações na gestação].

As estimativas de poder do estudo para as análises propostas são apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3 – Cálculo de poder para as análises da associação entre paridade e fatores de risco cardiometabólicos em mulheres pertencentes à coorte de nascimentos de Pelotas aos 30 anos.

Desfechos	Exposição		n total	Média	Desvio padrão	Dif.	Poder	
	Paridade	n					α 1%	α 5%
Pressão arterial sistólica	1 filho	580	1161	114,5	11,9	2	70	89
						4	100	100
	2 filhos	365	946			2	57	80
						4	100	100
Pressão arterial diastólica	≥ 3 filhos	329	910	73,9	9,1	2	54	78
						4	99	100
	1 filho	580	1161			1,5	68	88
						3	99	100
Glicemia ao acaso	2 filhos	365	946	86,7	20,5	1,5	56	79
						3	99	100
	≥ 3 filhos	329	910			1,5	52	63
						3	99	100
	1 filho	580	1161			3	57	80
						5	97	99

	2 filhos	365	946			3	45	71
						5	91	98
	≥ 3 filhos	329	910			3	42	68
						5	89	97
	1 filho	580	1161			5	53	78
						10	100	100
Colesterol Total	2 filhos	365	946	189,3	35,4	5	42	68
						10	97	99
	≥ 3 filhos	329	910			5	39	66
						10	96	99
	1 filho	580	1161			2	56	80
						4	100	100
Colesterol HDL	2 filhos	365	946	63,4	13,7	2	44	71
						4	98	100
	≥ 3 filhos	329	910			2	42	68
						4	97	99
	1 filho	580	1161			4	53	77
						6	90	97
Colesterol LDL	2 filhos	365	946	106,6	28,4	4	41	68
						6	80	93
	≥ 3 filhos	329	910			4	40	65
						6	77	92
	1 filho	580	1161			0,5	17	39
						1	66	86
Proteína C reativa	2 filhos	365	946	5,1	6,2	0,5	13	33
						1	53	78
	≥ 3 filhos	329	910			0,5	12	32
						1	50	76

As análises citadas serão replicadas para os homens pertencentes a mesma coorte que também completaram as avaliações de 30 anos como estratégia para a discussão de possível existência de confusão residual por fatores ambientais nas associações encontradas.

Será utilizado um desfecho negativo para confirmar a possível associação causal. Assim, todas as análises descritas serão realizadas tendo como variável dependente ocorrência de cáries dentárias.

Para verificar o efeito moderador do tempo de amamentação na associação entre paridade e fatores de risco cardiometabólicos, será realizada uma análise de moderação utilizando-se fórmula-G. Esta análise será ajustada pelas covariáveis identificadas na GAD (variáveis de confusão de base). Ainda, para analisar o efeito como variável intermediária da composição corporal na

associação entre paridade e fatores de risco cardiometabólicos, será realizada uma análise de mediação também utilizando-se fórmula-G. Assim serão estimados o efeito natural direto da paridade sobre os fatores de risco cardiometabólicos e o efeito natural indireto, através da composição corporal, considerando o efeito moderador da amamentação. Esta análise será ajustada pelos variáveis de confusão de base identificadas na GAD e por variáveis de confusão posteriores (ancestralidade genômica).

Os resultados dos modelos de regressão serão apresentados os coeficientes e seus respectivos erros-padrão (EP) e valores de p para os testes de tendência linear. Todas as análises serão realizadas no Programa Stata 12.

6.6. Considerações éticas

Previamente as avaliações todos os participantes assinaram um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Pelotas aprovou o estudo. Em todas as etapas do estudo todos os indivíduos diagnosticados com qualquer desordem de saúde foram encaminhados para tratamento.

7. REVISÃO SISTEMÁTICA E META-ANÁLISE

Artigo 1 - Associação entre paridade e fatores de risco cardiometabólicos: uma revisão sistemática e meta-análise

Trata-se de uma revisão sistemática e meta-análise para avaliar a associação entre paridade e o desenvolvimento de fatores de risco e/ou desfechos cardiometabólicos.

A busca bibliográfica será realizada em três bases de dados eletrônicas: MEDLINE (PubMed), EMBASE e LILACS, utilizando a estratégia de busca apresentada no Quadro 1.

A busca objetiva incluir estudos publicados até Julho de 2014. Serão incluídos estudos originais realizados em humanos com delineamento de coorte, caso-controle e transversais. Publicações em qualquer idioma serão avaliadas. Aqueles estudos realizados apenas com indivíduos menores de 18 anos serão excluídos.

Serão incluídos na revisão aqueles estudos cujo desfecho tenha sido qualquer fator de risco ou desfecho cardiometabólico, entre os quais: hipertensão arterial, diabetes mellitus, obesidade, dislipidemia, síndrome metabólica, doenças cardiovasculares e mortalidade por doenças cardiovasculares.

Dois revisores independentes irão analisar os títulos, os resumos e os textos completos e realizarão a extração de dados dos artigos selecionados. Os títulos que mencionarem aos menos um critério de exclusão (diferente delineamento ou população de estudo) não serão mantidos nas etapas posteriores. Serão classificados como elegíveis para a leitura dos textos completos aqueles resumos que identificarem em seus objetivos: identificar a possível associação entre paridade e qualquer fator de risco e/ou desfecho cardiometabólico ou predize-los a partir da paridade. Quando os objetivos dos resumos não forem claros ou eles forem classificados diferentemente pelos revisores, eles serão mantidos para a próxima etapa de revisão. Os textos completos dos artigos serão considerados elegíveis para a extração de dados se forem baseados em estudos originais, incluírem uma análise quantitativa, e apresentarem medidas de associação calculadas ou dados que permitam calculá-las. Durante este processo os revisores deverão resolver as discordâncias na seleção final dos textos completos e extração de dados por consenso.

Formulários eletrônicos para a extração de dados serão elaborados contendo as seguintes informações: ano de publicação, autores, título do estudo, local de realização do estudo, faixa etária/ idade média da população, tamanho de amostra, delineamento do estudo, paridade média, desfecho(s) estudado(s), medidas de efeito e respectivos intervalos de confiança (coeficientes e erros-padrão) e variáveis de ajuste. Cada delineamento de estudo possuirá um formulário, considerando as especificidades. Os dados dos diferentes formulários serão comparados e as discordâncias serão verificadas consultando o documento original.

7.1. Análise dos dados

Os artigos serão analisados, classificados e agrupados segundo seus desfechos. Dessa forma, para aqueles desfechos que apresentarem suficiente números de estudos identificados, serão estimadas medidas de associação combinadas e essas serão estratificadas segundo o delineamento do estudo. A possibilidade de viés de publicação será explorada pela construção de gráficos de funil (Begg) e pelo teste de Egger. Heterogeneidade será analisada pelo teste I^2 e, se presente, os estudos serão agrupados utilizando um modelo de efeito aleatório e para avaliar possíveis explicações dessa heterogeneidade será construído um modelo de meta-regressão. Os dados serão analisados com o auxílio do programa Stata versão 12 (Stata Corp., College Station, USA).

8. LIMITAÇÕES DO ESTUDO

Apesar da pertinência do estudo destacada nas seções anteriores deste projeto, algumas limitações devem ser consideradas. Entre elas destaca-se o fato da população do estudo ser formada por adultos jovens (30 anos de idade) na qual a prevalência de eventos cardiometabólicos é baixa. No entanto, acreditamos que o fato do estudo proposto avaliar os fatores de risco cardiometabólicos medidos de forma contínua, além de superar esta limitação irá preencher importante lacuna existente entre os estudos do tema. Outra limitação é o fato de não possuímos dosagens de alguns marcadores biológicos, como dosagens hormonais por exemplo, o que nos impossibilitará explorar mais profundamente os mecanismos biológicos das associações estudadas.

9. FINANCIAMENTO

O acompanhamento dos 30 anos da Coorte de Nascimentos de Pelotas de 1982 foi financiada pelo WELLCOME TRUST e pelo Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq), que financiou a realização de alguns exames e medidas. Ondas anteriores de acompanhamento foram financiadas pelo International Development Research Center, pela Organização Mundial da Saúde, pelo Overseas Development Administration, pela União Européia, pelo Programa Nacional de Núcleos de Excelência (PRONEX) e pelo CNPq e Ministério da Saúde.

10. CRONOGRAMA

Atividade	Bimestre																							
	2013					2014						2015						2016						
	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	1	2	3	4	5	6	
Revisão de literatura	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■													
Elaboração do projeto			■	■	■	■	■	■																
Trabalho de campo			■	■	■	■	■	■	■															
Análise dos dados									■	■	■	■	■	■										
Redação de artigos									■	■	■	■	■	■										
Defesa de tese															■									

11. REFERÊNCIAS

Al-Barwani, S. A., R. A. Bayoumi, D. Jaju, S. A. S. Al-Yahyaee, S. Al-Hadabi, J. C. Lopez-Alvarenga, A. G. Comuzzie and M. O. Hassan (2008). "Differing definition-based prevalence of metabolic syndrome in the women of oman family study: A function of multiparity." Metabolic Syndrome and Related Disorders **6**(3): 197-202.

Al-Farsi, Y. M., D. R. Brooks, M. M. Werler, H. J. Cabral, M. A. Al-Shafei and H. C. Wallenburg (2010). "Effect of high parity on the occurrence of prediabetes: A cohort study." Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica **89**(9): 1182-1186.

Alves, E., S. Correia, H. Barros and A. Azevedo (2012). "Prevalence of self-reported cardiovascular risk factors in Portuguese women: a survey after delivery." International journal of public health **57**(5): 837-847.

Atsma, F., M. L. Bartelink, D. E. Grobbee, A. Rutten, M. L. Bots, M. Prokop and Y. T. van der Schouw (2008). "Reproductive factors, metabolic factors, and coronary artery calcification in older women." Menopause **15**(5): 899-904.

Barros, A. J., I. S. Santos, A. Matijasevich, C. L. Araujo, D. P. Gigante, A. M. Menezes, B. L. Horta, E. Tomasi, C. G. Victora and F. C. Barros (2008). "Methods used in the 1982, 1993, and 2004 birth cohort studies from Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil, and a description of the socioeconomic conditions of participants' families." Cad Saude Publica **24 Suppl 3**: S371-380.

Barros, F. C., C. G. Victora, B. L. Horta and D. P. Gigante (2008). "[Methodology of the Pelotas birth cohort study from 1982 to 2004-5, Southern Brazil]." Rev Saude Publica **42 Suppl 2**: 7-15.

Beard, C. M., V. Fuster and J. F. Annegers (1984). "Reproductive history in women with coronary heart disease. A case-control study." Am J Epidemiol **120**(1): 108-114.

Catov, J. M., A. B. Newman, K. Sutton-Tyrrell, T. B. Harris, F. Tylavsky, M. Visser, H. N. Ayonayon and R. B. Ness (2008). "Parity and cardiovascular disease risk among older women: how do pregnancy complications mediate the association?" Ann Epidemiol **18**(12): 873-879.

Catov, J. M., A. B. Newman, K. Sutton-Tyrrell, T. B. Harris, F. Tylavsky, M. Visser, H. N. Ayonayon and R. B. Ness (2008). "Parity and Cardiovascular Disease Risk among

Older Women: How Do Pregnancy Complications Mediate the Association?" Annals of Epidemiology **18**(12): 873-879.

Chang, H. S., N. Odongua, H. Ohrr, J. W. Sull and C. M. Nam (2011). "Reproductive risk factors for cardiovascular disease mortality among postmenopausal women in Korea: the Kangwha Cohort Study, 1985-2005." Menopause **18**(11): 1205-1212.

Charles, M. A., D. J. Pettitt, D. R. McCance, R. L. Hanson, P. H. Bennett and W. C. Knowler (1994). "Gravidity, obesity, and non-insulin-dependent diabetes among Pima Indian women." Am J Med **97**(3): 250-255.

Chiesa, R., E. M. Marone, C. Limoni, M. Volonte, E. Schaefer and O. Petrini (2005). "Demographic factors and their relationship with the presence of CVI signs in Italy: the 24-cities cohort study." Eur J Vasc Endovasc Surg **30**(6): 674-680.

Colditz, G. A., W. C. Willett, M. J. Stampfer, B. Rosner, F. E. Speizer and C. H. Hennekens (1987). "A prospective study of age at menarche, parity, age at first birth, and coronary heart disease in women." American Journal of Epidemiology **126**(5): 861-870.

Cunningham, F. G., K. J. Leveno, S. L. Bloom, J. C. Hauth, D. J. Rouse and C. Y. Spong (2012). Fisiologia materna. Obstetrícia de Williams. Porto Alegre, AMGH Editora.

Cunningham, F. G., K. J. Leveno, S. L. Bloom, J. C. Hauth, D. J. Rouse and C. Y. Spong (2012). Nidação, embriogênese e desenvolvimento placentário. Obstetrícia de Williams. Porto Alegre, AMGH Editora.

Erem, C., A. Hacıhasanoglu, O. Deger, M. Kocak and M. Topbas (2008). "Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors among Turkish adults: Trabzon lipid study." Endocrine **34**(1-3): 36-51.

Erem, C., A. Hacıhasanoglu, O. Deger, M. Topbas, I. Hosver, H. O. Ersoz and G. Can (2008). "Prevalence of metabolic syndrome and associated risk factors among Turkish adults: Trabzon MetS study." Endocrine **33**(1): 9-20.

Fowler-Brown, A. G., I. H. de Boer, J. M. Catov, M. R. Carnethon, A. Kamineni, L. H. Kuller, D. S. Siscovick and K. J. Mukamal (2010). "Parity and the association with diabetes in older women." Diabetes Care **33**(8): 1778-1782.

Gaist, D., L. Pedersen, S. Cnattingius and H. T. Sorensen (2004). "Parity and Risk of Subarachnoid Hemorrhage in Women: A Nested Case-Control Study Based on National Swedish Registries." Stroke **35**(1): 28-32.

Glazier, A., A. M. Gulmezoglu, G. P. Schmid, C. G. Moreno and P. F. Van Look (2006). "Sexual and reproductive health: a matter of life and death." Lancet **368**(9547): 1595-1607.

Griffiths, P. L., Z. A. Sheppard, W. Johnson, N. Cameron, J. M. Pettifor and S. A. Norris (2012). "Associations between household and neighbourhood socioeconomic status and systolic blood pressure among urban South African adolescents." Journal of biosocial science **44**(4): 433-458.

Group, E. C. W. (2001). "Social determinants of human reproduction." Hum Reprod **16**(7): 1518-1526.

Gunderson, E. P., C. E. Lewis, A. L. Tsai, V. Chiang, M. Carnethon, C. P. Quesenberry Jr and S. Sidney (2007). "A 20-year prospective study of childbearing and incidence of diabetes in young women, controlling for glycemia before conception: The coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study." Diabetes **56**(12): 2990-2996.

Gunderson, E. P., C. E. Lewis, G. S. Wei, R. A. Whitmer, C. P. Quesenberry and S. Sidney (2007). "Lactation and changes in maternal metabolic risk factors." Obstet Gynecol **109**(3): 729-738.

Hardy, R., D. A. Lawlor, S. Black, M. E. Wadsworth and D. Kuh (2007). "Number of children and coronary heart disease risk factors in men and women from a British birth cohort." BJOG **114**(6): 721-730.

Hardy, R., D. A. Lawlor, S. Black, M. E. J. Wadsworth and D. Kuh (2007). "Number of children and coronary heart disease risk factors in men and women from a British birth cohort." BJOG: An International Journal of Obstetrics and Gynaecology **114**(6): 721-730.

Jacobsen, B. K., S. F. Knutsen, K. Oda and G. E. Fraser (2011). "Parity and total, ischemic heart disease and stroke mortality. the Adventist Health Study, 1976-1988." European Journal of Epidemiology **26**(9): 711-718.

Jukkola, T., L. Makivaara, T. Luukkaala, M. Hakama and J. Laurikka (2006). "The effects of parity, oral contraceptive use and hormone replacement therapy on the incidence of varicose veins." Journal of Obstetrics and Gynaecology **26**(5): 448-451.

Jung, S. Y., H. J. Bae, B. J. Park and B. W. Yoon (2010). "Parity and risk of hemorrhagic strokes." Neurology **74**(18): 1424-1429.

Kelly-Weeder, S. and C. L. Cox (2006). "The impact of lifestyle risk factors on female infertility." Women Health **44**(4): 1-23.

King, J. C. (2000). "Physiology of pregnancy and nutrient metabolism." Am J Clin Nutr **71**(5 Suppl): 1218S-1225S.

Kritz-Silverstein, D., E. Barrett-Connor and D. L. Wingard (1992). "The relationship between multiparity and lipoprotein levels in older women." Journal of Clinical Epidemiology **45**(7): 761-767.

Lao, X. Q., G. N. Thomas, C. Q. Jiang, W. S. Zhang, P. Yin, M. Schooling, M. Heys, G. M. Leung, P. Adab, K. K. Cheng and T. H. Lam (2006). "Parity and the metabolic syndrome in older Chinese women: the Guangzhou Biobank Cohort Study." Clin Endocrinol (Oxf) **65**(4): 460-469.

Lawlor, D. A., G. Davey Smith and S. Ebrahim (2003). "Life course influences on insulin resistance: findings from the British Women's Heart and Health Study." Diabetes Care **26**(1): 97-103.

Liao, P. V. and J. Dollin (2012). "Half a century of the oral contraceptive pill: historical review and view to the future." Can Fam Physician **58**(12): e757-760.

Liu, B., L. Jorm and E. Banks (2010). "Parity, breastfeeding, and the subsequent risk of maternal type 2 diabetes." Diabetes Care **33**(6): 1239-1241.

Mousavi, E., M. Gharipour, A. Tavassoli, G. H. Sadri and N. Sarrafzadegan (2009). "Multiparity and risk of metabolic syndrome: Isfahan Healthy Heart Program." Metab Syndr Relat Disord **7**(6): 519-524.

Naver, K. V., S. Lundbye-Christensen, A. Gorst-Rasmussen, L. Nilas, N. J. Secher, S. Rasmussen and P. Ovesen (2011). "Parity and risk of diabetes in a Danish nationwide birth cohort." Diabetic Medicine **28**(1): 43-47.

Ness, R. B., R. A. Kramer and K. M. Flegal (1993). "Gravidity, blood pressure, and hypertension among white women in the Second National Health and Nutrition Examination Survey." Epidemiology **4**(4): 303-309.

Neves, C., J. L. Medina and J. L. Delgado (2007). "Alterações Endócrinas e Imunomodulação na Gravidez." Arquivos de Medicina **21**: 175-182.

Nicholson, W. K., K. Asao, F. Brancati, J. Coresh, J. S. Pankow and N. R. Powe (2006). "Parity and risk of type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities Study." Diabetes Care **29**(11): 2349-2354.

Ohira, T., A. R. Folsom, M. Cushman, R. H. White, P. J. Hannan, W. D. Rosamond and S. R. Heckbert (2010). "Reproductive history, hormone replacement, and incidence of venous thromboembolism: the Longitudinal Investigation of Thromboembolism Etiology." Br J Haematol **149**(4): 606-612.

Ohira, T., A. R. Folsom, M. Cushman, R. H. White, P. J. Hannan, W. D. Rosamond and S. R. Heckbert (2010). "Reproductive history, hormone replacement, and incidence of venous thromboembolism: The longitudinal investigation of thromboembolism etiology." British Journal of Haematology **149**(4): 606-612.

Palmer, J. R., L. Rosenberg and S. Shapiro (1992). "Reproductive factors and risk of myocardial infarction." Am J Epidemiol **136**(4): 408-416.

Palmer, J. R., L. Rosenberg and S. Shapiro (1993). "Number of pregnancies and risk of cardiovascular disease." The New England journal of medicine **329**(25): 1894-1895.

Parikh, N. I., S. Cnattingius, P. W. Dickman, M. A. Mittleman, J. F. Ludvigsson and E. Ingelsson (2010). "Parity and risk of later-life maternal cardiovascular disease." Am Heart J **159**(2): 215-221 e216.

Qureshi, A. I., W. H. Giles, J. B. Croft and B. J. Stern (1997). "Number of pregnancies and risk for stroke and stroke subtypes." Arch Neurol **54**(2): 203-206.

Radwanska, E. (1993). "The role of reproductive hormones in vascular disease and hypertension." Steroids **58**(12): 605-610.

Ram, K. T., P. Bobby, S. M. Hailpern, J. C. Lo, M. Schocken, J. Skurnick and N. Santoro (2008). "Duration of lactation is associated with lower prevalence of the metabolic syndrome in midlife-SWAN, the study of women's health across the nation." American Journal of Obstetrics and Gynecology **198**(3): 268.e261-268.e266.

Rodrigues, A. D., H. Theodoro, K. G. Mendes, V. M. Paniz, D. de Lorenzi and M. T. Anselmo Olinto (2013). "Factors associated with metabolic syndrome in climacteric women of southern Brazil." Climacteric **16**(1): 96-103.

Rosenberg, L., J. R. Palmer, R. S. Rao and L. L. Adams-Campbell (1999). "Risk factors for coronary heart disease in African American women." Am J Epidemiol **150**(9): 904-909.

Samama, M. M. (2000). "An epidemiologic study of risk factors for deep vein thrombosis in medical outpatients: the Sirius study." Arch Intern Med **160**(22): 3415-3420.

Santos, G. H., G. Martins Mda, S. Sousa Mda and J. Batalha Sde (2009). "[Impact of maternal age on perinatal outcomes and mode of delivery]." Rev Bras Ginecol Obstet **31**(7): 326-334.

Schwarz, E. B., J. S. Brown, J. M. Creasman, A. Stuebe, C. K. McClure, S. K. Van Den Eeden and D. Thom (2010). "Lactation and maternal risk of type 2 diabetes: a population-based study." Am J Med **123**(9): 863 e861-866.

Schwarz, E. B., R. M. Ray, A. M. Stuebe, M. A. Allison, R. B. Ness, M. S. Freiberg and J. A. Cauley (2009). "Duration of lactation and risk factors for maternal cardiovascular disease." Obstet Gynecol **113**(5): 974-982.

Silva, L. M., R. A. Silva, A. A. Silva, H. Bettiol and M. A. Barbieri (2007). "Racial inequalities and perinatal health in the southeast region of Brazil." Braz J Med Biol Res **40**(9): 1187-1194.

Simmons, D., J. Shaw, A. McKenzie, S. Eaton, A. J. Cameron and P. Zimmet (2006). "Is grand multiparity associated with an increased risk of dysglycaemia?" Diabetologia **49**(7): 1522-1527.

Simon, T., M. B. Y. De Jonage-Canonico, E. Oger, D. Wahl, J. Conard, G. Meyer, J. Emmerich, M. T. Barrellier, A. Guiraud and P. Y. Scarabin (2006). "Indicators of lifetime endogenous estrogen exposure and risk of venous thromboembolism." Journal of Thrombosis and Haemostasis **4**(1): 71-76.

Simons, L. A., J. Simons, Y. Friedlander and J. McCallum (2012). "Childbearing history and late-life mortality: The Dubbo study of Australian elderly." Age and Ageing **41**(4): 523-528.

Skilton, M. R., A. Serusclat, L. M. Begg, P. Moulin and F. Bonnet (2009). "Parity and carotid atherosclerosis in men and women: insights into the roles of childbearing and child-rearing." Stroke **40**(4): 1152-1157.

Steenland, K., C. Lally and M. Thun (1996). "Parity and coronary heart disease among women in the american cancer society CPS II population." Epidemiology **7**(6): 641-643.

Stuebe, A. M., K. B. Michels, W. C. Willett, J. E. Manson, K. Rexrode and J. W. Rich-Edwards (2009). "Duration of lactation and incidence of myocardial infarction in middle to late adulthood." Am J Obstet Gynecol **200**(2): 138 e131-138.

Stuebe, A. M., J. W. Rich-Edwards, W. C. Willett, J. E. Manson and K. B. Michels (2005). "Duration of lactation and incidence of type 2 diabetes." Journal of the American Medical Association **294**(20): 2601-2610.

Stuebe, A. M., E. B. Schwarz, K. Grewen, J. W. Rich-Edwards, K. B. Michels, E. M. Foster, G. Curhan and J. Forman (2011). "Duration of lactation and incidence of maternal hypertension: A longitudinal cohort study." American Journal of Epidemiology **174**(10): 1147-1158.

Stuebe, A. M., E. B. Schwarz, K. M. Grewen, J. W. Rich-Edwards, K. B. Michels, G. C. Curhan and J. P. Forman (2010). "Consistent breastfeeding and incidence of maternal hypertension: A longitudinal cohort study." Reproductive Sciences **17**(3): 313A.

Thompson, S. G., G. Greenberg and T. W. Meade (1989). "Risk factors for stroke and myocardial infarction in women in the United Kingdom as assessed in general practice: a case-control study." Br Heart J **61**(5): 403-409.

Vandenheede, H., P. Deboosere, S. Gadeyne and M. De Spiegelare (2012). "The associations between nationality, fertility history and diabetes-related mortality: a retrospective cohort study in the Brussels-Capital Region (2001-2005)." J Public Health (Oxf) **34**(1): 100-107.

Vassalle, C., T. Simoncini, P. Chedraui and F. R. Perez-Lopez (2012). "Why sex matters: the biological mechanisms of cardiovascular disease." Gynecol Endocrinol **28**(9): 746-751.

Victora, C. G. and F. C. Barros (2006). "Cohort profile: the 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort study." Int J Epidemiol **35**(2): 237-242.

Weck, R. L., T. Paulose and J. A. Flaws (2008). "Impact of environmental factors and poverty on pregnancy outcomes." Clin Obstet Gynecol **51**(2): 349-359.

Wolff, B., H. Volzke, D. Robinson, C. Schwahn, J. Ludemann, C. Kessler, U. John and S. B. Felix (2005). "Relation of parity with common carotid intima-media thickness among women of the Study of Health in Pomerania." Stroke **36**(5): 938-943.

World Health Organization (2009). Women and health : today's evidence tomorrow's agenda. Geneva, World Health Organization.

Yang, C. Y., C. C. Chang, H. W. Kuo and H. F. Chiu (2006). "Parity and risk of death from subarachnoid hemorrhage in women: Evidence from a cohort in Taiwan." Neurology **67**(3): 514-515.

Yang, L., H. Kuper, S. Sandin, K. L. Margolis, Z. Chen, H. O. Adami and E. Weiderpass (2009). "Reproductive history, oral contraceptive use, and the risk of ischemic and hemorrhagic stroke in a cohort study of middle-aged Swedish women." Stroke **40**(4): 1050-1058.

Zhang, X., X. O. Shu, Y. T. Gao, G. Yang, H. Li and W. Zheng (2009). "Pregnancy, childrearing, and risk of stroke in Chinese women." Stroke **40**(8): 2680-2684.

Modificações no projeto de pesquisa

MODIFICAÇÕES NO PROJETO DE PESQUISA

Ao longo do desenvolvimento da tese, algumas modificações em relação ao projeto original foram realizadas, principalmente relacionadas às análises de dados.

O artigo de revisão sistemática deixou de incluir entre os desfechos estudados doenças cardiovasculares e mortalidade cardiovascular. Essa mudança aconteceu pelo grande volume de artigos identificados para diferentes desfechos que impossibilitaria análise e discussão adequadas. Além disso, a janela de publicação dos artigos foi estendida até 31 de julho de 2016.

Em relação aos artigos originais, as modificações ocorreram na análise dos dados. Paridade, principal exposição do estudo, também foi analisada como variável dicotômica (nenhum filho; um ou mais filhos). Nos modelos de regressão não foram incluídas as variáveis uso de anticoncepcionais orais e complicações ginecológicas e de gravidezes com internação, conforme descrito inicialmente. Uma vez que publicações recentes sugeriram a associação entre número de cáries dentárias e fatores de risco cardiovasculares e que as análises de sensibilidade replicando os modelos nos homens da coorte mostraram-se robustas, o número de cáries dentárias como desfecho negativo também não incluído no estudo. Além disso, tendo as análises sugerido que a associação entre paridade e composição corporal não é causal, esta última não foi estudada como variável intermediária na associação entre paridade e os fatores de risco cardiometabólicos.

Trabalho de campo

TRABALHO DE CAMPO

O Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas estabelece como um dos pré-requisitos para a obtenção do título de doutor a participação em trabalho de campo. Dessa forma, para cumprir este requisito e tendo ingressado no programa em 2013, após a finalização do último acompanhamento da Coorte de 1982, que aconteceu em 2012 e a partir do qual a presente tese foi desenvolvida, o trabalho de campo foi realizado com a Coorte de 2015.

Assim, no período de setembro de 2013 e agosto de 2014, foram desenvolvidas atividades relacionadas ao planejamento e implementação do trabalho de campo entre os quais se incluem: levantamento e mapeamento de serviços com potencial para o recrutamento de gestantes para o estudo; elaboração de fluxos; visitas aos serviços para o planejamento da logística de recrutamento; elaboração e verificação de inconsistências da versão impressa dos formulários de coleta de dados (pré-natal, perinatal e três meses); verificação de inconsistências da versão eletrônica dos formulários de coleta de dados; aplicação dos formulários, impressos e eletrônica, em amostra não participante do estudo para identificar falhas de compreensão e falhas no sistema, no caso dos formulários eletrônicos.

No Apêndice A se encontra uma versão resumida do relatório de campo do acompanhamento pré-natal da Coorte de 2015.

Artigos

Artigo 1

**ASSOCIATION BETWEEN PARITY AND CARDIOVASCULAR RISK
FACTORS: A systematic review and meta-analysis**

REVISÃO SISTEMÁTICA – Submetido aos Cadernos de Saúde Pública

Full title

ASSOCIATION BETWEEN PARITY AND CARDIOVASCULAR RISK FACTORS: A systematic review and meta-analysis

Short title

Parity and cardiovascular risk factors

Bárbara Reis-Santos

Postgraduate Program in Epidemiology, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brazil; and LabEpi Laboratory of Epidemiology, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Brazil

Correspondence: Rua Marechal Deodoro, 1160 – 3o andar, 96020-220 – Pelotas – Brazil

Email: reissantos.barbara@gmail.com

Teresa Gomes

LabEpi Laboratory of Epidemiology, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Brazil

Christian Loret de Mola

Postgraduate Program in Epidemiology, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brazil

Ethel L. Maciel

LabEpi Laboratory of Epidemiology, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Brazil

Bernardo L. Horta

Postgraduate Program in Epidemiology, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, Brazil

ABSTRACT

Objectives: This study was aimed at systematically review the evidence on the association between parity and cardiovascular risk factors. We also carried out a meta-analysis and used meta-regression to evaluate the sources of heterogeneity among the studies.

Methods: PubMed, Embase and Lilacs were searched up to 31 July 2016 for observational studies that assessed the relationship of parity with cardiovascular risk factors. Fixed and random effects models were used to pool the estimates, and meta-regression was used to assess potential sources of heterogeneity.

Results: The present review included 66 manuscripts that assessed the association of parity with anthropometric measures, HDL levels, dyslipidemia, systolic blood pressure, hypertension, fasting glucose or/and diabetes mellitus (DM). Our pooled results suggest an association of higher parity with obesity (OR1.63; 95%CI, 1.38–1.92), hypertension (OR1.72; 95%CI, 1.10–2.71), and DM (OR1.34; 95%CI, 1.02–1.76), whereas no association was observed with dyslipidemia (OR0.96; 95%CI, 0.76–1.21). Among those studies with high methodological quality, parity was associated with obesity (OR1.42; 95%CI, 1.20–1.68). However, we did not observe an association with hypertension (OR1.05; 95%CI, 0.64–1.74) and DM (OR1.25; 95%CI, 0.94–1.67).

Conclusion: Parity is associated with higher risk of obesity. But, parity was not related with risk of hypertension and DM, among high-quality studies. Suggesting that residual confounding may have overestimated the associations, initially, observed.

Keywords: parity; obesity; dyslipidemia; hypertension; and diabetes.

INTRODUCTION

Human reproductive behavior had remarkable changes in the 20th century, with a decrease of parity – here defined as total number of livebirths – and increase of pregnancies among older women ¹. Pregnancy is a sporadic event in women life, but it has been suggested that it may have long-lasting consequences ^{2,3}, and parity would be positively associated with cardiovascular risk factors ⁴⁻⁷. On the other hand, the findings are heterogeneous, whereas some studies have reported that parity is positively associated with cardiovascular outcomes ^{4,5}, other ones have failed to report such associations ^{6, 7} and yet, there are those that observed an association in the opposite direction ⁸⁻⁹. The higher cardiovascular risk among high-parity women could be due to physiological changes that accumulate during the pregnancies ¹⁰ or due to lower exposition to endogenous estrogen during the life-course ¹¹.

With respect to the heterogeneity among the studies, methodological issues such as control for confounding could be an explanation. Parity is higher among women with low socioeconomic level ¹², and prevalence of cardiovascular disease and metabolic risk factors is also higher among this group ¹³. Therefore, residual confounding due to socioeconomic status and non-health lifestyle could be related to the heterogeneity among the studies because most of those have not adjusted the estimates for these confounders. Moreover, it was also observed that some studies included possible mediators in the multivariate model such as body composition, which may have underestimated the magnitude of the associations.

This study carried out a systematic review and meta-analysis on the evidence on the association of parity with cardiovascular risk factors among women. We also evaluated possible sources of heterogeneity among the studies, using meta-regression.

METHODS

This study was developed following the standard recommendations for Meta-analysis of Observational Studies (MOOSE) and registered on International Prospective Register of Systematic Review (PROSPERO) where are available all supplementary material.

Data source and search strategy

We specified eligibility criteria for the search and meta-analysis using the PICO approach (population, intervention/exposure, control, outcome). Population were women over sixteen years old; exposed were women with increased parity; controls were nulliparous women or

women with low parity; and outcomes were the cardiovascular risk factors: obesity, dyslipidemia, hypertension, and diabetes.

MEDLINE (PubMed), EMBASE and LILACS databases were perused for studies that evaluated the association of parity with the following cardiovascular risk factors: waist, waist and hip ratio, or body mass index (BMI); diabetes mellitus or fasting plasma glucose levels (FG); hypertension or systolic blood pressure levels (SBP); and dyslipidemia or high density lipoprotein levels (HDL). We searched for original observational manuscripts that had been published until July 31th, 2016. Supplementary Chart 1 shows the search strategy used in each database.

Inclusion criteria and retrieve process

After excluding the duplicates, two independent reviewers (BR and TG) assessed the titles of the references and excluded those that were clearly irrelevant (studies with different design, population, and/or outcomes). The abstracts of the remaining references were perused and studies that not mentioned parity or any cardiovascular risk factor were excluded. The full-text of the remaining studies were evaluated for inclusion in the meta-analysis. We also assessed the full-text of those manuscript in which the evaluation of the abstract was discrepant. The articles were eligible for data extraction if the studied population was aged 16 years or older, and reported on the association between parity and a cardiovascular risk factor. We contacted the authors of all studies that were eligible for inclusion in the meta-analysis, but did not provide sufficient data to estimate the pooled effect, i.e., the measure of association and its standard error. The list of articles selected by each evaluator was compared and any disagreement was solved by consensus.

The reference lists of the identified articles were reviewed and we perused the Web of Science Citation Index for manuscripts citing the identified articles.

Data extraction

Two independent reviewers (BR and TG) extracted the data from the selected articles, using electronic forms. The following information was extracted from each manuscript: year of publication; study title; study country; sample size; parity history (nulliparous + parous or parous only); mean age at assessment of cardiovascular risk factors; study design (prospective, retrospective cohort, case-control or cross-sectional); study outcome; effect measures and confidence intervals; and adjustment for sociodemographic, anthropometric, behavioral, and reproductive characteristics; country income level (high or middle-low income) was defined

after extraction, according to the World Bank classification¹⁴. We compared the forms and disagreements were solved by consensus.

Data analysis

We estimated the pooled effect to those outcomes that had studies with comparable definitions. Thus, meta-analysis was performed to obesity (defined as BMI ≥ 30 kg/m²), dyslipidemia (defined as abnormality in at least one of blood lipid parameters), diabetes mellitus (self-reported, fasting plasma glucose ≥ 126 mg/dl, or 2-h plasma glucose ≥ 200 mg/dl) and hypertension (self-reported, or systolic blood pressure $\geq 130/85$ mmHg). Heterogeneity was assessed using the I² and Q-test; if either test suggested that the between-study variability was higher than expected (I² >50% and/or Q-test p value <0.05), estimates were pooled using a random effect model, otherwise a fixed model was used¹⁵. Publication bias was assessed by funnel plots and the Egger test¹⁶.

Meta-regression was used to assess the contribution of the following study characteristics to the between-study variability: year of publication, country income level, study design, sample size, parity history, and adjustment for confounding variables (sociodemographic, anthropometric, behavioral, and reproductive). Data was analyzed using Stata 14 (Stata Corp., College Station, USA).

RESULTS

After excluding duplicates, 27,003 titles were perused, 657 abstracts were reviewed after excluding those studies that were clearly irrelevant, 192 manuscripts were selected for full text reading, and 31 articles^{6-9, 10, 11, 17-41} were included in our review (Figure 1). After reviewing the references of included studies, we additionally identified 96 manuscripts and 35 of them were included in the review⁴²⁻⁷⁶. Therefore, the present review included 66 manuscripts that addressed one or more of the studied outcomes.

We identified 31 studies that evaluated the relationship between parity and anthropometric measures, 17 on the association with dyslipidemia or HDL levels, 24 on systolic blood pressure or hypertension, and 28 studies assessed diabetes or fasting glucose as the outcome (Supplementary Tables 1 – 4).

Table 1 shows that the pooled odds ratio of obesity was 1.63 (95% CI 1.38 – 1.92) times higher among women with high parity. Figure 2A shows that there was marked heterogeneity among

the studies, but all studies observed that parity was associated with a higher risk of obesity. Supplementary Table 1 shows some characteristics of studies that evaluated the association with BMI.

Seventeen studies evaluated the association of parity with dyslipidemia and HDL levels (Supplementary Table 2), of which 11 had a cross-sectional design. Independently of publication year, country, and control for confounding, most articles suggested that parity was negatively associated with HDL levels. Five studies had similar definition of dyslipidemia (abnormality in at least one of lipid parameters) and the pooled OR was 0.96 (95% CI 0.76 – 1.21), using a fixed effect model [I^2 32.2% (Figure 2B)].

Regarding SBP, we identified 11 studies published since 1973 (Supplementary Table 3) and their findings did not suggest any association between parity and SBP levels. We identified 15 studies that evaluated the association with hypertension, and the results were heterogeneous. Whereas some studies observed that the risk of hypertension increased with parity, others studies found that hypertension decreased with parity. And, the pooled odds ratio (from 14 estimates) was 1.72 [95% CI 1.10 – 2.71; heterogeneity was high I^2 97.2% (Figure 2C)]. Table 2 shows that this association was observed among those studies that had been carried out in low and middle income countries, the level of income of the country explained 24.5% of the heterogeneity among the studies. Controlling to sociodemographic characteristics decreases the odds ratio of hypertension to 1.01 (95% CI, 0.80 – 1.27) and it explained 40.6% of heterogeneity. The magnitude of the association was negatively associated with sample size (Table 2).

Twenty-eight articles assessed the association of parity with DM or FG. Eleven were prospective cohorts, 13 had a cross-sectional design, three were case-control studies, and we found one retrospective cohort. Eighteen studies provided estimates on the odds diabetes according to parity. Heterogeneity among studies was high (91.0%), and we used the random effects model to pool the estimates. The pooled odds ratio suggested an association between high parity and DM [(OR 1.34, 95%CI 1.02 – 1.76) Figure 2D]. In the meta-regression, sample size explained 35.8% of the heterogeneity among the studies and an association was observed among those studies with >1000 subjects (Table 3).

Supplementary Figure 1 presents the funnel-plots and Egger's test of the studied associations. Visually, we detected an asymmetry that suggests an effect of smaller studies on the estimates of obesity and hypertension. This smaller studies effect was highlighted on stratified analyses.

The effect of parity on obesity was attenuated among the largest studies (Table 1) and the effect of parity on hypertension vanished in studies with more than 5,000 subjects (Table 2).

DISCUSSION

This systematic review and meta-analysis included observational studies that evaluated the association of parity with cardiovascular risk factors. Studies from different geographic areas were identified, but most of them were from high-income countries. Our pooled results suggest an association of higher parity with obesity, hypertension, and DM, whereas no association was observed with dyslipidemia. However, these associations may be due to residual confounding and publication bias.

It has been suggested that the weight cycling during pregnancy, the accumulation of fat, and the changes in maternal metabolism during lactation may increase the risk of obesity⁷⁸. We found an association between high parity and obesity, but this association could have been overestimated due to residual confounding. But, even among those studies that adjusted for socioeconomic status, we observed a higher odds of obesity among women with high parity [pooled odds ratio: 1.54 (95% confidence interval: 1.27 – 1.86)].

During normal pregnancy, HDL levels increases, with peak levels in the second trimester. But, Brizzi et al. (2009) pointed that multiparous women tend to have lower HDL levels when compared with primiparous⁷⁸ and that the number of pregnancies would be negatively associated with the risk of dyslipidemia. Our findings cannot confirm that increasing parity protect against dyslipidemia, pooled odds ratio (0.96, 95% CI 0.76 – 1.21). However, this estimate was based in five cross-sectional studies that adjusted the estimates for a different setting of confounding variables, including some that adjusted for possible mediators, such as breastfeeding and BMI.

Concerning blood pressure, it has been hypothesized that biological response to pregnancy and women's behavioral related with child rearing have an increasing role on blood pressure levels⁶⁶. Our pooled estimate suggests that high parity increases the odds of hypertension. But, the effect was higher among studies with small sample size. We combined only studies with sample size >1000 and the pooled odds ratio was 1.62 (95% CI, 0.97 – 2.73). Suggesting that publication bias may be overestimating the magnitude of the association between parity and hypertension.

Pregnancy involves a progressive state of insulin resistance and increase in insulin secretion to keep normal blood glucose levels. These adaptations could lead to insulin secretion dysfunction and the development of diabetes mellitus in later life⁷⁴. Weight retention following pregnancy also can play a role in the development of diabetes. The pooled estimate suggests that the odds of diabetes is higher among women with higher parity. Liu et al. (2010) and Schwarz et al (2010) assessed the occurrence of DM in nulliparous and parous women, according breastfeeding status. And, parity increased the odds of DM in later life among women who did never breastfed, whereas no association was observed among women who breastfed^{29, 38}. Therefore, breastfeeding would moderate the effect of parity on diabetes risk⁷⁹.

This study is the first meta-analysis to assess the association between parity and cardiovascular risk factors that has also evaluated possible sources of heterogeneity among the studies, using meta-regression.

Among the limitations, the adopted method of search (online databases) may have left out non-indexed, yet possibly eligible studies. On the other hand, the manual search helps us to ensure the inclusion of these studies. Also, the several ways of reporting the effect measures of associations prevented us of including studies in the meta-analysis. Attempts to transform the measures of association in a same way were performed, but the transformed estimates strongly influenced the results, by overestimating the measure of effect, and they were avoided. Thus, we included only those studies which reported odds ratios estimates or those with absolute data that allow us to calculate them. Additionally, the lack of a specific protocol to assess the quality of the studies was overcome by assessing specific methodological issues that could be related to the heterogeneity among the studies, such as control for confounding. Furthermore, we stratified the analyses according to these methodological variables.

Despite the study's limitations, significant variability was observed in the estimates of association between parity and cardiovascular risk factors. It seems that this heterogeneity is partially due to differences in the analysis (control for confounding) and the small studies effect. Among those studies with high methodological quality [sample size >1000 and adjusted to sociodemographic and reproductive characteristics (Supplementary Figure 2)], high parity was associated with development of obesity (OR 1.42; 95%CI, 1.20 – 1.68). However, we did not observe an association with hypertension (OR 1.05; 95%CI, 0.64 – 1.74) and DM (OR 1.25; 95%CI, 0.94 – 1.67). Therefore, our results suggest that the association between parity and diabetes, hypertension or dyslipidemia is due to residual confounding and publication bias.

These findings reinforce the relevance that further studies should adjust the estimates to sociodemographic and behavioral.

REFERENCES

1. The ESHRE Capri Workshop Group. Social determinants of human reproduction. *Hum Reprod* 2001;16(7):1518–26.
2. Glasier A, Gulmezoglu AM, Schmid GP, et al. Sexual and reproductive health: a matter of life and death. *Lancet* 2006;368(9547):1595–607.
3. World Health Organisation. *WOMEN and Health: Today's Evidence Tomorrow's Agenda*. Geneva: World Health Organization 2009.
4. Jung SY, Bae HJ, Park BJ, et al. Parity and risk of hemorrhagic strokes. *Neurology* 2010;74(18):1424–9.
5. Simons LA, Simons J, Friedlander Y, et al. Childbearing history and late-life mortality: The Dubbo study of Australian elderly. *Age Ageing* 2012;41(4):523–8.
6. Al-barwani SA, Bayoumi RA, Jaju D, 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;6(3):197–202.
7. Alves E, Correia S, Barros H, et al. Prevalence of self-reported cardiovascular risk factors in Portuguese women: A survey after delivery. *Int J Public Health* 2012;57(5):837–47.
8. Lupton SJ, Chiu CL, Lujic S, et al. Association between parity and breastfeeding with maternal high blood pressure. *Am J Obstet Gynecol* 2013;208(6):454.e1–454.e7.
9. Schmiegelow MD, Andersson C, Kober L, et al. Associations between body mass index and development of metabolic disorders in fertile women--a nationwide cohort study. *J Am Hear Assoc* 2014;3(2):e000672.
10. Lawlor DA, Davey Smith G, Ebrahim S. Life course influences on insulin resistance: findings from the British Women's Heart and Health Study. *Diabetes Care* 2003;26(1):97-103.

11. Vassalle C, Simoncini T, Chedraui P, et al. Why sex matters: the biological mechanisms of cardiovascular disease. *Gynecol Endocrinol* 2012;28(9):746-751.
10. Akter S, Jesmin S, Rahman MM, et al. Higher Gravidity and Parity Are Associated with Increased Prevalence of Metabolic Syndrome among Rural Bangladeshi Women. *PLoS One* 2013;8(8):1–8.
11. Alderman BW, Marshall JA, Boyko EJ, et al. Reproductive history, glucose tolerance, and NIDDM in hispanic and non-hispanic white women: The San Luis Valley diabetes study. *Diabetes Care* 1993;16(12):1557–64.
12. Wagstaff A. Poverty and health sector inequalities. *Bull World Health Organ* 2002;80:97-105.
13. Kaplan GA, Keil JE. Socioeconomic factors and cardiovascular disease: a review of the literature. *Circulation* 1993;88(4):1973-98.
14. World Bank. Country and lending groups. <http://data.worldbank.org/about/country-and-lending-groups> (accessed May 14, 2014).
15. Harris RJ, Bradburn MJ, Deeks JJ, et al. Metan: fixed- and random-effects meta-analysis. *Stata J* 2008;8:3-28.
16. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 1997;315:629–34.
17. Al-Farsi YM, Brooks DR, Werler MM, et al. Effect of high parity on occurrence of anemia in pregnancy: a cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth* 2011;11(1):7.
18. Bener A, Zirie M, Al-Rikabi A. Genetics, obesity, and environmental risk factors associated with type 2 diabetes. *Croat Med J* 2005;46(2):302–7.
19. Cowan LD, Go OT, Howard BV, et al. Parity, Postmenopausal Estrogen Use, and Cardiovascular Disease Risk Factors in American Indian Women: The Strong Heart Study. *J Women's Heal* 1997;6(4):441–9.
20. Erem C, Hacıhasanoğlu A, Deger O, et al. Prevalence of dyslipidemia and associated risk factors among Turkish adults: Trabzon lipid study. *Endocrine* 2008;34(1-3):36–51.
21. Erem C, Hacıhasanoğlu A, Deger O, et al. Prevalence of metabolic syndrome and associated risk factors among Turkish adults: Trabzon MetS study. *Endocrine* 2008;33(1-3):9–20.

22. Fowler-Brown AG, De Boer IM, Catov JM, et al. Parity and the Association With Diabetes. *Diabetes Care* 2010;33(8):1778–82.
23. Griffiths PL, Sheppard ZA, Johnson W, et al. Associations Between Household and Neighbourhood Socioeconomic Status and Systolic Blood Pressure Among Urban South African Adolescents. *J Biosoc Sci* 2012;44(04):433–58.
24. Gunderson EP, Lewis CE, Tsai A, et al. The Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Diabetes* 2007;56.
25. Hardy R, Lawlor DA, Black S, et al. Number of children and coronary heart disease risk factors in men and women from a British birth cohort. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2007;114(6):721–30.
26. Heshmati A, Mishra G, Koupil I. Childhood and adulthood socio-economic position and hypertensive disorders in pregnancy: the Uppsala Birth Cohort Multigenerational Study. *J Epidemiol Community Health* 2013;67(11):939–46.
27. Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E, Wingard DL. The relationship between multiparity and lipoprotein levels in older women. *J Clin Epidemiol* 1992;45(7):761–7.
28. Lao XQ, Thomas GN, Jiang CQ, et al. Parity and the metabolic syndrome in older Chinese women: The Guangzhou Biobank Cohort Study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2006;65(4):460–9.
29. Liu B, Jorm L, Banks E. Parity, Breastfeeding and the Risk of Maternal Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2010;33(6):0–2.
30. Manson JE, Rimm EB, Colditz GA, et al. Parity and incidence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med* 1992;93(1):13–8.
31. Mousavi E, Gharipour M, Tavassoli A, et al. Multiparity and risk of metabolic syndrome: Isfahan Healthy Heart Program. *Metab Syndr Relat Disord* 2009;7(6):519–24.
32. Mueller NT, Mueller NJ, Odegaard AO, et al. Higher parity is associated with an increased risk of type-II diabetes in Chinese women: The Singapore Chinese Health Study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* 2013;120(12):1483–9.
33. Naver KV, Lundbye-Christensen S, Gorst-Rasmussen A, et al. Parity and risk of diabetes in a Danish nationwide birth cohort. *Diabet Med* 2011;28(1):43–7.

34. Ness RB, Kramer RA, Flegal KM. Gravidity, blood pressure, and hypertension among white women in the Second National Health and Nutrition Examination Survey. *Epidemiology* 1993;4(4):303–9.
35. Ness RB, Flegal KM. Gravidity and Serum Lipids among Hispanic Women in the Hispanic Health and Nutrition Examination Survey Multigravidity. 1995;4(2):149–59.
36. Nicholson WK, Asao K, Brancati F, et al. Parity and risk of type 2 diabetes: The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Diabetes Care* 2006;29(11):2349–54.
37. Kritz-Silverstein D, Barrett-Connor E, Wingard DL. The effect of parity on the later development of non-insulin-dependent diabetes mellitus or impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 1989;321(18):1214-9.
38. Schwarz EB, Brown JS, Creasman JM, et al. Lactation and maternal risk of type 2 diabetes: A population-based study. *Am J Med* 2010;123(9):863.e1–863.e6.
39. Simmons D, Shaw J, McKenzie A, et al. Is grand multiparity associated with an increased risk of dysglycaemia? *Diabetologia* 2006;49(7):1522–7.
40. Trikudanathan S, Pedley A, Massaro JM, et al. Association of female reproductive factors with body composition: The Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98(1):236–44.
41. Wu J, Xu G, Shen L, et al. Parity and Risk of Metabolic Syndrome Among Chinese Women. *J Womens Heal* 2015;24(7):602–7.
42. Newby PK, Dickman PW, Adami HO, et al. Early anthropometric measures and reproductive factors as predictors of body mass index and obesity among older women. *Int J Obes* 2005;29(9):1084-92.
43. Hajiahmadi M, Shafi H, Delavar MA. Impact of parity on obesity: a cross-sectional study in Iranian women. *Med Princ Pract* 2015;24(1):70-4.
44. Heliovaara M, Aromaa A. Parity and obesity. *J Epidemiol Community Health* 1981;35(3):197-9.
45. Koch E, Bogado M, Araya F, et al. Impact of parity on anthropometric measures of obesity controlling by multiple confounders: a cross-sectional study in Chilean women. *J Epidemiol Community Health* 2008;62(5):461-70.

46. Luoto R, Mannisto S, Raitanen J. Ten-year change in the association between obesity and parity: results from the National FINRISK Population Study. *Gend Med* 2011;8(6):399-406.
47. Bobrow KL, Quigley MA, Green J, et al. Persistent effects of women's parity and breastfeeding patterns on their body mass index: results from the Million Women Study. *Int J Obes* 2013;37(5):712-7.
48. Mansour AA, Ajeel NA. Parity is associated with increased waist circumference and other anthropometric indices of obesity. *Eat Weight Disord*. 2009;14(2-3):e50-5.
49. Ertem M, Bahceci M, Tuzcu A, et al. The association between high parity and obesity in women living in South-eastern Turkey. *Eat Weight Disord* 2008;13(1):e4-7.
50. Coitinho DC, Sichieri R, D'Aquino Benicio MH. Obesity and weight change related to parity and breast-feeding among parous women in Brazil. *Public Health Nutr* 2001;4(4):865-70.
51. Ferreira RA, Benicio MH. [Obesity in Brazilian women: association with parity and socioeconomic status]. *Rev Panam Salud Publica* 2015;37(4-5):337-42.
52. Hajian-Tilaki K, Hiedari B. Association Between Parity, Live Birth and the Risk of Obesity in Women. *Int J Endocrinol Metab* 2007;5(4):109-18.
53. Gravena AA, Brischiliari SC, Lopes TC, et al. Excess weight and abdominal obesity in postmenopausal Brazilian women: a population-based study. *BMC Womens Health* 2013;13:46.
54. Goulart AC, Silva FM, de Castro I, et al. Race and parity as risk factors for obesity among low-income women in Brazil. *Nutr Res* 2007;27(1):27-32.
55. Cohen SS, Larson CO, Matthews CE, et al. Parity and breastfeeding in relation to obesity among black and white women in the southern community cohort study. *J Womens Health* 2009;18(9):1323-32.
56. Poterico JA, Huayanay-Espinoza CA, Carrillo-Larco R, et al. Within country differences of the association between parity and overnutrition in Peruvian women. *PeerJ PrePrints* 2014;2:e363v1.

57. Khalid ME. The prevalence of abdominal obesity and its associated risk factors in married, non-pregnant women born and living in high altitude, southwestern, Saudi Arabia. *Saudi Med J* 2007;28(12):1875-80.
58. Lye MS, Ahmadi N, Khor GL, et al. Parity and metabolic syndrome in middle-aged Iranian women: a cross-sectional study. *Caspian J Reprod Med* 2015;1(1):20-5.
59. Lv H, Yang X, Zhou Y, et al. Parity and serum lipid levels: a cross-sectional study in chinese female adults. *Sci Rep* 2016;6:33831.
60. Cure P, Hoffman HJ, Cure-Cure C. Parity and diabetes risk among hispanic women from Colombia: cross-sectional evidence. *Diabetol Metab Syndr* 2015;7:7.
61. Sotoudeh G, Khosravi S, Khajehnasiri F, et al. High prevalence of overweight and obesity in women of Islamshahr, Iran. *Asia Pac J Clin Nutr* 2005;14(2):169-72.
62. Okoh M. Socio-demographic correlates of overweight and obesity among women of reproductive age in Nigeria. *Afr J Reprod Health* 2013;17(4):66-76.
63. Deslypere JP, Van Trappen Y, Thiery M. Influence of parity on plasma lipid levels. *Eu J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990;35(1):1-6.
64. Lewis CE, Funkhouser E, Raczynski JM, et al. Adverse effect of pregnancy on high density lipoprotein (HDL) cholesterol in young adult women. The CARDIA Study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults. *Am J Epidemiol* 1996;144(3):247-54.
65. Humphries KH, Westendorp IC, Bots ML, et al. Parity and carotid artery atherosclerosis in elderly women: The Rotterdam Study. *Stroke* 2001;32(10):2259-64.
66. Khalid ME. The effect of age, obesity and parity on blood pressure and hypertension in non-pregnant married women. *J Family Community Med* 2006;13(3):103-7.
67. Taylor JY, Sampson DA, Anderson CM, et al. Effects of parity on blood pressure among West African Dogon women. *Ethn Dis* 2012;22(3):360-6.
68. Jang M, Lee Y, Choi J, et al. Association between Parity and Blood Pressure in Korean Women: Korean National Health and Nutrition Examination Survey, 2010-2012. *Korean J Fam Med* 2015;36(6):341-8.
69. Rao PS, Inbaraj SG, Subramaniam VR. Blood pressure measures among women in south India. *J Epidemiol Community Health* 1984;38(1):49-53.

70. Baird JT, Jr., Quinlivan LG. Parity and hypertension. *Vital Health Stat 11* 1973(38):1-35.
71. Lee-Feldstein A, Harburg E, Hauenstein L. Parity and blood pressure among four race-stress groups of females in Detroit. *Am J Epidemiol* 1980;111(3):356-66.
72. Taylor JY, Chambers AN, Funnell B, et al. Effects of parity on blood pressure among African-American women. *J Natl Black Nurses Assoc* 2008;19(2):12-9.
73. Hanley AJ, McKeown-Eyssen G, Harris SB, et al. Association of parity with risk of type 2 diabetes and related metabolic disorders. *Diabetes Care* 2002;25(4):690-5.
74. Ain Qu, Khan S, Zeb F, et al. Parity and Breastfeeding in Relation to Maternal Risk of Type-II Diabetes. *Journal of Health, Medicine and Nursing* 2016;27:63-70.
75. Tian Y, Shen L, Wu J, et al. Parity and the risk of diabetes mellitus among Chinese women: a cross-sectional evidence from the Tongji-Dongfeng cohort study. *PloS one* 2014;9(8):e104810.
76. Giubertoni E, Bertelli L, Bartolacelli Y, et al. Parity as predictor of early hypertension during menopausal transition. *J Hypertens* 2013;31(3):501-7.
77. Dratva J, Schneider C, Schindler C, et al. Is there a differential impact of parity on blood pressure by age? *J Hypertens* 2014;32(11):2146-51.
78. Brizzi P, Tonolo G, Esposito F, et al. Lipoprotein metabolism during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:430-4.
79. Hadden DR, McLaughlin C. Normal and abnormal maternal metabolism during pregnancy. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14(6):401.

TABLES

Table 1 – Stratified pooled odds ratios estimates of parity on obesity and percentage of heterogeneity explained by univariate meta-regression.

Characteristics	N	Obesity OR (95%CI)	p value	% heterogeneity explained
Year				
<2011	10	1.68 (1.31 – 2.15)	<0.001	0.0
2011-2016	7	1.58 (1.20 – 2.10)	0.001	
Country				
High income	8	1.52 (1.23 – 1.87)	<0.001	0.0
Middle-low income	9	1.82 (1.33 – 2.49)	<0.001	
Sample				
≤1000	3	2.39 (1.07 – 5.31)	0.033	0.0
1001-5000	4	1.38 (1.06 – 1.80)	0.017	
>5000	10	1.65 (1.36 – 2.01)	<0.001	
Adjusted for sociodemographic variable:				
No	6	1.79 (1.45 – 2.19)	<0.001	3.03
Yes	11	1.54 (1.27 – 1.86)	<0.001	
Adjusted for behavioral variables				
No	10	1.83 (1.53 – 2.20)	<0.001	19.16
Yes	7	1.35 (1.17 – 1.56)	<0.001	
Adjusted for reproductive variables				
No	12	1.73 (1.42 – 2.10)	<0.001	0.0
Yes	5	1.40 (1.22 – 1.60)	<0.001	
Total	17	1.63 (1.38 – 1.92)		

N – number of studies; OR (95%CI) – odds ratio and 95% confidence interval

Table 2 – Stratified pooled odds ratios estimates of parity on hypertension and percentage of heterogeneity explained by univariate meta-regression.

Characteristics	N	Hypertension OR (95%CI)	p value	% heterogeneity explained
Design				
Cohort	5	1.10 (0.78 – 1.53)	0.594	3.49
Cross-sectional	9	2.21 (1.12 – 4.35)	0.022	
Country				
High income	7	1.02 (0.84 – 1.24)	0.845	24.50
Middle-low income	7	2.92 (1.28 – 6.64)	0.011	
Sample				
≤1000	4	2.18 (1.20 – 3.95)	0.010	0.0
1001-5000	6	1.80 (0.68 – 4.71)	0.234	
>5000	4	1.23 (0.52 – 2.93)	0.631	
Adjusted for sociodemographic variable:				
No	5	4.11 (1.76 – 9.60)	0.001	40.60
Yes	9	1.01 (0.80 – 1.27)	0.931	
Adjusted for anthropometric variables				
No	5	3.28 (1.41 – 7.62)	0.006	19.23
Yes	9	1.11 (0.84 – 1.47)	0.469	
Adjusted for behavioral variables				
No	6	2.57 (1.18 – 5.57)	0.017	5.99
Yes	8	1.17 (0.86 – 1.58)	0.323	
Adjusted for reproductive variables				
No	9	2.06 (1.12 – 3.77)	0.019	0.0
Yes	5	1.17 (0.72 – 1.90)	0.529	
Total	14	1.72 (1.10 – 2.71)		

N – number of studies; OR (95%CI) – odds ratio and 95% confidence interval

Table 3 – Stratified pooled odds ratios estimates of parity on diabetes mellitus and percentage of heterogeneity explained by univariate meta-regression.

Characteristics	N	Diabetes mellitus OR (95%CI)	p value	% heterogeneity explained
Year				
2001-2010	5	1.49 (1.01 – 2.18)	0.042	0.0
2011-2016	13	1.30 (0.90 – 1.86)	0.161	
Design				
Prospective cohort	9	1.69 (1.32 – 2.17)	<0.001	1.91
Cross-sectional/case-control	9	1.03 (0.49 – 2.17)	0.940	
Country				
High income	12	1.37 (1.08 – 1.72)	0.008	0.0
Middle-low income	6	1.58 (0.60 – 4.18)	0.356	
Sample				
≤1000	4	0.43 (0.10 – 1.80)	0.250	35.81
1001-5000	7	1.83 (1.23 – 2.74)	0.003	
>5000	7	1.65 (1.23 – 2.22)	0.001	
Adjusted for sociodemographic variables				
No	10	1.58 (1.06 – 2.35)	0.023	0.0
Yes	8	1.08 (0.81 – 1.44)	0.609	
Adjusted for anthropometric variables				
No	11	1.47 (1.00 – 2.17)	0.052	0.0
Yes	7	1.13 (0.85 – 1.51)	0.400	
Adjusted for behavioral variables				
No	12	1.34 (0.91 – 1.98)	0.132	0.0
Yes	6	1.23 (0.95 – 1.60)	0.118	
Adjusted for reproductive variables				
No	11	1.47 (1.00 – 2.17)	0.052	0.0
Yes	7	1.13 (0.85 – 1.51)	0.398	
Total	18	1.34 (1.02 – 1.76)		

N – number of studies; OR (95%CI) – odds ratio and 95% confidence interval

FIGURES

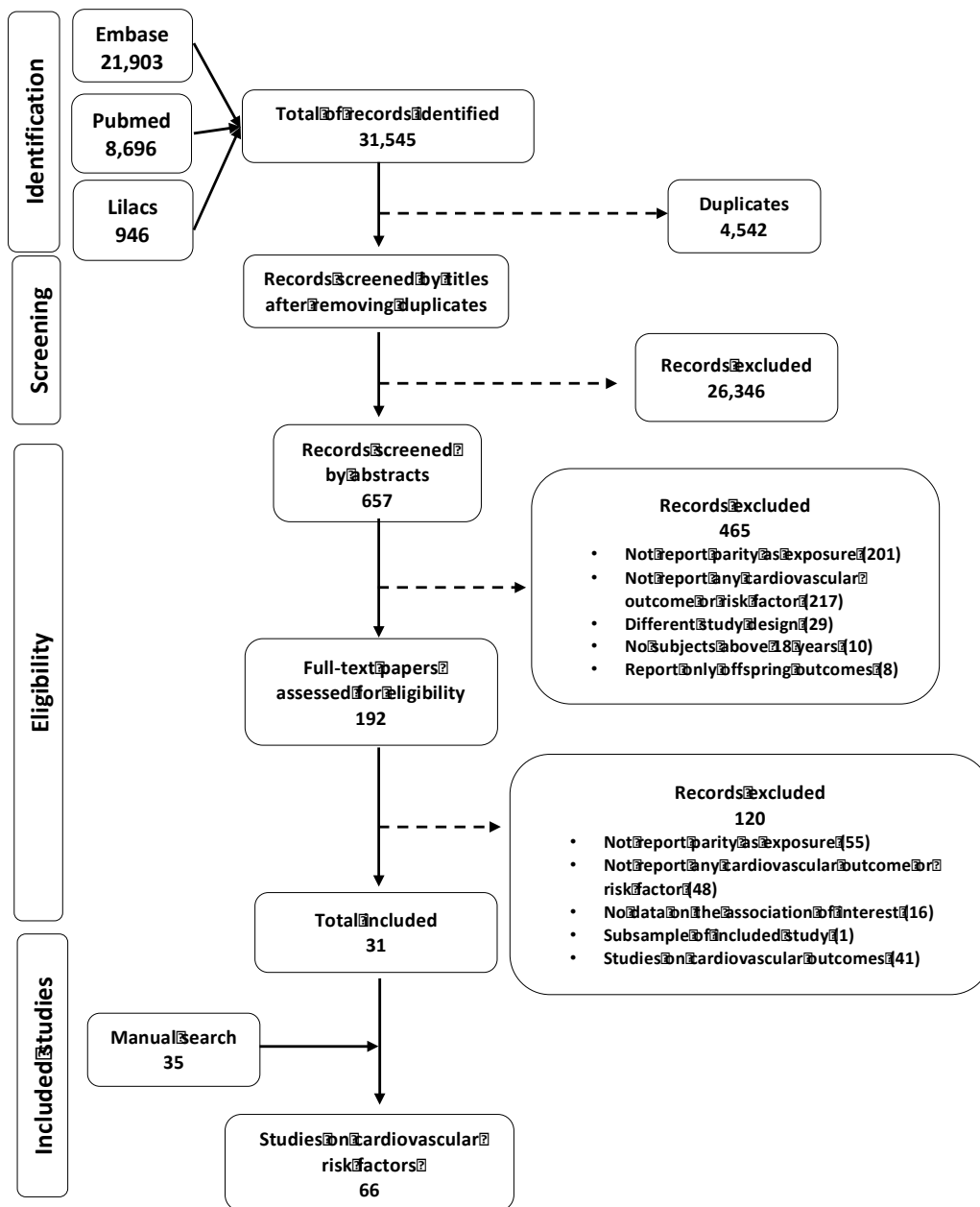


Figure 1 – Flow diagram of literature search and study selection

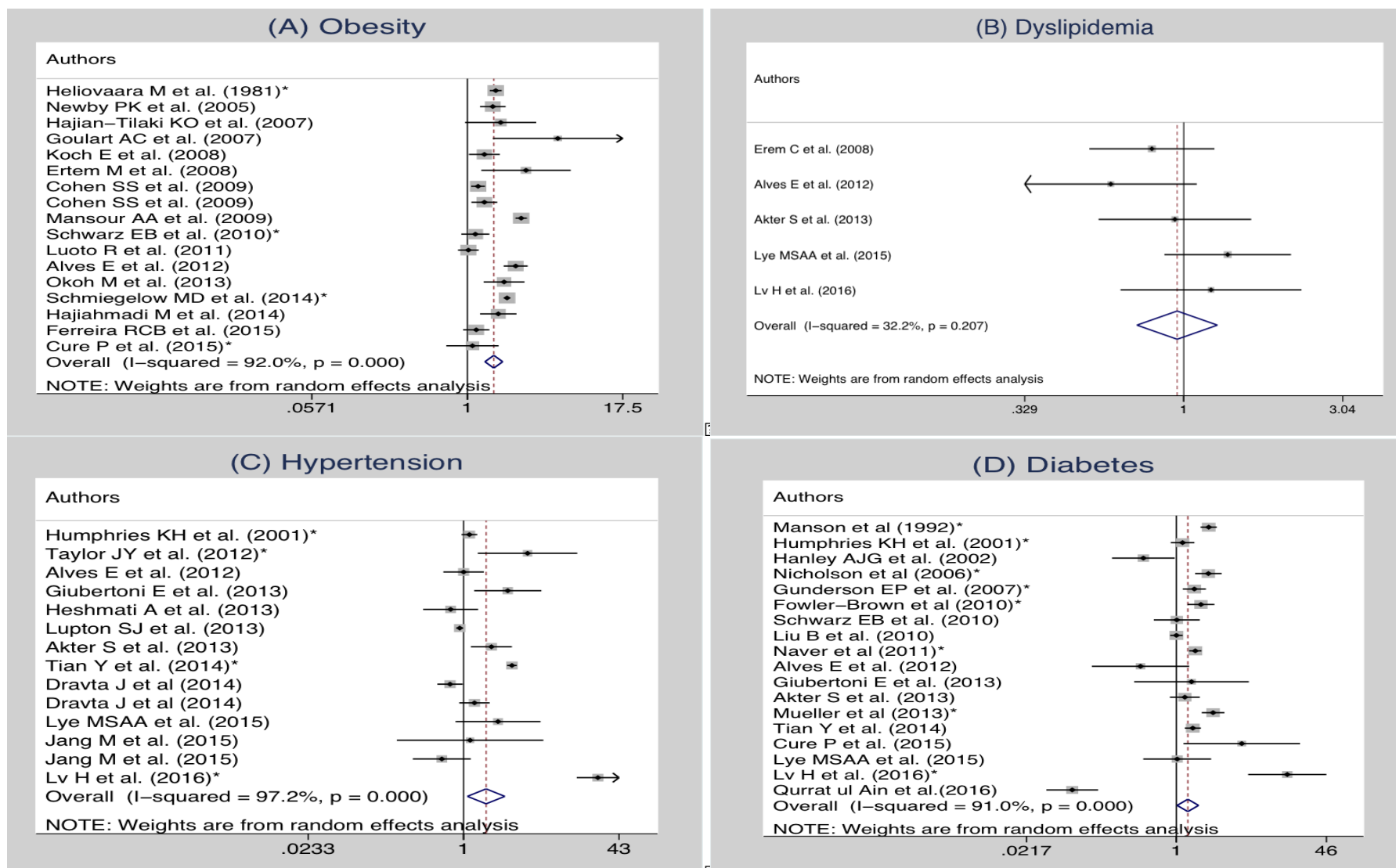


Figure 2 – Odds ratios of obesity (A), dyslipidemia (B), hypertension (C), and diabetes mellitus (D) in high parity compared with low parity.

SUPPLEMENTARY FILES

	Pubmed	EMBASE	Lilacs
1	"parity"[MeSH Terms] OR "parity"[All Fields]	"parity"[All Fields]	“paridade”[DeCS] OU “paridade” [tw]
2	"reproductive history"[MeSH Terms] OR ("reproductive"[All Fields] AND "history"[All Fields]) OR "reproductive history"[All Fields]	"reproductive history"[All Fields]	"história reprodutiva"[DeCS] OU "história reprodutiva"[tw]
3	"gravity"[MeSH Terms] OR "gravity"[All Fields]	"gravity"[All Fields]	“gravidez”[DeCS] OU “gravidez” [tw]
4	"pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields]	"pregnancy"[All Fields]	((#1) OU #2) OU #3
5	((#1) OR #2) OR #3) OR #4	((#1) OR #2) OR #3) OR #4	“cardiovascular*”[DeCS] OU “cardiovascular*”[tw]
6	metabolic[All Fields] AND outcome[All Fields]	“metabolic\$”[All Fields]	(#4) E #5
7	metabolic[All Fields] AND ("complications"[Subheading] OR "complications"[All Fields])	"cardiovascular\$"[All Fields]	“coorte”[tw]
8	"metabolic diseases"[MeSH Terms] OR ("metabolic"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "metabolic diseases"[All Fields]	(#6) OR #7	“caso-controle”[tw]
9	"cardiovascular diseases"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "diseases"[All Fields]) OR "cardiovascular diseases"[All Fields]	(#5) AND #8	“transversal”[tw]
10	"cardiovascular abnormalities"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "abnormalities"[All Fields]) OR "cardiovascular abnormalities"[All Fields]	cohort[All Fields]	((#7) OU #8) OU #9
11	("cardiovascular system"[MeSH Terms] OR ("cardiovascular"[All Fields] AND "system"[All Fields]) OR "cardiovascular system"[All Fields] OR "cardiovascular"[All Fields]) AND ("complications"[Subheading] OR "complications"[All Fields])	case-control[All Fields]	(#6) E #10
12	(((((#6) OR #7) OR #8) OR #9) OR #10) OR #11	cross-sectional[All Fields]	“humano”[limit]
13	(#5) AND #12	((#10) OR #11) OR #12	(#11) E #12
14	cohort[All Fields]	(#8) AND #13	
15	case-control[All Fields]	Limit #14 to human	
16	cross-sectional[All Fields]		
17	((#14) OR #15) OR #16		
18	(#13) AND #17		
19	("1982/01/01"[PDAT]: "2016/07/31"[PDAT])		
20	humans[Mesh]		
21	((#18) AND (#19) AND #20		

Supplementary Chart 1 - Terms and search strategies of systematic review and meta-analysis to assess the association between parity and cardiovascular risk factors.

Supplementary Table 1 - Parity and anthropometric measures: studies included in ascending order of publication.

Authors (year)	Design	Sample (country)	Results	Confounding
Waist				
Cowan LD et al. (1997)	Cross-sectional	1,982 American Indian, ever-married, postmenopausal women aged 45-74yr (United States)	Waist/hip – Beta (SE) Parity: continuous 0.0008 (0.0004) p = 0.06	Age, parity, estrogen use, center, cigarettes, alcohol, glucose homeostasis, and body fatness
Humphries KH et al. (2001)	Prospective cohort	2,681 postmenopausal women aged 55-99yr (Netherlands)	Waist/hip – Mean (SD) 0 birth: 0.86 (0.01) 1 birth: 0.87 (0.01) 1-3 births: 0.87 (0.01) ≥4 births: 0.88 (0.01) p=0.006	Age
Sotoudeh G et al. (2005)	Cross-sectional	1,003 women aged 10-65yr (Iran)	Waist/hip – Mean (SD) <4 births: 0.81 (0.09) 4-6 births: 0.87 (0.08) ≥7 births: 0.92 (0.1) p<0.002	Age
Lao XQ et al. (2006)	Cross-sectional	7,352 women aged ≥50yr (China)	Waist/hip – Regression coefficients (95% CI) Parity: continuous 0.0063 (0.0049–0.0076) p for trend <0.001	Age
Hajian-Tilaki KO et al. (2007)	Cross-sectional	1,800 women aged 20-70yr (Iran)	Waist >88cm – Odds ratio (95% CI) 0 birth: reference 1-2 births: 0.96 (0.62–1.50) 3-4 births: 1.51 (0.91–2.52) ≥5 births: 1.76 (0.97–3.18)	Age, education, marital status, parental obesity, occupational activity, leisure time physical activity, exercise, and marriage age
Hardy R et al. (2007)	Prospective cohort	1,311 Britain women aged 53yr (England)	Waist/hip – Regression coefficients (95% CI) 1 birth: reference 2 births: -0.2 (-1.2–0.9) 3 births: 0.0 (-1.1–1.1) ≥4 births: 0.9 (-0.5–2.4) p trend = 0.2	Social class and behavior factors (cigarette smoking and physical activity)
Khalid ME (2007)	Cross-sectional	438 non-pregnant women aged 18-60yr	Waist ≥88kg/m ² – Odds ratio (95%CI)* 0 birth: reference 1-4 births: 1.10 (0.53–2.27) ≥5 births: 2.88 (1.45–5.71)	Not adjusted
Al-Barwani SA et al. (2008)	Cross-sectional	392 married women (Oman)	Waist – Beta (SE) Parity: continuous 0.35 (0.78) p = 0.0001	Age
Koch E. et al. (2008)	Cross-sectional	508 Chilean-Hispanic women (Chile)	Waist – Beta (SE) Parity: continuous 0.34 (0.11) p = 0.001	Age, education, income, employed, marital status, daily smoker, smoking cessation, heavy drinker, hypertension, type 2 diabetes, dyslipidemia, parent's obesity, menarche, use of birth control pill, fetal macrosomia, hypertension during pregnancy, gestational diabetes, menopause status, use of postmenopausal hormone replacement therapy.
Mansour AA et al. (2009)	Cross-sectional	9,135 non-pregnant rural women (Iraq)	Waist ≥80cm – Odds ratio (95%CI) 0 birth: reference ≥1 birth: 1.22 (0.96–1.56)	Age, BMI, education, employment, and marital status

Mousavi E et al. (2009)	Cross-sectional	6,331 pregnant women aged >20yr (Iran)	Waist – Odds ratio (95%CI) Parity: continuous >88cm: 1.0 (0.98–1.02)	Sociodemographic, reproductive, behavioral, and BMI
Luoto R et al. (2011)	Cross-sectional	7,771 women aged 25-64yr (Finland)	Waist ≥88cm – Odds ratio (95%CI) 0 birth: reference 1-2 births: 0.99 (0.85–1.16) ≥3 births: 1.35 (1.14–1.62)	Age, education, research year, smoking, and use of any alcohol during last 6 months
Akter S et al. (2013)	Cross-sectional	1,219 rural women aged 15-75yr (Bangladesh)	Waist ≥88cm – Odds ratio (95%CI) <2 birth: reference 2 births: 1.48 (0.80–2.75) 3 births: 1.07 (0.52–2.19) ≥4 births: 1.01 (0.47–2.16)	Age, BMI, marital status, tobacco users, use of contraceptives, education, and age at first pregnancy
Gravena AAF et al. (2013)	Cross-sectional	456 postmenopausal women aged 45-69yr (Brazil)	Waist ≥88cm – Odds ratio (95%CI) <3 births: reference ≥3 births: 1.34 (1.05–1.72)	Age, occupation, hormone use, and physical activity
Trikudanathan S et al. (2013)	Prospective cohort	1,638 women aged ≥40yr weighing less than 160 kg (United States)	Waist (cm) – Least square means (SE) 0 birth: 88.7 (1.0) 1 birth: 93.7 (1.4) 2 births: 90.6 (0.8) 3 births: 90.4 (1.1) ≥4 births: 90.1 (2.0) p for trend 0.55	Age at CT scan, cohort, smoking, alcohol intake, physical activity index, hormone replacement therapy, and menopausal status
Lye MSA et al. (2015)	Cross-sectional	800 women aged 30-50yr (Iran)	Waist ≥88cm – Odds ratio (95%CI) <2 births: reference ≥2 births: 1.87 (1.16–3.00)	Age, smoking, menopausal status, socioeconomic status, physical activity, daily caloric intake, education status, and BMI
Wu J et al. (2015)	Cross-sectional	13,358 employed women with at least one live birth (China)	Waist (cm) – Regression coefficients (95% CI) Parity: continuous 0.527 (0.383–0.672) p < 0.001	Age, education, marital status, passive smoking status, smoking status, alcohol drinking status, physical activity, menopause status, ever used of contraceptives, ever use of hormone replacement therapy, abortion, and body mass index
BMI				
Heliovaara M et al. (1981)	Cross-sectional	17,688 non-pregnant women aged 25-84yr (Finland)	BMI ≥30kg/m ² – Odds ratio (95%CI)* 0 birth: reference 1-2 births: 1.08 (0.96–1.21) ≥3 births: 1.69 (1.51–1.88)	Not adjusted
Coitinho DC et al. (2001)	Cross-sectional	2,338 parous women aged 15-49yr (Brazil)	BMI – Beta Parity: continuous 0.95 p = 0.04	Age at birth of first child, time since last birth, days of predominant breast-feeding, and interactions
Humphries KH et al. (2001)	Prospective cohort	2,681 postmenopausal women aged 55-99yr (Netherlands)	BMI – Mean (SD) 0 birth: 26.1 (0.14) 1 birth: 26.5 (0.16) 1-3 births: 26.9 (0.09) ≥4 births: 27.2 (0.17) p<0.001	Age
Newby PK et al. (2005)	Cross-sectional	18,109 healthy women aged 49-83yr (Sweden)	BMI ≥30kg/m ² – Odds ratio (95%CI) ≤1 birth: 1.07 (0.91–1.25) 2 births: reference 3 births: 1.12 (0.99–1.28) 4 births: 1.22 (1.02–1.47) ≥5 births: 1.60 (1.26–2.02)	Age, smoking, childhood home, education, hormone use, and menopausal status
Sotoudeh G et al. (2005)	Cross-sectional	1,003 women aged 10-65yr (Iran)	BMI kg/m ² – Mean (SD) <4 births: 26.1 (5.9) 4-6 births: 29.3 (4.4) ≥7 births: 30.6 (6.5)	Age

Lao XQ et al. (2006)	Cross-sectional	7,352 women aged ≥ 50 yr (China)	BMI kg/m^2 – Regression coefficients (95% CI) Parity: continuous 0.2 (0.2–0.3) p for trend < 0.001	Age
Goulart AC et al. (2007)	Cross-sectional	116 low-income women (Brazil)	BMI $\geq 30 \text{kg/m}^2$ – Odds ratio (95% CI) < 3 births: reference ≥ 3 births: 5.3 (1.6–17.5)	Age, income, and people in household
Hajian-Tilaki KO et al. (2007)	Cross-sectional	1,800 women aged 20–70yr (Iran)	BMI $\geq 30 \text{kg/m}^2$ – Odds ratio (95% CI) 0 birth: reference 1–2 births: 1.17 (0.68–2.01) 3–4 births: 1.82 (1.01–3.30) ≥ 5 births: 1.85 (0.96–3.56)	Age, education, marital status, parental obesity, occupational activity, leisure time physical activity, exercise, and marriage age
Hardy R et al. (2007)	Prospective cohort	1,303 Britain women aged 53yr (England)	BMI kg/m^2 – Regression coefficients (95% CI) 1 birth: reference 2 births: -0.3 (-1.2–0.5) 3 births: 0.3 (-0.7–1.3) ≥ 4 births: 0.8 (-0.4–2.0) p trend = 0.06	Social class and behavior factors (cigarette smoking and physical activity)
Ertem M et al. (2008)	Cross-sectional	286 married or divorced women aged 28–80yr (Turkey)	BMI $\geq 30 \text{kg/m}^2$ – Odds ratio (95% CI) 0–3 births: reference 4–5 births: 1.34 (0.66–2.72) 6–7 births: 3.18 (1.35–7.50) ≥ 8 births: 2.95 (1.29–6.70)	Age and education
Koch E. et al. (2008)	Cross-sectional	508 Chilean-Hispanic women (Chile)	BMI $\geq 28 \text{kg/m}^2$ – Odds ratio (95% CI) 0 birth: reference 1 birth: 1.11 (0.89–1.37) 2 births: 1.53 (1.22–1.91) 3 births: 1.65 (1.31–2.09) 4 births: 2.01 (1.55–2.61) 5 births: 2.90 (2.15–3.92) ≥ 6 births: 1.37 (1.03–1.82)	Age, education, income, employed, marital status, daily smoker, smoking cessation, heavy drinker, hypertension, type 2 diabetes, dyslipidemia, parents obesity, menarche, use of birth control pill, fetal macrosomia, hypertension during pregnancy, gestational diabetes, menopause status, use of postmenopausal hormone replacement therapy.
Cohen SS et al. (2009)	Cross-sectional	7,986 white women aged 40–79yr (United States) 23,198 black women aged 40–79yr (United States)	BMI $\geq 30 \text{kg/m}^2$ – Odds ratio (95% CI) 0 birth: reference 1 birth: 1.06 (0.86–1.31) 2 births: 1.10 (0.90–1.33) 3 births: 1.10 (0.90–1.35) 4 births: 1.35 (1.07–1.70) ≥ 5 births: 1.37 (1.08–1.74) BMI $\geq 30 \text{kg/m}^2$ – Odds ratio (95% CI) 0 birth: reference 1 birth: 1.12 (0.98–1.27) 2 births: 1.08 (0.96–1.22) 3 births: 1.16 (1.03–1.31) 4 births: 1.23 (1.08–1.41) ≥ 5 births: 1.22 (1.07–1.38)	Age, BMI at age 21, education, household income, menopausal status, marital status, current occupational status, smoking status, alcohol consumption, fruit and vegetable consumption, total MET-hrs/day of physical activity, depression based on CESD, use of oral contraceptives, and age of menarche
Mansour AA et al. (2009)	Cross-sectional	9,135 non-pregnant rural women (Iraq)	BMI $\geq 25 \text{kg/m}^2$ – Odds ratio (95% CI) 0 birth: reference 1 birth: 1.32 (1.08–1.62) 2 births: 1.86 (1.54–2.25) 3 births: 2.33 (1.94–2.79) ≥ 4 births: 2.70 (2.43–3.00)	Not adjusted
Schwarz EB et al. (2010)	Cross-sectional	2,233 women aged 40–78yr (United States)	BMI $\geq 30 \text{kg/m}^2$ – Odds ratio (95% CI)* 0 birth: reference	Not adjusted

			≥1 birth NBF: 1.03 (0.81–1.31) ≥1 births BF ^b 1.16 (0.90–1.51)	
Luoto R et al. (2011)	Cross-sectional	7,771 women aged 25-64yr (Finland)	BMI ≥30kg/m ² – Odds ratio (95%CI) 0 birth: reference 1-2 births: 0.72 (0.61–0.86) ≥3 births: 1.02 (0.84–1.23)	Age, education, research year, smoking, and use of any alcohol during last 6 months
Alves E et al. (2012)	Cross-sectional	7,381 women with delivery between 2005-6 (Portugal)	BMI ≥30kg/m ² – Odds ratio (95%CI) 1 birth: reference 2 births: 1.42 (1.17–1.73) ≥3 births: 2.44 (1.96–3.05)	Age
Bobrow KL et al. (2013)	Cross-sectional	740,628 postmenopausal women aged 50-64yr (United Kingdom)	BMI kg/m ² – Mean (95%CI) 1 birth: reference 2 births: 0.13 (0.09–0.16) 3 births: 0.58 (0.55–0.62) ≥4 births: 1.33 (1.28–1.37)	Age, region, breastfeeding, parity, socioeconomic group, smoking and physical activity
Gravena AAF et al. (2013)	Cross-sectional	456 postmenopausal women aged 45-69yr (Brazil)	BMI ≥25cm – Odds ratio (95%CI) <3 births: reference ≥3 births: 1.78 (1.06–3.00)	Age, occupation, hormone use, and physical activity
Okoh M et al. (2013)	Cross-sectional	18,107 women aged 20-49yr (Nigeria)	BMI ≥30kg/m ² – Odds ratio (95%CI) 1-5 births: reference 6-10 births: 1.65 (1.44–1.90) ≥3 births: 1.97 (1.35–2.86)	Not adjusted
Trikudanathan S et al. (2013)	Prospective cohort	1,638 women aged ≥40yr weighing less than 160 kg (United States)	BMI kg/m ² – Least square means (SE) 0 birth: 26.1 (0.4) 1 birth: 27.7 (0.5) 2 births: 26.3 (0.32) 3 births: 26.4 (0.45) ≥4 births: 26.2 (0.8)	Age at CT scan, cohort, smoking, alcohol intake, physical activity index, hormone replacement therapy, and menopausal status
Hajiahmadi M et al. (2014)	Cross-sectional	1,620 women aged 45-63yr (Iran)	BMI ≥30kg/m ² – Odds ratio (95%CI) <3 births: reference ≥3 births: 1.77 (1.26–2.47)	Age, marital status, employment, education, smoking status, abortion history, menopausal status and economic status
Poterico JA et al. (2014)	Cross-sectional	18,262 women (Peru)	BMI ≥30kg/m ² – Prevalence ratio (95%CI) 0 birth: reference 1 birth: 1.90 (1.60–2.40) 2 births: 2.30 (1.90–2.80) ≥3 births: 2.90 (2.40–3.50)	Age, education, wealth index, television viewing, and type of place of residence
Schmiegelow MD et al. (2014)	Retrospective cohort	245,105 health women who gave birth between 2004-9 (Denmark)	BMI ≥30kg/m ² – Odds ratio (95%CI)* 1 birth: 0.80 (0.78–0.83) 2 births: reference 3 births: 0.78 (0.74–0.81) ≥4 births: 1.67 (1.57–1.77)	Not adjusted
Cure P et al. (2015)	Cross-sectional	1,795 postmenopausal Hispanic women (Colombia)	BMI ≥30kg/m ² – Odds ratio (95%CI)* 0 birth: reference 1-2 births: 1.01 (0.60–1.69) 3-5 births: 1.31 (0.82–2.08) ≥6 births: 1.10 (0.68–1.78)	Not adjusted
Ferreira RAB et al. (2015)	Cross-sectional	11,961 women aged 20-49yr (Brazil)	BMI ≥30kg/m ² – Odds ratio (95%CI) 0 birth: reference 1 birth: 0.95 (0.72–1.26) ≥2 births: 1.18 (0.93–1.51)	Age, education, socioeconomic index, health care

* Association measure estimated based on absolute frequencies

a Abnormality in at least one of lipid parameters; b More than 1 month of breast feeding

BMI – body mass index; CI – confidence interval; SD – standard deviation; and SE – standard error.

Supplementary Table 2 - Parity and dyslipidemia and high-density lipoprotein (HDL) levels: studies included in ascending order of publication.

Authors (year)	Design	Sample (country)	Results	Confounding
Deslypere JP et al. (1990)	Cross-sectional	506 healthy, non-smokers and in early puerperium women (Belgium)	HDL – Mean (SD) 1 birth: 1.40 (0.31) 2 births: 1.43 (0.33) 3 births: 1.40 (0.33) 4 births: 1.30 (0.33) ≥5 births: 1.40 (0.33)	Not adjusted
Kritz-Silverstein D et al. (1992)	Prospective cohort	1,275 upper-middle class, well educated Caucasian women aged 50-89yr (United States)	HDL – Beta weight (F) 0-4 births: reference ≥5 births: -4.9 (7.52) p < 0.01	Age, waist-hip ratio, weight change, alcohol, smoking, age at menopause, estrogen use, DM and regular exercise
Ness RB et al. (1995)	Cross-sectional	1,590 Mexican-American women aged 20-74yr (United States)	HDL ^a - Mean (SE) 0 birth: 54.4 (1.3) p<0.01 1-2 births: 52.5 (0.9) 3-5 births: 52.8 (0.7) 6-8 births: 50.5 (1.1) ≥9 births: 49.8 (1.6) HDL ^a - Mean (SE) 0 birth: 52.9 (1.9) 1-2 births: 53.4 (1.4) 3-5 births: 52.3 (1.2) 6-8 births: 49.2 (3.1) ≥9 births: ---	Age, BMI, diabetes, menopause, alcohol, and smoking
		411 Cuban-American women aged 20-74yr (United States)	HDL ^a - Mean (SE) 0 birth: 49.0 (2.3) 1-2 births: 49.1 (1.5) 3-5 births: 48.0 (1.1) 6-8 births: 48.2 (2.1) ≥9 births: 48.6 (3.6)	
Lewis CE et al. (1996)	Prospective cohort	657 Puerto Rican women aged 20-74yr (United States)	HDL ^a - Mean (SE) 0 birth: 56.0 (0.4) 1 birth: 55.0 (0.7) ≥2 births: 55.0 (0.5) F (3.32)	Age, race, education, BMI, alcohol consumption, smoking status, physical activity, waist-hip ratio, and oral contraceptive use
Cowan LD et al. (1997)	Cross-sectional	2,787 women aged 18-30yr (United States)	HDL – Beta (SE) Parity: continuous -0.2602 (0.0973) p = 0.008	Age, parity, estrogen use, center, cigarettes, alcohol, glucose homeostasis, and body fatness
Humphries KH et al. (2001)	Prospective cohort	1,982 American Indian, ever-married, postmenopausal women aged 45-74yr (United States)	HDL mmol/L – Mean (SD) 0 birth: 1.50 (0.01) 1 birth: 1.45 (0.01) 1-3 births: 1.43 (0.01) ≥4 births: 1.39 (0.01) p<0.001	Age
Lao XQ et al. (2006)	Cross-sectional	2,681 postmenopausal women aged 55-99yr (Netherlands)	HDL – Regression coefficients (95% CI) Parity: continuous -0.0085 (-0.016–0.0013) p for trend 0.021	Age
Hardy R et al. (2007)	Prospective cohort	7,352 women aged ≥50yr (China)	HDL – Regression coefficients (95% CI) 1 birth: reference 2 births: 0.06 (-0.05–0.12) 3 births: 0.04 (-0.06–0.13) ≥4 births: -0.07 (-0.19–0.05)	Social class and behavior factors (cigarette smoking and physical activity)
Al-Barwani SA et al. (2008)	Prospective cohort	1,077 Britain women aged 53yr (England)	HDL – Beta (SE) Parity: continuous -0.004 (-0.14) p = 0.1	Age
Erem C et al. (2008)	Cross-sectional	392 married women (Oman)	Dyslipidemia ^b – Odds ratio (95% CI) Unmarried: reference	Not adjusted

			0 birth: 0.8 (0.6–1.1) 1 birth: 1.1 (0.7–1.5) 2 births: 0.7 (0.5–1.0) 3 births: 0.9 (0.6–1.3) ≥4 births: 0.8 (0.5–1.2)	
Mousavi E et al. (2009)	Cross-sectional	6,331 pregnant women aged >20yr (Iran)	HDL – Odds ratio (95% CI) Parity: continuous <50mg/dL: 1.02 (0.99–1.04)	Sociodemographic, reproductive, behavioral, and BMI
Alves E et al. (2012)	Cross-sectional	7,381 women with delivery between 2005-6 (Portugal)	Dyslipidemia – Odds ratio (95% CI) 1 birth: reference 2 births: 0.5 (0.4–0.8) ≥3 births: 0.6 (0.3–1.0)	Age
Akter S et al. (2013)	Cross-sectional	1,219 rural women aged 15-75yr (Bangladesh)	HDL <50 – Odds ratio (95% CI) <2 birth: reference 2 births: 1.51 (0.92–2.49) 3 births: 1.19 (0.7–2.00) ≥4 births: 0.94 (0.55–1.60)	Age, BMI, marital status, tobacco users, use of contraceptives, education, and age at first pregnancy
Schmiegelow MD et al. (2014)	Retrospective cohort	245,105 health women who gave birth between 2004-9 (Denmark)	Dyslipidemia – Relative Risk (95% CI) 1 birth: reference 2 births: 1.07 (0.92–1.26) 3 births: 1.16 (0.96–1.39) 4 births: 1.51 (1.22–1.87)	Age, smoking, calendar year, gestational DM, BMI, pregnancy induced hypertension disorder, DM, and hypertension
Lye MSAA et al. (2015)	Cross-sectional	800 women aged 30-50yr (Iran)	HDL <50mg/dl – Odds ratio (95% CI) <2 births: reference ≥2 births: 1.36 (0.87–2.11)	Age, smoking, menopausal status, socioeconomic status, physical activity, daily caloric intake, education status, and BMI
Wu J et al. (2015)	Cross-sectional	13,358 employed women with at least one live birth (China)	HDL (mmol/l) – Regression coefficients (95% CI) Parity: continuous -0.011 (-0.021–0.002) p = 0.021	Age, education, marital status, passive smoking status, smoking status, alcohol drinking status, physical activity, menopause status, ever used of contraceptives, ever use of hormone replacement therapy, abortion, and body mass index
Lv H et al. (2016)	Cross-sectional	4,217 employed women aged >18yr (China)	HDL <40mg/dl – Odds ratio (95% CI) 0 birth: reference 1 birth: 1.26 (0.93–1.70) 2 births: 1.34 (0.87–2.08) ≥3 births: 1.21 (0.64–2.27)	Age, BMI, smoking, diabetes, hypertension, eGFR, education level, income, MI, stroke, use of alcohol, antihypertensive medication, insulin or oral hypoglycemic agent, lipid-lower therapy, and estrogen replacement.

* Association measure estimated based on absolute frequencies

a mg/dL; b Abnormality in at least one of lipid parameters

HDL – high-density lipoprotein cholesterol; CI – confidence interval; SD – standard deviation; and SE – standard error.

Supplementary Table 3 - Parity and hypertension and systolic blood pressure (SBP) levels: studies included in ascending order of publication.

Authors (year)	Design	Sample (country)	Results	Confounding
Baird JT Jr et al. (1973)	Cross-sectional	3,435 white and black women (United States)	Systolic blood pressure – Beta (SE) Parity: continuous -0.04 (-0.18)	Not adjusted
Lee-Feldstein A et al. (1980)	Cross-sectional	187 black high-stress women (United States)	Systolic blood pressure – Mean (95% CI) 0 birth: 124.7 (118.0–131.9) 1 birth: 127.7 (121.9–133.9) 2 births: 120.8 (115.9–126.0) 3 births: 122.3 (117.3–127.5) 4 births: 128.4 (121.3–136.1) ≥5 births: 128.4 (122.8–134.2)	Age and BMI
		197 black low-stress women (United States)	Systolic blood pressure – Mean (95% CI) 0 birth: 119.4 (112.9–126.2) 1 birth: 123.5 (118.6–128.7) 2 births: 123.9 (119.1–128.9) 3 births: 122.7 (117.7–127.9) 4 births: 126.0 (120.4–131.9) ≥5 births: 121.7 (114.5–129.5)	
		190 white high-stress women (United States)	Systolic blood pressure – Mean (95% CI) 0 birth: 126.8 (118.8–135.4) 1 birth: 122.0 (113.5–131.2) 2 births: 119.0 (114.1–124.0) 3 births: 123.1 (117.8–128.7) 4 births: 119.1 (112.8–125.8) ≥5 births: 117.5 (113.7–121.4)	
		181 white low-stress women (United States)	Systolic blood pressure – Mean (95% CI) 0 birth: 116.6 (109.0–124.8) 1 birth: 116.5 (108.9–124.7) 2 births: 119.3 (114.7–124.1) 3 births: 115.5 (111.2–120.0) 4 births: 115.7 (110.4–121.3) ≥5 births: 116.2 (110.7–122.0)	
Rao PSS et al. (1984)	Cross-sectional	1073 urban women (India)	Systolic blood pressure – Mean (SD) 0 birth: 106.4 (12.2) 1 birth: 105.4 (12.1) 2 births: 103.8 (13.2) 3 births: 104.3 (12.0) 4 births: 106.2 (13.8) ≥5 births: 106.0 (13.8)	Not adjusted
		961 rural women (India)	Systolic blood pressure – Mean (SD) 0 birth: 103.9 (9.8) 1 birth: 100.1 (9.0) 2 births: 101.9 (11.0) 3 births: 100.6 (11.9) 4 births: 97.9 (9.2) ≥5 births: 102.2 (10.7)	
Ness RB et al. (1993)	Cross-sectional	2,097 premenopausal white women aged 20-44yr (United States)	Systolic blood pressure – Beta (SE) Parity: continuous -0.47 (0.21)	Not adjusted
		2,999 postmenopausal white women aged 45-74yr (United States)	Systolic blood pressure – Beta (SE) Parity: continuous -0.39 (0.17)	

Cowan LD et al. (1997)	Cross-sectional	1,982 American ever-married, postmenopausal aged 45-74yr (United States)	Indian, women	Systolic blood pressure – Beta (SE) Parity: continuous -0.1525 (0.1433) p = 0.29	Age, estrogen use, center, cigarettes, alcohol, glucose homeostasis, and body fatness
Humphries KH et al. (2001)	Prospective cohort	2,681 postmenopausal women aged 55-99yr (Netherlands)		Hypertension – Odds ratio (95% CI)* 0 birth: reference 1 birth: 1.04 (0.86–1.26) 1-3 births: 0.99 (0.84–1.15) ≥4 births: 1.15 (0.95 – 1.39)	Not adjusted
Khalid MEM et al. (2006)	Cross-sectional	441 non-pregnant married women aged 15-60yr (Kingdom of Saudi Arabia)		Hypertension – Odds ratio (95% CI) Parity: continuous 0.87 (0.74–1.03)	Age and BMI
Lao XQ et al. (2006)	Cross-sectional	7,352 women aged ≥50yr (China)		Systolic blood pressure – Regression coefficients (95% CI) Parity: continuous 1.00 (0.5–1.4) p for trend 0.001	Age
Hardy R et al. (2007)	Prospective cohort	1,275 Britain women aged 53yr (England)		Systolic blood pressure – Regression coefficients (95% CI) 1 birth: reference 2 births: -0.6 (-4.0–2.7) 3 births: 0.5 (-3.2–4.1) ≥4 births: -1.6 (-6.2–3.0) p trend = 0.9	Social class and behavior factors (cigarette smoking and physical activity)
Al-Barwani SA et al. (2008)	Cross-sectional	392 married women (Oman)		Systolic blood pressure – Beta (SE) Parity: continuous -1.25 (0.13) p = 0.9	Age
Tayllor JY et al. (2008)	Cross-sectional	126 African-American women (United States)		Systolic blood pressure – Mean (SD) 1-2 births: 135.3 (20.5) 3-4 births: 136.9 (22.8) ≥5 births: 140.84 (21.7) p = 0.521	Not adjusted
Mousavi E et al. (2009)	Cross-sectional	6,331 pregnant women aged >20yr (Iran)		Blood pressure – Odds ratio (95% CI) Parity: continuous ≥130/85: 1.0 (0.97–1.03)	Sociodemographic, reproductive, behavioral, and BMI
Alves E et al. (2012)	Cross-sectional	7,381 women with delivery between 2005-6 (Portugal)		Hypertension – Odds ratio (95% CI) 1 birth: reference 2 births: 0.7 (0.4–1.1) ≥3 births: 1.0 (0.6–1.6)	Age
Griffiths PL et al. (2012)	Prospective cohort	358 black women aged 16yr (South Africa)		Systolic blood pressure – Beta (SE) 1 birth: reference 2 births: -0.2 (1.8) 3 births: 0.02 (2.1) ≥4 births: 2.6 (2.4)	Height
Taylor JY et al. (2012)	Cross-sectional	133 West African women (Mali)	Dogon	Hypertension – Odds ratio (95% CI)* 1-3 births: reference 4-5 births: 2.03 (0.59–6.98) ≥3 births: 4.70 (1.41–15.67)	Not adjusted
Akter S et al. (2013)	Cross-sectional	1,219 rural women aged 15-75yr (Bangladesh)		Blood pressure ≥130/85 – Odds ratio (95% CI) <2 birth: reference 2 births: 1.30 (0.81–2.08) 3 births: 1.82 (1.13–2.92)	Age, BMI, marital status, tobacco users, use of contraceptives, education, and age at first pregnancy

			≥4 births: 1.96 (1.19–3.21)	
Giubertoni E et al. (2013)	Prospective cohort	1,000 perimenopausal and postmenopausal women (Italy)	Hypertension – Odds ratio (95% CI) 0 birth: reference ≥1 birth: 2.91 (1.29–6.55)	BMI, metabolic syndrome, DM, family history of hypertension and DM, total cholesterol, HDL, LDL, and Framingham risk score.
Heshmati A et al. (2013)	Retrospective cohort	9507 women who gave birth between 1982-2008 (Sweden)	Hypertension – Odds ratio (95% CI) 1 birth: reference 2 births: 0.94 (0.58–1.52) ≥3 births: 0.73 (0.37–1.40)	Birth year of child, education, age, and BMI
Lupton SJ et al. (2013)	Cross-sectional	74,785 women aged ≥45yr (Australia)	Hypertension – Odds ratio (95% CI) 0 birth: reference ≥1 birth: 0.91 (0.84–0.99)	Age, country of origin, income, BMI, smoking, alcohol, physical activity, family history of high blood pressure, history of oral contraceptive use, and history of hormone replacement therapy use
Dratva J et al. (2014)	Prospective cohort	1,888 women aged <60yr (Switzerland) 834 women aged ≥60yr (Switzerland)	Hypertension – Odds ratio (95% CI) 0 birth: reference ≥1 birth: 0.72 (0.53–0.98) Hypertension – Odds ratio (95% CI) 0 birth: reference ≥1 birth: 1.30 (0.90–1.88)	Age, education and study area, smoking status, BMI, alcohol consumption, cholesterol, and DM.
Schmiegelow MD et al. (2014)	Retrospective cohort	252,105 health women who gave birth between 2004-9 (Denmark)	Hypertension – Relative Risk (95% CI) 1 birth: reference 2 births: 1.31 (1.19–1.45) 3 births: 1.45 (1.30–1.63) 4 births: 1.67 (1.45–1.92)	Age, smoking, calendar year, gestational DM, BMI, pregnancy induced hypertension disorder, DM, and dyslipidemia
Tian Y et al. (2014)	Cross-sectional	14,196 parous women aged ≥45yr (China)	Hypertension – Odds ratio (95% CI)* 1 birth: reference 2 births: 1.67 (1.54–1.81) 3 births: 2.62 (2.38–2.88) ≥4 births: 3.22 (2.87–3.62)	Not adjusted
Jang M et al. (2015)	Cross-sectional	4,907 premenopausal women (South Korea) 3,983 postmenopausal women (South Korea)	Hypertension – Odds ratio (95% CI) 0 birth: reference ≥1 birth: 1.21 (0.63–2.32) ≥2 birth: 1.15 (0.58–2.26) ≥3 birth: 1.26 (0.50–3.16) ≥4 birth: 1.17 (0.20–6.94) Hypertension – Odds ratio (95% CI) 0 birth: reference ≥1 birth: 0.55 (0.31–0.98) ≥2 birth: 0.55 (0.31–0.98) ≥3 birth: 0.55 (0.29–1.02) ≥4 birth: 0.59 (0.29–1.18)	Age, income, education, diabetes mellitus, dyslipidemia, body mass index, antihypertensive medication, family history of hypertension, alcohol intake, smoking, exercise, sodium intake, oral contraceptive use, hormone replacement therapy, and age at menarche
Lye MSAA et al. (2015)	Cross-sectional	800 women aged 30-50yr (Iran)	Hypertension – Odds ratio (95% CI) <2 births: reference ≥2 births: 2.30 (0.82–6.42)	Age, smoking, menopausal status, socioeconomic status, physical activity, daily caloric intake, education status, and BMI
Wu J et al. (2015)	Cross-sectional	13,358 employed women with at least one live birth (China)	Systolic Blood Pressure (mmHg) – Regression coefficients (95% CI) Parity: continuous 0.186 (-0.274–0.646) p = 0.428	Age, education, marital status, passive smoking status, smoking status, alcohol drinking status, physical activity, menopause status, ever used of contraceptives, ever use of

				hormone replacement therapy, abortion, and body mass index
Lv H et al. (2016)	Cross-sectional	4,217 employed women aged >18yr (China)	Hypertension – Odds ratio (95% CI)* 0 birth: reference 1 birth: 4.52 (3.02–6.78) 2 births: 17.81 (11.60–27.33) ≥3 births: 25.79 (15.46–43.00)	Not adjusted

* Association measure estimated based on absolute frequencies

CI – confidence interval; SD – standard deviation; and SE – standard error.

Supplementary Table 4 - Parity and diabetes mellitus (DM) and fasting plasma glucose (FPG) levels: studies included in ascending order of publication.

Authors (year)	Design	Sample (country)	Results	Confounding
Kritz-Silverstein D et al. (1989)	Prospective cohort	1,186 upper-middle class, well educated Caucasian women aged 41-92yr (United States)	NIDDM – Odds ratio (95% CI) Parity: continuous 1.16 (1.04–1.29)	Age, BMI, and family history
Manson et al. (1992)	Prospective cohort	121,700 women registered nurses aged 30-55yr (United States)	NIDDM – Relative Risk (95% CI) 0 birth: reference 1 birth: 1.14 (0.9–1.44) 2 births: 0.88 (0.72–1.08) 3 births: 0.87 (0.71–1.06) 4 births: 0.91 (0.74–1.12) 5 births: 0.9 (0.72–1.13) ≥6 births: 0.95 (0.75–1.19)	Age and BMI
Alderman et al. (1993)	Case-control	714 Hispanic and Anglo women (United States)	Fasting glucose – Beta (SE) Parity: continuous 0.0153 (0.0150) p = 0.309	Age, ethnicity, county of residence, subscapular skin- fold thickness, BMI, waist-to-hip ratio, centrality index, highest reported body weight, BMI at 20y of age, and family history.
Cowan LD et al. (1997)	Cross-sectional	1,982 American Indian, ever-married, postmenopausal women aged 45-74yr (United States)	DM – Beta (SE) Parity: continuous 0.0253 (0.0191) p = 0.18	Age, parity, estrogen use, center, cigarettes, alcohol, glucose homeostasis, and body fatness
Humphries KH et al. (2001)	Prospective cohort	2,681 postmenopausal women aged 55-99yr (Netherlands)	DM – Odds ratio (95% CI)* 0 birth: reference 1 birth: 4.43 (1.80–10.90) 1-3 births: 16.15 (6.47–40.34) ≥4 births: 16.94 (6.24 – 46.01)	Not adjusted
Hanley AJG et al. (2002)	Cross-sectional	383 women aged 12-79yr (Canada)	DM – Odds ratio (95% CI) 0 birth: reference ≥1 births: 0.43 (0.19 – 0.94)	Age, waist circumference, and birth control pills use
Bener A et al. (2005)	Case-control	676 adult Qatari subjects aged 25-65yr (Qatar)	DM – Odds ratio (95% CI) Parity: continuous 1.34 (1.02–1.77) p = 0.037	BMI, smoking, level of education, degree of consanguinity, and systolic blood pressure.
Nicholson WK et al. (2006)	Prospective cohort	7,024 Caucasian and African-American women aged 45-64yr (United States)	DM – Hazard ratio (95% CI) 0 birth: 0.8 (0.5–1.2) 0 live birth: 1.31 (0.8–2.2) 1-2 births: reference 3-4 births: 1.1 (0.9–1.3) ≥5 births: 1.3 (1.0–1.6)	Age, center, race, income, education, Family history of DM, smoking, caloric intake, physical activity score, menopause status, ever use of birth control pills, ever use of hormone replacement therapy, waist circumference, BMI, fibrinogen levels, and leukocyte count
Simmons D et al. (2006)	Prospective cohort	2,919 women aged ≥25yr (Australia)	DM – Odds ratio (95% CI) 0 birth: 0.8 (0.5–1.2) 1-2 births: 0.7 (0.5–0.9) 3-4 births: 0.7 (0.5–1.0) ≥5: reference	Age, BMI, socioeconomic status and cluster
Lao XQ et al. (2006)	Cross-sectional	7,352 women aged ≥50yr (China)	Glucose (mmol/l) – Regression coefficients (95% CI) Parity: continuous 0.0040 (-0.00085–0.0089) p for trend 0.11	Age
Gunderson EP et al. (2007)	Prospective cohort	2,408 black and white women aged 18-30yr (United States)	DM – Hazard ratio (95% CI) 0 birth: reference Nulliparous at baseline ≥1-GDM: 0.9 (0.6–1.4) ≥1+GDM: 3.8 (2.2–6.6) Parous at baseline	Family history of diabetes plus baseline FPG, BMI, age, race, education, smoking, and physical activity

			-GDM: 0.8 (0.5–1.2) +GDM: 2.7 (1.5–4.7)	
Al-Barwani SA et al. (2008)	Cross-sectional	392 married women (Oman)	Fasting glucose – Beta (SE) Parity: continuous 0.001 (0.17) p = 0.5	Age
Mousavi E et al. (2009)	Cross-sectional	6,331 pregnant women aged >20yr (Iran)	Fasting glucose – Odds ratio (95%CI) Parity: continuous ≥110: 1.04 (1.00–1.08)	Sociodemographic, reproductive, behavioral, and BMI
Al-Farsi YM et al. (2010)	Prospective cohort	532 women aged 18-60yr (Oman)	Prediabetes ^a – Hazard ratio (95%CI) <5 births: reference ≥5 births: 1.2 (0.8–1.7)	Age, educational level, family income delivery
Fowler-Brown AG et al. (2010)	Prospective cohort	3,211 women aged ≥65yr (United States)	DM – Prevalence ratio (95%CI) 0 birth: reference 1-2 birth: 0.9 (0.6–1.1) 3-4 birth: 0.9 (0.6–1.1) ≥5 birth: 1.2 (0.9–1.5)	Age, race, marital status, income, education, height, alcohol, clinic, smoking, BMI, BMI at age 50 years, and waist circumference
Liu B et al. (2010)	Prospective cohort	52,731 women aged ≥45yr (Australia)	DM – Odds ratio (95%CI) 0 birth: reference ≥1 birth NBF: 1.5 (1.3–1.7) ≥1 birth BF 1-3m: 1.1 (1.0–1.3) ≥1 birth BF >3m: 1.0 (0.8–1.1)	Age, BMI, smoking, alcohol consumption, family history of diabetes, household income, education, country of birth, and frequency of vigorous physical activity
Schwarz EB et al. (2010)	Cross-sectional	2,233 women aged 40-78yr (United States)	DM – Odds ratio (95%CI) 0 birth: reference ≥1 birth CBF: 1.01 (0.56–1.81) ≥1 birth IBF: 0.73 (0.36–1.48) ≥1 birth NBF: 1.93 (1.14–3.27)	Age, race, education, smoking and alcohol use, history of hysterectomy, family history of DM, physical activity, and BMI
Naver KV et al. (2011)	Prospective cohort	Women with singleton delivery in 1982-83 aged <33yr (Denmark) Women with singleton delivery in 1982-83 aged ≥33yr (Denmark)	DM – Relative Risk (95%CI) 1 birth: reference 2 births: 1.6 (1.1–2.3) 3 births: 2.8 (1.8–4.2) ≥4 births: 2.5 (1.3–4.8) DM – Relative Risk (95%CI) 1 birth: reference 2 births: 0.7 (0.6–0.9) 3 births: 0.9 (0.7–1.0) ≥4 births: 1.6 (1.4–1.9)	Corrected for fetal weight (Z-score) and duration of gestation at index pregnancy
Alves E et al. (2012)	Cross-sectional	7,381 women with delivery between 2005-6 (Portugal)	DM – Odds ratio (95%CI) 1 birth: reference 2 births: 0.8 (0.4–1.5) ≥3 births: 0.4 (0.1–1.2)	Age
Akter S et al. (2013)	Cross-sectional	1,219 rural women aged 15-75yr (Bangladesh)	Fasting glucose ≥110 – Odds ratio (95%CI) <2 births: reference 2 births: 0.86 (0.58–1.27) 3 births: 1.27 (0.83–1.95) ≥4 births: 1.24 (0.90–1.93)	Age, BMI, marital status, tobacco users, use of contraceptives, education, and age at first pregnancy
Giubertoni E et al. (2013)	Prospective cohort	1,000 perimenopausal and postmenopausal women (Italy)	DM – Odds ratio (95%CI)* 0 birth: reference ≥1 birth: 1.47 (0.34–6.35)	Not adjusted
Mueller NT et al. (2013)	Prospective cohort	25,021 Singaporean Chinese women aged 45-74yr (Singapore)	DM – Hazard ratio (95%CI) 0 birth: reference 1-2 births: 1.31 (0.98–1.76) 3-4 births: 1.62 (1.22–2.16) ≥5 births: 1.74 (1.29–2.33)	Age, interview year, dialect, education, age at menarche, menopausal status, hormone therapy, oral contraceptive, smoking, alcohol use, physical activity, dietary pattern, total energy intake, and BMI
Schmiegelow MD et al. (2014)	Retrospective cohort	292,847 health women who gave birth between 2004-9 (Denmark)	DM – Relative Risk (95%CI) 1 birth: reference 2 births: 0.40 (0.35–0.45) 3 births: 0.37 (0.31–0.44) 4 births: 0.49 (0.39–0.62)	Age, smoking, calendar year, gestational DM, BMI, pregnancy induced hypertension disorder, DM, and hypertension

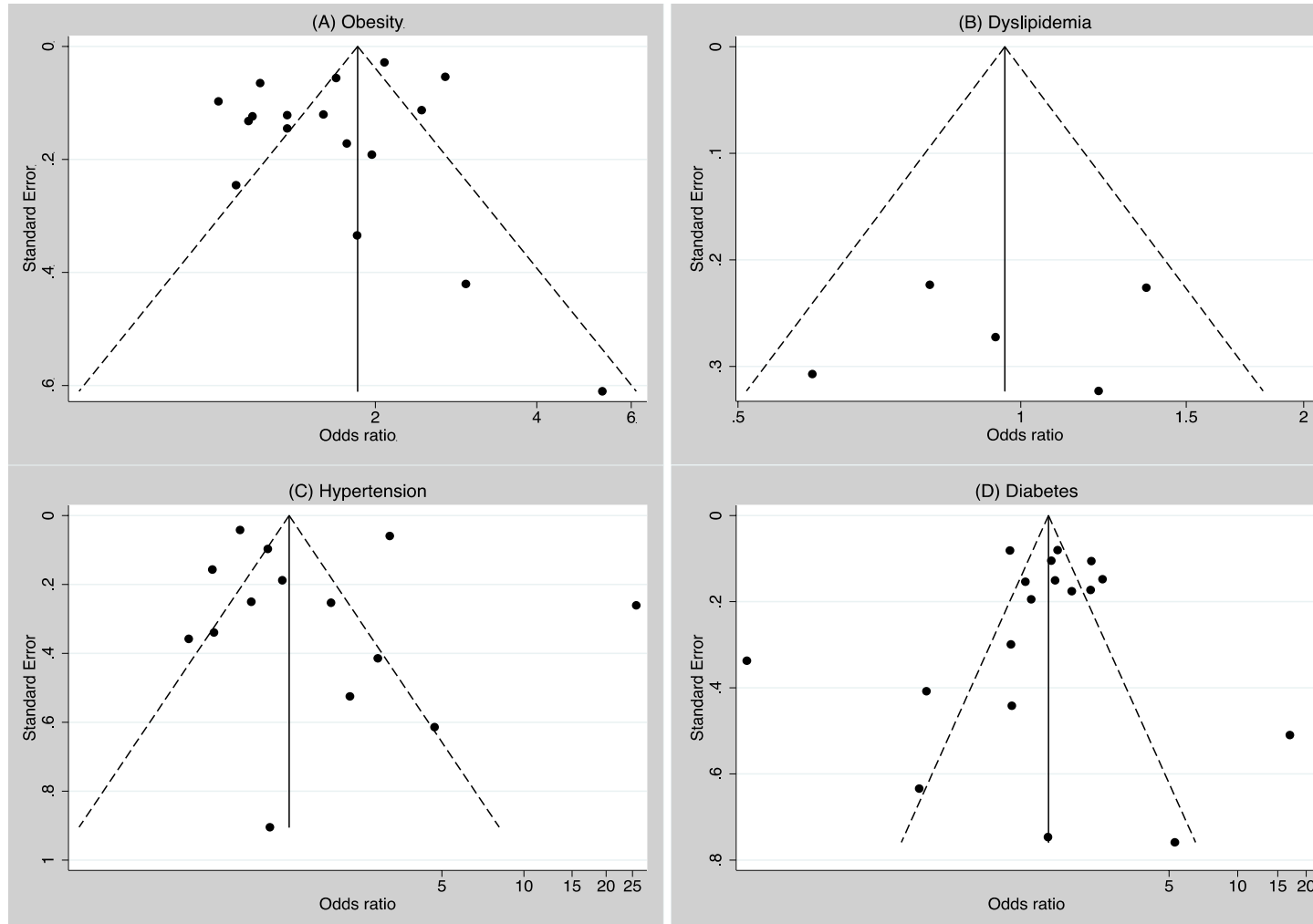
Tian Y et al. (2014)	Cross-sectional	14,196 parous women aged ≥ 45 yr (China)	DM – Odds ratio (95%CI) 1 birth: reference 2 births: 1.41 (1.23–1.62) 3 births: 1.72 (1.46–2.03) ≥ 4 births: 1.52 (1.24–1.87)	Age, education, marital status, passive smoking status, smoking status, alcohol drinking status, family history of DM, BMI, physical activity, hypertension, menopause status, ever use of contraceptives, ever use of hormone replacement therapy, and abortion
Cure P et al. (2015)	Cross-sectional	1,795 postmenopausal Hispanic women (Colombia)	DM – Odds ratio (95%CI) 0 birth: reference 1-2 births: 5.00 (1.10–22.90) 3-5 births: 4.10 (0.90–17.90) ≥ 6 births: 5.30 (1.20–23.5)	Age, BMI, family history of diabetes, waist/hip ratio, smoking history, breastfeeding and marital Status
Lye MSA et al. (2015)	Cross-sectional	800 women aged 30-50yr (Iran)	DM – Odds ratio (95%CI) < 2 births: reference ≥ 2 births: 1.02 (0.43–2.43)	Age, smoking, menopausal status, socioeconomic status, physical activity, daily caloric intake, education status, and BMI
Wu J et al. (2015)	Cross-sectional	13,358 employed women with at least one live birth (China)	Fasting Blood Glucose (mmol/l) – Regression coefficients (95% CI) Parity: continuous 0.003 (-0.027–0.034) p = 0.843	Age, education, marital status, passive smoking status, smoking status, alcohol drinking status, physical activity, menopause status, ever used of contraceptives, ever use of hormone replacement therapy, abortion, and body mass index
Lv H et al. (2016)	Cross-sectional	4,217 employed women aged > 18 yr (China)	DM – Odds ratio (95%CI)* 0 birth: reference 1 birth: 4.43 (1.80–10.90) 2 births: 16.15 (6.47–40.34) ≥ 3 births: 16.94 (6.24–46.01)	Not adjusted
Qurrat ul Ain et al. (2016)	Case-control	200 non-pregnant women from a hospital aged ≥ 40 yr (Pakistan)	DM – Odds ratio (95%CI) < 5 births: reference ≥ 5 births: 0.07 (0.04–0.15)	Not adjusted

* Association measure estimated based on absolute frequencies

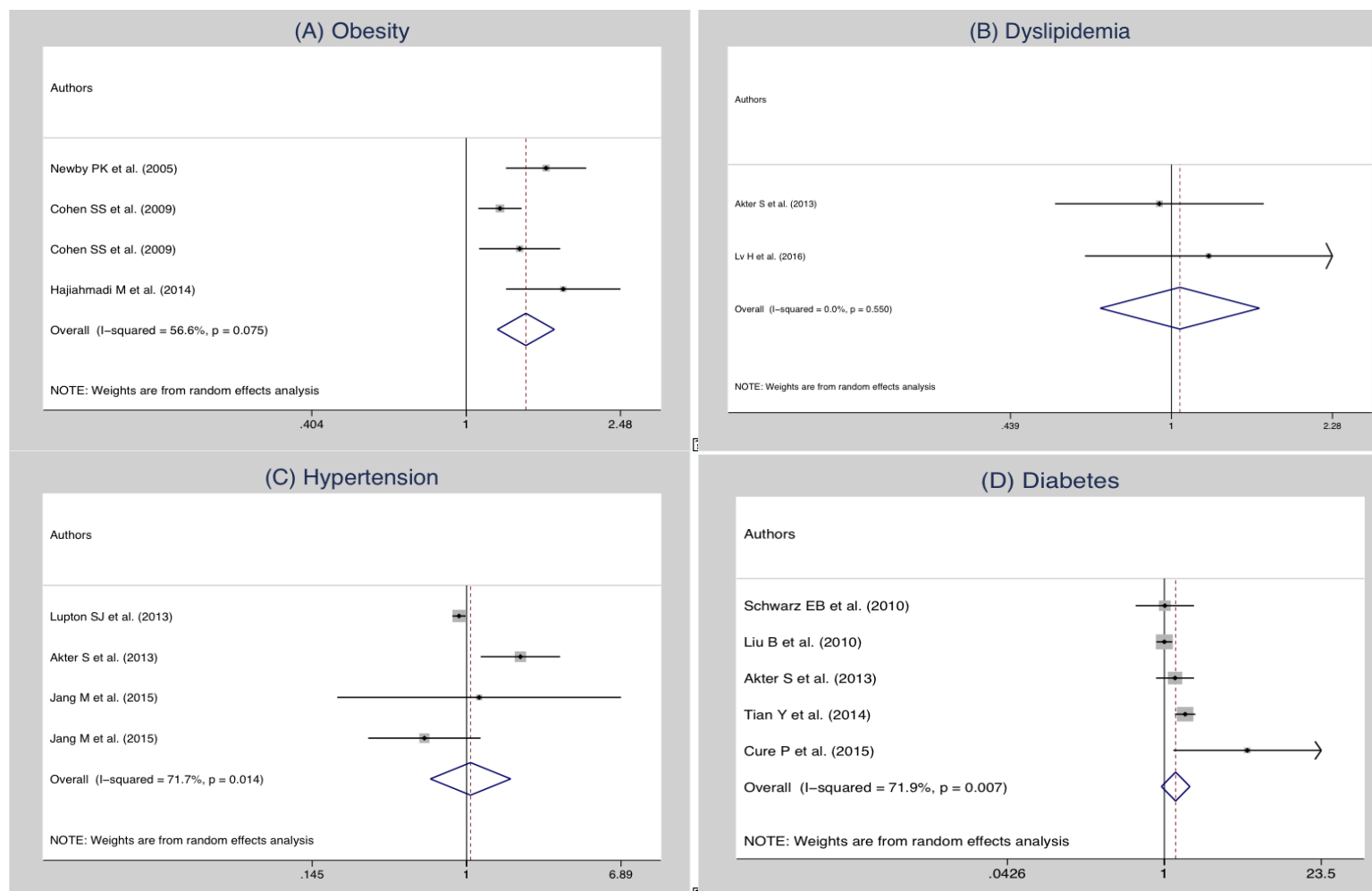
a Prediabetes is an abnormal FPG (5.6–6.9 mmol/l), an abnormal 2-hour 75-g OGTT (7.7–11.0mmol/l), or both, determined before 12 weeks of gestation or at least 6 weeks after delivery.

DM – diabetes mellitus; NIDDM – noninsulin-dependent diabetes mellitus; CI – confidence interval; SD – standard deviation; and SE – standard error.

SUPPLEMENTARY FIGURES



Supplementary Figure 1 – Funnel plot of the studies on parity and obesity (A), dyslipidemia (B), hypertension (C), and diabetes mellitus (D).



Supplementary Figure 2 – Odds ratios of obesity (A), dyslipidemia (B), hypertension (C), and diabetes mellitus (D) in high parity compared with low parity, according to high-quality studies.

Artigo 2

Is there a causal effect of parity on body composition: a birth cohort study

ORIGINAL – Aprovado para publicação na revista BMC Public Health

Is there a causal effect of parity on body composition: a birth cohort study

Bárbara Reis-Santos^{1,2*} (reissantos.barbara@gmail.com)

Fernando C. Barros³ (fcbarros.epi@gmail.com)

Bernardo L. Horta¹ (blhorta@gmail.com)

1 Postgraduate Programme in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Marechal Deodoro, 1160, 3º piso, Centro, Pelotas, Rio Grande do Sul: 96020-220 - Caixa Postal 464, Brazil

2 Laboratory of Epidemiology, Federal University of Espírito Santo, Marechal Campos S/N, Santos Dumont, Vitória, Espírito Santo: 29040-091, Brazil

3 Postgraduate Program in Health and Behavior, Catholic University of Pelotas, Gonçalves Chaves, 373, Centro, Pelotas, Rio Grande do Sul: 96015-560, Brazil.

*Correspondent author

Abstract

Background: Non-communicable diseases are the leading cause of death, worldwide. Obesity is one of the factors that is associated with the development of such diseases. The role of reproductive factors on women body composition has been evaluated, but the findings are controversial. This study was aimed at assessing the association of parity with body composition among women.

Methods: In 1982, the maternity hospital of Pelotas, a southern Brazilian city, were visited daily and all deliveries were identified. Those livebirths whose family lived in the urban area of the city have been prospectively followed (n=5,914). In 2012-13, we tried to follow the whole cohort, the subjects were interviewed and examined. We evaluated the association of parity with the following body composition variables: body mass index, waist circumference and fat mass %. Estimates were adjusted for family income, skin color, maternal schooling, occupational status, alcohol, smoking, physical activity, and consumption of processed and ultraprocessed foods. All these analyses were replicated among the cohort men as a comparison. We also assessed whether duration of breastfeeding moderated the association.

Results: In the 2012-13 visit, 3,701 subjects were evaluated (mean age of 30.2 years). In the present analysis, we included 1,620 women and 1,653 men. 33% of women were nulliparous and 48% of men were without children. Even after controlling for confounding, parous women had a BMI 0.96kg/m^2 (95%CI: 0.30; 1.62) higher than nulliparous and for men the regression coefficient was 0.79kg/m^2 (95%CI: 0.29; 1.29). Waist circumference was also higher among parous women. Among men, the association was not linear and the regression coefficients were lower than that observed among women [3.41cm (95%CI: -0.91; 7.73) among men and 4.83cm (95%CI: 2.43; 7.24) among women with more than 3 children when compared with those without children], but this difference was not statistically significant (interaction p value = 0.58). Fat mass % was not associated with parity. Breastfeeding did not modify the association between parity and body composition.

Conclusions: Parity was positively associated with body mass index and waist circumference among women. However, similar results among men suggest that there is no causal effect of parity.

Keywords: women health, reproductive factors, obesity, body mass index, waist circumference, fat mass

Background

Non-communicable diseases are the leading cause of death, worldwide [1]. Obesity is one of the factors that is associated with an increased risk of developing such diseases. The population attributable fraction for all-cause mortality due to overweight or obesity ranges from 5% in east Asia to 19% in North America [1]. Because the prevalence of overweight is rising [2], these estimates tend to increase in the next years. For this reason, it is relevant to identify obesity risk factors.

The role of reproductive factors on women body composition has been evaluated, but the results are controversial. It has been hypothesized that biological changes due to pregnancy would lead to a later unbalance on women body composition [3]. A recently published meta-analysis reported a higher odds of obesity among women with high parity [4]. However, since there was high heterogeneity among the studies and most of them had no adequate adjustment for confounders, the authors were not able to establish whether the association was causal or a consequence of residual confounding by sociodemographic, environmental, and/or behavioral variables [4].

Determining causation is a challenge that has always been shaped by the limitation of available data and the understanding of the underlying process [5]. In this sense, the assessment of the association between parity and body composition among men would be a strategy to improve causal inference [6, 7]. Disparities in the effect of parity among women and men would suggest that physiologic mechanisms within the female reproductive system are involved in the association between parity and body composition [8]. Conversely, similar results among men and women would suggest that this association is likely due to lifestyle factors or residual confounding [8]. To our knowledge, only one study [6] used this strategy. Hardy et al. (2007) reported that body mass index (BMI) and waist to hip ratio were higher among those women who had four or more children and the regression coefficients were higher among women when compared with men. Because the confidence intervals included the reference, the observed associations could be due to random [6]. Therefore, further studies using such strategy should be carried out.

This study was aimed at assessing the association of parity with body composition among women who have been prospectively followed since birth, in a southern Brazilian city. This association was also evaluated among men to increase causal inference.

Methods

In 1982, the maternity hospitals of Pelotas, a southern Brazilian city, were visited daily and all deliveries were identified. Those liveborns (5,914) whose families lived in the urban area were examined and their mothers were interviewed [9]. These subjects have been prospectively followed [10, 11].

In 2012, we tried to follow the whole cohort and the subjects were invited to visit the research clinic [11]. In this visit, an interviewer gathered information on sociodemographic, behavioral, reproductive, and health related variables. Anthropometric assessment was also carried out and the participants were asked to donate a blood sample. With respect to parity, the cohort members were asked about the number of lives births.

The anthropometric evaluation was carried out by previously trained and standardized assessors. Weight was measured using a calibrated scale with a precision of 100g and height with a portable stadiometer with a precision of 0.5cm. BMI (kg/m^2) was calculated by dividing the weight in kilograms by height in square meters. Waist circumference was measured halfway between the lowest costal edge and the ipsilateral iliac crest. These measures were assessed twice (acceptable error lower than 1cm between the measures) and the average of these measures was used in the analyses. When the error was higher than the acceptable, a third measurement was performed. Fat mass (%) was evaluated using dual-energy x-ray absorptiometry (DXA).

Socioeconomic status was evaluated by family income, maternal schooling, and skin color. Total income, in Brazilian reais, earned by family members in the last month was recorded and posteriorly categorized into monthly minimum wages (Brazil's monthly minimum wage in 2012-13 was equivalent to \$308). Maternal schooling in complete years of schooling was collected in the perinatal study, skin color and occupational status was self-reported by the cohort members.

Concerning behavioral characteristics, we evaluated current alcohol consumption; tobacco smoking (those subjects who smoked at least one cigarette for week, were considered as smokers); physical activity [evaluated using the long version of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) and those subjects who reported more than 150 minutes /week of walking or physical activity of moderate-vigorous intensity (occupational and leisure-time domains) were considered as active]. The daily consumption of processed and ultra-processed foods (calories) was estimated from the interviewer-applied and computerized food frequency

questionnaire [12]. The latter evaluated the participants' annual intake of 88 food items [12]. We considered processed foods any food that has been altered from its natural state in some way, either for safety reasons or convenience [13, 14]. Ultra-processed food result from the processing of several foodstuffs, including ingredients from processed and unprocessed or minimally processed basic foods [13, 14]. Information on the number of months that the women breastfed each child was also obtained in the 2012 visit.

We used Chi-square test to compare proportions and analysis of variance to evaluate differences between means. Linear regression models were used to assess the association between parity and body composition. Adjusted models were determined a priori, according to a theoretical model based on previous literature. They included the covariates family income, skin color, maternal schooling, occupational status, alcohol, smoking, physical activity, and consumption of processed and ultra-processed foods. In the regression models, we assessed the normality of residuals and homoscedasticity. Also, collinearity between independent variables was evaluated using the variance inflation factor. All these analyses were replicated among the cohort men.

Furthermore, we also assessed whether duration of breastfeeding moderated the association between parity and body composition. Data was analyzed using Stata 14 (Stata Corp., College Station, USA). The study was approved by the ethics committee of the Universidade Federal de Pelotas and all participants signed an informed consent form.

Results

In the 2012-13 visit, 3,701 subjects were evaluated (mean age of 30.2 years). Added to the 325 deaths identified among the cohort members, represented a follow-up rate of 68.1%. In the present analysis, we included 1,620 women and 1,653 men assessed in 2012-13 (428 subjects were excluded from the analysis because information on the outcomes was missing or inconsistent). Table 1 shows that 33% of women were nulliparous and 48% of men were without children. With respect to income, 46% of women and 36% of men had a family income of three or less minimum wages. 23% of women and 6% of men were unemployed. Concerning smoking, 39% and 43% of women and men, respectively, had ever smoked.

Table 2 shows the association of parity with confounding variables. Maternal schooling and family income were inversely associated with parity among women. The prevalence of alcohol consumption and subjects who were physically active (overall physical activity, including

occupational and leisure time) were higher among nulliparous women. Among men, maternal schooling and household income were also higher among those without children. The proportion of employed men was positively associated with parity ($p < 0.001$). Male subjects who had ever smoked were more prevalent among those with more than three children ($p = 0.001$).

Parity was positively associated with body mass index, among women and men, and the regression coefficients were similar. Even after controlling for confounding, parous women had a BMI 0.96 kg/m^2 (95% confidence interval: 0.30; 1.62) higher than nulliparous and, among men with children the regression coefficient was 0.79 kg/m^2 (95% confidence interval: 0.29; 1.29) higher than among those without children. Waist circumference was also higher among parous women. Among men, the association was not linear and the regression coefficients were lower than that observed among women [3.41 cm (95% confidence interval: -0.91; 7.73) among men and 4.83 cm (95% confidence interval: 2.43; 7.24) among women with more than 3 children when compared with those without children]. However, this difference was not statistically significant (interaction p value = 0.58). Fat mass % was not associated with parity (Table 3).

Supplementary Table 1 shows that breastfeeding did not modify the association between parity and body composition.

Discussion

In a southern Brazilian population that has been prospectively followed since birth, we found no evidence of causal association between parity and body composition at a mean age of 30 years. Parity was positively associated with body mass index and waist circumference among women. But the regression coefficients were similar among men. Suggesting, therefore, that this association must not be causal, and residual confounding is a possible explanation for the observed associations.

As previously mentioned, it has been suggested that biological changes due to pregnancy would lead to a later unbalance on body composition [3]. But, our analysis indicates that this association is not causal. In order to overcome the challenge of determining causation, the assumptions of exchangeability (no confounding), positivity (all covariate strata has exposed and unexposed subjects), and consistency (exposure must be defined with enough specificity

that different variants of exposure do not have different effects on the outcome) are essential to translate evidence from observational settings [15].

Controlling for confounding variables may remove bias, but they must be perfectly measured and all non-causal pathways should be closed [6]. Effect estimates reported by observational studies can be distorted by confounding. Measurement error in a confounder and unmeasured confounders generally results in incomplete adjustment and the association of interest may be biased in any direction [16]. The assessments of social and behavioral characteristics are two of the greatest challenges. Social and behavioral variables involve complex causal chains, different dimensions, non-specific pathways and weak causal forces [17]. Also, contextual effects may interact with these individuals' characteristics altering the occurrence of disease [17]. In spite of adjusting our estimates to traditional social and behavioral indicators, we believe that residual confounding by these characteristics could be biasing our estimates.

In the present study, we performed a comparison to assess the likelihood of residual confounding [6] by replicating our models with the cohort men. Similar results suggest that the association of parity with body composition is not due to biological changes of pregnancy. Another study based in a British birth cohort, which used a similar strategy to assess causality, found no consistent evidence of causal association, but higher regression coefficients to women than men [6]. This fact supports the suggestion that there is no causal effect of parity on body composition and reinforces the relevance of carrying out comparisons to increase causal inference of observational studies.

The strengths of our study include the large population-based cohort followed prospectively and with a high response rate [11]. Parity was reported in the same way for women and men. Furthermore, the large number of socioeconomic and lifestyle characteristics assessed in a standardized way reduces the likelihood of residual confounding. On the other hand, individuals excluded from the analyzes because of missing information on the outcomes were more likely to have lower socioeconomic status and an unhealthy lifestyle. This difference may have introduced selection bias to our results if the losses were related to the exposure as well as to the outcomes. The analyses replication with cohort's men allow us to discuss the causal effect of parity on body composition measures of women.

Conclusions

In conclusion, our study suggests that there is no causal effect of parity on body composition at age 30 years. Further studies should focus on elucidating the social and behavioral characteristics which may be biasing the association between parity and body composition.

Additional Files

Additional file 1: Supplementary Table 1. Adjusted regression coefficients of the association of parity and body composition outcomes, according to breastfeeding time. We categorized the mean breastfeeding time in four categories and built regressions models of the association of parity and body composition outcomes adjusted for the covariates maternal schooling, family income, skin color, occupational status, alcohol, smoking, physical activity, and consumption of processed and ultraprocessed foods.

List of abbreviations

BMI: body mass index; DXA: dual-energy x-ray absorptiometry; and IPAQ: International Physical Activity Questionnaire.

Acknowledgments

We would like to thank all members of the 1982 Pelotas birth cohort for their collaboration and all the people involved in data collection and processing.

Funding

This article is based on data from the study “1982 Pelotas Birth Cohort” conducted by the Postgraduate Program in Epidemiology at Federal University of Pelotas (Brazil), with the collaboration of the Brazilian Public Health Association (ABRASCO). From 2004 to 2013, the Wellcome Trust supported the 1982 birth cohort study. The International Development Research Center, World Health Organization, Overseas Development Administration, European Union, National Support Program for Centers of Excellence (PRONEX), the Brazilian National Research Council (CNPq), Rio Grande do Sul State Research Support Foundation (FAPERGS) and the Brazilian Ministry of Health supported previous phases of the study.

Availability of data and materials

The database can be shared by corresponding author and Pelotas Cohorts Committee upon request.

Authors' contributions

BRS: conception and design, analysis and interpretation of data, drafting the article, and final approval of the version to be published; FCB: data acquisition and final approval of the version to be published; and BLH: conception and design, interpretation of data, revising the article critically for important intellectual content, and final approval of the version to be published.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication

Not applicable.

Ethics approval and consent to participate

The Pelotas 1982 Birth Cohort (process n^o: 16/12) was approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Pelotas and all participants signed an informed consent.

References

- 1 Global BMI Mortality Collaboration. Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet*. 2016;388(10046):776-86.
- 2 NCD Risk Factor Collaboration. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet*. 2016;387(10026):1377-96.

- 3 Steyn NP, Labadarios D. Understanding the determinants of obesity. *South Afr J Clin Nutr.* 2008;21(4): 304-5.
- 4 Reis-Santos B, Gomes T, de Mola CL, Maciel EL, Horta BL. Association between parity and cardiometabolic risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Cadernos de saude publica.* 2017;*In press.*
- 5 Glass TA, Goodman SN, Hernán MA, Samet JM. Causal inference in public health. *Annu Rev Public Health.* 2013;(34):61-75.
- 6 Hardy R, Lawlor DA, Black S, Wadsworth MEJ, Kuh D. Number of children and coronary heart disease risk factors in men and women from a British birth cohort. *BJOG.* 2007;114(6):721-30.
- 7 Fewell Z, Smith, GD, Sterne JA. The impact of residual and unmeasured confounding in epidemiologic studies: a simulation study. *Am J Epidemiol.* 2007;166(6):646-55.
- 8 Kravdal Ø. Relationship between childbearing and cancer incidence due to biology or lifestyle? Examples of the importance of using data on men. *International Journal of Epidemiology.* 1995 Jun 1;24(3):477-84.
- 9 Victora CG, Barros FC, Lima RC, Behague DP, Gonçalves H, Horta BL, et al. The Pelotas birth cohort study, Rio Grande do Sul, Brazil, 1982-2001. *Cad Saude Publica.* 2003;19(5):1241-56.
- 10 Victora, CG, Barros FC. Cohort profile: the 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol.* 2006;35(2):237-42.
- 11 Horta BL, Gigante DP, Gonçalves H, dos Santos Motta J, de Mola CL, Oliveira IO, et al. Cohort profile update: the 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *Int J Epidemiol.* 2015;44(2):441.
- 12 Schneider BC, Motta JV, Muniz LC, Bielemann RM, Madruga SW, Orlandi SP, Gigante DP, Assunção MC. Design of a digital and self-reported food frequency questionnaire to estimate food consumption in adolescents and young adults: birth cohorts at Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil. *Revista Brasileira de Epidemiologia.* 2016 Jun;19(2):419-32.
- 13 U.K. National Health Service. Eating processed foods. Published online at <http://www.nhs.uk/Livewell/Goodfood/Pages/what-are-processed-foods.aspx>. NHS Choices, gov.uk, 2017.

- 14 Monteiro CA, Levy RB, Claro RM, Castro IR, Cannon G. A new classification of foods based on the extent and purpose of their processing. *Cadernos de saude publica*. 2010 Nov;26(11):2039-49.
- 15 Rehkopf DH, Glymour MM, Osypuk TL. The consistency assumption for causal inference in social epidemiology: when a rose is not a rose. *Current epidemiology reports*. 2016;3(1):63-71.
- 16 White I, Frost C, Tokunaga S. Correcting for measurement error in binary and continuous variables using replicates. *Stat Med*. 2001;20(22):3441-3457.
- 17 Chandola T, Kumari M, Marmot M. (2014). Social epidemiology. In: Ahrens W, Pigeot I, editors. *Handbook of Epidemiology*. New York: Springer; 2014. p. 1551-76.

TABLES

Table 1 – Characteristics of the studied sample according to gender.

Characteristics	Women n (%)	Men n (%)
Parity		
0	534 (33)	799 (48)
1	494 (30)	508 (31)
2	319 (20)	248 (15)
3	149 (9)	69 (4)
≥4	124 (8)	29 (2)
Maternal schooling – years		
0-4	514 (32)	522 (32)
5-8	701 (43)	731 (44)
9-11	176 (11)	183 (11)
≥12	229 (14)	217 (13)
Family income – minimum wages		
0-1	145 (9)	65 (4)
1.001-3	594 (37)	533 (32)
3.001-5	375 (23)	472 (29)
>5	506 (31)	583 (35)
Skin color		
White	1257 (78)	1236 (75)
Black	244 (15)	266 (16)
Brown	71 (4)	94 (6)
Yellow/Indigenous	48 (3)	57 (3)
Occupational status		
Unemployed	376 (23)	103 (6)
Employed	1244 (77)	1550 (94)
Alcohol consumption		
No	754 (47)	434 (26)
Yes	866 (53)	1219 (74)
Smoking		
No	984 (61)	947 (57)
Yes	636 (39)	706 (43)
Physically active*		
No	799 (49)	670 (41)
Yes	821 (51)	983 (59)
Daily ultraprocessed and processed foods consumption – cal, mean (sd)		
	796 (580)	884 (755)
Mean body mass index (kg/m²)		
	26.7 (5.9)	27.0 (5.0)
Mean waist circumference (cm)		
	80.5 (11.8)	89.3 (11.7)
Mean fat mass %		
	39.3 (8.4)	24.2 (8.7)
Total, n	1620	1653

* Subjects who reported more than 150 minutes /week of walking and physical activity of moderate-vigorous intensity (occupational and leisure-time domains); sd: standard deviation

Table 2 – Parity according to socioeconomic and behavioral variables.

Characteristics	Women – Parity					p value
	0 (n=534)	1 (n=494)	2 (n=319)	3 (n=149)	≥4 (n=124)	
Maternal schooling – years						
0-4	20	32	41	44	44	<0.001
5-8	38	48	43	46	43	
9-11	14	11	9	5	11	
≥12	28	9	7	5	2	
Family income – minimum wages						
0-1	4	7	13	13	22	<0.001
1.001-3	23	38	42	52	55	
3.001-5	23	25	26	20	14	
>5	50	30	19	15	9	
Skin color						
White	84	77	74	70	71	<0.001
Black	11	17	18	19	16	
Brown	3	4	4	5	10	
Yellow/Indigenous	2	2	4	6	3	
Employed	84	79	71	69	61	<0.001
Alcohol consumers	60	52	48	50	48	0.004
Ever smoked	28	39	44	55	57	<0.001
Physically active	56	47	48	48	51	0.026
Daily ultraprocessed and processed foods consumption – cal, mean (sd)	699 (545)	785 (478)	881 (685)	878 (626)	948 (673)	<0.001
Characteristics	Men – Parity					p value
	0 (n=799)	1 (n=508)	2 (n=248)	3 (n=69)	≥4 (n=29)	
Maternal schooling – years						
0-4	25	33	42	54	45	<0.001
5-8	43	47	43	38	48	
9-11	13	10	10	1	7	
≥12	19	10	5	7	0	
Family income – minimum wages						
0-1	4	3	5	4	3	<0.001
1.001-3	27	34	39	49	45	
3.001-5	26	31	30	28	45	
>5	43	32	26	19	7	
Skin color						
White	78	73	73	64	69	0.063
Black	14	17	19	17	14	
Brown	4	6	6	13	14	
Yellow/Indigenous	3	4	2	6	3	
Employed	91	96	96	99	100	<0.001
Alcohol consumption	74	74	75	70	69	0.873
Ever smoked	38	45	47	58	55	0.001
Physically active	62	57	56	67	59	0.203
Daily ultraprocessed and processed foods consumption – cal, mean (sd)	793 (592)	936 (845)	1024 (889)	989 (1099)	1044 (574)	<0.001

sd: standard deviation.

Table 3 – Crude and adjusted regression coefficients of the association of parity and body composition outcomes.

Parity	Body mass index (kg/m ²)				Waist circumference (cm)				Fat mass (%)			
	Women		Men		Women		Men		Women		Men	
	Unadjusted	Adjusted*	Unadjusted	Adjusted*	Unadjusted	Adjusted*	Unadjusted	Adjusted*	Unadjusted	Adjusted*	Unadjusted	Adjusted*
Parity												
0	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
1	1.01 (0.29-1.73)	0.68 (-0.06-1.43)	0.55 (-0.01-1.10)	0.77 (0.21-1.33)	2.56 (1.12-3.99)	1.79 (0.30-3.28)	0.79 (-0.51-2.10)	1.35 (0.04-2.66)	1.12 (0.07-2.16)	1.19 (0.11-2.27)	-0.76 (-1.74-0.22)	-0.19 (-1.16-0.78)
2	1.42 (0.60-2.23)	1.00 (0.15-1.86)	0.46 (-0.25-1.17)	0.83 (0.11-1.55)	3.77 (2.14-5.40)	2.73 (1.01-4.45)	0.54 (-1.14-2.21)	1.48 (-0.21-3.16)	0.50 (-0.69-1.69)	0.69 (-0.56-1.94)	-0.75 (-2.01-0.51)	0.12 (-1.13-1.37)
3	1.71 (0.65-2.78)	1.27 (0.15-2.38)	-0.18 (-1.41-1.05)	0.40 (-0.84-1.64)	4.61 (2.48-6.74)	3.27 (1.03-5.50)	-0.34 (-3.24-2.54)	1.12 (-1.77-4.02)	-0.25 (-1.81-1.32)	0.22 (-1.42-1.86)	-2.43 (-4.59- -0.26)	-1.03 (-3.16-1.11)
≥4	2.49 (1.34-3.64)	2.04 (0.84-3.24)	1.30 (-0.55-3.16)	1.88 (0.03-3.73)	6.09 (3.80-8.39)	4.83 (2.43-7.24)	2.03 (-2.32-6.38)	3.41 (-0.91-7.73)	1.00 (-0.66-2.67)	1.47 (-0.27-3.21)	-1.42 (-4.72-1.87)	-0.03 (-3.25-3.18)
p value	<0.001	0.008	0.197	0.020	<0.001	0.000	0.673	0.147	0.201	0.187	0.144	0.891
p linear trend	<0.001	<0.001	0.060	0.001	<0.001	<0.001	0.275	0.025	0.320	0.266	0.022	0.681
At least one livebirth												
No	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Yes	1.39 (0.78-2.00)	0.96 (0.30-1.62)	0.49 (0.01-0.97)	0.79 (0.29-1.29)	3.60 (2.38-4.82)	2.50 (1.18-3.82)	0.67 (-0.46-1.80)	1.43 (0.27-2.59)	0.74 (-0.14-1.63)	0.97 (0.01-1.93)	-0.91 (-1.76--0.07)	-0.16 (-1.02-0.69)
p value	<0.001	0.004	0.047	0.002	<0.001	<0.001	0.246	0.015	0.101	0.047	0.034	0.712

* Adjusted to maternal schooling, family income, skin color, occupational status, alcohol, smoking, physical activity, and consumption of processed and ultraprocessed foods.

Supplementary Table 1 – Adjusted ^a regression coefficients of the association of parity and body composition outcomes, according to breastfeeding time ^b.

Parity		Body mass index (kg/m ²)	Waist circumference (cm)	Fat mass (%)
Breastfed <1 month				
	1	Ref.	Ref.	Ref.
	2	0.00 (-1.44 – 1.44)	0.16 (-2.70 – 3.03)	-1.16 (-3.26 – 0.93)
	3	0.86 (-1.06 – 2.78)	1.33 (-2.50 – 5.15)	-0.40 (-3.22 – 2.41)
	>3	1.61 (-0.56 – 3.77)	2.09 (-2.22 – 6.41)	0.89 (-2.28 – 4.05)
p value		0.433	0.752	0.585
Breastfed 1 -- 3 months				
	1	Ref.	Ref.	Ref.
	2	1.91 (-0.04 – 3.87)	3.88 (0.08 – 7.68)	1.79 (-0.85 – 4.44)
	3	1.95 (-0.27 – 4.17)	3.86 (-0.44 – 8.17)	-0.92 (-4.00 – 2.15)
	>3	2.59 (0.17 – 5.01)	5.23 (0.54 – 9.92)	1.47 (-1.78 – 4.71)
p value		0.118	0.097	0.252
Breastfed 3 -- 6 months				
	1	Ref.	Ref.	Ref.
	2	-1.17 (-2.72 – 0.37)	-1.68 (-4.94 – 1.59)	-1.39 (-3.86 – 1.08)
	3	-1.80 (-3.92 – 0.32)	-1.25 (-5.71 – 3.20)	-2.01 (-5.34 – 1.32)
	>3	1.36 (-1.48 – 4.19)	4.75 (-1.23 – 10.73)	2.57 (-1.90 – 7.05)
p value		0.106	0.187	0.212
Breastfed >6 months				
	1	Ref.	Ref.	Ref.
	2	2.86 (0.13 – 5.58)	5.69 (0.17 – 11.21)	0.18 (-3.64 – 4.01)
	3	3.54 (-2.53 – 9.61)	9.20 (-3.09 – 21.49)	3.43 (-4.83 – 11.68)
	>3	1.14 (-1.75 – 4.03)	3.43 (-2.42 – 9.28)	-1.86 (-5.81 – 2.08)
p value		0.161	0.113	0.614
Interaction test		0.342	0.255	0.851

^a Adjusted to maternal schooling, family income, skin color, occupational status, alcohol, smoking, physical activity, and consumption of processed and ultraprocessed foods.

^b Mean breastfeeding time per child.

Artigo 3

Parity and metabolic cardiovascular risk factors: a birth cohort study

ORIGINAL – Submetido à revista Cadernos de Saúde Pública

Full title

Parity and metabolic cardiovascular risk factors: a birth cohort study

Short title

Parity and metabolic cardiovascular risk factors

Bárbara Reis-Santos ^{1,2*}, Fernando C. Barros ³, Denise P. Gigante ¹, Bernardo L. Horta ¹

1 Postgraduate Programme in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Marechal Deodoro, 1160, 3° piso, Centro, Pelotas, Rio Grande do Sul: 96020-220 - Caixa Postal 464, Brazil

2 Laboratory of Epidemiology, Federal University of Espírito Santo, Marechal Campos S/N, Santos Dumont, Vitória, Espírito Santo: 29040-091, Brazil

3 Postgraduate Program in Health and Behavior, Catholic University of Pelotas, Gonçalves Chaves, 373, Centro, Pelotas, Rio Grande do Sul: 96015-560, Brazil.

*Correspondent author
email: reissantos.barbara@gmail.com

ABSTRACT

Background: Cardiovascular diseases are the main cause of death worldwide. Despite efforts to mitigate the burden of these diseases, global prevalence changed little. Among women, it has been suggested that parity would increase mortality from cardiovascular diseases.

Objective: This study was aimed at assessing the association of parity with metabolic cardiovascular risk factors among women who have been prospectively followed since birth, in a southern Brazilian city.

Methods: In 1982, all hospital deliveries in Pelotas, southern Brazil, were identified. Those livebirths whose family lived in the urban area have been prospectively followed (n=5,914). In 2012-13, we tried to follow the whole cohort. We evaluated the association of parity with the following metabolic cardiovascular variables: blood pressure; random blood glucose; total, high-density lipoprotein, and low-density lipoprotein cholesterol; triglycerides; and c-reactive protein. Estimates were adjusted for family income, skin color, maternal schooling, occupational status, alcohol intake, smoking, physical activity, and consumption of processed and ultraprocessed foods. These analyses were replicated among the cohort men as a sensitivity analysis. We also assessed whether duration of breastfeeding moderated the association.

Results: In 2012-13, 3,701 subjects were evaluated (mean age 30.2 years). In the present analysis, we included 1,658 women and 1,691 men, 32% and 49% of women and men were nulliparous, respectively. Even after controlling for confounding, parous women had systolic blood pressure [-1.97mmHg (95%CI: -3.26; -0.68)] and diastolic blood pressure [-2.40mmHg (95%CI: -3.40; -1.40)] lower than nulliparous. Negative association of parity with total (-6.22; 95%CI -10.22; -2.22) and HDL cholesterol (-5.87; 95%CI -7.36; -4.37) was also observed. Among men, we only observed an association between parity and HDL cholesterol. But the

pattern of associations was not clear and the magnitude of the associations were lower. Associations were stronger among women who had breastfed for a long time.

Conclusions: Parity was inversely associated with blood pressure, total and HDL cholesterol and sensitivity analysis suggests that these associations are not due to residual confounding.

Keywords: women health; reproductive factors; blood pressure; glucose; cholesterol; triglycerides; c-reactive protein.

Introduction

Cardiovascular diseases are the main cause of death worldwide ¹. In 2015, it was estimated that 17.5 millions of deaths were due to cardiovascular diseases ¹. Metabolic cardiovascular risk factors (such as blood pressure, glucose, or lipids) have an established causal influence on cardiovascular disease ¹. Despite efforts to mitigate the burden of these diseases, global prevalence increased, or changed little ²⁻⁴.

Among women, it has been suggested that parity would increase mortality from cardiovascular diseases ⁵. And, the lower exposure to estrogen among parous women would be a possible mechanism ⁶. Furthermore, metabolic and hemodynamic adaptations due to pregnancy could have potential long-term consequences on women's life, by increasing blood pressure, risk of diabetes, or impairing lipids control ⁶⁻⁸.

Some investigators have proposed that obesity could influence the association between parity and metabolic cardiovascular risk factors. Women with increased parity would have a higher risk of obesity, but it has been suggested that the association between parity and body composition was not causal ⁹. A sensitivity analysis indicated the association between parity and body composition could be due to residual confounding by social and behavioral characteristics ⁹.

In contrast, there is suggestion that breastfeeding, a modifiable behavior already associated with health benefits in children, could attenuate the occurrence of cardiovascular metabolic risk factors ¹⁰. The breastfeeding process implies a greater requirement of mothers' metabolism and, as a consequence, larger periods of breastfeeding may reduce the risk for the development of cardiovascular disease ^{11, 12}. Therefore, breastfeeding is an important factor that may moderate the association between parity and cardiometabolic risk factors.

A meta-analysis did not observe any association of parity with hypertension, diabetes mellitus or dyslipidemia, among studies with high methodological quality ¹³. However, residual confounding could be acting on the relationship between parity and these metabolic cardiovascular risk factors since some behavioral characteristic was not adequately explored. This study was aimed at assessing the association of parity with metabolic cardiovascular risk factors, regardless of body composition, among women who have been prospectively followed since birth, in a southern Brazilian city. Sensitivity analysis was also performed to evaluate whether residual confounding biased the estimates, by replicating the analysis among men.

Methods

In 1982, the maternity hospital in Pelotas, a southern Brazilian city, were visited daily and all deliveries were identified. The 5,914 liveborns whose families lived in the urban area were examined and their mothers interviewed¹⁴. These subjects have been prospectively followed through the life cycle^{15,16}.

In 2012, we tried to follow the whole cohort and the subjects were invited to visit the research clinic¹⁶. They were interviewed on sociodemographic, behavioral, reproductive, and health related variables, examined and asked to donate a blood sample. Pregnant women, those who delivered in the last 12 months, and women and men with inconsistent or missing outcomes were excluded from the analyses. Additionally, women using oral contraceptives, as well as those individuals with c-reactive protein levels higher than 10 mg/dl (41 women and 85 men), were excluded from the analyses involving c-reactive protein.

Concerning parity, the cohort members were asked about the number of live births. Systolic and diastolic blood pressure (mmHg) were measured at the beginning and at the end of the interview, after at least five minutes of rest, by using a calibrated digital sphygmomanometer (Omron HEM-705CPINT) on the left arm. The mean of these two measures was used in the analyses. Random blood glucose (mg/dl) was assessed using an automatic enzymatic colorimetric method chemistry analyzer (BS-380, Mindray). Because glucose levels vary according to fasting time, estimates were adjusted for time since last meal using linear regression with glucose as the dependent variable, and time since the last meal as independent variable. Total, high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL) cholesterol (mg/dl), and triglycerides (mg/dl) were assessed with an enzymatic method. C-reactive protein (mg/dl) was measured using an Immulite chemiluminescent immunoassay (Siemens). Because the lower detection limit was 0.1 mg/l, measures below that value were converted to 0.05 mg/l.

Concerning confounding variables, socioeconomic status was evaluated by family income at 30 years (total income, in Brazilian reais, earned by family members in the last month), maternal schooling at birth in complete years, self-reported skin color, and occupational status.

Regarding behavioral variables, we evaluated current alcohol consumption; tobacco smoking (those subjects who smoked at least one cigarette per week, were considered as smokers); physical activity (evaluated using the long version of the International Physical Activity Questionnaire –IPAQ, and those subjects who reported more than 150 minutes /week of walking and physical activity of moderate-vigorous intensity at occupational and leisure-time

domains, were considered as active). The daily consumption of processed and ultraprocessed foods (calories) was estimated from the food frequency questionnaire. The number of months that the women breastfed each child was also recorded.

Analysis of variance was used to compare the differences between means. Because the distribution of triglycerides and c-reactive protein was skewed, a logarithmic transformation was carried out. Linear regression models were used to assess the association of parity with metabolic cardiovascular risk factors. The following variables were considered as possible confounders: family income; skin color; maternal schooling; occupational status; alcohol intake; smoking; physical activity; and consumption of processed and ultraprocessed foods.

Because metabolic syndrome combines a set of cardiovascular risk factors, its association with parity was also assessed. Metabolic syndrome was defined as the presence of at least three of the following conditions: glucose ≥ 100 mg/dl, blood pressure $\geq 130/85$ mmHg, triglycerides ≥ 150 mg/dl, HDL < 40 mg/dl in men or < 50 mg/dl in women, and Waist circumference ≥ 102 cm in men or ≥ 88 cm in women. Logistic regression models were used to assess the association of parity with metabolic syndrome and its components. These models were also adjusted to family income; skin color; maternal schooling; occupational status; alcohol intake; smoking; physical activity; and consumption of processed and ultraprocessed foods.

All these analyses were replicated among male subjects. Because we did not expect a causal effect of parity among men, the comparison of the analyses among women and men is a strategy that can be used to assess the likelihood of residual confounding. Similar results suggest that the association of parity with metabolic cardiovascular risk factors is not due to biological changes of pregnancy ⁹.

Furthermore, we also assessed whether duration of breastfeeding moderated the association between parity and metabolic cardiovascular risk factors. Data was analyzed using Stata 14 (Stata Corp., College Station, USA).

The study was approved by the ethics committee of the Universidade Federal de Pelotas and all participants signed an informed consent.

Results

In the 2012-13 visit, 3,701 subjects were evaluated (mean age of 30.2 years), which added to the 325 deaths identified among the cohort members, represented a follow-up rate of 68.1%.

In the present analysis, we included 1,658 women and 1,691 men assessed in 2012-13. Table 1 shows that 32% and 49% of women and men were nulliparous, respectively. With respect to income, 46% of women and 36% of men had a monthly family income of three or less minimum wages and 24% of women and 9% of men were unemployed. Concerning smoking 39% and 43% of women and men had ever smoked, respectively.

Table 2 shows the association of parity with the metabolic cardiovascular risk factors. Diastolic blood pressure was associated with parity, but the pattern of the association was not clear. Total and HDL cholesterol were inversely associated with women's parity. Among men, only HDL cholesterol was associated with parity, but the pattern of the association was not clear.

After controlling for confounding variables, parity was inversely associated with systolic and diastolic blood pressure. Even after controlling for confounding variables, women with at least one livebirth had a systolic blood pressure [-1.97 mmHg (95% confidence interval: -3.26; -0.68)] and a diastolic blood pressure [-2.40 mmHg (95% confidence interval: -3.40; -1.40)] lower than nulliparous, but the association was not linear. The negative association of parity with total and HDL cholesterol was also observed, after controlling for confounding. And the magnitude of the associations with parity slightly changed. Among men, we only observed an association between parity and HDL cholesterol. But the pattern of association was not clear and the magnitude of the associations were lower than that observed among women (Table 3). Table 4 shows that breastfeeding modified the association of parity with total and HDL cholesterol. The magnitude of the associations was higher among those women who had breastfed for a long time, and the formal test for interaction was statistically significant ($p < 0.05$). On the other hand, the association between parity and blood pressure was not modified by breastfeeding duration.

Table 5 shows that, after controlling for confounding variables, parity was positively associated with metabolic syndrome among women. Moreover, the analysis among men did not reproduce these results.

Discussion

In a population that has been prospectively followed since birth, in a southern Brazilian city, parity was inversely associated with systolic and diastolic blood pressure, total cholesterol, and high-density lipoprotein levels among women. The regression coefficients of these association were not similar among men. Furthermore, the adjustment for several possible confounding variables, slightly changed the magnitude of the associations. If residual confounding was

present, the adjustment for confounding variables should have caused a major change in the regression coefficient ¹⁷. These evidence suggest that the observed associations are not due to residual confounding.

The strengths of our study include the large population-based cohort followed prospectively and with a high response rate ¹⁶. Parity was reported in the same way for women and men. The use of non-fasting blood may have underestimated the association between parity and blood glucose and this is a study limitation. On the other hand, for blood lipids it is not a major concern. Another limitation is related to the fact that individuals excluded from the analyzes because of missing information on the outcomes were more likely to have lower socioeconomic status and an unhealthy lifestyle. This difference may have introduced selection bias if the losses were related to the exposure as well as to the outcomes. Conversely, the analyses replication with cohort's men allow us to overcome this concern.

A negative association between parity and blood pressure has been previously reported. Lupton et al found that the adjusted odds of high blood pressure was lower among parous women [odds ratio 0.91 (99%CI, 0.84 to 0.99)] ¹⁸. Dratva et al. also reported that parity was associated with lower systolic blood pressure among young women ¹⁹. The maintenance of the blood pressure lowering effect of pregnancy, that occurs in the first two trimesters, due to the improvement of endothelial function is a possible mechanism for the association between parity and blood pressure ^{19,20}. Breastfeeding duration would be another mechanism for the negative association between parity and blood pressure. There is evidence that breastfeeding duration is negatively associated with the risk of hypertension ²¹. The hormones oxytocin and prolactin, which are related to breast milk production and expression, are also associated with down regulation of blood pressure ²¹. Lupton et al. found that women who breastfed each child for more than three months, had a lower odds of high blood pressure when compared with parous women who had never breastfed ¹⁸. However, these findings were not replicated in our study.

Parity may also be associated with lipid metabolism by promoting a long-lasting adverse metabolic profile. During pregnancy, the women tends to develop an atherogenic lipid profile ²¹. Similarly, to our study, previous studies reported that multiparous women tend to have lower HDL levels when compared with nulliparous ²² or primiparous ²³ women. Because total cholesterol was also lower among parous women, the risk of cardiovascular disease among parous women may be minimized. Indeed, parity was not associated with non-HDL cholesterol [regression coefficient -0.35 mg/dl (95% confidence interval: -4.01 to 3.30)] which is against the previous hypothesis.

Because metabolic syndrome combines a set of cardiovascular risk factors, its association with parity has also been studied. Wu et al, in China, found odds ratios of 1.36 (95% confidence interval: 1.23 to 1.51), 1.85 (95% confidence interval: 1.63 to 2.11), and 1.83 (95% confidence interval: 1.56 to 2.16) to women with two, three, and four or more children, respectively, when compared with women with one child ²².

Conclusions

In conclusion, our study suggests that there is an effect of parity on lowering blood pressure and HDL levels in women at age 30 years. Also, higher breastfeeding duration accentuates the decrease of HDL levels. But, the cardiovascular risk may not be modified, as non-HDL cholesterol is independent of parity. Further studies should focus on the cardiovascular risks associated with parity.

References

- 1 Ezzati M, Obermeyer Z, Tzoulaki I, Mayosi BM, Elliott P, Leon DA. Contributions of risk factors and medical care to cardiovascular mortality trends. *Nature Reviews Cardiology*. 2015 Sep 1;12(9):508-30.
- 2 NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19· 1 million participants. *The Lancet*. 2017 Jan 13;389(10064):37-55.
- 3 NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in diabetes since 1980: a pooled analysis of 751 population-based studies with 4· 4 million participants. *The Lancet*. 2016 Apr 15;387(10027):1513-30.
- 4 Farzadfar F, Finucane MM, Danaei G, Pelizzari PM, Cowan MJ, Paciorek CJ, Singh GM, Lin JK, Stevens GA, Riley LM, Ezzati M. National, regional, and global trends in serum total cholesterol since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 321 country-years and 3· 0 million participants. *The Lancet*. 2011 Feb 18;377(9765):578-86.
- 5 Chang HS, Odongua N, Ohrr H, Sull JW, Nam CM. Reproductive risk factors for cardiovascular disease mortality among postmenopausal women in Korea: the Kangwha Cohort Study, 1985-2005. *Menopause*. 2011 Nov 1;18(11):1205-12.

- 6 Vassalle C, Simoncini T, Chedraui P, Perez-Lopez FR. "Why sex matters: the biological mechanisms of cardiovascular disease." *Gynecol Endocrinol*. 2012; 28(9): 746-751.
- 7 Appelman Y, van Rijn BB, Monique E, Boersma E, Peters SA. Sex differences in cardiovascular risk factors and disease prevention. *Atherosclerosis*. 2015 Jul 31;241(1):211-8.
- 8 Glasier A, Gülmezoglu AM, Schmid GP, Moreno CG, Van Look PF. Sexual and reproductive health: a matter of life and death. *The Lancet*. 2006 Nov 10;368(9547):1595-607.
- 9 Reis-Santos B, Barros FC, Horta BL. Is there a causal effect of parity on body composition: a birth cohort study. *BMC Public Health*. 2017.
- 10 Gunderson EP, Lewis CE, Wei GS, Whitmer RA, Quesenberry CP, Sidney S. Lactation and changes in maternal metabolic risk factors. *Obstetrics and gynecology*. 2007 Mar;109(3):729.
- 11 Schwarz EB, Ray RM, Stuebe AM, Allison MA, Ness RB, Freiberg MS, Cauley JA. Duration of lactation and risk factors for maternal cardiovascular disease. *Obstetrics and gynecology*. 2009 May;113(5):974.
- 12 Stuebe AM, Michels KB, Willett WC, Manson JE, Rexrode K, Rich-Edwards JW. Duration of lactation and incidence of myocardial infarction in middle to late adulthood. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2009 Feb 1;200(2):138-e1.
- 13 Reis-Santos B, Gomes T, de Mola CL, Maciel EL, Horta BL. Association between parity and cardiometabolic risk factors: A systematic review and meta-analysis. *Cadernos de saude publica*. 2017; Forthcoming.
- 14 Victora CG, Barros FC, Lima RC, Behague DP, Gonçalves H, Horta BL, Gigante DP, Vaughan JP. The Pelotas birth cohort study, Rio Grande do Sul, Brazil, 1982-2001. *Cadernos de saude publica*. 2003 Oct;19(5):1241-56.
- 15 Victora CG, Barros FC. Cohort profile: the 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *International journal of epidemiology*. 2006 Apr 1;35(2):237-42.
- 16 Horta BL, Gigante DP, Gonçalves H, dos Santos Motta J, de Mola CL, Oliveira IO, Barros FC, Victora CG. Cohort profile update: the 1982 Pelotas (Brazil) birth cohort study. *International journal of epidemiology*. 2015 Apr 1;44(2):441-e.

- 17 Kaufman JS, Cooper RS, McGee DL. Socioeconomic status and health in blacks and whites: the problem of residual confounding and the resiliency of race. *Epidemiology*. 1997 Nov 1;621-8.
- 18 Lupton SJ, Chiu CL, Lujic S, Hennessy A, Lind JM. Association between parity and breastfeeding with maternal high blood pressure. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013 Jun 30;208(6):454-e1.
- 19 Dratva J, Schneider C, Schindler C, Stolz D, Gerbase M, Pons M, Bettschart R, Gaspoz JM, Künzli N, Zemp E, Probst-Hensch N. Is there a differential impact of parity on blood pressure by age?. *Journal of hypertension*. 2014 Nov 1;32(11):2146-51.
- 20 Seeliger C, Brueckmann A, Schleussner E. Maternal endothelial function in the course of pregnancy and postpartum-ultrasound-based longitudinal assessment using flow-mediated dilatation (FMD). *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany: 1980)*. 2012 Dec;33(7):E126-31.
- 21 Perrine CG, Nelson JM, Corbelli J, Scanlon KS. Lactation and Maternal Cardio-Metabolic Health. *Annual review of nutrition*. 2016 Jul 17;36:627-45.
- 22 Wu J, Xu G, Shen L, Zhang Y, Song L, Yang S, Yang H, Yuan J, Liang Y, Wang Y, Wu T. Parity and risk of metabolic syndrome among Chinese women. *Journal of Women's Health*. 2015 Jul 1;24(7):602-7.
- 23 Brizzi P, Tonolo G, Esposito F, Puddu L, Dessole S, Maioli M, Milia S. Lipoprotein metabolism during normal pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999 Aug 31;181(2):430-4.

TABLES

Table 1 - Characteristics of the studied sample according to gender, in 2012, 1982 Pelotas' Birth Cohort Study.

Characteristics	Women %	Men %
Parity		
0	537 (32)	827 (49)
1	512 (31)	511 (30)
2	324 (20)	251 (15)
3	158 (10)	71 (4)
≥4	127 (7)	31 (2)
Maternal schooling – years		
0-4	527 (32)	540 (32)
5-8	715 (43)	739 (44)
9-11	182 (11)	186 (11)
≥12	234 (14)	226 (13)
Family income – minimum wages		
0-1	149 (9)	64 (4)
1.001-3	608 (37)	528 (32)
3.001-5	381 (23)	469 (29)
>5	520 (31)	573 (35)
Skin color		
White	1267 (75)	1288 (78)
Black	279 (16)	245 (15)
Brown	97 (6)	75 (4)
Yellow/Indigenous	57 (3)	50 (3)
Occupational status		
Unemployed	391 (24)	149 (9)
Employed	1267 (76)	1542 (91)
Alcohol consumption		
No	775 (47)	449 (27)
Yes	883 (53)	1242 (73)
Smoking		
No	1011 (61)	964 (57)
Yes	647 (39)	727 (43)
Physically active*		
No	823 (50)	679 (40)
Yes	835 (50)	1012 (60)
Daily ultraprocessed and processed foods consumption – cal, mean (sd)	1018 (728)	882 (756)
Total, n	1658	1691

* Subjects who reported more than 150 minutes /week of walking and physical activity of moderate-vigorous intensity (occupational and leisure-time domains).

Table 2 – Mean and standard deviation of metabolic cardiovascular risk factors according to parity , in 2012, 1982 Pelotas’ Birth Cohort Study.

Characteristics	Overall mean (sd)	Women – Parity					P value*
		0 mean (sd)	1 mean (sd)	2 mean (sd)	3 mean (sd)	≥4 mean (sd)	
Systolic blood pressure (mmHg)	114.4 (11.6)	115.3 (11.2)	114.1 (11.0)	114.2 (11.9)	112.4 (11.7)	114.7 (14.7)	0.078
Diastolic blood pressure (mmHg)	73.8 (9.0)	75.1 (8.9)	73.3 (8.8)	73.3 (9.2)	72.2 (8.6)	73.1 (9.9)	0.001
Glucose (mg/dl)	86.5 (20.6)	85.2 (14.3)	88.0 (27.2)	86.3 (17.1)	85.0 (23.9)	89.0 (18.4)	0.120
Total cholesterol (mg/dl)	189.7 (35.4)	194.6 (35.0)	191.3 (35.0)	185.5 (35.2)	183.4 (34.0)	181.4 (37.5)	<0.001
Low-density lipoprotein (mg/dl)	106.9 (28.4)	106.7 (28.1)	108.1 (28.5)	106.4 (28.9)	106.2 (28.7)	105.2 (28.1)	0.821
High-density lipoprotein (mg/dl)	63.6 (13.9)	69.0 (13.9)	64.3 (13.2)	60.1 (13.1)	57.1 (11.0)	55.5 (11.5)	<0.001
Triglycerides (mg/dl)	102.0 (60.1)	101.2 (51.5)	101.7 (61.2)	100.5 (49.9)	103.6 (65.0)	108.1 (96.8)	0.801
C-reactive protein (mg/dl)	3.8 (5.6)	3.7 (5.8)	3.1 (3.6)	5.3 (7.2)	3.0 (3.9)	3.7 (5.9)	0.037
		Men – Parity					
		0	1	2	3	≥4	
Systolic blood pressure (mmHg)	128.0 (12.1)	127.8 (12.4)	128.5 (11.7)	127.6 (11.9)	128.7 (10.9)	126.4 (13.9)	0.753
Diastolic blood pressure (mmHg)	76.8 (9.2)	76.8 (8.9)	76.7 (9.1)	76.9 (8.8)	77.1 (9.2)	77.6 (11.4)	0.984
Glucose (mg/dl)	92.4 (30.4)	91.1 (28.3)	93.7 (30.8)	93.9 (39.4)	93.6 (15.1)	88.9 (16.5)	0.490
Total cholesterol (mg/dl)	192.8 (40.3)	193.1 (37.8)	193.5 (39.2)	189.9 (47.8)	197.2 (47.7)	187.4 (40.3)	0.571
Low-density lipoprotein (mg/dl)	112.3 (29.4)	112.9 (28.9)	112.7 (30.0)	109.1 (27.4)	115.6 (36.3)	107.5 (30.5)	0.268
High-density lipoprotein (mg/dl)	53.8 (12.1)	54.8 (12.6)	53.3 (11.5)	51.9 (11.6)	53.8 (11.8)	52.6 (13.0)	0.014
Triglycerides (mg/dl)	139.3 (127.4)	132.9 (95.0)	141.4 (120.0)	153.3 (211.3)	146.9 (130.8)	144.8 (79.5)	0.232
C-reactive protein (mg/dl)	2.8 (4.4)	2.6 (4.2)	3.0 (4.6)	2.6 (3.6)	3.6 (5.9)	2.7 (4.0)	0.204

* Heterogeneity test; sd: standard deviation

Table 3 – Adjusted ^a regression coefficients of the association of parity and metabolic cardiovascular risk factors, in 2012, 1982 Pelotas' Birth Cohort Study.

Outcomes	n	At least one liveborn		p value	Parity					p value	p linear trend
		No	Yes		0	1	2	3	>3		
Women											
Systolic blood pressure (mmHg)	1658	Ref.	-1.68 (-2.97 to -0.38)	0.011	Ref.	-1.51 (-2.96 to -0.05)	-1.57 (-3.25 to 0.11)	-3.29 (-5.45 to -1.12)	-0.93 (-3.28 to 1.42)	0.037	0.045
Diastolic blood pressure (mmHg)	1658	Ref.	-2.19 (-3.19 to -1.19)	<0.001	Ref.	-1.97 (-3.10 to -0.84)	-2.14 (-3.45 to -0.84)	-3.27 (-4.94 to -1.59)	-2.27 (-4.10 to -0.45)	<0.001	<0.001
Glucose (mg/dl)	1607	Ref.	1.36 (-0.98 to 3.70)	0.225	Ref.	2.38 (-0.26 to 3.19)	0.15 (-2.89 to 3.19)	-1.11 (-5.05 to 2.84)	2.45 (-1.80 to 6.70)	0.200	0.880
Total cholesterol (mg/dl)	1607	Ref.	-6.22 (-10.22 to -2.22)	0.002	Ref.	-2.66 (-7.15 to 1.84)	-8.75 (-13.94 to -3.56)	-10.67 (-17.40 to -3.94)	-13.01 (-20.26 to -5.77)	<0.001	<0.001
Low-density lipoprotein (mg/dl)	1607	Ref.	-0.95 (-4.17 to -2.28)	0.564	Ref.	0.45 (-3.18 to 4.09)	-1.99 (-6.18 to 2.21)	-2.36 (-7.80 to 3.08)	-3.89 (-9.75 to -1.97)	0.482	0.103
High-density lipoprotein (mg/dl)	1607	Ref.	-5.87 (-7.36 to -4.37)	<0.001	Ref.	-3.38 (-5.03 to -1.72)	-7.13 (-9.04 to -5.22)	-9.77 (-12.25 to -7.29)	-11.16 (-13.83 to -8.49)	<0.001	<0.001
Triglycerides ^b (mg/dl)	1607	Ref.	0.99 (-1.03 to 3.01)	0.631	Ref.	0.98 (-1.04 to 3.00)	1.00 (-1.04 to 3.04)	1.00 (-1.06 to 3.06)	0.97 (-1.09 to 3.03)	0.961	0.754
C-reactive protein ^{b, c, d} (mg/dl)	512	Ref.	1.07 (-1.14 to 3.28)	0.574	Ref.	1.06 (-1.21 to 3.34)	1.07 (-1.25 to 3.39)	0.96 (-1.43 to 3.35)	1.22 (-1.17 to 3.61)	0.867	0.512
Men											
Systolic blood pressure (mmHg)	1655	Ref.	0.56 (-0.64 to 1.76)	0.359	Ref.	0.80 (-0.56 to 2.16)	0.01 (-1.74 to 1.76)	1.31 (-1.69 to 4.32)	-0.84 (-5.33 to 3.65)	0.695	0.693
Diastolic blood pressure (mmHg)	1655	Ref.	0.08 (-0.84 to 1.01)	0.857	Ref.	-0.06 (-1.11 to 0.98)	0.15 (-1.20 to 1.49)	0.69 (-1.62 to 3.01)	1.09 (-2.37 to 4.55)	0.938	0.511
Glucose (mg/dl)	1691	Ref.	2.42 (-0.60 to 5.43)	0.116	Ref.	2.54 (-0.89 to 5.97)	2.78 (-1.62 to 7.18)	2.14 (-5.36 to 9.65)	-2.45 (-13.45 to 8.55)	0.507	0.360
Total cholesterol (mg/dl)	1634	Ref.	0.44 (-3.63 to 4.50)	0.834	Ref.	0.85 (-3.76 to 5.46)	-1.79 (-7.69 to 4.11)	6.66 (-3.44 to 16.76)	-1.97 (-17.05 to 13.11)	0.629	0.824
Low-density lipoprotein (mg/dl)	1634	Ref.	-0.50 (-3.47 to 2.47)	0.742	Ref.	0.21 (-3.16 to 3.57)	-2.85 (-7.16 to 1.46)	4.02 (-3.36 to 11.40)	-3.52 (-14.54 to 7.49)	0.421	0.644
High-density lipoprotein (mg/dl)	1634	Ref.	-1.75 (-2.95 to -0.55)	0.004	Ref.	-1.37 (-2.73 to 0.00)	-2.87 (-4.61 to -1.12)	-0.75 (-3.74 to 2.24)	-1.37 (-5.84 to 3.08)	0.023	0.013
Triglycerides ^b (mg/dl)	1634	Ref.	1.06 (-0.96 to 3.08)	0.043	Ref.	1.04 (-0.98 to 3.06)	1.09 (-0.95 to 3.13)	1.09 (-1.03 to 3.22)	1.20 (-0.99 to 3.38)	0.165	0.013
C-reactive protein ^{b, d} (mg/dl)	1634	Ref.	1.20 (-0.88 to 3.28)	0.002	Ref.	1.14 (-0.96 to 3.24)	1.32 (-0.80 to 3.45)	1.36 (-0.91 to 3.64)	1.15 (-1.29 to 3.59)	0.010	0.001

a Adjusted to maternal schooling, family income, skin color, occupational status, alcohol, smoking, physical activity, and consumption of processed and ultraprocessed foods; b Exponentiated from natural logarithmic; c excluded 93 pregnancy women, 1,067 women using oral contraceptive therapy, and 28 women whose delivered at age 29 or above; d excluded 41 women and 85 men with c-reactive protein level higher than 10 mg/dl.

Table 4 – Adjusted ^a regression coefficients of the association of parity and metabolic cardiovascular risk factors, according to breastfeeding time ^b, in 2012, 1982 Pelotas' Birth Cohort Study.

	Parity	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	Glucose (mg/dl)	Total Cholesterol (mg/dl)	LDL (mg/dl)	HDL (mg/dl)	Triglycerides ^c (mg/dl)
Breastfed <1 month	1	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
	2	0.78 (-2.06 – 3.62)	0.96 (-1.29 – 3.21)	-3.74 (-8.44 – 0.97)	-14.47 (-22.77 – -6.17)	-7.67 (-14.45 – -0.88)	-4.23 (-7.46 – -1.01)	0.91 (-1.17 – 2.99)
	3	-1.97 (-5.68 – 1.73)	-1.02 (-3.96 – 1.92)	-0.20 (-6.49 – 6.08)	-7.95 (-19.04 – 3.13)	-2.05 (-11.11 – 7.02)	-7.93 (-12.24 – -3.63)	1.06 (-1.06 – 3.18)
	>3	1.00 (-3.35 – 5.34)	0.71 (-2.73 – 4.16)	0.76 (-6.27 – 7.79)	-16.65 (-29.05 – -4.25)	-5.92 (-16.06 – 4.22)	-9.21 (-14.03 – -4.39)	0.90 (-1.24 – 3.05)
	p value	0.544	0.628	0.404	0.002	0.148	<0.001	0.215
Breastfed 1 -- 3 months	1	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
	2	0.02 (-4.03 – 4.07)	-1.26 (-4.04 – 1.51)	3.66 (-1.18 – 8.49)	5.51 (-6.15 – 17.16)	5.23 (-3.99 – 14.44)	-1.24 (-4.94 – 2.47)	1.08 (-1.04 – 3.21)
	3	-2.42 (-6.97 – 2.13)	-3.04 (-6.16 – 0.08)	-2.04 (-7.54 – 3.46)	4.90 (-8.34 – 18.15)	5.04 (-5.43 – 15.52)	-3.70 (-7.91 – 0.052)	1.07 (-1.07 – 3.22)
	>3	-0.43 (-5.40 – 4.53)	-2.54 (-5.95 – 0.86)	9.10 (3.12 – 15.09)	4.37 (-10.05 – 18.80)	3.07 (-8.34 – 14.47)	-5.37 (-9.96 – -0.78)	1.07 (-1.09 – 3.24)
	p value	0.682	0.230	0.003	0.807	0.690	0.080	0.749
Breastfed 3 -- 6 months	1	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
	2	-2.23 (-5.30 – 0.83)	-1.64 (-4.05 – 0.76)	-4.88 (-14.71 – 4.94)	-3.09 (-12.81 – 6.63)	-0.52 (-8.63 – 7.57)	-1.73 (-5.21 – 1.74)	0.95 (-1.15 – 3.05)
	3	-1.02 (-5.18 – 3.15)	-0.33 (-3.60 – 2.93)	-4.35 (-17.72 – 9.02)	-16.08 (-29.35 – -2.85)	-10.02 (-21.05 – 1.00)	-3.19 (-7.93 – 1.54)	0.85 (-1.31 – 3.02)
	>3	2.07 (-3.42 – 7.56)	1.09 (-3.21 – 5.40)	-8.13 (-26.13 – 9.87)	-10.04 (-27.85 – 7.76)	-4.39 (-19.24 – 10.45)	-6.01 (-12.38 – 0.37)	1.01 (-1.22 – 3.24)
	p value	0.330	0.452	0.694	0.103	0.314	0.221	0.360
Breastfed >6 months	1	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
	2	0.24 (-4.89 – 5.38)	-1.66 (-5.66 – 2.34)	-2.33 (-10.28 – 5.62)	-13.81 (-31.95 – 4.32)	-7.53 (-22.12 – 7.05)	-8.28 (-14.72 – -1.84)	1.03 (-1.18 – 3.24)
	3	-7.43 (-18.90 – 4.04)	-3.36 (-12.31 – 5.58)	-6.89 (-24.30 – 10.53)	-46.94 (-86.68 – -7.19)	-26.36 (-58.33 – 5.61)	-20.82 (-34.93 – -6.72)	1.31 (-1.23 – 3.85)
	>3	0.03 (-5.35 – 5.41)	-1.18 (-5.38 – 3.01)	-5.64 (-13.81 – 2.54)	-25.76 (-44.42 – -7.10)	-12.38 (-27.38 – 2.630)	-10.56 (-17.17 – -3.93)	0.80 (-1.41 – 3.01)
	p value	0.637	0.752	0.513	0.009	0.172	<0.001	0.140
Interaction test		0.669	0.507	0.511	0.003	0.175	<0.001	0.410

a Adjusted to maternal schooling, family income, skin color, occupational status, alcohol, smoking, physical activity, and consumption of processed and ultraprocessed foods; b Mean breastfeeding time per child; c Exponentiated from natural logarithmic; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; LDL: low-density lipoprotein; HDL: high-density lipoprotein.

Table 5 – Adjusted* odds ratios of the association of parity and metabolic syndrome and metabolic syndrome components, in 2012, 1982 Pelotas' Birth Cohort Study.

		Parity – Odds ratio (95% confidence interval)				
		0	1	2	3	≥4
Women						
Glucose ≥100mg/dl	Ref.		1.22 (0.87 to 1.70)	0.95 (0.64 to 1.41)	1.40 (0.87 to 2.24)	1.30 (0.78 to 2.17)
Blood pressure ≥130/85mmHg	Ref.		0.87 (0.63 to 1.21)	0.78 (0.53 to 1.15)	0.75 (0.45 to 1.26)	0.83 (0.48 to 1.44)
Triglycerides ≥150mg/dl	Ref.		1.45 (1.05 to 1.99)	1.35 (0.94 to 1.96)	1.52 (0.96 to 2.41)	1.42 (0.86 to 2.34)
HDL <50mg/dl	Ref.		1.67 (1.06 to 2.64)	3.54 (2.24 to 5.59)	3.82 (2.24 to 6.50)	4.88 (2.84 to 8.39)
Waist ≥88cm	Ref.		1.66 (1.25 to 2.22)	1.61 (1.16 to 2.23)	1.99 (1.33 to 2.98)	2.14 (1.39 to 3.29)
Metabolic syndrome	Ref.		1.46 (0.96 to 2.21)	1.51 (0.95 to 2.40)	2.25 (1.31 to 3.87)	2.19 (1.23 to 3.92)
Men						
Glucose ≥100mg/dl	Ref.		1.33 (1.02 to 1.74)	1.04 (0.73 to 1.48)	1.03 (0.56 to 1.89)	0.58 (0.20 to 1.71)
Blood pressure ≥130/85mmHg	Ref.		1.15 (0.91 to 1.44)	1.02 (0.76 to 1.37)	1.02 (0.61 to 1.70)	0.87 (0.40 to 1.88)
Triglycerides ≥150mg/dl	Ref.		1.20 (0.94 to 1.53)	1.36 (1.00 to 1.85)	0.98 (0.56 to 1.71)	1.79 (0.83 to 3.87)
HDL <40(mg/dl)	Ref.		0.91 (0.61 to 1.34)	1.21 (0.76 to 1.92)	0.65 (0.25 to 1.71)	0.62 (0.14 to 2.70)
Waist ≥102cm	Ref.		1.27 (0.92 to 1.75)	1.44 (0.96 to 2.16)	1.17 (0.55 to 2.47)	1.98 (0.77 to 5.13)
Metabolic syndrome	Ref.		1.21 (0.88 to 1.65)	1.31 (0.88 to 1.94)	0.97 (0.46 to 2.04)	1.32 (0.48 to 3.58)

Metabolic syndrome was defined as the presence of at least three of the following conditions: glucose ≥100 mg/dl, blood pressure ≥130/85 mmHg, triglycerides ≥150 mg/dl, HDL <40 mg/dl in men or <50 mg/dl in women, and Waist circumference ≥102 cm in men or ≥88 cm in women.

*The models were adjusted for the covariates maternal schooling, family income, skin color, occupational status, alcohol, smoking, physical activity, and consumption of processed and ultraprocessed foods.

Nota à imprensa

NOTA À IMPRENSA

Estudo questiona relação entre número de gestações e risco cardiometabólico em mulheres

O número de gestações que uma mulher já teve não tem efeito direto sobre o desenvolvimento de fatores de risco para doenças cardiovasculares e metabólicas maternas. É o que sugere um novo estudo desenvolvido em tese de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas.

A associação entre gestação e risco cardiometabólico é um tema ainda em discussão na ciência. Estudos prévios apontavam o número de filhos como um dos fatores que contribuem para o aumento de obesidade e níveis de pressão arterial, glicose sanguínea e perfil lipídico maternos. A pesquisa da UFPel, no entanto, indica que a relação entre paridade e esses fatores não é de causa e efeito.

“Apesar de ser um evento pontual, a gravidez pode trazer consequências duradouras para as mulheres. As mudanças fisiológicas e hormonais do período gestacional são citadas como possíveis mecanismos pelos defensores da hipótese de que quanto maior o número de filhos, maior o risco cardiometabólico. No entanto, mesmo na literatura acadêmica, esse tópico não é consenso”, explica a acadêmica Bárbara Reis-Santos, autora do trabalho realizado sob orientação do epidemiologista Bernardo Lessa Horta.

Os autores do trabalho adotaram uma estratégia até então inédita em estudos brasileiros para entender a questão. A pesquisa investigou a associação entre número de filhos e fatores de risco cardiometabólico em mulheres e, também, em homens adultos.

“Se a relação entre número de filhos e fatores de risco cardiometabólico se deve a alterações da gravidez que poderiam se acumular, isso irá se confirmar em mulheres, mas não em homens”, aponta Reis-Santos.

O grupo de pesquisa utilizou informações de 1.620 mulheres e 1.653 homens, aos 30 anos de idade, que realizaram entrevistas e avaliações de saúde entre 2012 e 2013, dentro da série de acompanhamentos previstos para os participantes da coorte de nascimentos iniciada em 1982 na cidade de Pelotas (RS). Foram coletados dados

sobre número de filhos, circunferência da cintura, IMC (Índice de Massa Corporal), percentual de massa gorda, e níveis de pressão arterial, glicemia, colesterol total, LDL e HDL, triglicérides e proteína c-reativa. De acordo com os dados, 33% das mulheres e 48% dos homens não tinham filhos.

Os resultados revelam associação entre número de filhos e medidas de IMC e circunferência da cintura para ambos os sexos. Ter filhos representou aumento de 0,96 kg/m² no IMC de mulheres e de 0,79 kg/m² no IMC de homens. A circunferência da cintura foi 4,83 cm maior entre mães e 3,41 cm entre pais, no grupo com três filhos, quando comparados com mulheres e homens sem filhos. A paridade também esteve associada a uma redução da pressão arterial e dos níveis de colesterol HDL apenas em mulheres, o que possivelmente não modifica o risco cardiovascular, uma vez que não houve alterações para o colesterol não-HDL.

Com resultados semelhantes para ambos os sexos, as evidências apontam que alterações da gestação não ocasionam um maior risco para mulheres. “Características sociodemográficas e comportamentais que levam mulheres e homens a um maior número de filhos possivelmente são as verdadeiras causas do maior risco cardiometabólico”, concluem os pesquisadores.

Este estudo foi publicado como tese de doutorado da enfermeira Bárbara Reis-Santos, sob orientação do professor Bernardo Lessa Horta, do Programa do Pós-Graduação em Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas. A publicação completa do estudo pode ser encontrada na página do Programa.

Conclusões gerais

CONCLUSÕES GERAIS

As hipóteses do estudo não foram confirmadas. Extensa revisão sistemática da literatura e posterior meta-análise mostrou que os estudos de alta qualidade metodológica e adequado ajuste para fatores de confusão sugeriam ausência de associação da paridade com os principais fatores de risco cardiometabólico.

Além disso, a partir das análises dos artigos originais, após o devido ajuste para fatores de confusão não houve uma associação positiva entre paridade e composição corporal e fatores de risco cardiometabólicos.

Apêndice A

**Relatório de trabalho de campo do acompanhamento pré-natal
Coorte de Nascimentos de Pelotas de 2015**

COORTE 2015
ACOMPANHAMENTO PRÉ-NATAL
RELATÓRIO DE TRABALHO DE CAMPO

1 Apresentação

A coorte de Nascimentos Pelotas 2015 caracterizou-se pelo acompanhamento das mães ainda durante a gestação, diferenciando-se assim das demais coortes. Para tanto, todas as gestantes com data provável de parto (DPP) entre 15 de dezembro de 2014 e 16 de maio de 2016 foram consideradas elegíveis para responder ao questionário da Coorte 2015. Estas datas foram estimadas contemplando duas possíveis situações: em primeiro lugar, a possível margem de erro no cálculo da IG e, conseqüentemente na DPP; e em segundo lugar, considerando a possível ocorrência de nascimentos pré-termo.

A localização e recrutamento das gestantes elegíveis consistiu em um grande desafio, tendo em vista se tratar de um elemento novo na já bem consolidada metodologia das Coortes de Nascimentos de Pelotas (1982-1993- 2004). Todas as etapas do trabalho de campo, desde sua preparação, são descritas a seguir.

Além da coleta de dados via entrevistas face a face, outras duas estratégias de coleta de dados foram utilizadas: acelerometria e saúde bucal, as quais foram conduzidas como estudos a parte, mas que ocorreram paralelamente ao acompanhamento pré-natal. Tanto a colocação do acelerômetro quanto o exame de saúde bucal realizado por um dentista eram conduzidos ao final da entrevista com aquelas gestantes que se encontravam entre a 16^a e 24^a semana de gestação.

2 Preparação para o trabalho de campo

A partir de março de 2013 a equipe de pesquisadores responsáveis pela Coorte de 2015 e alguns doutorandos passaram a realizar reuniões mensais para discutir todos os aspectos da preparação para o trabalho de campo dos acompanhamentos previstos para a Coorte 2015. Durante essas reuniões eram discutidos em detalhes

aspectos da logística de cada acompanhamento e construção dos questionários, os quais eram apresentados a todos os participantes, a cada reunião. Eram discutidos, prioritariamente, aspectos do acompanhamento pré-natal, o qual seria o primeiro a iniciar.

A equipe de trabalho do acompanhamento pré-natal iniciou em outubro de 2013 a organização e preparação do trabalho de campo, modificações e a testagem dos questionários. Semanalmente ou quinzenalmente, ocorriam reuniões para a definição de estratégias de captação de gestantes e de coleta dos dados.

2.1 Estratégia para captação de gestantes

Na preparação deste acompanhamento e durante o campo diversas estratégias foram utilizadas com objetivo de localizar as gestantes elegíveis. Primeiramente foi elaborada uma lista de todos os estabelecimentos de saúde que atendessem a gestantes e constituíssem, portanto, um possível local de captação. Esta lista foi elaborada com base em estratégia de captação semelhante, utilizada pelo Intergrowth 21st, estudo que avaliou o crescimento intrauterino através da realização de ultrassom nas gestantes de Pelotas no período de 2010 a 2013. As listas contavam com nome, endereço e telefone de clínicas de ultrassonografia, laboratórios de análises clínicas, consultórios médicos, unidades básicas de saúde, hospitais, ambulatórios e policlínicas da cidade de Pelotas.

A segunda etapa da preparação para o campo ocorreu entre outubro de 2013 e março de 2014, e consistiu na visitação de todos os locais constantes na lista. De maneira geral, as visitas a clínicas de ultrassom, laboratórios, policlínicas e UBS eram realizadas pelas doutorandas e pós-doutoranda e as visitas a hospitais e ambulatórios eram realizadas pelos coordenadores. As visitas a consultórios particulares eram realizadas por acadêmicos do curso de medicina. Quando havia alguma dificuldade de contato com algum dos estabelecimentos, a coordenadora Mariangela Freitas da Silveira era comunicada e tentava contato com os locais. As visitas tinham como objetivo estabelecer uma pessoa responsável pelo contato com o estabelecimento, obter informações sobre o número de gestantes atendidas por mês em cada local e disponibilidade de sala para realização de entrevistas, informar o responsável pelo estabelecimento sobre a realização do estudo e solicitar colaboração do estabelecimento para a realização do mesmo. Na ocasião era entregue uma carta de

apresentação da Coorte 2015 assinada pelos coordenadores. Ao fim da visita era informado ao responsável que, assim que fosse definida a estratégia de captação para aquele local, a equipe da coorte entraria em contato novamente, para acertar maiores detalhes.

Com a informação sobre o fluxo de gestantes por mês em cada local em mãos iniciou-se a definição de estratégias de captação para cada local.

Nos ambulatórios do Hospital Escola UFPEL, da Faculdade de Medicina UFPEL e da UCPEL, bem como as UBS PAM Fragata e FRAGET foi identificado grande fluxo de gestantes e disponibilidade de sala para realização de entrevistas. Nestes locais foi definido que seria designada uma entrevistadora, denominada “fixa com sala”, para ficar em tempo integral, abordando as gestantes, convidando-as a participar do estudo e realizando a entrevista.

Em algumas clínicas de ultrassom identificou-se grande fluxo de gestantes, entretanto, em nenhuma delas havia sala disponível para entrevistas. Nestes locais estipulou-se que uma entrevistadora, denominada “fixa sem sala”, faria a abordagem das gestantes na sala de espera/recepção, a convidaria a participar do estudo e agendaria a entrevista imediatamente. Como as clínicas de ultrassom localizam-se na região central da cidade, foi definido que uma mesma entrevistadora ficaria responsável pela captação em mais de uma clínica. As clínicas sob responsabilidade de cada entrevistadora fixa foram definidas por proximidade geográfica.

Nos demais locais, os quais foram identificados com menor fluxo de gestantes a estratégia de captação adotada foi a “autorização de contato”. Esta estratégia consistia em deixar em local visível uma folha explicando o estudo e solicitando a gestante o preenchimento dos dados de contato, para posterior agendamento. Foi solicitado também que o responsável pelo atendimento direto à gestante apresentasse brevemente o estudo e entregasse a autorização de contato para que a gestante devolvesse preenchida. Periodicamente, uma entrevistadora fixa sem sala visitava esses locais para obter as autorizações de contato preenchidas e entregar mais material. No caso específico das UBS, o recolhimento/entrega de material era realizado por um motoboy, especialmente designado para a função.

2.2 Divulgação

Com o objetivo de divulgar a Coorte 2015, em todos os locais de captação de gestantes foram disponibilizados folders e cartazes sobre o estudo, destacando a sua relevância, na tentativa de estimular a gestante a entrar em contato com a equipe do estudo para agendar a sua entrevista.

Os folders também foram distribuídos em locais onde gestantes e mulheres em idade fértil costumam frequentar, como salões de beleza e lojas de produtos para bebês. Além disso, foram realizadas ações junto à mídia.

Divulgação na imprensa local e em redes sociais

Com o objetivo de divulgar o acompanhamento pré-natal foram publicadas e divulgadas matérias nas rádios e jornais locais.

Ao início do campo, duas entrevistas foram dadas, uma pelo coordenador Fernando Cesar Wehrmeister e outra pela coordenadora Prof. Mariangela Freitas da Silveira, respectivamente. Uma foi realizada na Rádio Universidade no dia 08 de agosto de 2014, enquanto a outra foi para o jornal Diário Popular no dia 19 de julho de 2014.

Também, foi criado o perfil da Coorte 2015 na rede social Facebook (<https://www.facebook.com/coorte2015?fref=ts>).

Participação em reuniões de gestantes

Outra estratégia utilizada para a divulgação foi a participação de reuniões de gestantes realizadas periodicamente pelo convênio médico UNIMED. A professora Dra. Mariangela Freitas da Silveira, assistiu a reunião do mês de agosto. Nesta ocasião, as gestantes eram convidadas a participar da coorte e eram entregues folders e termos de autorização que logo eram recolhidos por entrevistadoras da equipe.

Participação em reuniões de equipe em UBS

Nas UBS de maior fluxo de gestantes, foram realizadas visitas nas quais as supervisoras de trabalho de campo e/ou coordenadores, explicavam o estudo solicitando a colaboração da equipe de trabalho correspondente a cada unidade. Na ocasião da visita, foram entregues termos de autorização, folders e cartazes.

2.3 Desenvolvimento e testagem dos questionários

Os questionários foram elaborados pela doutoranda Marília Arndt Mesenburg com base nas discussões realizadas durante as reuniões com os coordenadores. O questionário baseou-se no questionário perinatal da Coorte de Nascimentos Pelotas 2004, no questionário do estudo Intergrowth 21st e incluiu ainda outros temas julgados relevantes.

Foram elaborados três tipos de questionários: contato inicial, janela e completo. A idade gestacional no momento da captação da gestante determinava a qual questionário a mesma responderia. As gestantes captadas com até 16 semanas de gestação respondiam primeiro ao contato inicial (aplicado até 16 semanas de gestação). Durante a entrevista do contato inicial a entrevistadora já agendava a entrevista da janela, realizada entre 17^a e 24^a semanas de gestação, preferencialmente na 20^a semana. Aquelas gestantes que eram captadas a partir da 17^a semana de gestação respondiam ao questionário completo, que consistia na junção dos questionários contato inicial e janela em um único questionário.

Os questionários foram elaborados na versão papel e, posteriormente, inseridos no formato digital para serem aplicados através do uso de tablets. A doutoranda Maria Carolina Borges, juntamente com a empresa Inove e o grupo da informática do Centro de Pesquisas Epidemiológicas (CPE), foi responsável por esta tarefa.

Em março de 2014 os questionários foram testados pelos doutorandos em gestantes não elegíveis para a Coorte 2015. O teste foi realizado com o objetivo de avaliar o tempo de aplicação, a compreensão por parte das entrevistadas e o funcionamento do tablet.

Os questionários utilizados no acompanhamento pré-natal da Coorte de Nascimentos Pelotas 2015 podem ser obtidos no endereço eletrônico: http://www.epidemioufpel.org.br/site/content/coorte_2015/questionarios.php.

No Quadro 1 são apresentados os blocos temáticos contemplados em cada questionário.

Quadro 1 – Blocos do questionário presentes em cada acompanhamento

Blocos	Questionários		
	Contato inicial	Janela	Completo
CRITERIOS DE ELEGIBILIDADE	X	X	X
IDENTIFICAÇÃO	X	X	X
CARACTERÍSTICAS DA MÃE	X		X
PRÉ NATAL	X	X	X
MORBIDADES PRÉ-GESTACIONAIS	X		X
USO DE MEDICAMENTOS	X	X	X
CARACTERÍSTICAS DO PAI	X		X
ATIVIDADE FÍSICA		X	X
FELICIDADE		X	X
USO DE ÁLCOOL		X	X
TABAGISMO	X	X	X
USO DE DROGAS		X	X
SAÚDE BUCAL		X	X
DADOS PARA CONTATO	X	X	X
QUESTIONÁRIO EDIMBURGO*		X	X
CARTEIRA GESTANTE	X	X	X

*Teste psicológico Edimburgo; **Para completar o bloco CARTEIRA DA GESTANTE, eram tiradas fotos da carteira da gestante e/ou resultados de exames e ultrassonografia, que logo eram transcritos para o questionário em papel e finalmente digitados num banco de dados específico (para mais detalhes ver seção Carteira da gestante).

2.4 Manual de instruções

O manual de instruções do estudo servia como guia e apoio para os entrevistadores e supervisores de campo. Ele era utilizado no caso de dúvidas, tanto no registro de informações no tablet, quanto para esclarecer questões relacionadas ao tipo de resposta. Um exemplar impresso fazia parte do material de cada entrevistadora.

2.5 Seleção e treinamento de entrevistadoras

Nos meses de março e abril de 2014 ocorreu a seleção e recrutamento de pessoal para trabalhar no acompanhamento. A seleção não teve divulgação, pois a secretária da coorte de 2015 contava com uma lista de pessoas que trabalharam nos acompanhamentos das outras coortes, para as quais foi enviada uma ficha de inscrição convidando-as para formar parte da equipe de entrevistadoras do acompanhamento pré-natal. Os requisitos para trabalhar no estudo eram ser de sexo feminino, maior de 18 anos de idade, possuir ensino médio completo e disponibilidade de horário para cumprimento de jornada de trabalho de 44 horas semanais. Após

análise das fichas de inscrição, foram selecionadas 30 pessoas para participaram do treinamento dos questionários.

Sob responsabilidade das doutorandas e pós-doutoranda da equipe pré- natal, foi realizado um treinamento teórico-prático entre os dias 28 e 30 de março de 2014. A secretária da coorte (Mariana Haertel) auxiliou na organização das atividades. O treinamento incluiu: (a) apresentação geral da coorte e instruções gerais a respeito do trabalho e postura adequada da entrevistadora; (b) leitura de cada bloco do questionário geral e do manual de instruções com o objetivo de fornecer as instruções específicas de cada questão; (c) aplicações simuladas entre as próprias candidatas; (d) treinamento de uso do tablet.

Ao final de cada dia, dramatizações eram realizadas com a intenção de desenvolver a capacidade de manejo do tablet das candidatas e como uma forma das doutorandas avaliarem o desempenho de cada uma. Ao final do treinamento, foi cedido um turno para as entrevistadoras estudarem o manual de instruções. Por fim, foi realizada a prova escrita.

As candidatas treinadas foram avaliadas através de uma prova teórica. A seleção levou em consideração também aspectos como pontualidade, postura e desempenho durante o treinamento, avaliado pelas doutorandas e pela secretária.

Um total de 16 candidatas foram aprovadas, sendo 15 selecionadas como entrevistadoras e uma como responsável pela Central de Agendamento (CA).

Todas as candidatas aprovadas participaram de estudo piloto, realizado nos dias 07 e 08 de maio de 2014, no ambulatório da Faculdade de Medicina e no estudo Interbio 21st, no qual as candidatas realizavam uma entrevista com gestante não elegível para a Coorte 2015, sendo assistida por uma doutoranda e pela pós-doutoranda. Cada candidata realizou pelo menos duas entrevistas, uma em papel e uma no tablet. A partir do desempenho durante o treinamento e o estudo piloto, as candidatas foram alocadas em três grupos com diferentes funções. Este ponto será detalhado no tópico trabalho de campo.

Durante o treinamento e o estudo piloto surgiram situações até então não previstas, respostas não contempladas e não presentes no manual de instruções ou ainda, problemas com o manejo do tablet. As orientações para estas situações foram

inseridas no manual de instruções, o qual era atualizado em tempo real, ainda durante o treinamento.

Antes de irem a campo, as entrevistadoras selecionadas recebiam um treinamento sobre o exame de saúde bucal. Tal treinamento era realizado pela equipe responsável pela saúde bucal, da Faculdade de Odontologia UFPEL.

Houve desistências por parte das entrevistadoras durante o trabalho de campo e, portanto, surgiu a necessidade de realização de novos processos seletivos para preenchimento das vagas. Ao todo foram realizados dois treinamentos, sempre no modelo descrito acima.

2.6 Equipe de trabalho

Após a seleção da equipe de entrevistadoras, o trabalho de campo do acompanhamento pré-natal da Coorte 2015 iniciou com a seguinte equipe:

- Dois coordenadores: Mariangela Freitas da Silveira e Fernando Cesar Wehrmeister.
- Quatro supervisoras de campo: doutorandas Marília Arndt Mesenburg, Maria Carolina Borges e Romina Buffarini e pós-doutoranda Ludmila Entiauspe.
- Um responsável pela resolução das inconsistências: Marília Arndt Mesenburg - Dois responsáveis pelo banco de dados: Marília Arndt Mesenburg e Cauane Blumberg.
- Uma secretária, a qual era responsável por auxiliar as supervisoras de campo e por questões administrativas e relativas a pagamento, distribuição de vales transporte, compra e reposição de material, contato com fornecedores, etc.
- Uma responsável pela central de agendamento: encarregada de agendar as entrevistas com as gestantes captadas e repassar a agenda para as entrevistadoras.
- Cinco entrevistadoras fixas com sala: lotadas em serviços de saúde com grande afluência de gestantes que possuíam a função de captar e realizar a entrevista imediatamente.
- Cinco entrevistadoras fixas sem sala: lotadas em clínicas de ultrassom com grande afluência de gestantes, tinham como função realizar a captação da gestante e entrar em contato com a central de agendamento para marcar a entrevista.
- Cinco entrevistadoras itinerantes: tinham a função de realizar as entrevistas agendadas pelas fixas sem sala, via central de agendamento.

- Bolsistas de iniciação científica: realizavam atividades diversas, tais como digitação do controle de qualidade, transcrição das imagens das carteiras da gestante e exames, ligações para controle de qualidade e para confirmação de entrevistas.

- Em março de 2015 foi designada uma entrevistadora exclusivamente para a função de resolução de pendências, as quais eram aquelas entrevistas que não eram realizadas por motivo de ausência da gestante no dia e horário combinado.

No decorrer do trabalho de campo, a equipe sofreu modificações. As doutorandas Maria Carolina e Romina Buffarini fizeram parte da equipe até o mês de setembro de 2014, quando se ausentaram por ocasião do doutorado sanduíche no exterior. A partir de março de 2015 foram incorporadas a equipe as doutorandas do PPGE Keila Mascarello e Gloria Isabel Niño Cruz, e a doutoranda da ESEF Maria Laura Resem Brizio. Por ocasião do afastamento por licença maternidade da doutoranda Marília Arndt Mesenburg, em julho de 2015, a doutoranda Maria Laura Resem Brizio assumiu o download de entrevistas, a resolução de inconsistências e pendências com entrevistadoras e a doutoranda Gloria Isabel Niño Cruz assumiu a responsabilidade sobre o banco de dados, juntamente com o doutorando Cauane Blumberg. A doutoranda Keila Mascarello assumiu a responsabilidade sobre a transcrição das imagens da carteira da gestante.

3 Logística relacionada à coleta dos dados

O trabalho de campo teve início em 13 de maio de 2014.

Como mencionado no item “preparação para o trabalho de campo”, a captação das gestantes se deu, principalmente via entrevistadoras fixas com sala e fixas sem sala, nos estabelecimentos de saúde com grande fluxo de gestantes. Com o decorrer do campo surgiram outras formas de captação: contato espontâneo via telefone ou pelo Facebook e indicação.

A captação de gestantes em clínicas de ultrassom com grande fluxo de gestantes era realizada por um grupo de cinco entrevistadoras denominadas “fixas sem sala”, uma vez que ficavam locais fixos, mas não realizavam entrevistas por não haver sala ou local adequado disponível. Cada entrevistadora fixa sem sala era responsável por um grupo de estabelecimentos, definido segundo organização espacial e horários de maior fluxo de gestantes. O número de locais sob responsabilidade de cada entrevistadora variava de acordo com a demanda de gestantes do local. A

entrevistadora ficava na sala de espera de cada local e abordava cada gestante que chegava ao estabelecimento, convidando-a para participar do estudo e fornecendo os esclarecimentos necessários. Diante de uma resposta positiva, a entrevistadora entrava em contato com a central de agendamento e, levando em conta a disponibilidade da gestante, agendava dia, horário e local para realização da entrevista. Caso a gestante negasse a participação no estudo, a entrevistadora fixa sem sala tentava obter o máximo de informações possíveis, para que a central de agendamento tentasse novamente convencer a gestante a participar do estudo. Uma vez por semana a equipe de entrevistadoras fixas sem sala comparecia ao CPE para relatar o andamento das atividades, possíveis problemas nos locais e buscar material.

Captação e realização de entrevistas nos serviços de saúde de grande afluência de gestantes

Alguns serviços de saúde foram identificados como sendo de grande fluxo de gestantes. São eles: ambulatório do Hospital Escola da UFPEL, ambulatório da UCPEL, ambulatório da Faculdade de Medicina da UFPEL, PAM Fragata, FRAGET e UBS Dunas. Para cada um destes locais, os quais havia sala disponível para realização de entrevistas, foi designada uma entrevistadora, denominada “fixa com sala”. Nestes locais o trabalho da entrevistadora fixa com sala consistia em abordar a gestante, convidando-a a participar do estudo e realizar a entrevista imediatamente. Caso a gestante não pudesse naquele momento, mas se dispusesse a fazer a entrevista outro dia, a entrevistadora fixa com sala entrava em contato com a central de agendamento, que imediatamente agendava dia, horário e local, de acordo com a disponibilidade da gestante. Caso a gestante recusasse participar do estudo, a entrevistadora fixa com sala tentava obter o máximo de informações possíveis (no mínimo nome e telefone) para que a central de agendamento tentasse novamente convencer a gestante a participar do estudo. A equipe de entrevistadoras fixas com sala comparecia ao QG da Coorte 2015 uma vez por semana para descarregar as entrevistas realizadas, relatar o andamento no trabalho e possíveis problemas e buscar material.

Entrevistas domiciliares ou no local de preferência da gestante

As entrevistas agendadas pelas fixas sem sala, pelas fixas com sala e por aquelas gestantes que entravam em contato espontaneamente com a Coorte 2015, eram

distribuídas pela responsável pela central de agendamento para a equipe de “entrevistadoras itinerantes”, assim denominadas por não ficarem em um local fixo, se deslocando aos locais determinados pelas gestantes para realização das entrevistas. A grande maioria das entrevistas era feita no domicílio da gestante, entretanto algumas preferiam fazer a entrevista em outros locais como o local de trabalho ou o CPE.

A responsável pela central de agendamento (CA) Caroline Barragan constituiu peça fundamental durante todo o trabalho de campo. Era de sua responsabilidade o repasse das entrevistas agendadas para as entrevistadoras itinerantes. Cada entrevistadora itinerante recebia no dia anterior a agenda de trabalho do dia seguinte, onde constava o nome da gestante, informações de endereço e telefone para contato e, sempre que possível, outras informações relevantes para o direcionamento do questionário como idade gestacional, data da última menstruação e data provável do parto. De posse dessas informações a entrevistadora itinerante se deslocava até a casa da gestante. Chegando à casa da gestante, a entrevistadora se apresentava e se certificava que a gestante havia compreendido sua participação no estudo e que não tinha mais dúvidas sobre o mesmo. Ao final de cada dia, cada entrevistadora enviava, por email, para a central de agendamento um relatório sobre as entrevistas realizadas.

Locais de baixo fluxo de gestantes e unidades básicas de saúde

Em locais com volume pequeno de atendimentos como laboratórios de análises clínicas e consultórios médicos, e nas unidades básicas de saúde, os funcionários responsáveis pelo contato com as gestantes eram solicitados a convidar a gestante a participar do estudo e entregar uma autorização de contato, a qual a gestante preenchia com informações de identificação e contato. Essa autorização era recolhida semanalmente e encaminhada para a central de agendamento, que contatava a gestante e procedia ao agendamento da entrevista. O recolhimento das autorizações nos laboratórios e consultórios médicos era realizado pelas entrevistadoras fixas sem sala e o recolhimento nas UBS era realizado por um motoboy, especialmente designado para a função.

Demanda espontânea

Algumas gestantes entravam em contato espontaneamente com a central de agendamento para obter informações sobre como participar do estudo. A maioria relatava ter visto alguma reportagem sobre o estudo ou ter pego o folder de divulgação distribuído em um dos locais citados anteriormente. Ainda, algumas gestantes referiam ter visitado a página da Coorte 2015 no Facebook ou ter recebido indicação de algum conhecido para participar. Sempre que alguma gestante entrava em contato espontaneamente com a equipe, a responsável pela central de agendamento explicava todos os aspectos da participação no estudo e agendava a entrevista, que era repassada às entrevistadoras itinerantes.

3.1 Central de agendamento

A central de agendamento (CA), sob responsabilidade da auxiliar de pesquisa Caroline Barragan, consistiu em um ponto chave para a realização de todo o trabalho de campo do acompanhamento pré-natal. Era de responsabilidade da CA a marcação de todas as entrevistas com gestantes captadas pelas entrevistadoras fixas e pela demanda espontânea. Além disso, a CA entrava em contato com a gestante um dia antes da entrevista com o objetivo de confirmá-la. Inicialmente, uma única pessoa realizava este trabalho. Com o decorrer do trabalho de campo e o aumento do número de entrevistas, uma entrevistadora utilizava o turno da manhã para auxiliar o trabalho.

3.2 Uniforme

Todas as entrevistadoras receberam um kit de trabalho que incluía duas camisetas e dois moletons identificados com o logotipo das coortes de nascimentos de Pelotas. As entrevistadoras foram orientadas a se deslocar para o trabalho e realizar entrevistas somente vestindo o uniforme.

3.3 Plantões

Inicialmente, nos dias úteis, plantões diários eram realizados pelas supervisoras de campo. Durante todo o dia estava presente no QG da Coorte 2015 pelo menos uma supervisora. Com o afastamento de duas doutorandas em setembro de 2014, os plantões passaram a ser realizados por telefone quando alguma outra atividade impedia o comparecimento das supervisoras ao QG. Durante os fins de semana, as entrevistadoras eram orientadas a, diante de qualquer problema sério, entrar em contato com as supervisoras por telefone, via Facebook (grupo fechado do acompanhamento pré-natal Coorte 2015) ou por whatsapp.

3.4 Brinde

Como forma de agradecimento pela participação no estudo, a cada entrevista era entregue para a gestante um creme hidratante personalizado com o logotipo da coorte 2015.

3.5 Controle de qualidade

O controle de qualidade era de responsabilidade da pós-doutoranda Ludmila Entiauspe e funcionava da seguinte maneira: semanalmente, 10% das gestantes entrevistadas eram sorteadas aleatoriamente. Estas recebiam uma ligação telefônica, realizada por um bolsista de iniciação científica, na qual respondiam a uma versão reduzida do questionário e também a questões sobre a percepção e satisfação relativa ao trabalho da entrevistadora. Essa versão reduzida do questionário era então duplamente digitada no programa Epidata para posterior checagem das inconsistências.

Outra forma de controle de qualidade era a percepção de gestantes conhecidas de algum dos membros da equipe da Coorte 2015. Essa comunicação podia ser espontânea, quando a gestante ficava insatisfeita com algum aspecto da entrevista e entrava em contato, ou ainda o membro da equipe, sabendo a ocorrência da entrevista, entrava em contato com a gestante para perguntar sobre a sua percepção a respeito da entrevista e do trabalho da entrevistadora.

O controle de qualidade era realizado ainda através da percepção dos dentistas, os quais realizavam o exame de saúde bucal ao final da entrevista, sobre o trabalho das entrevistadoras. Sempre que percebiam algum problema ou atitude que prejudicasse a coleta de dados e o andamento da entrevista, as supervisoras e coordenação era comunicada, sempre no sentido de crítica construtiva, visando manter a qualidade do trabalho.

3.6 Reversão de recusas

Todas as recusas identificadas durante o trabalho de campo eram encaminhadas para a central de agendamento que, imediatamente, repassava a informação para os coordenadores e para a pós-doutoranda Ludmila Entiauspe, responsáveis pela reversão das mesmas. Eram realizadas cinco tentativas de contato. Era considerada recusa quando a gestante declarava claramente não querer participar do estudo ou quando não era obtido contato após cinco tentativas.

É importante ressaltar que muitas das recusas não eram passíveis de tentativa de contato para reversão, pois ocorriam no momento da captação das gestantes, que muitas vezes recusavam até mesmo fornecer dados de identificação e contato.

3.7 Reuniões

Semanalmente eram realizadas reuniões de equipe para discussão de eventuais problemas no trabalho de campo e definição das medidas a serem tomadas para solucioná-los. Destas reuniões participavam coordenadores, supervisoras de campo, secretária, responsável pela central de agendamento, responsável pela acelerometria e responsável pela parte de saúde bucal.

Reuniões com as entrevistadoras eram realizadas semanalmente, mas separadamente do restante da equipe. As entrevistadoras fixas sem sala reuniam-se com a pós doutoranda Ludmila Entiauspe uma vez por semana, todas no mesmo horário.

Já as entrevistadoras fixas com sala e itinerantes reuniam-se com a supervisora Marília Arndt Mesenburg e, logo após seu afastamento por licença maternidade com a supervisora Maria Laura Resem Brizio, às quintas-feiras, por ocasião da sincronização dos tablets para download das entrevistas realizadas. Por haver uma grande demanda de entrevistas, cada entrevistadora tinha seu horário de reunião. A sincronização era feita as quintas-feiras pela manhã, turno no qual era marcada apenas uma entrevista para cada entrevistadora, permitindo assim seu comparecimento ao QG da coorte. Nessa ocasião eram discutidos problemas no campo e eventuais solicitações das entrevistadoras.

Reuniões gerais com a equipe completa de entrevistadoras eram realizadas mediante necessidade.

4 Banco de dados (descarrego e inconsistências)

Como mencionado no tópico acima, a sincronização dos tablets para download das entrevistas era realizada semanalmente, as quintas feiras. Na ocasião também era realizado o download das fotos da carteira da gestante ou exames, obtidas durante a entrevista.

Neste dia, cada entrevistadora que tinha realizado entrevista desde a quinta-feira da semana anterior comparecia ao QG da coorte. A doutoranda responsável pelo banco

de dados e resolução de inconsistências Marília Arndt Mesenburg realizava a sincronização dos tablets, download das fotos, ouvia as dúvidas e pendências sobre o trabalho de campo e orientava as entrevistadoras sobre a conduta correta em cada caso.

Após a sincronização de todos os tablets, o responsável pela extração dos bancos, doutorando Cauane Blumberg era avisado sobre o término e procedia então a extração dos dados para um banco em formato “.dta”. Neste banco era rodado o script para detecção de inconsistências, previamente elaborado pela doutoranda Marília Arndt Mesenburg. Um relatório de inconsistências era disponibilizado para a doutoranda responsável, via drop box. As inconsistências apontadas no relatório eram transferidas para uma planilha de Excel e então solucionadas. O prazo para resolução das inconsistências era de uma semana após o download da entrevista. Logo, uma entrevista realizada em um domingo e sincronizada na quinta-feira, deveria ser “limpa” até a quinta-feira da semana seguinte. As alterações necessárias no banco eram feitas pelo doutorando Cauane Blumberg, após o recebimento da planilha com as inconsistências resolvidas. A planilha com a resolução era enviada, geralmente, as sextas-feiras e no mesmo dia o banco de dados final, já com as alterações, era disponibilizado.

As fotos das carteiras ou exames eram salvas no computador pessoal da doutoranda e, posteriormente em um pen drive, que era por sua vez entregue ao doutorando Cauane Blumberg, que salvava as imagens em um Dropbox específico para armazenamento das imagens.

A partir de junho de 2015, a sincronização para download de entrevistas, download de fotos e resolução de inconsistências ficou sob responsabilidade da doutoranda Maria Laura Resem Brizio.

5 Transcrição das imagens da carteira da gestante e exames

As imagens oriundas das fotografias realizadas durante as entrevistas e descarregadas semanalmente eram disponibilizadas através do servidor do centro de pesquisas para a doutoranda Keila Mascarello que distribuía as imagens aos cinco transcritores semanalmente, as sextas-feiras, sendo aproximadamente 200 imagens para cada um.

Os transcritores transcreviam as imagens em formulário específico e entregavam semanalmente, as terças-feiras, para digitação. Além de contato direto com a doutoranda responsável pela transcrição, os transcritores tinham disponível um manual de orientações para caso de dúvidas.

Durante a transcrição as imagens eram renomeadas com o ID de identificação de cada gestante, mantendo-se ainda cópias das imagens com a identificação original.

6 Número de entrevistas

Como citado anteriormente, foram elaborados três tipos de questionários: contato inicial, janela e completo. A idade gestacional no momento da captação da gestante determinava a qual questionário a mesma responderia. As gestantes captadas com até 16 semanas de gestação respondiam primeiro ao contato inicial (aplicado até 16 semanas de gestação). Durante a entrevista do contato inicial a entrevistadora já agendava a entrevista da janela, realizada entre 17ª e 24ª semanas de gestação, preferencialmente na 20ª semana. Aquelas gestantes que eram captadas a partir da 17ª semana de gestação respondiam ao questionário completo, que consistia na junção dos questionários contato inicial e janela em um único questionário.

Durante o período de 13 de maio de 2014 a 31 de dezembro de 2015, período do trabalho de campo, foram realizadas 2414 entrevistas no questionário contato inicial, 2123 entrevistas no questionário janela e 2014 entrevistas no questionário completo.

7 Principais resultados

Ao todo participaram do acompanhamento pré-natal 4426 gestantes. O principal local de captação das gestantes para a participação do acompanhamento foram as clínicas de ultrassom (47,4%).

Sobre as características das gestantes, a média de idade foi de 27 anos, 83,4% moravam com o companheiro e 70,4% eram brancas. A respeito da escolaridade das mesmas, 53% completaram o ensino médio, destas 65% completaram a faculdade e 53,7% fizeram pós-graduação. A maior parte da amostra apresentou comportamento sedentário, ou seja, não realizavam exercícios físicos regularmente (91,1%).

No bloco pré-natal pode-se observar que 97,5% das mulheres no momento da realização da entrevista estavam fazendo o pré-natal, sendo o principal lugar o consultório médico (36,7%), 46,3% planejaram a gravidez, 1,7% engravidaram

através de fertilização artificial, 1,6% estavam grávidas de gêmeos, 54,6% já tinham engravidado anteriormente, 16,7% relataram algum parto prematuro e 32,2% algum aborto. A média de peso pré-gestacional e atual foi de 67,4 e 72 kg, respectivamente. A média de altura da amostra foi de 161,8 cm. Em relação às vacinas durante o pré-natal, 81,7% das gestantes não se vacinaram contra o tétano, 76,3% não se vacinaram contra a hepatite-B, 63,4% não se vacinaram contra a gripe e 94% não se vacinaram contra a coqueluche, sendo que destas, 43,6%, 47,7%, 64,1% e 76,8%, respectivamente, não se vacinaram por falta de indicação médica. A respeito da amamentação, 98,6% das gestantes pretendiam amamentar, sendo que 26,5% gostariam de amamentar até quando o bebê quisesse. O tipo de parto de preferência das gestantes foi o parto normal (65,8%).

As morbidades pré-gestacionais mais prevalentes na amostra foram anemia (32,8%), depressão (18%), asma ou bronquite (16%) e hipertensão (12,6%). Em relação às morbidades gestacionais, 11,6% das gestantes apresentavam hipertensão, 6,3% alguma incapacidade física, 5,7% sangramento, 4,3% diabetes e 1,1% doença cardíaca.

No bloco características do pai, observou-se que a média de idade foi de 30 anos, 70,1% dos pais eram brancos, 46,9% completaram o ensino médio, destes 60,2% completaram a faculdade e 46,1% fizeram pós-graduação. Sobre a prevalência de morbidades, 16,2% tinham asma ou bronquite.

Sobre o comportamento sedentário, 89,6% das gestantes assistiam televisão todos os dias, sendo a média/dia de aproximadamente 4 horas. 47,2% usavam computador na sua casa, sendo a média/dia de aproximadamente 2 horas. 52,7% das mulheres não trabalhavam fora de casa, sendo a média/dia que a mesma permanecia sentada no trabalho era de aproximadamente 4 horas. A respeito do deslocamento, 63,5% se deslocavam utilizando carro, moto ou ônibus.

As atividades físicas preferidas pelas gestantes foram a caminhada (55,7%), alongamento (27,6%), musculação (15,7%), ginástica (11,3%) e yoga/pilates (5,5%). 59,7% não praticavam atividades físicas antes da gestação, 38% mudaram seus hábitos após a gestação, sendo que 83,9% mudaram seus hábitos para menos. As principais razões das gestantes não realizarem atividades físicas foram por ter medo

ou achar perigoso para o bebê (66%), sentir-se cansada (57,2%) e sentir desconforto (57,2%).

No bloco álcool, 55,4% relataram não ter tomado álcool desde que engravidaram. Das 28,5% que tomaram alguma bebida alcoólica nos últimos trinta dias, a bebida mais citada foi cerveja (79%).

Em relação ao fumo, apenas 17,9% das gestantes tinham fumado nos últimos três meses, 11,3% fumavam atualmente e 21,5% dos seus companheiros fumavam. No bloco uso de drogas, pode-se observar que 98,9% das gestantes não usaram drogas durante a gestação.

No bloco saúde bucal 43% das gestantes relataram considerar a saúde dos seus dentes boa, 78,1% escovavam os dentes três vezes por dia, 40% usavam fio dental às vezes, 56,8% não tinham sangramento durante a escovação, no último ano 60,8% das gestantes tinham consultado um dentista, sendo que destes 61,3% foram em um consultório particular e a principal razão foi consulta de rotina (52,2%). Apenas 13,3% das gestantes tinham recebido orientação sobre como cuidar de seus dentes e dos dentes do seu filho, sendo esta orientação dada na maioria dos casos por um dentista (76,6%).

8 Descrição dos resultados do controle de qualidade pré-natal Coorte 2015

O controle de qualidade (CQ) era realizado a cada 15 dias com os bancos completos e parciais de cada questionário (contato inicial, janela e completo).

Cada um dos bancos contém variáveis de identificação da gestante como o nome completo, o código de identificação da gestante e da entrevistadora. Além disso, foram incluídas outras variáveis com opção de resposta sim ou não como: morar com um companheiro, gravidez prévia, assistir televisão quase ou todos os dias, hipertensão antes da gravidez, uso de computador em casa, mudança de hábitos de atividade física após saber que estava grávida e se o acelerômetro foi colocado no pulso.