



Instituto de Nutrição Josué de Castro
Programa de Pós-Graduação em Nutrição

**PROTEÍNA C-REATIVA (PCR) COMO MARCADOR DE RISCO PARA
O NASCIMENTO PRÉ-TERMO: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA
E METANÁLISE**

Mestranda: Raquel França Claro
Orientador: Professor Dr. Gilberto Kac

Rio de Janeiro
Dezembro | 2013



**PROTEÍNA C-REATIVA (PCR) COMO MARCADOR DE RISCO PARA
O NASCIMENTO PRÉ-TERMO: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA
E METANÁLISE**

Raquel França Claro

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição (PPGN), do Instituto de Nutrição Josué de Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de **mestre em Nutrição Humana**.

Orientador: Professor Dr. Gilberto Kac

Rio de Janeiro
Dezembro | 2013

**PROTEÍNA C-REATIVA (PCR) COMO MARCADOR DE RISCO PARA
O NASCIMENTO PRÉ-TERMO: REVISÃO SISTEMÁTICA DA LITERATURA
E METANÁLISE**

Raquel França Claro

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO DO INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO **GRAU DE MESTRE EM NUTRIÇÃO HUMANA**.

Examinada por:

Prof^ª. Dra. Cintia Chaves Curioni, D.Sc.

Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Instituto de Nutrição
Examinador titular

Prof^ª. Dra. Mônica Maria Ferreira Magnanini, D.Sc.

Universidade Federal do Rio de Janeiro
Instituto de Estudos em Saúde Coletiva
Examinadora titular

Prof^ª. Dra. Elisa Maria de Aquino Lacerda, D.Sc.

Universidade Federal do Rio de Janeiro
Instituto de Nutrição Josué de Castro
Examinadora titular

Prof. Dr. Gilberto Kac, Ph.D.

Universidade Federal do Rio de Janeiro
Instituto de Nutrição Josué de Castro
Orientador

RIO DE JANEIRO, RJ – BRASIL.
DEZEMBRO | 2013

FICHA CATALOGRÁFICA

Claro, Raquel França.

Proteína C-reativa (PCR) como marcador de risco para o nascimento pré-termo: revisão sistemática da literatura e metanálise / Raquel França Claro – Rio de Janeiro: INJC, 2013.

xv, 100 f.99: il.; 31 cm.

Orientador: Gilberto Kac.

Dissertação (mestrado) -- UFRJ, INJC, Programa de Pós-graduação em Nutrição, 2013.

Referências bibliográficas: f. 54-60.

1. Proteína C-Reativa - análise. 2. Nascimento Prematuro. 3. Gestantes. 4. Metanálise como Assunto. 5. Nutrição - Tese. I. Kac, Gilberto. II. Universidade Federal do Rio de Janeiro INJC, Programa de Pós-graduação em Nutrição III. Título.

DEDICATÓRIA

Dedico essa dissertação à minha mãe, Elaine França. Seu exemplo, cuidado e amor foram fundamentais em todas as etapas da minha vida.

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar a Deus, por ter guiado minha vida e por ter me oferecido tantas oportunidades no campo profissional.

À minha mãe, que sempre foi meu maior exemplo de determinação, força de vontade e esperança.

À minha irmã, como exemplo maior de superação.

Aos amigos Pablo Perroud, Kamila Pereira, família e amigos por todo carinho, apoio e por proporcionar tantos momentos de alegria em nossas viagens sem fim!

À amiga Aline Carnevale, pelo carinho eterno e por ser minha maior confidente e ouvinte. E a seu marido, Leonardo Korten, pelas risadas constantes!

À amiga Roberta Niquini, maior incentivadora a minha entrada no meio acadêmico, estando presente mesmo à distância, trazendo palavras de conforto, incentivo e “soluções estatísticas e não estatísticas” nas situações mais diversas. Seu apoio foi essencial nesse período.

Ao amigo Michel Velozo, exemplo de que tudo é possível quando não se tem medo de errar ou falhar.

À amiga Livia Oliveira, por ser um exemplo de profissional, amiga, “mãe” e pelo ser lindo que és, sempre disposta a ajudar e por não me deixar desistir dos meus sonhos e objetivos.

À amiga Ana Beatriz Franco-Sena, por ter me inserido no grupo de pesquisa e, também, pelo incentivo, força e ajuda mesmo com suas inúmeras atividades cotidianas e acadêmicas.

À Juliana Vaz, pela troca de conhecimentos, pela paciência e ajuda nos momentos difíceis.

À Anderson Henrique Chaves, por proporcionar momentos maravilhosos e no momento certo. Por sua preocupação, seu exemplo de determinação incontrolável e por seu otimismo contagiante.

À Jaqueline Lepsch, Marcella Teófilo e Ana Luiza Telles pela parceria, amizade e dedicação a este trabalho.

Aos amigos que fiz no grupo de pesquisa, por toda a força, apoio, ajuda, colo, risos e abraços que foram fundamentais para a conclusão de mais essa etapa da minha vida profissional.

Às amigas da turma de mestrado, Tatiana Magri e Helaine Thomaz pela troca de experiências e incentivo mútuo.

Ao meu orientador, Gilberto Kac, pela oportunidade de retorno ao meio científico.

A Amanda Adegboye pela atenção e carinho despendidos no desenvolvimento do artigo.

Aos membros da banca, Elisa Lacerda, Mônica Magnanini e Cintia Curioni, pelo tempo dedicado ao meu trabalho e pelas críticas construtivas.

A todos os Professores do Instituto de Nutrição, pelos exemplos e pela minha formação acadêmica, essenciais para as minhas escolhas profissionais.

Aos funcionários do Programa de Pós-Graduação pela parceria nesse momento importante.

E aos pesquisadores, seres que buscam incansavelmente o conhecimento, por terem proporcionado os meios para elaboração e conclusão desse trabalho.

EPIGRAFE

*“A persistência é o menor caminho
para o êxito.”*

- Charles Chaplin-

SUMÁRIO

LISTA DE QUADROS.....	X
LISTA DE FIGURAS.....	XI
LISTA DE TABELAS.....	XII
LISTA DE ANEXOS.....	XIII
LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS.....	XIV
APRESENTAÇÃO.....	15
RESUMO.....	16
ABSTRACT.....	17
1. INTRODUÇÃO.....	18
1.1 NASCIMENTO PRÉ-TERMO.....	19
1.2 FATORES DE RISCO PARA O NASCIMENTO PRÉ-TERMO.....	20
1.3 PROTEÍNA C-REATIVA (PCR) COMO MARCADOR DE RISCO PARA O NASCIMENTO PRÉ-TERMO.....	22
1.4 CONTROVÉRSIAS NA TEMÁTICA DE ESTUDO.....	23
2. JUSTIFICATIVA.....	25
3. OBJETIVOS.....	27
3.1 OBJETIVO GERAL.....	28
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	28
4. QUESTÃO CLÍNICA.....	30
5. MÉTODOS	31
5.1. ESTRATÉGIA DE BUSCA E SELEÇÃO DOS ESTUDOS.....	32
5.2. EXTRAÇÃO DOS DADOS	33
5.3. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS.....	36
5.4. METANÁLISE.....	36
6. RESULTADOS.....	38
6.1. CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA.....	39
6.2. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA.....	40
6.3. ANÁLISE GERAL.....	41
6.4. ANÁLISES POR SUBGRUPOS.....	44
6.5. ANÁLISE DE VIÉS DE PUBLICAÇÃO.....	46
7. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	51
8. REFERÊNCIAS.....	53
APÊNDICE.....	61
Artigo.....	62
ANEXOS.....	89

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Fórmulas para estimar média e desvio padrão, de acordo com Hozo et al., 2005

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma ilustrando o processo de busca e seleção de acordo com a proposta do “Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses Group Guidelines”	41
Figura 2. Pontuação de acordo com cada item na avaliação da qualidade metodológica, pontuação total e classificação da qualidade metodológica.....	42
Figura 3. <i>Forest plot</i> das razões de chance da PCR avaliada no sangue e no líquido amniótico entre mulheres que apresentaram NPT e mulheres com partos a termos para os 16 estudos incluídos na metanálise.....	43
Figura 4. “Forest plot” da razão de chances da proteína C-reativa (PCR) avaliada no sangue e no líquido amniótico entre mulheres que apresentaram nascimento pré-termo e mulheres com partos a termos após a exclusão dos estudos de Banaem et al. (2012) e Ozer et al. (2005).....	44
Figura 5. Gráfico de funil para os dez estudos que avaliaram a PCR no sangue materno e que foram incluídos na MA, após a exclusão do estudo de Banaem et al. (2012).....	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características gerais dos estudos revisados.....	46
Tabela 2. Resultados da meta-regressão univariada para amostras da PCR no sangue materno.....	48
Tabela 3. Estimativa do efeito nas análises de subgrupos para amostras de PCR no sangue materno após exclusão do estudo de Banaem et al. (2012).....	47

LISTA DE ANEXOS

ANEXO A - Formulário de extração dos dados.....	65
ANEXO B - Modelo de carta enviada aos autores.....	72
ANEXO C - Formulário de resposta enviado aos autores.....	73
ANEXO D - Instrumento de avaliação da qualidade metodológica dos estudos primários.....	74

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS (BILINGUE)

ABNT – Associação Brasileira de Normas Técnicas

CAPES - Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

COX 2 – Ciclo-oxigenase 2

DP – Desvio padrão

I² - Estatística I²

IC – Intervalo de confiança

IG – Idade gestacional

IL-6 – Interleucina - 6

IMC – Índice de massa corporal

MA – Metanálise

MESH – Medical subject headings

MOOSE – *Meta-Analyses of Observational Studies in Epidemiology: A Proposal for Reporting*

NF-KB – Fator nuclear KB

NT – Nascimento a termo

NPT – Nascimento pré-termo

OR – *Odds ratio*

PCR – Proteína C-reativa

PICO – Acrônimo para Paciente, Intervenção, Comparação e *Outcomes* (desfecho)

PRISMA - *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses Group Guidelines*

Q – Teste Q de Cochran

REBRATS - Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias de Saúde

RSL – Revisão sistemática da literatura

SG – Semana gestacional

TNF- α – Fator de necrose tumoral alfa

USG - Ultrassonografia

APRESENTAÇÃO

A presente dissertação, intitulada “Proteína C-reativa (PCR) como marcador de risco para o nascimento pré-termo: revisão sistemática da literatura e metanálise” refere-se a uma revisão sistemática, seguida de metanálise, que tem como objetivo estudar a associação entre as concentrações da proteína c-reativa na gestação e o nascimento pré-termo e foi desenvolvida pela necessidade de se avaliar e discutir o efeito da PCR na ocorrência deste desfecho.

Este documento está estruturado nas seguintes seções: introdução, objetivos, questão clínica (desenvolvida no formato PICO), justificativa, resultados e considerações finais. O resultado será apresentado na forma de artigo científico e o mesmo foi incluído neste documento no formato para publicação. Dados adicionais constam como anexos. As referências da dissertação estão listadas no formato proposto pela Associação Brasileira de Normas técnicas (ABNT) e as referências do artigo são apresentadas no formato *Vancouver*.

O projeto no qual a presente dissertação está baseada foi financiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), por meio do edital MCT/CNPq/CT-Saúde/MS/SCTIE/DECIT nº 067/2009 “Apoio a projetos de pesquisa científica e tecnológica para fortalecimento da Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias de Saúde – REBRATS”. A aluna de mestrado foi apoiada por meio de bolsa da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Resumo da dissertação apresentada ao PPGN/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de **mestre em Nutrição Humana**.

**Proteína C-Reativa (PCR) como Marcador de Risco para o Nascimento
Pré-termo: revisão sistemática da literatura e metanálise**

Raquel França Claro

Dezembro – 2013

Orientador: Gilberto Kac

RESUMO

Objetivos: Avaliar a associação entre as concentrações da proteína C-reativa (PCR) na gestação e a ocorrência do nascimento pré-termo (NPT). **Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática da literatura (RSL), seguida de metanálise, cujos artigos foram identificados por meio das bases de dados eletrônicas Medline, Scopus, Web of Science e Embase. A *odds ratio* (OR) [com intervalo de confiança (IC) de 95%] foi a medida sumária utilizada. As análises foram realizadas distinguindo-se as amostras da PCR avaliadas no sangue materno e no líquido amniótico. A avaliação da qualidade foi realizada utilizando-se um instrumento especificamente desenvolvido para o estudo e adaptado com base nas recomendações da Cochrane. A heterogeneidade foi investigada por meio das estatísticas I^2 e Q . **Resultados:** Dezoito estudos foram incluídos na RSL e dezesseis na metanálise. A razão de chances entre a PCR nos 4,886 controles e nas 780 mulheres que apresentaram NPT foi de 1,88 (IC 95%: 1,28-2,76; Q : 40,46; I^2 :75,3%) para a PCR avaliada no sangue materno (soro/plasma). Para as amostras do líquido amniótico, a OR observada foi de 4,91 (IC 95%: 1,87-12,85; Q : 9,27; I^2 : 56,9%) para uma amostra de 697 controles e 74 casos de NPT. A heterogeneidade entre os estudos foi elevada ($Q=55,76$; $I^2 = 73,1\%$), porém foi minimizada quando os artigos de influência foram excluídos das análises. **Conclusão:** O presente estudo sugere que mulheres com níveis elevados de PCR na gestação, apresentam risco aumentando para o NPT. Estudos que considerem a avaliação longitudinal da PCR na gestação e de alta qualidade são necessários para tentar corroborar a associação entre PCR e NPT.

Palavras-chave: Proteína C-Reativa – análise, nascimento pré-termo, gestantes, Metanálise como Assunto.

C-reactive protein (CRP) as a marker for risk preterm birth: a systematic literature review and meta-analysis

Raquel França Claro

December – 2013

Advisor: Gilberto Kac

ABSTRACT

Objectives: To evaluate the association between concentrations of C-reactive protein (CRP) in pregnancy and the occurrence of preterm birth (PTB). **Methods:** This is a systematic literature review (SLR), followed by meta-analysis, whose articles were identified through electronic databases Medline, Scopus, Web of Science and Embase. The odds ratio (OR) [confidence interval (CI) of 95 %] was the summary measure used. The analyzes were performed as distinguished from CRP samples evaluated in maternal serum and amniotic fluid. The quality assessment was performed using an instrument specifically developed for the study and adapted based on the recommendations of Cochrane. Heterogeneity was investigated by means of statistics and I^2 and Q. **Results:** Eighteen studies were included in the meta-analysis and sixteen in the SLR. The OR between CRP in 4.886 controls and in 780 women who had PTB was 1.88 (95% CI: 1.28-2.76; Q: 40.46; I^2 :75.3%) for PCR evaluated in maternal blood (serum / plasma). For samples of amniotic fluid, the observed OR was 4.91 (95% CI: 1.87 to 12.85, Q: 9.27, I^2 : 56.9%) for a sample of 697 controls and 74 cases PTB. Heterogeneity between studies was high (Q= 55.76, I^2 =73.1%), but was minimized when the articles of influence were excluded from the analyzes. **Conclusion:** This study suggests that women with elevated CRP levels in pregnancy are at risk for increasing the PTB. Studies that consider the longitudinal assessment of CRP in pregnancy and high quality are required to try to corroborate the association between CRP and PTB.

Keywords: C-reactive protein - analysis, preterm birth, pregnant, meta-analysis.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

1.1 NASCIMENTO PRÉ-TERMO

O nascimento pré-termo (NPT) é aquele que ocorre antes de 37 semanas gestacionais completas (WHO, 1992) e é considerado uma das principais causas de mortalidade e morbidade perinatal (VOGEL et al., 2005; GOLDENBERG et al., 2008). Nos Estados Unidos, este desfecho corresponde a 12 a 13% da mortalidade infantil. Na Europa e outros países desenvolvidos, a proporção observada é de 5-9% (SLATTERY e MORISON, 2002; HAMILTON et al., 2006). No Brasil, nos últimos anos, houve aumento na taxa de NPT (SANTOS et al., 2008). Barros et al., (2008) observaram a partir de dados de três coortes realizadas na região Sul do país, que os nascimentos pré-termo representaram 6,3% de todos os nascimentos em 1982, 11,4% em 1993 e 14,7% em 2004. Segundo dados do Ministério da Saúde a proporção de nascimentos pré-termo variou de 6,8% a 9,8% entre os anos de 2008 e 2011 (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

Esse aumento nas taxas de NPT, em anos recentes, apresenta relação com gestações múltiplas, a partir da tecnologia reprodutiva assistida (JACKSON et al., 2004), e com o aumento do número de partos cesáreos. O Brasil apresenta as maiores taxas de parto cesáreo no mundo entre os países de renda média, revelando taxas substancialmente maiores que os 15% recomendados pela WHO (WYLIE e MIRZA, 2008; BRASIL, 2004; VICTORA ET AL., 2011). Em 2001 a taxa de partos cesáreos foi de cerca de 38% subindo para 48,8% em 2008. Em 2008, 35% dos nascimentos registrados pelo Sistema Único de Saúde e 80% dos partos no setor privado foram cesárea (VICTORA ET AL., 2011). A taxa de cesariana foi de 50,1% no ano de 2009 ultrapassando o número de partos vaginais registrados neste mesmo ano (SINASC, 2009).

Apesar dos avanços tecnológicos e científicos, o NPT, ainda hoje, é responsável por 50% da morbidade infantil no mundo ocidental e 75-95% de todas as mortes neonatais, excluindo aquelas causadas por anomalias congênitas letais. Daqueles que sobrevivem ao parto pré-termo, cerca de 10-15% têm consequências graves (MUKHOPADHYAY, 2005; PEREIRA et al., 2007), e que podem se estender até a

vida adulta, elevando os custos econômicos da assistência materno-infantil e trazendo danos físicos e psicológicos.

O parto pré-termo pode ser classificado em dois tipos: espontâneo ou por indicação médica. O parto pré-termo espontâneo ainda pode ser dividido em: precedido por trabalho de parto prematuro ou devido à ruptura prematura de membranas, sendo o parto vaginal ou cesariano (GOLDENBERG et al., 2008). Entre os nascimentos pré-termo, 45–50% são idiopáticos, 30% estão relacionados à ruptura prematura das membranas e 15–20% podem ser atribuídos a partos pré-termo por indicação médica ou eletivos (HAAS, 2005; PENNELL et al., 2007; BECK et al., 2010).

Em relação aos recém-nascidos a termo (37-41 semanas de gestação), os recém-natos pré-termo apresentam risco elevado de morte e imaturidade dos sistemas orgânicos, além de maiores taxas de instabilidade da temperatura, desconforto respiratório, apnéia, hipoglicemia, convulsões, icterícia, dificuldade de alimentação, leucomalácia periventricular e maiores taxas de readmissões hospitalares (IOM, 2010; SAIGAL e DOYLE, 2008). O risco de doença neonatal aguda diminui com o avanço da idade gestacional, o que reflete a atenuação progressiva da fragilidade e imaturidade do cérebro, pulmões, sistema imunológico, rins, pele, olhos e sistema gastrintestinais prematuros (IOM, 2010).

1.2 FATORES DE RISCO PARA O NASCIMENTO PRÉ-TERMO

Um fator de risco pode ser definido como uma consequência para o organismo da exposição ambiental, de uma característica inata ou adquirida e comportamento ou estilo de vida que, segundo evidência epidemiológica, está associado a uma maior probabilidade de desenvolver uma doença específica (WARE, 2006).

A etiologia do nascimento pré-termo não está totalmente elucidada, porém alguns fatores são reconhecidos como determinantes clássicos, tais como infecções sistêmicas maternas e do trato geniturinário (ANDREWS et al., 2000; KEMP et al., 2010), o mau estado nutricional materno (DE B et al., 2007; RUDRA et al., 2008; SHAH e BRACKEN, 2000; WISE et al., 2010; ZHONG et al., 2010), partos múltiplos (SHAH e BRACKEN, 2000), tabagismo, trabalho extenuante, extremos de idade materna e atividade física intensa (SILVEIRA et al., 2010), história de aborto, hipertensão induzida pela gravidez, baixa escolaridade e reprodução assistida (KRAMER et al., 2010; BEHRMAN e BUTLER, 2007). O processo inflamatório é um

dos mecanismos responsáveis pelo parto prematuro e pela injúria fetal, no qual se observa a infiltração de células inflamatórias em tecidos do cérvix, miométrio, membranas corioamnióticas e cavidade amniótica, que levam a produção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias (ROMERO et al., 2006).

A obesidade é considerada um estado pró-inflamatório, no qual se observa elevação dos níveis de marcadores inflamatórios relacionados ao parto pré-termo (EHRENBERG et al., 2009). No entanto, as evidências em que se apoiaria a associação entre obesidade e sobrepeso na gestação e o risco de NPT não estão claras. Existem controvérsias, pois alguns estudos indicam elevação (DRIUL et al., 2008; CHEN et al., 2010) ou diminuição (IP et al., 2010) dos riscos de NPT em mulheres obesas. Mulheres obesas, comparadas a mulheres com peso normal, apresentavam uma menor prevalência de nascimento pré-termo espontâneo e pré-termo por indicação médica, o que mostra que o risco deste desfecho pode variar de acordo com o grau de obesidade (BODNAR et al., 2010).

O consumo de alguns alimentos ou nutrientes específicos pode se mostrar associado ao processo inflamatório. Dados de estudos experimentais com animais (LEE et al., 2001; SHI et al., 2006) e humanos (LAINE et al., 2007) demonstraram que as gorduras insaturadas podem induzir a ativação do fator nuclear-KB (NF-KB) e a expressão de COX2 e outros marcadores inflamatórios, incluindo a interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α).

Alguns trabalhos têm sugerido uma associação entre a doença periodontal e desfechos adversos na gestação, como nascimento pré-termo e baixo peso ao nascer, porém os achados ainda são inconsistentes (LOHSOONTHORN et al., 2007; VETTORE et al., 2008; NABET et al., 2010). A doença periodontal pode influenciar os resultados da gravidez de forma indireta, por meio de mecanismos envolvendo citocinas inflamatórias ou pela translocação direta de bactérias e seus produtos para a unidade feto-placentária (PITIPHAT et al., 2008). Modificações hormonais na gestação também têm sido associadas à exacerbação da inflamação gengival, por favorecer as alterações na composição do biofilme oral e induzir o crescimento de agentes patogênicos periodontais (YOKOYAMA et al., 2008; CARRILLO-DE-ALBORNOZ et al., 2010).

1.3 PROTEÍNA C-REATIVA (PCR) COMO MARCADOR DE RISCO PARA O NASCIMENTO PRÉ-TERMO

Um marcador de risco, diferentemente de um fator de risco, não tem uma associação do tipo causa-efeito com a doença. Pode ser um interveniente em processos biológicos importantes ou servir como marcador de doença subclínica e, em oposição ao processo que ele representa, geralmente não é um bom alvo terapêutico (WANG, 2008). Os marcadores de risco são úteis do ponto de vista clínica e epidemiológico se melhorarem a capacidade de prever o risco e, para tal, é necessário mas não suficiente documentar uma associação estatisticamente significativa. Ainda que se tratando de uma associação estatística forte, não há garantia de que este marcador irá facilitar a predição do risco ao nível individual. Para avaliar a precisão preditiva associada a um determinado marcador, os investigadores geralmente examinam se o marcador de risco melhora a discriminação e calibração dos modelos de risco (WANG, 2008).

A PCR é um marcador inflamatório que está presente em baixas concentrações em gestações não complicadas (CABRAL et al., 2002). A produção da PCR ocorre nos hepatócitos e é estimulada pela liberação de citocinas inflamatórias, incluindo as interleucinas 1 e 6 (IL1/IL6), e o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) (HVILSOM et al., 2002). Alguns estudos têm demonstrado que seus níveis se elevam rapidamente na presença de infecções e processos inflamatórios e que o trabalho de parto prematuro pode ser induzido por estes processos, diagnosticados ou não, durante a gestação (HVILSOM et al., 2002).

A associação entre as concentrações da PCR e o nascimento pré-termo idiopático, ou seja, aquele que ocorre em mulheres sem fatores de risco identificados para tal desfecho, é relatada na literatura. Níveis de PCR $> 2\text{mg/L}$ na gestação também têm sido associados ao baixo peso ao nascer (GRGIC e SKOKIC, 2010). Concentrações elevadas da PCR no soro materno durante o terceiro trimestre gestacional mostraram-se fortemente associadas à ocorrência do NPT, comparadas às suas concentrações detectadas no primeiro trimestre ou início do segundo trimestre. (LOHSOONTHORN et al., 2007).

A associação entre as concentrações maternas de proteína C reativa (PCR) ao longo da gestação e o nascimento pré-termo têm sido descritas na literatura³²⁻⁴¹. Pitiphat e colaboradores (2005)³⁴ observaram que mulheres com níveis de PCR $\geq 8\text{mg/L}$ no primeiro trimestre apresentavam risco duas vezes maior para o parto

premature, em comparação àquelas que não tiveram. A associação foi mais evidente para os casos de parto prematuro espontâneo (multivariada OR = 4.64, IC 95%: 0.94, 22.96 para um nível de PCR \geq 8 mg/L, e multivariada OR =7.24, IC 95%: 0.85, 61.53 para um nível de PCR \geq 12 mg/L), em relação aos casos nos quais houve indicação (multivariada OR = 1.42, IC 95%: 0.44, 4.61 para um nível de PCR \geq 8 mg/L, e multivariada OR =1.39, IC 95%: 0.28, 7.02 para um nível de PCR \geq 12 mg/L). Adicionalmente, a associação foi mais forte em mulheres que tiveram seu parto antes de 34 semanas gestacionais (multivariada OR = 2.57, IC 95%: 0.48, 13.81 para um nível de PCR \geq 8 mg/L, e multivariada OR =3.10, IC 95%: 0.31, 31.24 para um nível de PCR \geq 12 mg/L).

Achados similares também foram encontrados no estudo conduzido por Lohsoonthorn e colaboradores (2007)³⁸, o qual se observou um risco duas vezes maior de parto pré-termo em mulheres que apresentavam concentrações de PCR \geq 7,5 mg/L, quando comparado com mulheres cujas concentrações eram $<$ 2,0 mg/L. Entretanto, Borna e colaboradores (2009)⁴² não encontraram diferença significativa nos valores médios de PCR (entre a 15^o e a 20^o semana gestacional) em mulheres que tiveram parto a termo e parto pré-termo espontâneo.

Ainda não há uma definição de valores normais para a concentração da PCR na gestação. Hvilson e colaboradores (2002)³³ testaram cinco pontos de cortes a partir do percentil 75 de sua distribuição amostral e encontraram riscos relativos aproximados (variando de 1,7 a 2,0), o que indica que o efeito não é dose-dependente. Porém, os mesmos pesquisadores observaram que, um pequeno subgrupo de mulheres sem história de parto prematuro e com concentrações de PCR acima de 9,9 mg/L no segundo trimestre, apresentou maior risco de parto prematuro.

1.4 CONTROVÉRSIAS NA TEMÁTICA DE ESTUDO

Não há um consenso em relação à associação entre as concentrações elevadas da PCR na gestação e a ocorrência do NPT, apesar de alguns mecanismos subjacentes a esta associação terem sido descritos na literatura. Os estudos publicados nessa temática apresentam limitações e grande variabilidade metodológica, sendo seus resultados controversos ou inconclusivos.

Embora haja fortes evidências de que revisões sistemáticas com ensaios clínicos randomizados forneçam estimativas menos tendenciosas do tamanho do efeito de

intervenções médicas (STEPHENSON E IMRIE, 1998), em algumas situações não é possível trabalhar com este tipo de desenho como melhor nível de evidência devido a questões éticas e operacionais. Além disso, hipóteses etiológicas não podem ser testadas em delineamentos experimentais. Ainda que determinados fatores, considerados individualmente, representem baixo risco, não seria possível alocar indivíduos para exposição associada a risco com o objetivo de avaliar a incidência de doença. Mesmo exposições associadas a baixo risco absoluto de doença são capazes de determinar impacto em saúde pública se parte substancial da população estiver exposta ao fator de risco (LICHTENSTEIN E LAU, 2009).

A análise crítica de estudos observacionais e sua inclusão em revisões sistemáticas permite sistematizar o conhecimento disponível e gerar novas hipóteses, a serem testadas em outros delineamentos. Este estudo foca na PCR como marcador de risco para o NPT e a revisão sistemática, portanto, inclui dados de estudos observacionais com o objetivo de avaliar o papel da PCR na etiologia do desfecho em questão.

JUSTIFICATIVA

2. JUSTIFICATIVA

O NPT é um importante problema de saúde pública e de grande relevância epidemiológica. Entretanto, as evidências do efeito de marcadores inflamatórios, como a PCR na determinação do NPT ainda são escassas e controversas. A elucidação desta questão pode contribuir para a redução na magnitude de alguns indicadores de saúde, principalmente a taxa de mortalidade infantil, direcionando ações propostas pelos serviços de assistência à saúde.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Sistematizar e sintetizar os achados de estudos que avaliaram prospectivamente a associação entre as concentrações da PCR na gestação e a ocorrência do NPT.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Revisar a literatura de forma sistemática no que se refere à concentração da PCR na gestação e a ocorrência de NPT;
- Avaliar a qualidade metodológica dos estudos selecionados que abordaram a associação da PCR e a ocorrência de NPT;
- Reanalisar de forma integrada os resultados dos estudos individuais, resumindo as evidências empíricas e avaliando a possibilidade de utilização da PCR como preditora do NPT.

QUESTÃO CLÍNICA

4. QUESTÃO CLÍNICA

Qual a chance de ocorrência do nascimento pré-termo em gestantes com concentrações elevadas da proteína C-reativa?

MÉTODOS

5. MÉTODOS

O desenho do estudo consistiu em revisão sistemática da literatura (RSL) conduzida de acordo com as diretrizes do “*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses Group Guidelines*” (PRISMA)², do “*Meta-Analyses of Observational Studies in Epidemiology: A Proposal for Reporting*” (Moose)²⁴ e da “*The Cochrane Colaboration*”³¹

5.1 ESTRATÉGIA DE BUSCA E SELEÇÃO DOS ESTUDOS

A busca foi realizada de forma independente por dois revisores em maio de 2012, em quatro bases de dados eletrônicas: Pubmed, Scopus, Web of Science (ISI) e Embase.

Para a busca na base de dados Pubmed foram utilizadas as seguintes palavras-chave e suas combinações:

- (1) **Pubmed.** Foram utilizadas as seguintes ‘medical subject headings’ (MESH) para identificar possíveis estudos: ("Obstetric Labor, Premature" OR "Infant, Premature" OR "Premature birth" OR "Preterm") AND (C-Reactive Protein OR Protein, C-Reactive).
- (2) **Scopus, ISI e Embase.** Foram pesquisadas as seguintes palavras em todos os tópicos, no título, resumo ou palavra-chave: ("c-reactive protein" or "c protein") and ("prematurity" or "preterm" or "premature").

A biblioteca Cochrane também foi consultada na busca por estudos com os mesmos termos com o intuito de verificar se já haviam sido realizadas RSL’s sobre o assunto.

Para serem incluídos na RSL os estudos deveriam atender aos seguintes critérios de elegibilidade: (1) ser trabalhos originais e não revisões da literatura, (2) possuir desenho do tipo coorte prospectiva ou caso-controle, (3) incluir o NPT entre os desfechos avaliados e que o mesmo fosse avaliado isoladamente quando da ocorrência de outros desfechos, (4) ter gestantes como amostra do estudo, (5) gestação não-gemelar e (6) fornecer dados que permitissem a análise da associação entre a PCR e o NPT.

Não houve restrições referentes ao idioma e ao ano de publicação. Foi realizada a busca manual em listas de referências para identificar publicações adicionais.

A **Figura 1**, baseada na proposta do grupo PRISMA (2009), apresenta o fluxograma como todos os estágios do processo de seleção dos estudos. Esse processo envolveu a busca por artigos publicados e resumos em anais de congressos e gerou 4.321 referências (426 no Medline, 1.410 no Scopus, 965 no ISI e 1.520 no Embase).

As referências foram inicialmente selecionadas para leitura do título e resumo, e foram lidas por dois revisores independentes (RFC e LCO). As divergências entre os revisores na seleção dos estudos foram resolvidas por consenso e, quando necessário, um terceiro revisor foi consultado (MMS).

O número de estudos excluídos, assim como os motivos da sua exclusão estão descritos na **Figura 1**. Após a exclusão dos estudos duplicados, 115 estudos foram classificados como apropriados para leitura do texto completo.

A última atualização da busca foi realizada em fevereiro de 2013 por meio de alertas eletrônicos e dois artigos foram incluídos por atenderem aos critérios de inclusão.

5.2 EXTRAÇÃO DOS DADOS

Os seguintes dados foram extraídos dos artigos incluídos na RSL: ano de publicação, cidade e país de realização dos estudos, idade das participantes, desenho do estudo, semana gestacional da avaliação da PCR, método empregado para a dosagem da PCR, tipo de amostra utilizada (soro, plasma ou líquido amniótico), método de avaliação da idade gestacional, ponto de corte para definição do NPT, objetivo da pesquisa, tamanho amostral, marcadores inflamatórios avaliados, principais resultados encontrados e estimador empregado nas análises. Um único revisor (RFC) realizou a extração dos dados, utilizando formulário elaborado e adaptado para este estudo com base nas recomendações da *Cochrane* (ANEXO A).

A partir dos dados obtidos, optou-se por trabalhar com os valores da razão de chances (OR) e seus respectivos intervalos de confiança por grupo (nascimento a termo versus nascimento pré-termo). No caso deste dado não estar disponível na publicação, os autores correspondentes foram contatados por meio de correio eletrônico (e-mail), requisitando-se o envio de dados suplementares (Modelo de carta enviada – ANEXO B/Formulário para resposta – ANEXO C). Quinze dias após o envio do primeiro e-mail, o pedido foi novamente enviado, desta vez incluindo o segundo autor do mesmo artigos nos destinatários.

Para aqueles estudos que utilizaram a mediana para apresentação das variáveis idade, índice de massa corporal (IMC) e idade gestacional na semana de avaliação da PCR, a média e o desvio padrão para serem utilizados em análises adicionais foram estimados a partir dos valores de mediana^{19,25-29} segundo o método recomendado por Hozo et al. (2005)³⁰. As fórmulas recomendadas estão descritas no **Quadro 1**.

Quadro 1. Fórmulas para estimativa de valores de média e desvio padrão, de acordo com Hozo et al., 2005.

Tamanho amostral	Estimativa da média	Estimativa do desvio padrão
$n \leq 15$	$a + 2m + b$ 4	$\frac{1}{12} [(a - 2m + b)^2] + (b - a)$ 4
$15 < n \leq 25$		$\frac{b - a}{4}$
$25 < n \leq 70$	m	$\frac{b - a}{4}$
$70 < n$		$\frac{b - a}{6}$

n: tamanho amostral. **a:** valor mínimo. **b:** valor máximo. **m:** mediana.

Fonte: Hozo et al., 2005

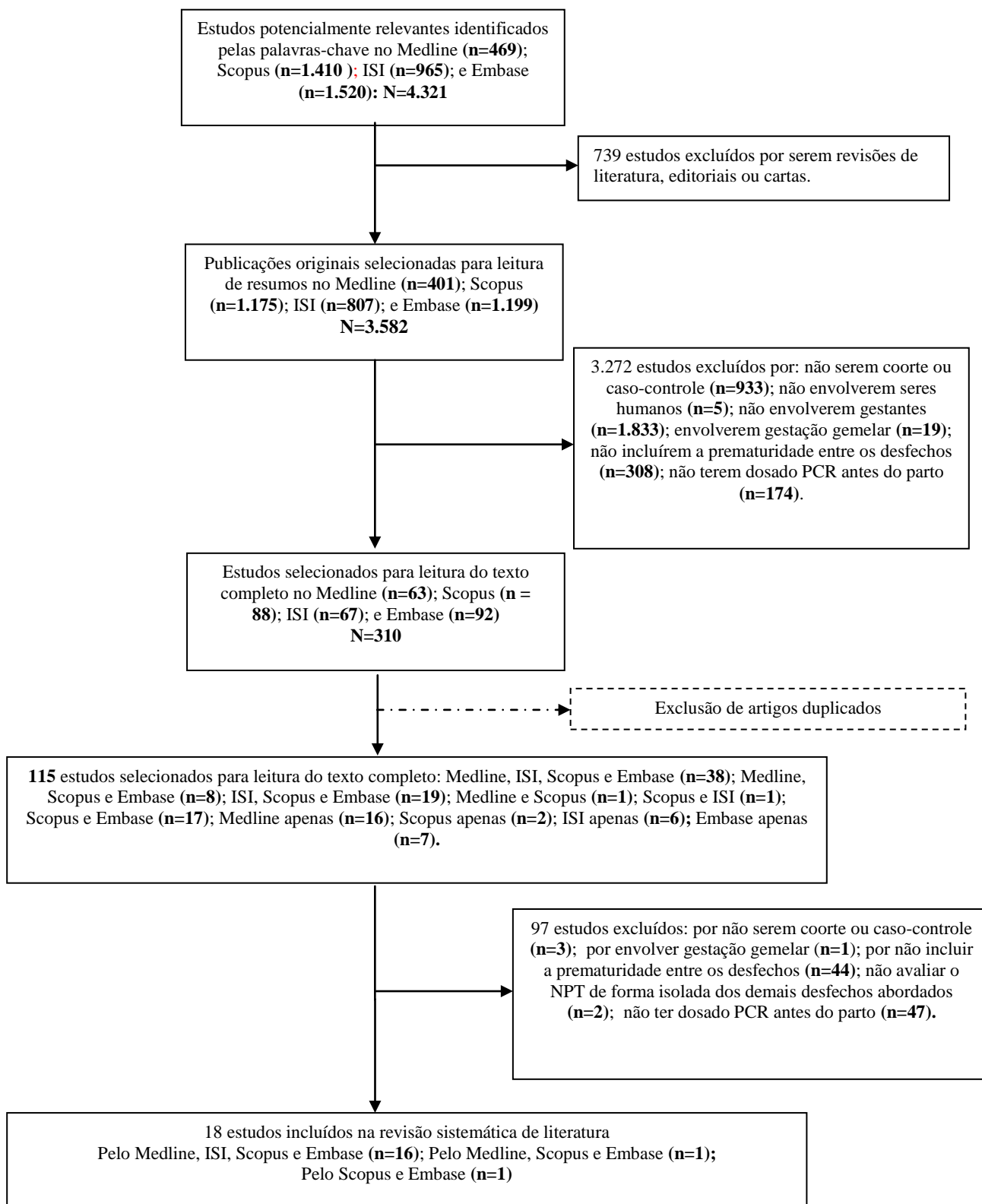


Figura 1. Fluxograma ilustrando o processo de busca e seleção de acordo com a proposta do “Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses Group Guidelines”²²

NPT, nascimento pré-termo; PCR, proteína C-reativa

5.3 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS

Dois revisores (RFC e LCO) realizaram a avaliação da qualidade metodológica de maneira independente. Para essa etapa foi desenvolvido um instrumento específico, adaptado de acordo as recomendações da *Cochrane*³¹, que contemplou questões como a seleção da amostra, o método e sensibilidade utilizados para análise da PCR, o método empregado para cálculo da idade gestacional e posterior classificação do desfecho, a análise dos dados e as limitações dos estudos. Essas questões foram avaliadas em relação aos seus padrões de referências apontados na literatura.

O questionário incluiu seis itens. Para cada resposta foram atribuídos pontos que variaram de 0 a 4, sendo quatro a melhor pontuação e zero aplicado àqueles artigos que não atenderam aos requisitos do item sob análise. De acordo com a pontuação total obtida, os estudos com escore ≥ 12 pontos foram considerados de alta qualidade, entre 8 e 11 pontos de qualidade média e < 8 pontos de baixa qualidade. Para análise da confiabilidade entre os avaliadores utilizou-se o coeficiente *kappa* (k). A interpretação do coeficiente foi baseada na proposta de Shrout (1998)³². Casos de discordância foram discutidos e resolvidos em consenso.

5.4 METANÁLISE

Os dados extraídos dos artigos primários foram digitados e analisados com auxílio do software Stata, versão 12.0 (Stata Corp., College Station, Texas, USA).

A MA foi realizada utilizando-se como medida sumária a odds ratio (OR), que expressa a chance de ocorrência do NPT entre as gestantes com maiores concentrações da PCR, quando comparadas àqueles gestantes com menores concentrações ($OR > 1,0$). Para estimar o tamanho do efeito da PCR no NPT, utilizou-se o modelo de efeitos randômicos ponderado pelo inverso da variância. Os resultados foram apresentados sob a forma de OR e respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%. Os pontos de corte utilizados para a categorização das concentrações da PCR foram determinados por cada grupo de autores e seus respectivos estudos, e variaram entre os estudos. As análises foram realizadas separadamente para os estudos que avaliaram a PCR no líquido amniótico e aqueles que mensuraram a PCR no sangue (soro ou plasma).

Inicialmente foi realizada uma análise visual dos gráficos *forest plot*, na qual observou-se a posição das estimativas pontuais de efeito e a superposição ou não dos

intervalos de confiança das medidas dos diferentes estudos. A heterogeneidade foi avaliada por meio do teste Q de *Cochran*, que assume como hipótese nula que os estudos que compõem a metanálise são homogêneos e estima a variação total entre as medidas de efeito. Adicionalmente, utilizou-se a estatística I^2 proposta por Higgins e Thompson (2002)³³, que descreve o percentual da variabilidade total devida à heterogeneidade. Valores inferiores a 30% foram considerados como heterogeneidade leve, de 30% a 50%, moderada e, superiores a 50%, alta³³. A análise da origem da heterogeneidade, estratificada pelos subgrupos, considerou o momento de avaliação da PCR (primeiro trimestre versus segundo/terceiro trimestres), o escore da qualidade metodológica da publicação (alto, médio e baixo) e o desenho do estudo (caso controle aninhado versus coorte).

A meta-regressão também foi utilizada para avaliar as possíveis causas da heterogeneidade e baseou-se no ponto de corte utilizado para categorização da PCR (transformação de variável contínua), desenho do estudo (coorte prospectiva/caso-controle aninhado a coorte), trimestre de avaliação da PCR (primeiro/segundo/terceiro) e qualidade dos estudos (contínuo). A análise de influência foi realizada para investigar o impacto de um dado estudo sobre a estimativa global da MA. As análises posteriores foram realizadas mantendo-se e excluindo-se os estudos de influência. A análise de subgrupos e a meta-regressão foram realizadas apenas para os estudos que fizeram a avaliação da PCR no soro/plasma, já que o número limitado de estudos com avaliação no líquido amniótico não permitiu o uso dessa estratégia analítica.

A existência de vieses de publicação foi avaliada por meio da observação do gráfico de funil (*funnel plot*), que emprega o logaritmo da OR dividido pelo erro padrão. Adicionalmente, foi realizado o teste de assimetria, como sugerido por Egger et al. (1997)³⁴.

RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1 CARACTERIZAÇÃO DOS ESTUDOS DA REVISÃO SISTEMÁTICA

Os estudos selecionados para a RSL foram identificados com números de 1 a 18 (ID) entre colchetes ao longo de toda seção de resultados. Os artigos que correspondem a cada ID estão discriminados na **Tabela 1**.

Os primeiros estudos sobre o assunto foram publicados em 2002. Foram identificadas 426 referências no Pubmed, 1.410 no Scopus, 965 no ISI e 1.520 no Embase. Foram encontrados 33 artigos na biblioteca Cochrane. Destes, quatro estudos tratavam de RSL com avaliação da qualidade e dois destes estudos realizaram metanálise. Apenas uma revisão tratava especificamente do tema marcadores inflamatórios (com inclusão da PCR), tendo o NPT como desfecho³⁵ (Figura 1).

Dezoito artigos publicados entre os anos de 2002 e 2012 atenderam aos critérios de inclusão e foram selecionados para a RSL. Quatro desses estudos foram conduzidos nos Estados Unidos [6,10,11,14], nove na Europa [2, 3, 7, 12, 13, 15, 16, 17], quatro no continente asiático [1, 4, 5, 9] e um no Canadá [8]. Apenas em três estudos a avaliação da PCR foi realizada durante o primeiro trimestre de gestação [3, 11, 13]. Oito estudos avaliaram os níveis de PCR entre o primeiro e segundo trimestres [1, 2, 7, 10, 12, 14, 18], e sete estudos realizaram essa avaliação no segundo trimestre [4, 6, 8, 9, 15, 16, 17]. Entre os 18 estudos selecionados, nove foram publicados nos últimos cinco anos [1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9, 10] (**Tabela 1**).

A maioria das gestantes envolvidas eram adultas jovens, com idade média entre 24 e 38 anos, o que, em geral, foi similar para ambos os grupos (casos versus controles). O tamanho amostral teve variou entre os estudos, sendo a menor amostra foi composta por 34 [12] e a maior por 1.715 gestantes [11] (Tabela 2). Dez dos 18 artigos utilizaram o delineamento do tipo coorte prospectiva [1, 2, 4, 5, 6, 9, 11, 17, 15, 16] e oito utilizaram o desenho do tipo caso-controle aninhado a coorte [3, 7, 8, 10, 12, 13, 14,18] (**Tabela 1**).

Em treze estudos, as dosagens da PCR foram realizadas em amostras do sangue materno, sendo 11 no soro [1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 10, 11, 13, 18] e apenas dois estudos utilizaram o plasma para avaliar a PCR [8, 14]. Três utilizaram amostras do líquido amniótico [9, 12, 16] e em dois deles foram utilizadas amostras de líquido amniótico e

soro simultaneamente [15, 17]. Os métodos utilizados para avaliação da PCR apresentaram grande variabilidade, incluindo ELISA, turbidimetria e nefelometria, sendo que quatro estudos não utilizaram métodos ultrasensíveis para avaliação da PCR [5, 10, 15, 17] e em cinco estudos a sensibilidade do método não foi descrita [2, 4, 7, 8, 11].

O método mais utilizado para determinação da idade gestacional foi a data da última menstruação (DUM) confirmada pela ultra-sonografia (USG), descrito em dez estudos [1, 2, 3, 5, 6, 8, 9, 10, 11, 14] (**Tabela 2**).

Doze dos 18 estudos indentificaram associação positiva entre a concentração de PCR durante a gestação e a posterior ocorrência de NPT [1, 2, 4, 6, 7, 10, 11, 12, 14, 15, 17, 18]. O estudo de Karinen et al (2005) mostrou que níveis elevados de PCR ou IgG de *C trachomatis* isolados, não aumentaram o risco de NPT, porém, quando eles estavam presentes simultaneamente, o risco estimado de NPT foi quatro vezes maior (OR 4,3; IC 95%: 2,0-9,3) [13]. Quatro estudos observaram que a associação foi positiva naquelas mulheres com níveis elevados de PCR idade gestacional < 34 semanas gestacionais [6, 10, 14, 17].

6.2 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE

A Figura 2 mostra o resultado da avaliação da qualidade dos estudos revisados. A concordância inicial entre os dois revisores sobre as pontuações dadas aos artigos foi de 84,26% (Kappa=0,7862).

A avaliação identificou poucos estudos classificados como de alta qualidade^{19,25,37,39} e alguns vieses metodológicos nestas publicações. Nenhum estudo recebeu a pontuação máxima (15 pontos) e sete estudos não tiveram nenhuma resposta pontuada como zero^{19-22,25,27,36,37}.

Os estudos de alta qualidade mostraram associações positivas e significativas após a meta-regressão (OR: 2,17; IC 95%: 1,37-3,43; I²: 0,0%) (**Tabela 2**).

AUTOR	ANO	Método de amostragem	Mensuração da proteína C-reativa	Sensibilidade do ensaio	Definição da idade gestacional	Análise dos dados	Discussão das limitações do estudo	Pontuação total	QUALIDADE
Banaem et al.,	2012	1	1	2	4	3	1	12	Alta
Riboni et al.,	2012	2	1	0	2	0	0	5	Baixa
Bakalis et al.,	2012	1	1	2	3	2	0	9	Média
Dhok et al.,	2011	1	1	0	2	2	1	7	Baixa
Kim et al.,	2011	2	1	1	2	3	2	11	Média
Scholl et al.,	2011	1	1	2	2	3	2	11	Média
Pearce et al.,	2010	2	1	0	4	3	2	12	Alta
Kramer et al.,	2010	2	1	0	3	3	2	11	Média
Borna et al.,	2009	1	1	2	4	2	2	12	Alta
Catov et al.,	2007	2	1	1	3	3	2	12	Alta
Lohsoonthorn et al.,	2007	1	1	0	4	3	2	11	Média
Malamitsi-Puchner et al.,	2006	1	2	2	0	3	0	8	Média
Karinen et al.,	2005	1	1	2	2	0	0	6	Baixa
Pitiphat et al.,	2005	1	1	1	2	2	2	9	Média
Ozer et al.,	2005	1	1	0	4	0	0	6	Baixa
Tarim et al.,	2005	1	1	0	0	0	0	2	Baixa
Guezzi et al.,	2002	1	1	2	4	0	1	9	Média
Hvilsom et al.,	2002	1	1	2	0	2	1	7	Baixa

Figura 2. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos revisados.

Nota: As publicações foram classificadas como de Alta qualidade (pontuação total ≥ 12), Média qualidade (pontuação total entre 8-11 pontos) e de Baixa qualidade (pontuação total < 8) baseados em instrumento adaptado segundo proposta da Cochrane. Consiste de seis itens, no qual para cada resposta foram atribuídos pontos que variaram de 0 a 4, sendo quatro a melhor pontuação e zero aplicado àqueles artigos que não atenderam aos requisitos do item sob análise.

6.3 ANÁLISE GERAL

Dezesseis estudos forneceram todos os dados necessários para realizar a metanálise^{14,19,20,25-29,36-43}, compreendendo uma amostra total de 74 mulheres que tiveram NPT e 697 controles para os estudos com amostras da PCR dosada no líquido amniótico, e 780 casos de NPT versus 4.886 controles para os estudos que avaliaram a PCR no sangue materno. Em seis estudos^{19, 25-29} a média e o DP das variáveis idade, índice de massa corporal (IMC) e idade gestacional na semana de avaliação da PCR

foram estimados para realização da meta-regressão a partir dos valores de mediana, valores mínimo e máximo.

A associação sumária entre a PCR e o NPT para as amostras avaliadas no sangue materno (soro/plasma) foi de 1,88 mg/L (IC 95%: 1,28-2,76; Q: 40,46; I^2 :75,3%) e para as do líquido amniótico foi de 4,91 mg/L (IC 95%: 1,87-12,85; Q: 9,27; I^2 : 56,9%) (Figura 3).

Na análise de sensibilidade, a OR variou de 1,06 a 48,15 . Os limites inferiores do IC em nenhum momento cruzaram o zero, indicando que a direção dos resultados não é modificada pela exclusão de um único estudo. Embora os estudos de Ozer et al. (2005) e Banaem et al. (2012) apresentassem valores de OR elevados em comparação aos demais estudos, os resultados da análise de sensibilidade, após a exclusão simultânea de ambos os estudos, não modificou a direção dos resultados nas amostras de PCR avaliadas no sangue materno (OR=1,58; IC 95%: 1,23-2,03; Q=14,22; I^2 : 36,7%) e no líquido amniótico (OR= 3,20; IC 95%: 1,69-6,03; Q: 2,79; I^2 : 0,0%) (Figura 4).

A meta-regressão foi realizada utilizando-se como controle as variáveis: IMC gestacional ($p=0,687$), trimestre gestacional de avaliação da PCR ($p=0,313$), idade materna ($p=0,441$), desenho do estudo ($p=0,940$), qualidade metodológica ($p=0,153$) e o ponto de corte da PCR ($p=0,097$), porém não foram observados resultados estatisticamente significativos (Tabela 2).

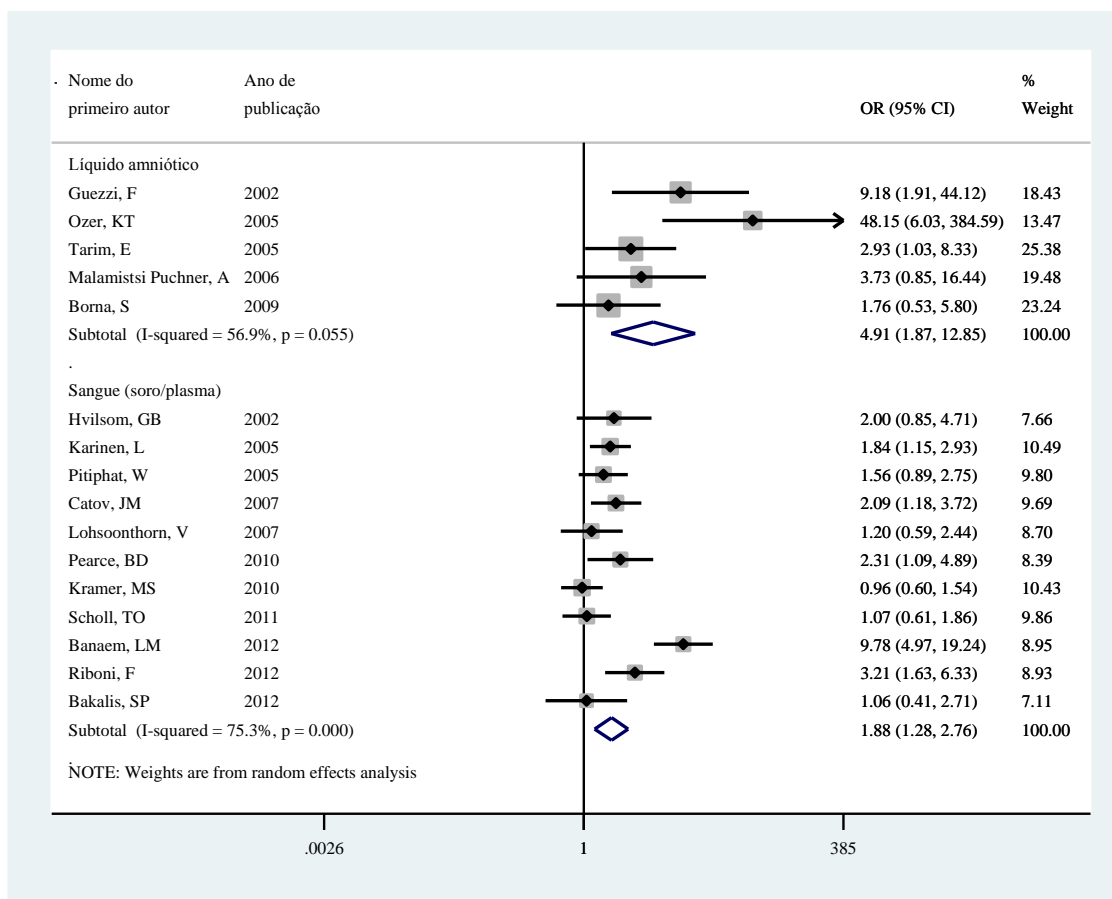


Figura 3. Análise geral para os dezesseis estudos incluídos na metanálise

Tabela 2. Resultados da meta-regressão univariada para amostras da PCR no sangue materno.

Co-variável	Modificação do efeito					
	n	β	IC 95%	I ² (%)	R ² (%)	P-valor
Valores médios em todos os participantes						
Idade das participantes (anos)	7	-0,043	(-0,176-0,089)	0,00	.	0,441
Trimestre de avaliação da PCR	11	0,175	(0,545-0,195)	22,84	28,56	0,313
IMC gestacional (kg/m ²)	6	0,053	(0,286-0,392)	0,00	.	0,687
Características dos estudos						
Desenho do estudo (binária, referência coorte prospectiva)	11	0,024	(-0,649-0,695)	36,41	-31,00	0,940
Qualidade do estudo (pontuação contínua)*	11	-0,075	(-0,184-0,034)	14,95	39,28	0,153
Análise da PCR						
Ponto de corte PCR (mg/L, contínua)	11	0,062	(-0,014-0,139)	8,09	56,60	0,097

Nota: NPT, nascimento pré-termo; PCR, Proteína C-reativa; I², percentual da variabilidade total que é devida à heterogeneidade; R², resíduo.

6.4 ANÁLISES POR SUBGRUPOS

Observou-se ausência de heterogeneidade na análise de subgrupos dos estudos que dosaram a PCR no sangue, quando estes foram avaliados de acordo com o trimestre de aferição da PCR. A OR foi menor e não significativa nos estudos que dosaram a PCR no segundo ou terceiro trimestres (OR=1,00; IC 95%: 0,70-1,44; Q: 0,08; I²: 0,0%) em relação aos estudos que avaliaram a PCR no primeiro trimestre (OR=1,52; IC 95%: 1,06-2,17; Q: 1,63; I²: 0,0%) e no primeiro ou segundo trimestres (OR=2,11; IC 95%: 1,57-2,84; Q: 2,64; I²: 0,0%). Observou-se menor heterogeneidade no grupo de estudos com desenho do tipo caso-controle aninhado (OR=1,58; IC 95%: 1,22-2,05; Q: 7,50; I²: 20,0%) quando comparado aos estudos com desenho do tipo coorte (OR=1,58; IC 95%: 0,80-3,13; Q: 6,73; I²: 70,3%) (Tabela 3).

Devido ao número reduzido de estudos que avaliaram a PCR no líquido amniótico (n=5), as análises por subgrupos não foram realizadas e a heterogeneidade foi minimizada quando os artigos de influência foram retirados das análises (Figura 4).

Tabela 3. Estimativa do efeito nas análises de subgrupos para amostras de PCR no sangue materno após exclusão do estudo de Banaem et al. (2012).

Subgrupos	n	OR	Estimativa do efeito (IC 95%)	Q	I ² (%)	IC (95%) I ²	P-valor
Desenho do estudo							
Coorte prospectiva	3	1,58	(0,80-3,13)	6,73	70,3	(0,0-91,3)	0,035
Caso-controle aninhado a coorte	7	1,58	(1,22-2,05)	7,50	20,0	(0,0-63,3)	0,277
Trimestre de mensuração da PCR							
1º	3	1,52	(1,06-2,17)	1,63	0,0	(0,0-87,2)	0,443
1º ou 2º	6	2,11	(1,57-2,84)	2,64	0,0	(0,0-68,5)	0,619
2º ou 3º	2	1,00	(0,70-1,44)	0,08	0,0	(0,0-0,0)	0,773
Qualidade metodológica							
Alta	2	2,17	(1,37-3,43)	0,04	0,0	(0,0-91,3)	0,841
Média	5	1,14	(0,87-1,49)	1,82	0,0	(0,0-54,3)	0,769
Baixa	4	2,16	(1,52-3,07)	1,82	0,0	(0,0-0,0)	0,403

Nota: IC, intervalo de confiança; PCR, proteína c-reativa; Q, heterogeneidade estatística; I², percentual da variabilidade total que é devida à heterogeneidade; n, número de estudos incluídos em cada subgrupo.

As publicações foram classificadas como de Alta qualidade (pontuação total ≥12), Média qualidade (pontuação total entre 8-11 pontos) e de Baixa qualidade (pontuação total <8) baseados em instrumento adaptado segundo proposta da Cochrane. Consiste de seis itens, no qual para cada resposta foram atribuídos pontos que variaram de 0 a 4, sendo quatro a melhor pontuação e zero aplicado àqueles artigos que não atenderam aos requisitos do item sob análise.

6.5 ANÁLISE DE VIÉS DE PUBLICAÇÃO

O gráfico de funil (Figura 5) foi elaborado utilizando-se os 10 artigos que dosaram a PCR no sangue materno, excluindo-se o artigo de Banaem et al. (2012).

A análise mostrou haver simetria nos dados e o teste de Egger refutou a hipótese de viés de publicação (p-valor = 0,502).

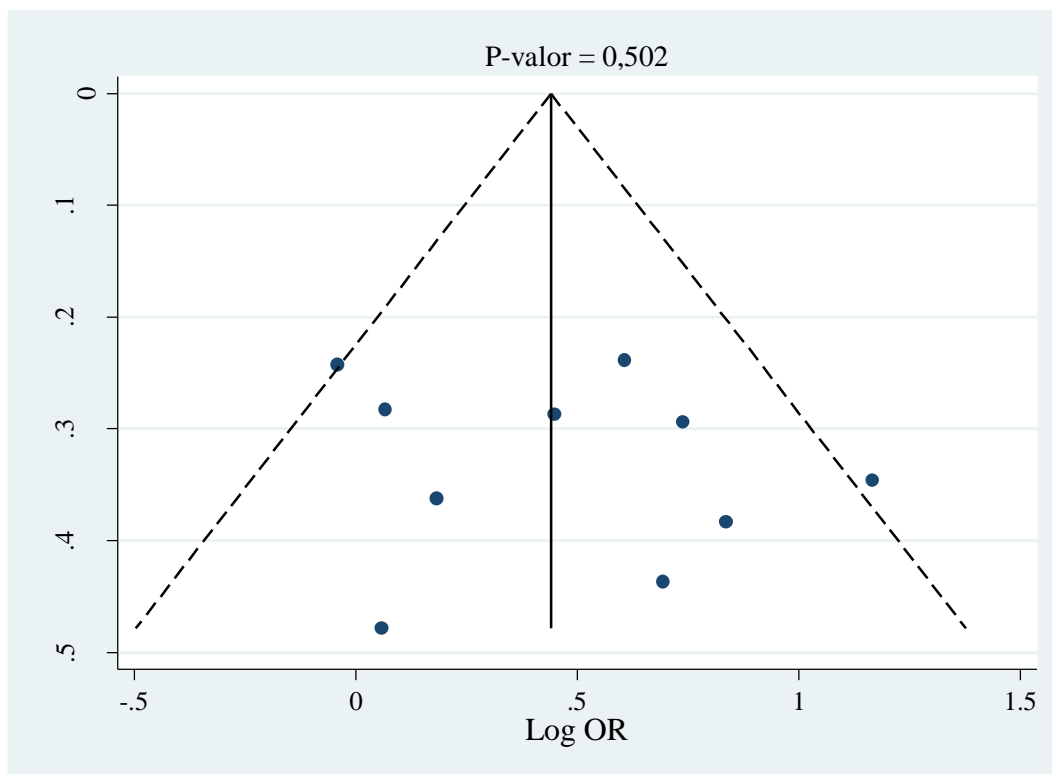


Figura 4. Gráfico de funil referente ao teste de Egger para os dez estudos que avaliaram a PCR no sangue materno e que foram incluídos na MA, após a exclusão do estudo de Banaem et al. (2012).

Notas:

P-valor refere-se a presença ou ausência de viés de publicação.

Tabela 1. Características gerais dos estudos revisados.

ID	Autor (ano)	Origem (Cidade e País)	Semana gestacional da avaliação bioquímica	Idade em anos (M ± DP)		Desenho do estudo	Tipo de amostra	Método de avaliação da PCR
				NT	NPT			
1	Banaem et al., 2012	Noor, Irã	Até 20	26,0 (25,0-26,0) ^a	26,0 (23,0-28,0) ^a	Coorte prospectiva	Soro	Imunoensaio ultra-sensível
2	Riboni et al., 2012	Novara, Itália	Até 20	30,45 (5,6)	32,0 (5,8)	Coorte prospectiva	Soro	ELISA ultra-sensível
3	Bakalis et al., 2012	Londres, Inglaterra	11-13	32,9 (28,0-36,7) ^b	33,0 (29,2-37,9) ^b	Caso controle	Soro	ELISA
4	Dhok et al., 2011	Maharashtra, Índia	14-18	NI	NI	Coorte prospectiva	Soro	Citometria de fluxo
5	Kim et al., 2011	Seoul, Ulsan e Cheonan, Coreia do Sul	12-28	30,1 (3,6)	30,1 (3,6)	Coorte prospectiva	Soro	Imunoturbidimetria
6	Scholl et al., 2011	New Jersey, EUA	24 - 28	NI	NI	Coorte prospectiva	Soro	Imunoensaio Latex Fotométrico
7	Pearce et al., 2010	Odense, Dinamarca	Até 24	29,2 (20,0-40,1) ^c	27,4(18,7-41,9) ^c	Caso-controle aninhado a coorte	Soro	ELISA ultra-sensível
8	Kramer et al., 2010	Montreal, Canadá	24-26	NI	NI	Caso-controle aninhado a coorte	Plasma	ELISA ultra-sensível
9	Borna et al., 2009	Teerã, Irã	15-20	36,0 (31,0-33,0) ^a	37,0 (32,0-39,0) ^a	Coorte prospectiva	Líquido amniótico	Imunoensaio ultra-sensível
10	Catov et al., 2007	Pittsburg, EUA	10	24,9 (6,0)	24,7 (5,5)	Caso-controle aninhado a coorte	Soro	Nefelometria
11	Lohsoonthorn et al., 2007	Seattle e Tacoma, EUA	13	32,2 (0,5)	32,1 (0,1)	Coorte prospectiva	Soro	Imunoensaio ultra-sensível
12	Malamitsi-Puchner et al., 2006	Atenas, Grécia	13-27	37,1 (0,7)	38,0 (1,1)	Caso-controle aninhado a coorte	Líquido amniótico	Imunoturbidimetria
13	Karinen et al., 2005	Vaasa, Finlândia	10,4	26,5 (3,5)	27,2 (4,2)	Caso-controle aninhado a coorte	Soro	Imunoturbidimetria
14	Pitiphat et al., 2005	Massachusetts, EUA	5,3-19,3	31,2 (5,3)	31,4 (5,3)	Caso-controle aninhado a coorte	Plasma	Nefelometria
15	Ozer et al., 2005	Istambul, Turquia	18	34,4 (4,7)	35,0 (4,8)	Coorte prospectiva	Soro e líquido amniótico	Imunoturbidimetria
16	Tarim et al., 2005	Ancara, Turquia	15-18	31,8 (4,3)	31,3 (6,3)	Coorte prospectiva	Líquido amniótico	ELISA
17	Guezzi et al., 2002	Insubria, Italia	15-18	35,3 (3,0)	< 34: 36,2 (2,6); ≥ 34 a < 37: 35,8 (2,8)	Coorte prospectiva	Soro e líquido amniótico	Imunodifusão radial
18	Hvilsom et al., 2002	Odense, Dinamarca	12-15	27,6 (4,5)	28,6 (2,4)	Caso-controle aninhado a coorte	Soro	Imunodifusão radial

Nota: Informações sobre a semana gestacional da avaliação da PCR e idade dos sujeitos são dadas de maneira mais detalhada possível, com base na disponibilidade de dados.

^aMediana e Intervalo de confiança de 95%;

^bMediana e IQR

^cMedia e Intervalo de confiança de 95%;

^dMedia e desvio padrão

DP = Desvio padrão; IC = Intervalo de confiança; ID = número de identificação do estudo; M = Média; NI = Não informado; NT = nascimento a termo; NPT = nascimento pré-termo; PCR= Proteína C-reativa; IQR= intervalo interquartil.

Tabela 2. Tamanho amostral, marcadores inflamatórios avaliados, método utilizado para definição da idade gestacional , objetivos e principais resultados dos estudos revisados.

ID	Autor (ano)	Tamanho amostral		Marcadores inflamatórios avaliados	Método utilizado para definição da IG	Objetivo	Principais resultados
		Controles	Casos				
1	Banaem et al., 2012	721	57	PCR	DUM + USG	Determinar a relação entre os níveis de PCR nas primeiras 20 semanas de gestação e a ocorrência de RPM e NPT.	Os níveis de PCR observados nos casos de NPT estavam mais elevados comparados aos controles (nascimentos a termo) (66,67 e 64,76, respectivamente vs 24,38 nmol/L). Níveis de PCR > 4 mg / L mostraram associação estatisticamente significativa com a ocorrência de NPT (OR:8,95, IC 95%: 4,60-17,43).
2	Riboni et al., 2012	447	44	PCR, IL-6, IL-8, phIGFBP-1	DUM + USG	Avaliar a performance de alguns marcadores bioquímicos na predição do NPT em mulheres assintomáticas.	As regressões logísticas univariadas para phIGFBP-1, IL-6 e PCR mostraram resultados estatisticamente significativos em prever o NPT, com uma razão de chances (OR) de 3,04 para phIGFBP-1 (p = 0,001), OR de 4,82 para IL-6 (p<0,0001) e uma razão de chances de 3,08 para PCR (p = 0,005).
3	Bakalis et al., 2012	90	15	PCR	DUM + USG	Avaliar o valor potencial dos níveis séricos de PCR dosados no primeiro trimestre de gestação na predição do NPT precoce.	A mediana de PCR no soro não foi significativamente diferente entre o grupo de NPT precoce em comparação ao grupo controle (parto a termo) (1.101, IQR = 0,572-1,985 vs 0,975, IQR = 0,577-1,923; p = 0,813).
4	Dhok et al., 2011	127	12	PCR	NI	Avaliar o papel da PCR no início do segundo trimestre na predição de resultados adversos da gestação.	Observou-se correlação estatisticamente significativa entre as concentrações séricas de PCR elevadas no início do segundo trimestre e resultados adversos da gravidez, como NPT hipertensão induzida pela gestação (p < 0,001).
5	Kim et al., 2011	788	27	PCR	DUM + USG	Verificar se o folato pode modificar a relação entre PCR sérica e IG no parto.	A concentração sérica de PCR mostrou uma correlação negativa estatisticamente significativa ($\beta = -0,111$; p < 0,001) com IG no parto, após exclusão dos potenciais fatores de confundimento. A concentração de folato sérico foi negativamente correlacionada (p < 0,01) à concentração de PCR sérica e à ingestão total de ácido fólico na dieta foi positivamente correlacionados (P < 0,001) à concentração de folato no soro.
6	Scholl et al., 2011	454	66	PCR	DUM + USG	Avaliar a relação entre PCR sérica, pré-eclâmpsia, resultados adversos da gestação e dieta materna.	O mais alto tercil de PCR (7,06-137,41 mg/L) foi associado a riscos significativamente maiores para NPT (< 34 SG). No entanto, após estratificação por IMC pré-gestacional, o risco de PT (OR _a 3,54; IC 95%: 1,05-12,27) e gravidez hipertensão arterial induzida (OR _a 2,66; IC 95%: 1,03-6,86), incluindo pré-eclâmpsia (OR _a 2,72; IC 95%: 1,08-6,85) mostrou-se específico somente para mulheres magras com PCR alta.
7	Pearce et al., 2010	123	60	PCR, IL-1 β , IL-6, IL-10, TNF- α , MIF e CRH	NI	Avaliar a relação entre marcadores no soro materno e demais variáveis e a ocorrência de PT.	Concentrações elevadas de PCR apresentaram associação estatisticamente significativa com o NPT em todos os pontos de corte testados (P75 OR 1,9; IC 95%: 1,1-3,7/ P85 OR 2,3; IC 95%: 1,1-4,8/ P90 OR 2,3; IC 95%: 1,0-5,5). O percentual de corte 75 rendeu o melhor modelo de predição, com uma área sob a curva ROC de 0,81 (IC 95%: 0,74-0,87).
8	Kramer et al., 2010	441	81	PCR, IL (1 β , 4, 5, 6, 8, 10, 12, 17 e 18), sTNF-RI, MCP-1, sIL-6R α , TGF- β , TNF (α e β), MCP-1 α , MIP-1 β , MMP-9, TREM-1, RANTES, BDNF, NT (3 e 4), GM-CSF, IFN- γ e MIF	DUM + USG	Avaliar a relação entre citocinas no soro materno e PT.	Não foram observadas diferenças significativas na concentração média de PCR entre casos e controles (1,8 vs 2,3 mg/L, respectivamente, p > 0,05).

Tabela 2. (continuação).

ID	Autor (ano)	Tamanho amostral	Marcadores inflamatórios avaliados	Método utilizado para definição da IG	Objetivo	Principais resultados
----	-------------	------------------	------------------------------------	---------------------------------------	----------	-----------------------

		Controles	Casos				
9	Borna et al., 2009	73	17	PCR, LDH e ferritina	DUM + USG	Verificar a associação entre as concentrações de PCR, ferritina e LDH no líquido amniótico e o NPT.	Não houve diferença estatisticamente significativa entre as concentrações de PCR nos casos e nos controles ($p=0,65$) porém, níveis de PCR > 1 mg/L, mostraram sensibilidade de 30% e especificidade de 81% na previsão de NPT espontâneo.
10	Catov et al., 2007	228	109	PCR	DUM + USG	Examinar os efeitos da elevação precoce de PCR sérica e dislipidemia durante a gestação e o risco de NPT.	Após ajuste para raça, IMC, uso de vitamina e IG, a inflamação precoce (OR 2,9; IC 95%: 1,1-7,2) e dislipidemia (OR 2,0; IC 95%: 1,0-4,2) foram independentemente associados com NT entre 34 e 37 SG. A presença de ambas as condições aumentou o risco de NPT <34 SG em 6,4 vezes (IC 95%: 1,7-24,1).
11	Lohsoonthorn et al., 2007	1623	92	PCR	DUM + USG	Avaliar a relação entre PCR no soro materno e PT.	As medianas de PCR foram maiores nos casos comparado aos controles (4,44 vs 3,92 mg/L; $p=0,053$). Análises estratificadas indicaram que a PCR elevada foi estatisticamente associada ao maior risco de NPT espontâneo (OR 2,15; IC 95%: 0,85-5,42), NPT por indicação médica (OR 3,29; IC 95%: 0,98-11,02), e parto prematuro extremo (OR 20,6; IC 95%: 2,53-168,03), mas não com RPM (OR 1,48; IC 95%: 0,56-3,86).
12	Malamitsi-Puchner et al., 2006	21	13	PCR e ITAC	NI	Determinar e correlacionar as concentrações de ITAC e PCR no líquido amniótico e o NPT.	A média de PCR nos casos foi 0,22 mg/dL ($\pm 0,03$) e nos controles 0,16 mg/dL ($\pm 0,004$), mostrando uma diferença estatisticamente significativa entre ambos ($p=0,04$). Pela curva ROC (área sob a curva = 0,6797), o melhor ponto de corte para PCR foi 0,16 mg/dL (sensibilidade = 54,55%; especificidade = 76,19%). Veificou-se correlação entre ITAC e PCR no líquido amniótico ($r=0,366$, $p<0,05$).
13	Karinen et al., 2005	402	104	PCR	NI	Avaliar a associação entre IgG de <i>Chlamydia trachomatis</i> , IgG para proteínas 10 e 60 de <i>C trachomatis</i> e PCR no soro materno e NPT.	A média de PCR foi maior nos casos do que nos controles (2,7 mg/L vs 2,0 mg/L, $p=0,007$). Porém, níveis elevados de PCR ou IgG de <i>C trachomatis</i> isolados, não aumentaram o risco de NPT. No entanto, quando eles estavam presentes simultaneamente o risco estimado de NPT foi 4 vezes maior (OR 4,3; IC 95%: 2,0-9,3).
14	Pitiphat et al., 2005	117	117	PCR	DUM + USG	Avaliar a associação entre PCR no soro materno e NPT.	A concentração mediana de PCR foi significativamente maior ($p=0,01$) em mulheres que tiveram parto < 34 SG (5,0 mg/L [2,2-8,2]) do que nas que tiveram parto de 34 - 37 SG (2,8 mg/L [0,9-6,2]) e aqueles que tiveram parto a termo (2,4 mg/L [0,9-4,9]). O Teste de Wilcoxon mostrou uma significativa diferença entre a mediana de PCR das mulheres que deram à luz antes de 34 SG e aqueles com parto a termo ($p<0,01$).
15	Ozer et al., 2005	127	14	PCR e PAPP-A	NI	Analisar o poder da PCR e PAPP-A no soro materno e no líquido amniótico na predição do NPT.	O nível sérico médio de PCR foi 6,17 mg/dL ($\pm 4,55$) nos controles e 9,52 mg/dL ($\pm 11,18$) nos casos, sem diferença estatisticamente significativa. O nível médio de PCR no líquido amniótico foi 0,51 mg/dL ($\pm 0,57$) nos controles e 1,49 mg/dL ($\pm 1,73$) nos casos ($p<0,001$). As mulheres com PCR > 0,65 mg/L apresentaram maior taxa de NPT que as com níveis mais baixos (1,0% vs 32,5% $p<0,001$) e OR para ocorrência de NPT igual a 48,1.

Tabela 2. (continuação).

ID	Autor (ano)	Tamanho amostral	Marcadores inflamatórios avaliados	Método utilizado para definição da IG	Objetivo	Principais resultados
----	-------------	------------------	------------------------------------	---------------------------------------	----------	-----------------------

		Controles	Casos				
16	Tarim et al., 2005	196	20	PCR	NI	Verificar a associação entre PCR, glicemia e glóbulos brancos no líquido amniótico e o NPT.	O nível sérico médio de PCR foi 0,085 mg/L ($\pm 0,057$) nos casos e 0,10 mg/L ($\pm 0,16$) nos controles. Não houve diferenças significativas entre as mulheres que tiveram NPT e aquelas com parto a termo em relação aos níveis de PCR.
17	Ghezzi et al., 2002	280	10	PCR	NI	Avaliar o papel da PCR no líquido amniótico como marcador de risco para o NPT.	Mulheres com PCR > 110 ng/mL no líquido amniótico apresentaram risco 8,6 vezes maior (IC 95%: 1,9 – 39,8) de NPT <34 SG do que mulheres com PCR \leq 110 ng/mL. A proporção de mulheres com PCR > P90 foi maior naquelas com parto com IG <34 SG em relação àquelas com parto a termo (40% vs 10%, P = 0,02; OR 6,0; IC 95%: 1,6-22,6).
18	Hvilsom et al., 2002	400	84	PCR	NI	Avaliar a associação entre PCR no soro materno e NPT.	Os níveis medianos da PCR foram significativamente maiores em mulheres com NPT em comparação à mulheres com partos a termo (3,8 mg/dL [2,2-7,8] vs 3,2 mg/dL [1,6-5,7], respectivamente, p < 0,05).

Nota: PCR=Proteína C-Reativa; IG=Idade Gestacional; NT=nascimento a termo;NPT=nascimento pré-termo; RPM=ruptura prematura das membranas; β =coeficiente de regressão linear múltipla; p=P-valor; IMC=Índice de Massa Corporal; ORA=Odds Ratio Ajustado; IC=Intervalo de Confiança; χ^2 =Qui-quadrado; IL=Interleucina; TNF - α =Fator de Necrose Tumoral α ; MIF=Fator Inibitório da Migração de Macrófagos; CRH=Hormônio Liberador da Corticotropina; OR=Odds Ratio; ROC=Característica Operacional do Receptor; AUC=Área Sob a Curva (curva ROC); sTNF-RI=receptor solúvel de Fator de Necrose Tumoral tipo I; MCP=Proteína quimiotática de monócito; TGF- β =Fator de Transformação do Crescimento β ; MIP-1 β =Proteína Inflamatória de Macrófagos 1 β ; MMP-9=Metaloproteínas da Matriz 9; TREM-1=desencadeante receptor, expresso em células mielóides 1; RANTES=Quimiocina regulada sob ativação, expressa e secretada por células T normais; BDNF=Fator neurotrófico derivado do cérebro; NT=Neurotrofina; GM-CSF=Fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos; IFN- γ =Interferon gama; LDH=lactato desidrogenase;; IURG=Retardo do Crescimento Intrauterino; PIH=Hipertensão Induzida pela Gestação; IgG-1=Imunoglobulina 1; Med=mediana; IRQ=Intervalo Interquartil; OMP Pg=Proteína da membrana externa de *Porphyromonas gingivalis*; TAT=complexo trombina-antitrombina; r=coeficiente de correlação; SG=Semana Gestacional; HDL=Lipoproteína de Alta Densidade; RPM=Ruptura Prematura de Membranas; ITAC=Quimioatraente de células T induzido por IFN- γ ; PAPP-A=Proteína Plasmática A Associada à Gestação; Fe=Ferro; PTN=Proteína; CER=Ceruplasmina; α -2MG= α 2 macroglobulina; β -2MG= β 2 microglobulina.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

8. Considerações finais

Os resultados apresentados na presente dissertação revelaram que a avaliação da PCR na gestação está associada ao NPT, o que indica que a PCR pode desempenhar um papel relevante na ativação da resposta inflamatória. No entanto, mais estudos com alta qualidade metodológica devem ser realizados para comprovar sua real eficácia como marcador de risco para o desfecho em questão.

A identificação de biomarcadores associados ao NPT remete às condições patofisiológicas destas gestações complicadas, como também pode auxiliar na triagem de mulheres com risco elevado de desenvolverem NPT. Essas mulheres poderiam ser beneficiadas com intervenções precoces.

A partir das limitações observadas nos estudos, sugere-se a avaliação longitudinal da PCR na gestação, devido a sua variação durante esse período, a padronização de ensaios ultrasensíveis para detectar a elevação das concentrações da PCR no cuidado pré-natal (limite de detecção $<0,15\text{mg/L}$) e o controle de variáveis como a idade materna, o IMC, a paridade, a cor da pele, a idade gestacional no momento de avaliação da PCR, consideradas variáveis de confundimento relacionadas à ocorrência do NPT. A realização de estudos de teste diagnóstico também é fundamental para avaliar o melhor ponto de corte da PCR e que seja capaz de identificar mulheres em risco.

A acurácia na mensuração destes dados contribuirá para a verificação se há ou não associação entre as concentrações da PCR no período gestacional e o NPT, e sua aplicabilidade como teste diagnóstico para mulheres em risco, contribuindo na redução dos casos de NPT e da morbidade neonatal.

Concluimos que a RSL é ferramenta útil para avaliar estudos de marcadores de risco, permitindo análise crítica objetiva das evidências disponíveis. Realizando MA dos estudos, quando possível, podemos quantificar melhor o grau de associação entre o marcador de risco e o desfecho de interesse. Os resultados da MA sobre a PCR sugerem que ela permite incorporar informação prognóstica adicional sobre nascimentos pré-termo. Entretanto, são necessários estudos prospectivos que incorporem estas premissas para avaliar a possibilidade de se construir escores de risco com maior poder de discriminação entre baixo e alto risco da prematuridade.

REFERÊNCIAS

9. Referências

ANDREWS W.W., HAUTH J.C., GOLDENBERG R.L., 2000. “Infection and preterm birth”. *American Journal of Perinatology*, v. 17, n.7, pp. 357–365.

BANAEM L.M., MOHAMADI B., JAAFARABADI M.A., *et al.*, 2012. “Maternal serum C-reactive protein in early pregnancy and occurrence of preterm premature rupture of membranes and preterm birth”. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, v. 38, n.5, pp.780-786.

BARROS F.C., VICTORA C.G., MATIJASEVICH A., *et al.*, 2008. “Preterm births, low birth weight, and intrauterine growth restriction in three birth cohorts in Southern Brazil: 1982, 1993 and 2004”. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 24, n.3, pp. 390-398.

BECK S., WOJDYLA D., SAY L., *et al.*, 2010. *The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity*. In: Bulletin of World Health Organization, v. 88, pp.31–38.

BEHRMAN R.E., BUTLER A.S., 2007. *Preterm birth: causes, consequences, and prevention*. The National Academies Press, Washington, D.C.

BODNAR L.M., SIEGA-RIZ A.M., SIMHAN H.N., *et al.*, 2010. “Severy obesity, gestacional weight gain and adverse birth outcomes”. *American Journal of Clinical Nutrition*, v. 91, n.6(Jun), pp. 1642-1648.

CABRAL A.C.V., LÁZARO J.F., VITRAL Z.N.R., 2002. “Concentração sérica materna da proteína C-reativa em gestações complicadas pela pré-eclâmpsia”. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 24, n.1.

CARRILLO-DE-ALBORNOZ A., FIGUERO E., HERRERA D., *et al.*, 2010. “Gingival changes during pregnancy: II. Influence of hormonal variations on the subgingival biofilm”. *Journal of Clinical Periodontology*, v. 37, n. 3 (Mar), pp. 230-240.

CHEN Z., DU J., SHAO L., ZHENG L., *et al.*, 2010. “Prepregnancy body index, gestacional weight gain and pregnancy outcomes in China”. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, v.109, n.1 (Abril), pp. 41-44.

DE B., LIN S., LOHSOONTHORN V., *et al.*, 2007. “Risk of preterm delivery in relation to maternal low birth weight”. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, v. 86, n. 5, pp. 565-571.

DRIUL L., CACCIAGUERRA G., CITOSI A., *et al.*, 2008. “Prepregnancy body mass index and adverse pregnancy outcomes”. *Archives of gynecology and obstetrics*, v.278, n.1 (jul), pp. 23-26.

EHRENBERG H.M., IAMS J.D., GOLDENBERG R.L., *et al.*, 2009. “Maternal obesity, uterine activity, and the risk of spontaneous preterm birth”. *Obstetrics and Gynecology*, v. 113, n. 1, pp. 48-52.

GOLDENBERG R.L., CULHANE J.F., IAMS J.D., *et al.*, 2008. “Epidemiology and causes of preterm birth”. *The Lancet*. v. 371, n. 9606, pp. 75-84.

GRGIC G., SKOKIC F., BOGDANOVIC G., 2010. “C-reactive protein as a biochemical marker of idiopathic preterm delivery”. *Medicinski arhiv*, v. 64, n., pp.132-134.

HAAS D.M., 2006. “Preterm birth in clinical evidence”. *BMJ*, n. 5, pp. 1966-1985.

HAMILTON B.E., MARTIN J.A., VENTURA S.J., 2006. “Births: preliminary data for 2005”. Disponível em:

<http://www.cdc.gov/nchs/products/pubs/pubd/hestats/prelimbirths05/prelimbirths05.htm>
(Acesso em 15 de fevereiro de 2013).

HVILSON G.B., THORSEN P., JEUNE B. *et al.*, 2002. “C-reactive protein: a serological marker for preterm delivery?”. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, v. 81, n.5, pp. 424-429.

INSTITUTE OF MEDICINE, 2007. *Preterm birth: causes, consequences, and prevention*. Washington. National Academies Press, Washington, D.C. Disponível em: http://www.nap.edu/openbook.php?record_id=11622&page=87 (Acesso em: 30 de setembro de 2012).

IP M., PEYMAN E., LOHSOONTHORN V., *et al.*, 2010. “A case control study of preterm delivery risk factors according to clinical subtypes and severity”. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, v. 36, n.1, pp. 34-44.

JACKSON R.A., GIBSON K.A., WU Y.W., *et al.*, 2004. “Perinatal outcomes in singletons following in vitro fertilization: a meta-analysis”. *Obstetrics and Gynecology*, n.103, pp. 551–563.

KEMP M.W., SAITO M., NEWNHAM J.P., *et al.*, 2010. “Preterm birth, infection, and inflammation advances from the study of animal models”. *Reproductive Sciences*, v. 17, n. 7, pp. 619-622.

KRAMER M.S., KAHN S.R., PLATT R.W., *et al.*, 2010. “Mid-trimester maternal plasma cytokines and CRP as predictors of spontaneous preterm birth”. *Cytokine*, v. 49, n. 1 (Jan), pp.10-14.

LAINE P.S., SCHWARTZ E.A., WANG Y., *et al.*, 2007. “Palmitic acid induces IP-10 expression in human macrophages via NF-kappa B activation”. *Biochemical and biophysical research communications*, v. 358, n. 1 (Jun), pp. 150-155.

LEE J.Y., SOHN K.H., RHEE S.H., *et al.*, 2001. “Saturated fatty acids, but not unsaturated fatty acids induce the expression of cyclooxygenase-2 mediated through toll-like receptor 4”. *Journal of chemical biology*, n. 276, pp. 16683-16689.

LICHTENSTEIN AH YE, LAU J, 2009. Application of Systematic Review Methodology to the Field of Nutrition. In: (US). AfHRaQ, ed.: AHRQ Technical Reviews and Summaries.

LOHSOONTHORN V., QIU C., WILLIAMS M.A., 2007. “Maternal serum C-reactive protein concentrations in early pregnancy and subsequent risk of preterm delivery”. *Clinical biochemistry*, v.40, pp. 330–335.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE, 2004. *Uma análise dos nascimentos no Brasil e regiões*. Brasil. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/visualizar_texto.cfm?idtxt=24455 (Acesso em 12 de março de 2012).

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Datasus: informações de saúde. Disponível em: www.datasus.gov.br/tabnet/tabnet.htm. Acesso em: 17 nov. 2013.

MUKHOPADHYAY R., 2005. “Biomarkers for preterm birth”. *Journal of proteome research*, v. 4, n. 6, pp. 1900.

NABET C., LELONG N., COLOMBIER M.L., *et al.*, EPIPAP GROUP, 2010. “Maternal periodontitis and the causes of preterm birth: the case-control Epipap study”. *Journal of clinical periodontology*, v.37, n.1(Jan), pp. 37-45.

PENNELL C.E., JACOBSSON B., WILLIAMS S.M., *et al.*, 2007 “Genetic epidemiologic studies of preterm birth: guidelines for research”. *American journal of obstetrics and gynecology*, v.196, pp. 107-118.

PEREIRA L., REDDY A.P., JACOB T., *et al.*, 2007. “Identification of novel protein biomarkers of preterm birth in human cervical – vaginal fluid”. *Journal of proteome research*, v. 6, pp. 1259 – 1276.

PITIPHAT W., JOSHIPURA K.J., GILLMAN M.W., *et al.*, 2008. “Maternal periodontitis and adverse pregnancy outcomes”. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, v. 36, n.1 (Fev), pp. 3-11.

ROMERO R., ESPINOZA J., KUSANOVIC J.P., *et al.*, 2006. “The preterm parturition syndrome”. *Journal of obstetrics and gynaecology*, v.113, pp. 17–42.

RUDRA C.B., FREDERICK I.O., WILLIAMS M.A., 2008. “Pre-pregnancy body mass index and weight gain during pregnancy in relation to preterm delivery subtypes”. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, v. 87, n.5, pp. 510-517.

SAIGAL S., DOYLE L.W., 2008. “An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood”. *The Lancet*, v. 371, n.9608; pp. :261-269.

SANTOS I.S., MATIJASEVICH A., SILVEIRA M.F., *et al.*, 2004. “Associated factors and consequences of late preterm births: results from the 2004 Pelotas birth cohort”. *Paediatric and perinatal epidemiology*, v. 22, pp. 350-359.

SHAH N.R., BRACKEN M.B., 2000. “A systematic review and meta-analysis of prospective studies on the association between maternal cigarette smoking and preterm delivery”. *American journal of obstetrics and gynecology*, v.182, n. 2; pp. 465–472.

SHI H., KOKOEVA M.V., INOUYE K., *et al.*, 2006. “TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance”. *The Journal of Clinical Investigation*, v. 116, n. 11(Nov), pp. 3015-3025.

SILVEIRA M.F., VICTORA C.G., BARROS A.J., *et al.*, 2010. “Determinants of preterm birth: Pelotas Rio Grande do Sul State, Brazil, 2004 birth cohort”. *Cadernos de Saúde Pública*, v.26 Supl 1, pp. 185-194.

SISTEMA DE INFORMAÇÕES SOBRE NASCIDOS VIVOS (SINASC). *Acesso em 22/01/14: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>*.

SLATTERY M.M., MORRISON J.J., 2002. “Preterm delivery”. *The Lancet*, v. 360, n. 9344, pp. 1489-1497.

STEPHENSON J, IMRIE J, 1998.. Why do we need randomised controlled trials to assess behavioural interventions? *BMJ.n.*;316, v. 7131, pp. 611-613.

VETTORE M.V., LEÃO A.T., LEAL M.D.O C., *et al.*, 2008. "The relationship between periodontal disease and preterm low birthweight: clinical and microbiological results". *Journal of periodontal research*, v. 43, n.6, pp.15-26.

VICTORA C.G., AQUINO E.M.L., LEAL M.C., *et al.*, 2011. *Saúde de mães e crianças no Brasil: progressos e desafios*. *The Lancet*, pp.32-46. Disponível em: <http://download.thelancet.com/flatcontentassets/pdfs/brazil/brazilpor2.pdf> (Acesso em: 22 de novembro de 2012).

VOGEL I., GROVE J., THORSEN P., *et al.*, 2005. "Preterm delivery predicted by soluble CD163 and CRP in women with symptoms of preterm delivery". *International journal of obstetrics and gynaecology*, v. 112, n. 6, pp. 737–742.

WANG, T. J., 2008. "New cardiovascular risk factors exist, but are they clinically useful?" *European Heart Journal*, v. 29, n. 4, pp. 441-4.

WARE J. H., 2006. "The limitations of risk factors as prognostic tools". *The New England Journal of Medicine*, n. 355, pp. 2615–2617.

WISE L.A., PALMER J.R., HEFFNER L.J., *et al.*, 2010. "Prepregnancy body size, gestational weight gain, and risk of preterm birth in African-American women". *Epidemiology*, v.21, n.2, pp. 243-252.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1992. *International classification of diseases and related health problems*, Geneva.

WYLIE B.J., MIRZA F.G., 2008. "Cesarean delivery in the developing world". *Clinics in perinatology*, v.35, pp. 571–82.

YOKOYAMA M., HINODED., YOSHIOKAM., *etal.*,2008."Relationship between *Campylobacter rectus* and periodontal status during pregnancy". *Oral microbiology and immunology*, v. 23, n. 1 (Fev), pp. 55-59.

ZHONG Y., CAHILL A.G., MACONES G.A., *et al.*, 2010. “The Association between Prepregnancy Maternal Body Mass Index and Preterm Delivery”. *American Journal of Perinatology*, v. 27, n.4, pp. 293-298.

APÊNDICE

Artigo

Proteína C-reativa como marcador de risco para o nascimento pré-termo: revisão sistemática da literatura e metanálise

Resumo

Objetivos: Este estudo tem como objetivo avaliar a associação entre as concentrações da proteína C-reativa (PCR) na gestação e a ocorrência do nascimento pré-termo (NPT).

Métodos: Trata-se de uma revisão sistemática da literatura (RSL), seguida de metanálise, cujos artigos foram identificados por meio das bases de dados eletrônicas Medline (versão PubMed), Scopus, Web of Science e Embase. A *odds ratio* (OR) [com intervalo de confiança (IC) de 95%] foi a medida sumária utilizada. As análises foram realizadas distinguindo-se as amostras da PCR avaliadas no sangue materno e no líquido amniótico. A avaliação da qualidade foi realizada utilizando-se um instrumento especificamente desenvolvido para o estudo. Análises de subgrupos (por trimestre de avaliação da PCR, escore de qualidade da publicação e desenho do estudo), influência e meta-regressão foram empregadas. A heterogeneidade foi investigada por meio das estatísticas I^2 e Q . **Resultados:** Dezoito estudos foram incluídos na revisão sistemática da literatura e 16 na metanálise. A associação entre a PCR nos 4.886 controles e nas 780 mulheres que apresentaram NPT foi de 1,88 mg/L (IC 95%: 1,28-2,76; Q : 40,46; I^2 :75,3%) para a PCR avaliada no sangue materno (soro/plasma) e de 4,91 mg/L (IC 95%: 1,87-12,85; Q : 9,27; I^2 : 56,9%) no líquido amniótico para uma amostra de 697 controles e 74 casos de NPT. A heterogeneidade entre os estudos foi elevada ($Q=55,76$; $I^2 = 73,1\%$), porém foi elucidada quando os artigos de Banael et al. (2012) ($Q=14,22$; $I^2 = 36,7\%$) e Ozer et al. (2005) ($Q=2,79$; $I^2 = 0,0\%$) foram excluídos das análises. Observou-se menor heterogeneidade no grupo de estudos do tipo caso-controle aninhado a coorte (OR=1,58; IC 95%: 1,22-2,05; Q : 7,50; I^2 : 20,0%) comparado com os estudos do tipo coorte (OR=1,58; IC 95%: 0,80-3,13; Q : 6,73; I^2 : 70,3%). **Conclusão:** Estudos que considerem a avaliação longitudinal da PCR na gestação e de alta qualidade são necessários para confirmar a relação causal entre PCR e NPT.

Palavras-chave: revisão sistemática da literatura, metanálise, proteína C-reativa, nascimento pré-termo, gestação.

ABSTRACT

Objectives: This study aims to evaluate the association between concentrations of C-reactive protein (CRP) in pregnancy and the occurrence of preterm birth (NPT). **Methods:** This was a systematic literature review (SLR) followed by meta-analysis, whose articles were identified through electronic databases Medline (PubMed version), Scopus, Web of Science and Embase. The odds ratio (OR) [confidence interval (CI) of 95%] was the summary measure used. The analyzes were performed distinguishing the PCR samples evaluated in maternal blood and in amniotic fluid. The evaluation of quality was performed using an instrument specifically designed for this study. Subgroup analyzes (per quarter evaluation of PCR quality score of the publication and design of the study), influence and meta-regression were employed. Heterogeneity was investigated using the I^2 statistic. **Results:** Eighteen studies were included in the systematic literature review and meta-analysis on 16. The association between CRP in 4.886 controls and in 780 women who had TPN was 1.88 mg/L (IC 95%: 1.28-2.76; Q: 40.46; I^2 :75.3%) for CRP measured in maternal blood (serum/plasma) and 4.91 mg/L (IC 95%: 1.87-12.85; Q: 9.27; I^2 : 56.9%) in the amniotic fluid for a sample of 74 cases and 697 controls NPT. Heterogeneity between studies was high (Q=55.76; I^2 = 73.1%), but was elucidated when the articles Banaem et al. (2012) (Q=14.22; I^2 =36.7%) and Ozer et al. (2005) (Q=2.79; I^2 = 0.0%) were excluded from the analyzes. There was less heterogeneity studies group, nested case-control (OR=1.58; IC 95%: 1.22-2.05; Q: 7.50; I^2 : 20.0%) compared with cohort studies (OR=1.58; IC 95%: 0.80-3.13; Q: 6.73; I^2 : 70.3%). **Conclusions:** Studies that consider the longitudinal assessment of CRP in pregnancy and high quality are needed to confirm the causal relationship between CRP and NPT.

Keywords: systematic review, meta-analysis, C-reactive protein, preterm birth, pregnancy.

Introdução

O nascimento pré-termo (NPT), definido como nascimento ocorrido antes de 37 semanas gestacionais completas¹, é o principal determinante da morbidade e mortalidade neonatal, com conseqüências adversas à saúde a longo prazo². Análises de registros nacionais de 184 países mostraram que, no ano de 2010, cerca de 14,9 milhões de bebês nasceram prematuros, ou seja, 11,1% dos nascidos vivos. Esta taxa de incidência variou em 5% em países da Europa e 18% em um conjunto selecionado de países africanos³. Dados do Ministério da Saúde revelaram que do ano de 2008 ao ano de 2011 a taxa de nascimentos pré-termo variou de 6,8% a 9,8%. Na região Sudeste foram identificadas as taxas mais elevadas de nascimento pré-termo do Brasil⁴.

A menor idade gestacional determina a fragilidade e a imaturidade do cérebro, pulmões, sistema imunológico e rins dessas crianças⁵. A etiologia do NPT não está clara, porém alguns fatores vêm sendo reconhecidos como determinantes clássicos, tais como infecções sistêmicas maternas e do trato geniturinário^{6,7}, obesidade e desnutrição materna⁸⁻¹², partos múltiplos⁸, tabagismo, trabalho extenuante, atividade física intensa, idade materna avançada¹³, história de aborto, hipertensão induzida pela gravidez, baixa escolaridade e reprodução assistida^{5,14}.

O processo inflamatório está envolvido em um dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes ao NPT, no qual se observa a infiltração de células inflamatórias em tecidos do cérvix, miométrio, membranas corioamnióticas e cavidades amnióticas e que estimulam a síntese de citocinas pró-inflamatórias¹⁵, como a proteína c-reativa (PCR)¹⁶. Alterações nas concentrações da PCR durante a gestação associam-se à disfunção endotelial e conseqüente disfunção vascular, desenvolvimento placentário sub-ótimo^{17,18} e NPT¹⁹⁻²².

O interesse em identificar marcadores para a predição do NPT é grande e a dosagem desse marcador permite que seja possível a intensificação precoce dos cuidados às gestantes em situação de risco. Deste modo, este estudo tem como objetivo avaliar a associação entre PCR e NPT por meio da sistematização dos resultados de estudos observacionais existentes na literatura.

Métodos

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura (RSL) conduzida de acordo com as diretrizes do “*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses Group Guidelines*” (PRISMA)²³ e do “*Meta-Analyses of Observational Studies in Epidemiology: A Proposal for Reporting*” (Moose)²⁴.

Estratégia de busca

A busca foi realizada de forma independente por dois revisores (RFC e LCO) em quatro bases de dados eletrônicas: Pubmed, Scopus, Web of Science (ISI) e Embase. Para a busca na base de dados Pubmed foram utilizadas as seguintes palavras-chave: ("Obstetric Labor, Premature" OR "Infant, Premature" OR "Premature birth" OR "Preterm") AND (C-Reactive Protein OR Protein, C-Reactive). Para as demais bases utilizou-se os descritores: ("c-reactive protein" or "c protein") and ("prematurity" or "preterm" or "premature"). A biblioteca Cochrane também foi consultada na busca por estudos com os mesmos termos com o intuito de verificar se já haviam sido realizadas RSL's sobre o assunto.

Os critérios de elegibilidade do estudo para entrada na RSL foram: (1) ser trabalhos originais e não revisões da literatura, (2) possuir desenho do tipo coorte prospectiva ou caso-controle, (3) incluir o NPT entre os desfechos avaliados e que o mesmo fosse avaliado isoladamente quando da ocorrência de outros desfechos, (4) ter gestantes como amostra do estudo, (5) gestação não-gemelar e (6) fornecer dados que permitissem a análise da associação entre a PCR e o NPT.

Não houve restrições referentes ao idioma e ao ano de publicação. Foi realizada a busca manual em listas de referências para identificar publicações adicionais.

Seleção dos estudos

Os trabalhos foram inicialmente selecionados para leitura do título e resumo, e foram lidos por dois revisores independentes (RFC e LCO). As divergências entre os revisores na seleção dos estudos foram resolvidas por consenso e, quando necessário, um terceiro revisor foi consultado (MMS). A última atualização da busca foi realizada

em fevereiro de 2013 por meio de alertas eletrônicos e dois artigos foram incluídos por atenderem aos critérios de inclusão.

Extração dos dados

Os seguintes dados foram extraídos dos artigos incluídos na RSL: ano de publicação, cidade e país de realização dos estudos, idade das participantes, desenho do estudo, semana gestacional da avaliação da PCR, método empregado para a dosagem da PCR, tipo de amostra utilizada (soro, plasma ou líquido amniótico), método de avaliação da idade gestacional, ponto de corte para definição do NPT, objetivo da pesquisa, tamanho amostral, marcadores inflamatórios avaliados, principais resultados encontrados e estimador empregado nas análises. Um único revisor (RFC) realizou a extração dos dados, utilizando formulário elaborado e adaptado para esta pesquisa (ANEXO A).

Na ausência de dados no manuscrito original para a realização da MA, o autor foi contatado por meio de correio eletrônico solicitando-se o envio de dados complementares. Quinze dias após o primeiro contato, em caso de não resposta, um lembrete foi enviado. Para aqueles estudos que utilizaram a mediana para apresentação das variáveis idade, índice de massa corporal (IMC) e idade gestacional na semana de avaliação da PCR, a média e o desvio padrão das foram estimados a partir dos valores de mediana^{19, 25-29} segundo o método recomendado por Hozo et al. (2005)³⁰.

Avaliação do risco de viés

Dois revisores (RFC e LCO) realizaram a avaliação da qualidade metodológica dos estudos de maneira independente. Para essa etapa foi desenvolvido um instrumento específico, adaptado de acordo as recomendações da colaboração Cochrane³¹, que contemplou questões como a seleção da amostra, o método e sensibilidade utilizados para análise da PCR, o método empregado para cálculo da idade gestacional e posterior classificação do desfecho, a análise dos dados e as limitações dos estudos. Essas questões foram avaliadas em relação aos padrões de referências apontados na literatura.

O questionário incluiu seis itens. Para cada resposta foram atribuídos pontos que variaram de 0 a 4, sendo quatro a melhor pontuação e zero aplicado àqueles artigos que não atenderam aos requisitos do item sob análise. De acordo com a pontuação total

obtida, os estudos com escore ≥ 12 pontos foram considerados de alta qualidade, entre 8 e 11 pontos de qualidade média (e < 8 pontos de baixa qualidade. Para análise da confiabilidade entre os avaliadores utilizou-se o coeficiente *kappa* (k). A interpretação do coeficiente foi baseada na proposta de Shrout (1998)³². Casos de discordância foram discutidos e resolvidos em consenso.

Análises estatísticas

A MA foi realizada utilizando-se como medida sumária a odds ratio (OR), que expressa a chance de ocorrência do NPT entre as gestantes com maiores concentrações da PCR, quando comparadas àquelas gestantes com menores concentrações (OR>1,0). Para estimar o tamanho do efeito da PCR no NPT, utilizou-se o modelo de efeitos randômicos ponderado pelo inverso da variância. Os resultados foram apresentados sob a forma de OR e respectivos intervalos de confiança (IC) de 95%. Os pontos de corte utilizados para a categorização das concentrações da PCR foram determinados por cada grupo de autores e seus respectivos estudos, e variaram entre os estudos. As análises foram realizadas separadamente para os estudos que avaliaram a PCR no líquido amniótico e aqueles que mensuraram a PCR no sangue (soro ou plasma).

Inicialmente foi realizada uma análise visual dos gráficos *forest plot*, na qual observou-se a posição das estimativas pontuais de efeito e a superposição ou não dos intervalos de confiança das medidas dos diferentes estudos. A heterogeneidade foi avaliada por meio do teste Q de Cochran, que assume como hipótese nula que os estudos que compõem a metanálise são homogêneos e estima a variação total entre as medidas de efeito. Adicionalmente, utilizou-se a estatística I^2 proposta por Higgins e Thompson (2002)³³, que descreve o percentual da variabilidade total devida à heterogeneidade. Valores inferiores a 30% foram considerados como heterogeneidade leve, de 30% a 50%, moderada e, superiores a 50%, alta³³. A análise da origem da heterogeneidade, estratificada pelos subgrupos, considerou o momento de avaliação da PCR (primeiro trimestre versus segundo/terceiro trimestres), o escore da qualidade metodológica da publicação (alto, médio e baixo) e o desenho do estudo (caso controle aninhado versus coorte).

A meta-regressão também foi utilizada para avaliar as possíveis causas da heterogeneidade e baseou-se no ponto de corte utilizado para categorização da PCR (transformação de variável contínua), desenho do estudo (coorte prospectiva/caso-

controle aninhado a coorte), trimestre de avaliação da PCR (primeiro/segundo/terceiro) e qualidade dos estudos (contínuo). A análise de influência foi realizada para investigar o impacto de um dado estudo sobre a estimativa global da MA. As análises posteriores foram realizadas mantendo-se e excluindo-se os estudos de influência. A análise de subgrupos e a meta-regressão foram realizadas apenas para os estudos que fizeram a avaliação da PCR no soro/plasma, já que o número limitado de estudos com avaliação no líquido amniótico não permitiu o uso dessa estratégia analítica.

A existência de vieses de publicação foi avaliada por meio da observação do gráfico de funil (*funnel plot*), que emprega o logaritmo da OR dividido pelo erro padrão. Adicionalmente, foi realizado o teste de assimetria, como sugerido por Egger et al. (1997)³⁴. Todas as análises foram realizadas com auxílio do *software* Stata, versão 12.0 (Stata Corp., College Station, Texas, USA).

Resultados

Descrição dos estudos da revisão sistemática

Os primeiros estudos sobre o assunto foram publicados em 2002. Foram identificadas 426 referências no Pubmed, 1.410 no Scopus, 965 no ISI e 1.520 no Embase. Foram encontrados 33 artigos na biblioteca Cochrane. Destes, quatro estudos tratavam de RSL com avaliação da qualidade e dois destes estudos realizaram metanálise. Apenas uma revisão tratava especificamente do tema marcadores inflamatórios (com inclusão da PCR), tendo o NPT como desfecho³⁵ (Figura 1).

Dezoito artigos publicados entre os anos de 2002 e 2012 atenderam aos critérios de inclusão e foram selecionados para a RSL. Quatro desses estudos foram conduzidos nos Estados Unidos^{27,36-38}, nove na Europa^{20,26,28,29,39-42}, quatro no continente asiático^{19,21,22,25} e um no Canadá¹⁴. Apenas em três estudos a avaliação da PCR foi realizada durante o primeiro trimestre de gestação^{26,29,38}. Oito estudos avaliaram os níveis de PCR entre o primeiro e segundo trimestres^{19,20, 22, 27, 37,39, 40,43}, e sete estudos realizaram essa avaliação no segundo trimestre^{14,21,25,28,36,41,42}. Entre os 18 estudos selecionados, nove foram publicados nos últimos cinco anos^{14,19-22, 25,29,36,39} (Tabela 1).

Em treze estudos, as dosagens da PCR foram realizadas em amostras do sangue materno, sendo 11 no soro^{19-22,26,29,36-38,39,43} e apenas dois estudos utilizaram o plasma para avaliar a PCR^{14,27}. Três utilizaram amostras do líquido amniótico^{25,40,42} e em dois

deles foram utilizadas amostras de líquido amniótico e soro simultaneamente^{28,41}. A maioria das gestantes envolvidas eram adultas jovens, com idade média entre 24 e 38 anos, o que, em geral, foi similar para ambos os grupos (casos versus controles). Dez dos 18 artigos utilizaram o delineamento do tipo coorte prospectiva^{19-22,25,28,36,38,41,42} e oito utilizaram o desenho do tipo caso-controle aninhado a coorte^{14,26,27,29,37,39,40,43} (Tabela 1).

Avaliação da qualidade metodológica

A Figura 2 mostra o resultado da avaliação da qualidade dos estudos revisados. A concordância inicial entre os dois revisores sobre as pontuações dadas aos artigos foi de 84,26% (Kappa=0,7862).

A avaliação identificou poucos estudos classificados como de alta qualidade^{19,25,37,39} e alguns vieses metodológicos nestas publicações. Nenhum estudorecebeu a pontuação máxima (15 pontos) e sete estudos não tiveram nenhum item pontuado como zero^{19-22,25,27,36,37}.

Os estudos de alta qualidade mostraram associações positivas e significativas após a meta-regressão (OR: 2,17; IC 95%: 1,37-3,43; I^2 : 0,0%) (Tabela 2).

Metanálise

Dezesseis estudos forneceram todos os dados necessários para realizar a metanálise^{14,19,20,25-29,36-43} compreendendo uma amostra total de 74 mulheres que tiveram NPT e 697 controles para os estudos com amostras da PCR dosada no líquido amniótico, e 780 casos de NPT versus 4.886 controles para os estudos que avaliaram a PCR no sangue materno.

A associação sumária entre a PCR e o NPT para as amostras avaliadas no sangue materno (soro/plasma) foi de 1,88 mg/L (IC 95%: 1,28-2,76; Q: 40,46; I^2 :75,3%) e para as do líquido amniótico foi de 4,91 mg/L (IC 95%: 1,87-12,85; Q: 9,27; I^2 : 56,9%) (Figura 3). Embora os estudos de Ozer et al. (2005) e Banaem et al. (2012) apresentassem valores de OR elevados em comparação aos demais estudos, os resultados da análise de sensibilidade, após a exclusão simultânea de ambos os estudos, não modificou a direção dos resultados nas amostras de PCR avaliadas no sangue

materno (OR=1,58; IC 95%: 1,23-2,03; Q=14,22; I^2 : 36,7%) e no líquido amniótico (OR= 3,20; IC 95%: 1,69-6,03; Q: 2,79; I^2 : 0,0%) (Figura 4).

Observou-se ausência de heterogeneidade na análise de subgrupos dos estudos que dosaram a PCR no sangue, quando estes foram avaliados de acordo com o trimestre de aferição da PCR. A OR foi menor e não significativa nos estudos que dosaram a PCR no segundo ou terceiro trimestres (OR=1,00; IC 95%: 0,70-1,44; Q: 0,08; I^2 : 0,0%) em relação aos estudos que avaliaram a PCR no primeiro trimestre (OR=1,52; IC 95%: 1,06-2,17; Q: 1,63; I^2 : 0,0%) e no primeiro ou segundo trimestres (OR=2,11; IC 95%: 1,57-2,84; Q: 2,64; I^2 : 0,0%). Observou-se menor heterogeneidade no grupo de estudos com desenho do tipo caso-controle aninhado (OR=1,58; IC 95%: 1,22-2,05; Q: 7,50; I^2 : 20,0%) quando comparado aos estudos com desenho do tipo coorte (OR=1,58; IC 95%: 0,80-3,13; Q: 6,73; I^2 : 70,3%) (Tabela 2).

Devido ao número reduzido de estudos que avaliaram a PCR no líquido amniótico (n=5), as análises por subgrupos não foram realizadas e a heterogeneidade foi minimizada quando os artigos de influência foram retirados das análises (Figura 4).

A meta-regressão foi realizada utilizando-se como controle as variáveis: IMC gestacional (p=0,687), trimestre gestacional de avaliação da PCR (p=0,313), idade materna (p=0,441), desenho do estudo (p=0,940), qualidade metodológica (p=0,153) e o ponto de corte da PCR (p=0,097), porém não foram observados resultados estatisticamente significativos (Tabela 3).

O gráfico de funil mostrou haver simetria nos dados e o teste de Egger refutou a hipótese de viés de publicação (p-valor = 0,502) (Figura 5).

Discussão

Os resultados da presente MA indicam uma associação positiva entre concentrações aumentadas da PCR durante a gestação, tanto no sangue materno (soro/plasma), como no líquido amniótico e a posterior ocorrência do NPT. Foram encontrados apenas cinco estudos que realizaram a dosagem da PCR no líquido amniótico e, a alta heterogeneidade observada inicialmente entre eles, foi minimizada quando o estudo de Ozer et al. (2005)⁴¹ foi excluído das análises. Entre os onze estudos incluídos na MA que dosaram a PCR no sangue materno, observou-se que uma heterogeneidade moderada (30 a 50%) permaneceu mesmo após a exclusão do estudo

de Banaem et al. (2012)¹⁹, fato que pode ser explicado por diferenças no desenho do estudo, trimestre de aferição da PCR e na qualidade metodológica dos estudos.

O estudo de Ozer et al. (2005)⁴¹ foi aquele que utilizou o menor ponto de corte nas análises da PCR (0,65mg/L) realizadas no líquido amniótico. Ainda não há uma definição de valores normais para a concentração de PCR na gestação descrita na literatura. Hvilson et al. (2002)⁴³ testaram cinco pontos de cortes a partir do percentil 75 de sua distribuição amostral e encontraram riscos relativos aproximados (variando de 1,7 a 2,0), o que indica que o efeito não é dose-dependente. Porém, os mesmos pesquisadores observaram que um pequeno subgrupo de mulheres, sem história de parto prematuro e com concentrações de PCR acima de 9,9 mg/L no segundo trimestre, apresentou maior risco de parto prematuro.

A escolha da OR como medida sumária se baseou no fato de que era possível calculá-la em 88% dos estudos. O problema reside na falta de um ponto de corte padronizado para determinar se a PCR está aumentada ou não. Sendo assim, cada estudo utilizou um ponto de corte distinto para categorizar a PCR e calcular a chance de NPT. Apesar de esta ser uma limitação que deve ser considerada na interpretação dos resultados, a MA não seria possível de outra forma e a OR é uma medida que tem como vantagem ser freqüentemente constante a despeito do ponto de corte utilizado para o seu cálculo nos diversos estudos⁴⁴. Além disso, a meta-regressão não mostrou associação das estimativas de cada estudo com os valores de ponto de corte, o que indica que este talvez não seja de fato um problema.

Outro fator a ser considerado é o momento da avaliação da PCR. Embora tenha sido sugerido que a concentração desta citocina é estável ao longo do acompanhamento em adultos saudáveis e depende quase inteiramente da taxa de produção hepática⁴⁵⁻⁴⁷, no contexto da gestação isso ainda não é claro. De acordo com Hwang et al. (2007)⁴⁷, há uma tendência de aumento das concentrações da PCR durante o período gestacional.

A utilização da PCR como um marcador de determinação do parto prematuro em uma única avaliação de sua concentração talvez não seja suficiente, sendo a sua investigação longitudinal muito mais esclarecedora. No entanto, esse tipo de análise é escassa nos estudos selecionados. Observou-se que alguns estudos realizaram a medida da PCR em intervalos muito longos de semana gestacional. Nos estudos que consideraram apenas gestantes no primeiro ou no segundo trimestre separadamente, a heterogeneidade dentro destes grupos foi totalmente elucidada e, apenas os estudos que

mensuraram a PCR no primeiro trimestre continuaram mostrando associação significativa. Nenhum estudo fez a avaliação apenas no terceiro trimestre.

Sete dos dezesseis estudos^{20,25,26,28,39,40,41} não consideraram as principais variáveis de confundimento em questão, como o IMC, a idade materna, a cor de pele, a paridade, o fumo e a idade gestacional no momento da coleta da amostra para dosagem da PCR. Assim, os seus resultados podem ter sido superestimados por não terem incluído tais fatores na análise, interferindo na relação causal entre a PCR e o NPT.

Apesar de nove dos dezesseis estudos utilizarem como método para determinação da idade gestacional a data da última menstruação (DUM) confirmada pela ultrasonografia (USG)^{14,19,20,22,25,27,36,38,41}, muitos deles não explicitaram a conduta tomada quando os dois métodos geravam resultados discrepantes. Quatro artigos trouxeram informações a este respeito^{14,19,27,38}. O NPT é certamente um importante problema de saúde e a sua classificação adequada por meio dos métodos considerados padrão ouro pode identificar as mulheres em alto risco antes do início do trabalho de parto prematuro⁴⁹.

Existe uma grande variação nos valores de PCR observados nos estudos e diferentes métodos de dosagem desta citocina, incluindo turbidimetria, imunoturbidimetria, ELISA, nefelometria, o que pode tornar os resultados distintos e conflitantes. Além disso, sabe-se que, para análise das concentrações séricas de PCR, é importante considerar o desempenho do ensaio utilizado para sua quantificação, que recomenda, para fins de pesquisa, a sensibilidade mínima de 0,15 mg/L⁵⁰. Porém, quatro estudos não seguiram tal recomendação^{22,28,37,41} e em cinco estudos a sensibilidade do método não foi descrita^{14,20,21,38,39}.

Deve ser ressaltado o fato de não terem sido incluídos, para seleção dos estudos, critérios relacionados à qualidade metodológica dos mesmos. Tal procedimento de avaliação foi adotado, porém, com o intuito de classificação dos artigos e não de exclusão dos de baixa qualidade, uma vez que o objetivo do estudo é fazer um mapeamento amplo dos resultados sobre o tema em questão.

Os valores de PCR podem apresentar uma alta variabilidade em função de situações clínicas e patológicas. A avaliação dessa citocina em mais de um ponto na gestação, a padronização dos métodos de análise, assim como sua sensibilidade na detecção, são pontos a serem levados em consideração para novos estudos nessa temática.

Apesar das diversas limitações dos estudos selecionados, esta MA possui como ponto positivo o fato de que as buscas foram realizadas em quatro bases de dados distintas e por dois autores e de maneira independente. A busca foi abrangente e nela não foram aplicadas restrições de idiomas, ano de publicação ou local de execução da pesquisa. Por isso, há uma alta probabilidade de terem sido identificadas e incluídas na revisão todas as publicações relacionadas ao tema.

Em resumo, as evidências dessa MA indicam uma associação entre as concentrações elevadas da PCR na gestação e a ocorrência do NPT em mulheres assintomáticas. Concentrações elevadas da PCR no sangue materno e no líquido amniótico podem indicar uma maior chance de ocorrência do NPT. Na prática clínica, avaliar esta citocina no líquido amniótico requer um procedimento invasivo e que seria desnecessário no caso de mulheres assintomáticas. A avaliação prospectiva da PCR no sangue materno pode ser mais viável durante o acompanhamento da gestação, devido ao fato da coleta de amostras de sangue ser uma rotina no acompanhamento pré-natal. Nossos resultados podem auxiliar os profissionais de saúde na triagem de gestações de risco e, desta forma, atuar de maneira preventiva na ocorrência deste desfecho.

Os resultados da meta-análise sobre os níveis elevados da PCR na gestação sugerem que ela acrescenta informação prognóstica ao NPT. Entretanto, são necessários estudos prospectivos que incorporem estas premissas para avaliar a possibilidade de se construir escores de risco com maior poder de discriminação entre baixo e alto risco para o NPT.

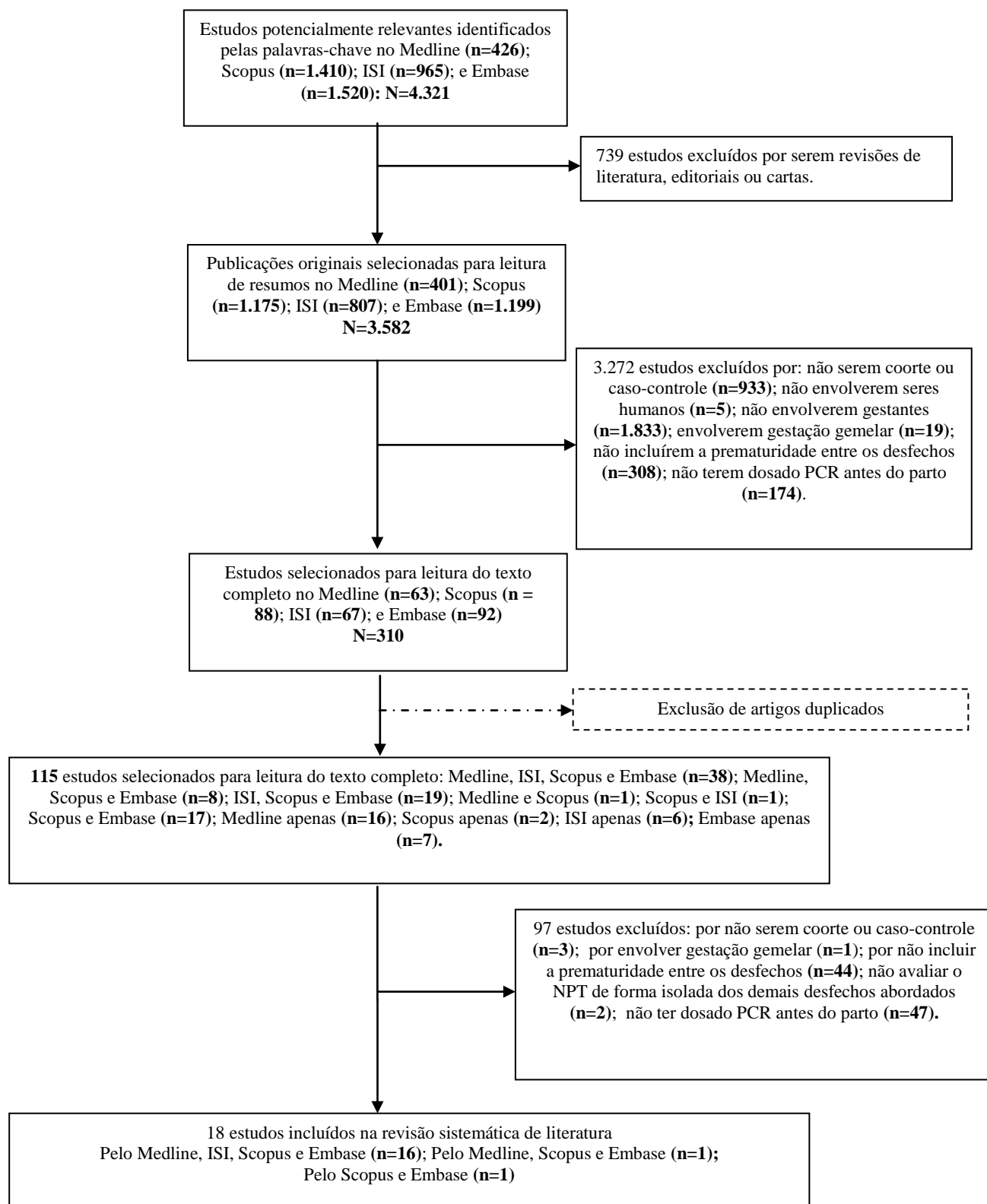


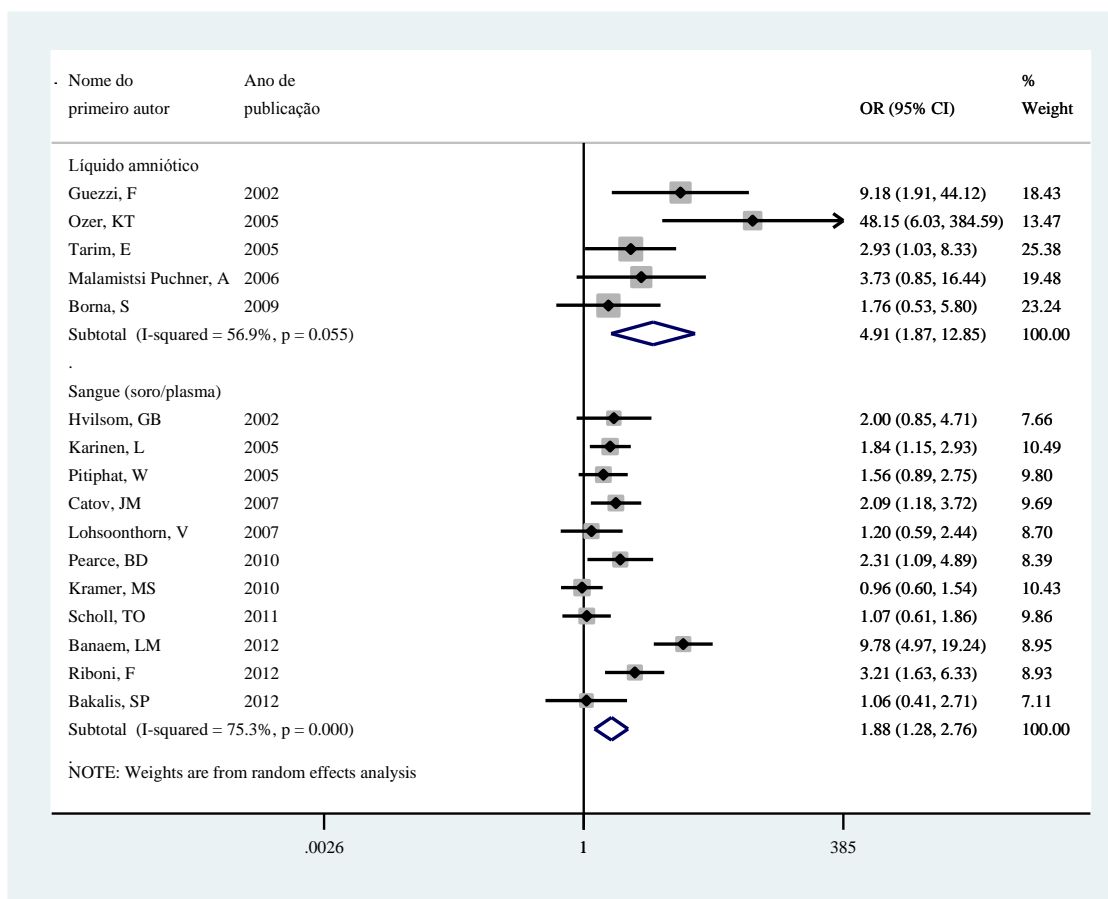
Figura 1. Fluxograma ilustrando o processo de busca e seleção de acordo com a proposta do “Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses Group Guidelines”²²

NPT, nascimento pré-termo; PCR, proteína C-reativa

AUTOR	ANO	Método de amostragem	Mensuração da proteína C-reativa	Sensibilidade do ensaio	Definição da idade gestacional	Análise dos dados	Discussão das limitações do estudo	Pontuação total	QUALIDADE
Banaem et al.,	2012	1	1	2	4	3	1	12	Alta
Riboni et al.,	2012	2	1	0	2	0	0	5	Baixa
Bakalis et al.,	2012	1	1	2	3	2	0	9	Média
Dhok et al.,	2011	1	1	0	2	2	1	7	Baixa
Kim et al.,	2011	2	1	1	2	3	2	11	Média
Scholl et al.,	2011	1	1	2	2	3	2	11	Média
Pearce et al.,	2010	2	1	0	4	3	2	12	Alta
Kramer et al.,	2010	2	1	0	3	3	2	11	Média
Borna et al.,	2009	1	1	2	4	2	2	12	Alta
Catov et al.,	2007	2	1	1	3	3	2	12	Alta
Lohsoonthorn et al.,	2007	1	1	0	4	3	2	11	Média
Malamitsi-Puchner et al.,	2006	1	2	2	0	3	0	8	Média
Karinen et al.,	2005	1	1	2	2	0	0	6	Baixa
Pitiphat et al.,	2005	1	1	1	2	2	2	9	Média
Ozer et al.,	2005	1	1	0	4	0	0	6	Baixa
Tarim et al.,	2005	1	1	0	0	0	0	2	Baixa
Guezzi et al.,	2002	1	1	2	4	0	1	9	Média
Hvilsom et al.,	2002	1	1	2	0	2	1	7	Baixa

Figura 2. Avaliação da qualidade metodológica dos estudos revisados.

Nota: As publicações foram classificadas como de Alta qualidade (pontuação total ≥ 12), Média qualidade (pontuação total entre 8-11 pontos) e de Baixa qualidade (pontuação total < 8) baseados em instrumento adaptado segundo proposta da Cochrane. Consiste de seis itens, no qual para cada resposta foram atribuídos pontos que variaram de 0 a 4, sendo quatro a melhor pontuação e zero aplicado àqueles artigos que não atenderam aos requisitos do item sob análise.

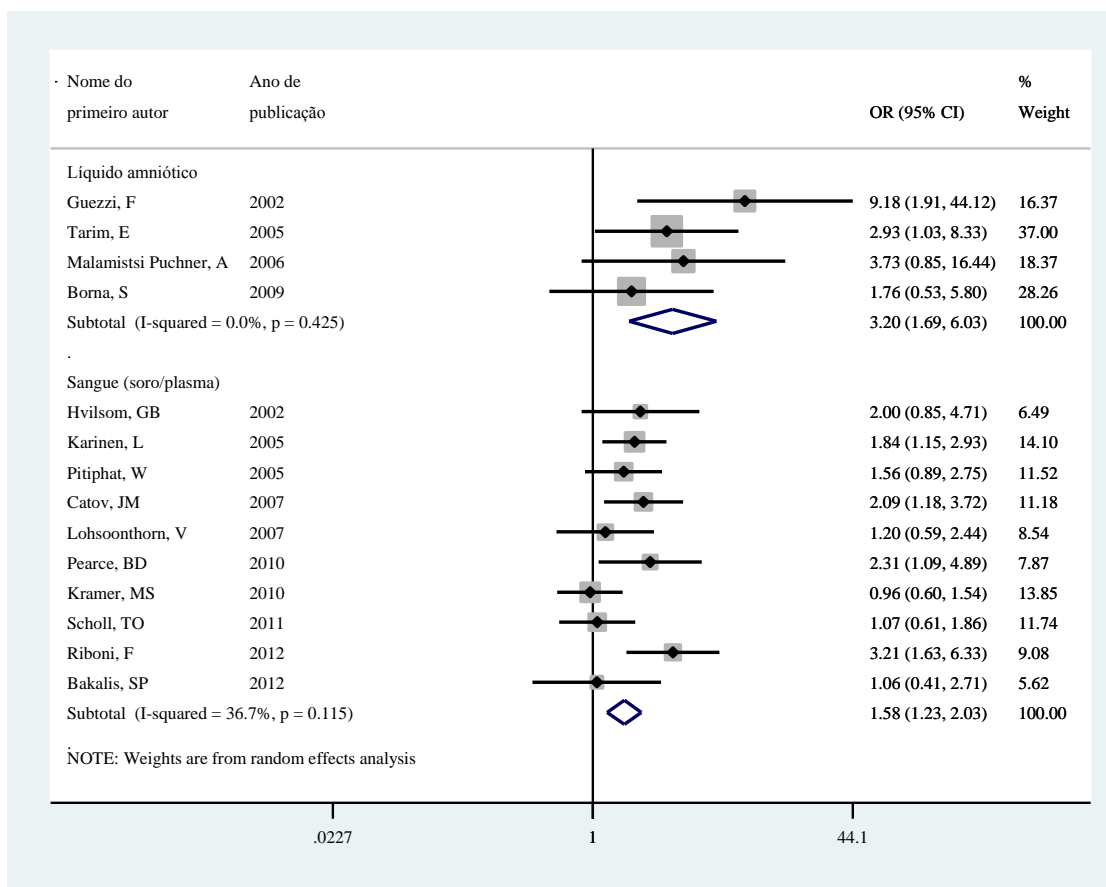


Q (líquido amniótico)=9,27
 Q (sangue materno)=40,46

Figura 3. Razão de chances da proteína C-reativa (PCR) avaliada no sangue e no líquido amniótico entre mulheres que apresentaram nascimento pré-termo e mulheres com partos a termos para os 16 estudos incluídos na metanálise (“*Forest plot*”).

Notas:

Q = teste Q de Cochran



Q (líquido amniótico)=2,79
 Q (sangue materno)=14,22

Figura 4. Razão de chances da proteína C-reativa (PCR) avaliada no sangue e no líquido amniótico entre mulheres que apresentaram nascimento pré-termo e mulheres com partos a termos após a exclusão dos estudos de Banaem et al. (2012) e Ozer et al. (2005) (“Forest plot”).

Notas:

Q = teste Q de Cochran

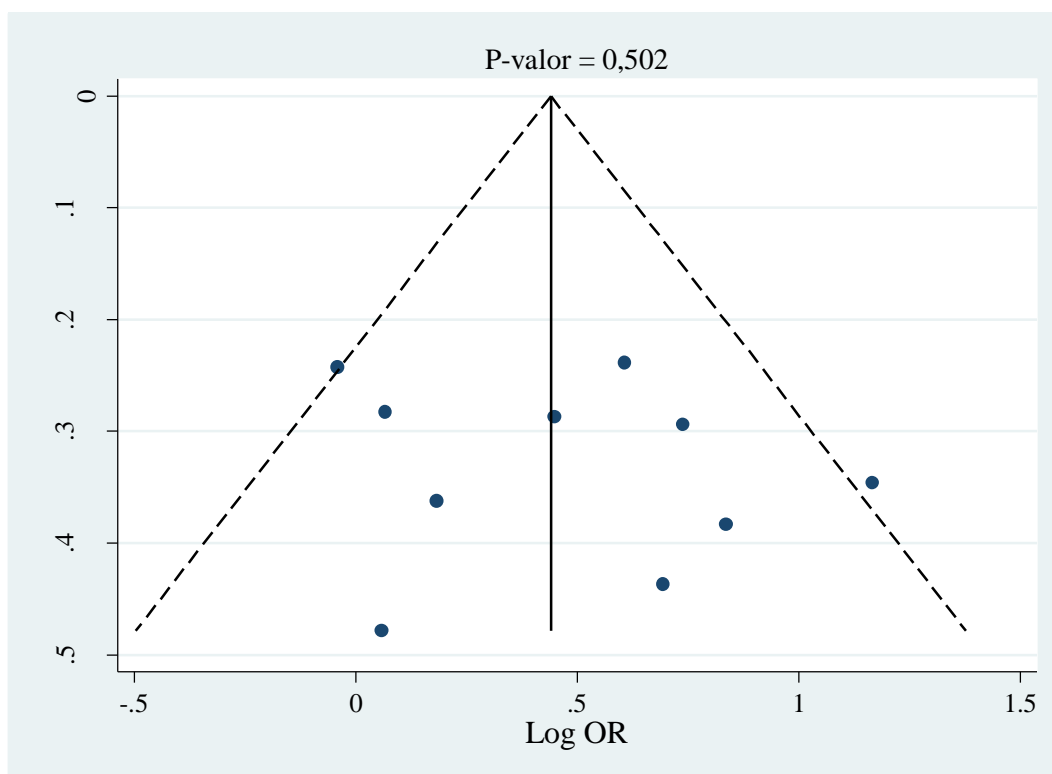


Figura 5. Gráfico de funil referente ao teste de Egger para os dez estudos que avaliaram a PCR no sangue materno e que foram incluídos na MA, após a exclusão do estudo de Banaem et al. (2012).

Notas:

P-valor referindo-se a presença ou ausência de viés de publicação.

Tabela 1. Características gerais dos estudos revisados.

ID	Autor/ano	Origem	Tamanho da amostra		SG da avaliação da PCR	Idade em anos (M ± DP)		Tipo de Amostra	Desenho do Estudo	Método utilizado para definição da IG	Ponto de corte da PCR (mg/L)
			Casos	Controles		NT	NPT				
1	Banaem et al., 2012	Noor, Irã	57	721	Até 20	26,0 (25,0-26,0) ^a	26,0 (23,0-28,0) ^a	Soro	Coorte prospectiva	DUM + USG	4,0
2	Riboni et al., 2012	Novara, Itália	44	447	Até 20	30,45 (5,6)	32,0 (5,8)	Soro	Coorte prospectiva	DUM + USG	8,42
3	Bakalis et al., 2012	Londres, Inglaterra	15	90	11-13	32,9 (28,0-36,7) ^b	33,0 (29,2-37,9) ^b	Soro	Caso controle	DUM + USG	5,95
4	Dhok et al., 2011	Maharashtra, Índia	12	127	14-18	NI	NI	Soro	Coorte prospectiva	NI	3,0
5	Kim et al., 2011	Seoul, Ulsan e Cheonan, Coreia do Sul	27	788	12-28	30,1 (3,6)	30,1 (3,6)	Soro	Coorte prospectiva	DUM + USG	NI
6	Scholl et al., 2011	New Jersey, EUA	66	454	24 - 28	NI	NI	Soro	Coorte prospectiva	DUM + USG	2,25
7	Pearce et al., 2010	Odense, Dinamarca	60	123	Até 24	29,2 (20,0-40,1) ^c	27,4 (18,7-41,9) ^c	Soro	Caso-controle aninhado a coorte	NI	7,424
8	Kramer et al., 2010	Montreal, Canadá	81	441	24-26	NI	NI	Plasma	Caso-controle aninhado a coorte	DUM + USG	5,01
9	Borna et al., 2009	Teerã, Irã	17	73	15-20	36,0 (31,0-33,0) ^a	37,0 (32,0-39,0) ^a	Líquido amniótico	Coorte prospectiva	DUM + USG	0,1
10	Catov et al., 2007	Pittsburg, EUA	109	228	10	24,9 (6,0)	24,7 (5,5)	Soro	Caso-controle aninhado a coorte	DUM + USG	8,0
11	Lohsoonthorn et al., 2007	Seattle e Tacoma, EUA	92	1623	13	32,2 (0,5)	32,1 (0,1)	Soro	Coorte prospectiva	DUM + USG	2,0
12	Malamitsi-Puchner et al., 2006	Atenas, Grécia	13	21	13-27	37,1 (0,7)	38,0 (1,1)	Líquido amniótico	Caso-controle aninhado a coorte	NI	1,6
13	Karinen et al., 2005	Vaasa, Finlândia	104	402	10,4	26,5 (3,5)	27,2 (4,2)	Soro	Caso-controle aninhado a coorte	NI	4,3
14	Pitiphat et al., 2005	Massachusetts, EUA	117	117	5,3-19,3	31,2 (5,3)	31,4 (5,3)	Plasma	Caso-controle aninhado a coorte	DUM + USG	4,85
15	Ozer et al., 2005	Istambul, Turquia	14	127	18	34,4 (4,7)	35,0 (4,8)	Soro e líquido amniótico	Coorte prospectiva	NI	0,65
16	Tarım et al., 2005	Ancara, Turquia	20	196	15-18	31,8 (4,3)	31,3 (6,3)	Líquido amniótico	Coorte prospectiva	NI	5,0
17	Ghezzi et al., 2002	Insubria, Itália	10	280	15-18	< 34: 36,2 (2,6) ≥ 34 a < 37: 35,8 (2,8)	35,3 (3,0)	Soro e líquido amniótico	Coorte prospectiva	NI	0,11
18	Hvilsom et al., 2002	Odense, Dinamarca	84	400	12-15	27,6 (4,5)	28,6 (2,4)	Soro	Caso-controle aninhado a coorte	NI	16,4

Nota: Informações sobre a semana gestacional da avaliação da PCR e idade dos sujeitos são dadas de maneira mais detalhada possível, com base na disponibilidade de dados.

^aMediana e Intervalo de confiança de 95%;

^bMediana e IQR

^cMedia e Intervalo de confiança de 95%;

^dMedia e desvio padrão

DP = Desvio padrão; IC = Intervalo de confiança; ID = número de identificação do estudo; M = Média; NI = Não informado; NT = nascimento a termo; NPT = nascimento pré-termo; PCR= Proteína C-reativa; SG = Semana gestacional; IQR= intervalo interquartil, DUM= data da última menstruação; USG=ultrassonografia

Tabela 2. Estimativa do efeito nas análises de subgrupos para amostras de PCR no sangue materno após exclusão do estudo de Banaem et al. (2012).

Subgrupos	n	OR	Estimativa do efeito (IC 95%)	Q	I ² (%)	IC (95%) I ²	P-valor
Desenho do estudo							
Coorte prospectiva	3	1,58	(0,80-3,13)	6,73	70,3	(0,0-91,3)	0,035
Caso-controle aninhado a coorte	7	1,58	(1,22-2,05)	7,50	20,0	(0,0-63,3)	0,277
Trimestre de mensuração da PCR							
1º	3	1,52	(1,06-2,17)	1,63	0,0	(0,0-87,2)	0,443
1º ou 2º	6	2,11	(1,57-2,84)	2,64	0,0	(0,0-68,5)	0,619
2º ou 3º	2	1,00	(0,70-1,44)	0,08	0,0	(0,0-0,0)	0,773
Qualidade metodológica							
Alta	2	2,17	(1,37-3,43)	0,04	0,0	(0,0-91,3)	0,841
Média	5	1,14	(0,87-1,49)	1,82	0,0	(0,0-54,3)	0,769
Baixa	4	2,16	(1,52-3,07)	1,82	0,0	(0,0-0,0)	0,403

Nota: IC, intervalo de confiança; PCR, proteína c-reativa; Q, heterogeneidade estatística; I², percentual da variabilidade total que é devida à heterogeneidade; n, número de estudos incluídos em cada subgrupo.

As publicações foram classificadas como de Alta qualidade (pontuação total ≥ 12), Média qualidade (pontuação total entre 8-11 pontos) e de Baixa qualidade (pontuação total < 8) baseados em instrumento adaptado segundo proposta da Cochrane. Consiste de seis itens, no qual para cada resposta foram atribuídos pontos que variaram de 0 a 4, sendo quatro a melhor pontuação e zero aplicado àqueles artigos que não atenderam aos requisitos do item sob análise.

Tabela 3. Resultados da meta-regressão univariada para amostras da PCR no sangue materno.

Co-variável	Modificação do efeito					
	n	β	IC 95%	I ² (%)	R ² (%)	P-valor
Valores médios em todos os participantes						
Idade das participantes (anos)	7	-0,043	(-0,176-0,089)	0,00	.	0,441
Trimestre de avaliação da PCR	11	0,175	(0,545-0,195)	22,84	28,56	0,313
IMC gestacional (kg/m ²)	6	0,053	(0,286-0,392)	0,00	.	0,687
Características dos estudos						
Desenho do estudo (binária, referência coorte prospectiva)	11	0,024	(-0,649-0,695)	36,41	-31,00	0,940
Qualidade do estudo (pontuação contínua)*	11	-0,075	(-0,184-0,034)	14,95	39,28	0,153
Análise da PCR						
Ponto de corte PCR (mg/L, contínua)	11	0,062	(-0,014-0,139)	8,09	56,60	0,097

Nota: NPT, nascimento pré-termo; PCR, Proteína C-reativa; I², percentual da variabilidade total que é devida à heterogeneidade; R², resíduo.

Referências

1. World Health Organization (WHO). International classification of diseases and related health problems. Geneva, 10th revision: WHO; 1992.
2. Beck S, Wojdyla D, Say L, Betran AP, Merialdi M, Requejo JH, Rubens C, Menon R, Van Look PF. The world wide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ.* 2010 Jan; 88(1):31-8.
3. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard M, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Garcia CV, Rohde S, Say L, Lawn JE. National, regional and worldwide estimates of preterm birth. *The Lancet*, June 2012. 9; 379 (9832): 2162-72.
4. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Datasus: informações de saúde. Disponível em: <www.datasus.gov.br/tabnet/tabnet.htm>. Acesso em: 17 nov. 2013.
5. Institute of Medicine (IOM). Preterm birth: causes, consequences, and prevention. Washington (DC): National Academies Press; 2007.
6. Kemp MW, Saito M, Newnham JP, Nitsos I, Okamura K, Kallapur SG. Preterm birth, infection, and inflammation advances from the study of animal models. *Reprod Sci.* 2010; 17(7): 619-622.
7. Andrews WW, Hauth JC, Goldenberg RL. Infection and preterm birth. *Am J Perinatol.* 2000; 17(7): 357-365.
8. Shah PS. Parity and low birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010; 89(7): 862-875.
9. Wise LA, Palmer JR, Heffner LJ, Rosenberg L. Pre-pregnancy body size, gestational weight gain, and risk of preterm birth in African-American women. *Epidemiology.* 2010; 21(2): 243-252.
10. Zhong Y, Cahill AG, Macones GA, Zhu F, Odibo AO. The association between pre-pregnancy maternal body mass index and preterm delivery. *Amer J Perinatol.* 2010; 27(4): 293-298.

11. Rudra CB, Frederick IO, Williams MA. Pre-pregnancy body mass index and weight gain during pregnancy in relation to preterm delivery subtypes. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2008; 87(5): 510-517.
12. De B, Lin S, Lohsoonthorn V, Williams MA. Risk of preterm delivery in relation to maternal low birth weight. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007; 86(5):565-71.
13. Silveira MF, Victora CG, Barros AJD, Santos IS, Matijasevich A, Barros FC. Determinants of preterm birth: Pelotas Rio Grande do Sul State, Brazil, 2004 birth cohort. *Cad Saúde Pública.* 2010; 26(S1): 185-194.
14. Kramer MS, Séguin L, Lydon J, Goulet L. Socio-economic disparities in pregnancy outcome: why do the poor fare so poorly? *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2000; 14(3):194-210.
15. Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF, Kusanovic JP, Friel LA, Nien JK. Inflammation in preterm and term labour and delivery. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006; 11(5): 317-326.
16. Danesh J, Wheeler JG, Hirschfield GM, Eda S, Eiriksdottir G, Rumley A, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med.* 2004; 350:1387–1397.
17. Lam C, Lim KH, Karumanchi SA. Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertens.* 2005; 46:1077-1085.
18. Redman CW, Sargent IL. Preeclampsia and the systemic inflammatory response. *Semin Nephrol.* 2004; 24:565–570.
19. Banaem LM, Mohamadi B, Jaafarabadi MA, Moghadam NA. Maternal serum C-reactive protein in early pregnancy and occurrence of preterm premature rupture of membranes and preterm birth. *J Obstet Gynaecol Res.* 2012; 38(5):780-786.
20. Riboni F, Vitulo A, Plebani M, Dell'avanzo M, Battagliarin G, Paternoster D. Combination of biochemical markers in predicting pre-term delivery. *Arch Gynecol Obstet.* 2012; 285:61–66.

21. Dhok AJ, Daf S, Mohod K, Kumar S. Role of early second trimester high sensitivity C-reactive protein for prediction of adverse pregnancy outcome. *JK science*. 2011; 13(3): 141-144.
22. Kim H, Hwang JY, Ha EH, Park H, Ha M, Lee SJ, et al. Association of maternal folate nutrition and serum C-reactive protein concentrations with gestational age at delivery. *Eur J Clin Nutr*. 2011; 65:350-356.
23. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG; PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol*. 2009 Oct; 62(10):1006-12.
24. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group. *JAMA*. 2000 Apr 19; 283(15):2008-12.
25. Borna S, Mirzaie F, Abdollahi A. Mid-trimester amniotic fluid C-reactive protein, ferritin and lactate dehydrogenase concentrations and subsequent risk of spontaneous preterm labour. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2009; 49(4):400-403.
26. Karinen L, Pouta A, Bloigu A, Koskela P, Paldanius M, Leinonen M, et al. Serum C-reactive protein and Chlamydia trachomatis antibodies in preterm delivery. *Obstet Gynecol*. 2005; 106(1): 73-80.
27. Pitiphat W, Gillman MW, Joshipura KJ, Williams PL, Douglass CW, Rich-Edwards JW. Plasma C-reactive protein in early pregnancy and preterm delivery. *Am J Epidemiol*. 2005; 162 (11): 1108–1113.
28. Ghezzi F, Franchi M, Raio L, Di Naro E, Bossi G, D'Eril GV, et al. Elevated amniotic fluid C-reactive protein at the time of genetic amniocentesis is a marker for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186(2): 268-273.
29. Bakalis SP, Poon LC, Vayna AM, Pafilis I, Nicolaides KH. C-reactive protein at 11-13 weeks' gestation in spontaneous early preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 Dec; 25(12): 2475-8.

30. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC Med Res Methodol*. 2005 Apr 20; 5:13.
31. Green S, Higgins JPT, Alderson P, Clarke M, Mulrow CD, Oxman AD. Introduction. In: Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.01 updated March 2011* [internet]. Melbourne: The Cochrane Collaboration; Disponível em www.cochrane-handbook.org.
32. Shrout PE. Measurement reliability and agreement in psychiatry. *Stat Methods Med Res*. 1998;7:301-17.
33. Higgins JP, Thompson SG. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002 Jun 15;21(11):1539-58.
34. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997 Sep 13; 315 (7109): 629-34.
35. Wei SQ, Fraser W. Inflammatory cytokines and spontaneous preterm birth in symptomatic women: a systematic review. *Obstet Gynecol*. 2010; 116 (2 Pt): 393-401.
36. Scholl TO, Chen X, Goldberg GS, Khusial PR, Stein TP. Maternal diet, C-reactive protein, and the outcome of pregnancy. *J Am Coll Nutr*. 2011; 30:233-240.
37. Catov JM, Bodnar LM, Ness RB, Barron SJ, Roberts JM. Inflammation and dyslipidemia related to risk of spontaneous preterm birth. *Am J Epidemiol*. 2007; 166(11): 1312-1319.
38. Lohsoonthorn V, Qiu C, Williams MA. Maternal serum C-reactive protein concentrations in early pregnancy and subsequent risk of preterm delivery. *Clin Biochem*. 2007; 40:330-335.
39. Pearce BD, Grove J, Bonney EA, Bliwise N, Dudley DJ, Schendel DE, et al. Interrelationship of cytokines, hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormones,

- and psychosocial variables in the prediction of preterm birth. *Gynecol Obstet Invest.* 2010; 70(1): 40-46.
40. Malamitsi-Puchner A, Vrachnis N, Samoli E, Baka S, Hassiakos D, Creatsas G. Elevated second trimester amniotic fluid interferon gamma-inducible T-cell alpha chemoattractant concentrations as a possible predictor of preterm birth. *J Soc Gynecol Investig.* 2006; 13(1): 25-29.
 41. Ozer KT, Kavak ZN, Gökaslan H, Elter K, Pekin T. Predictive power of maternal serum and amniotic fluid CRP and PAPP-A concentrations at the time of genetic amniocentesis for the preterm delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005; 122(2): 187-190.
 42. Tarim E, Bagis T, Kilicdag EB, Sezgin N, Yanik F. Are amniotic fluid C-reactive protein and glucose levels, and white blood cell counts at the time of genetic amniocentesis related with preterm delivery? *J Perinat Med.* 2005; 33(6):524-529.
 43. Hvilsum GB, Thorsen P, Jeune B, Bakketeig LS. C-reactive protein: a serological marker for preterm delivery? *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002; 81(5): 424-429.
 44. Sousa MR de, Ribeiro ALP. Revisão sistemática e meta-análise de estudos de diagnóstico e prognóstico: um tutorial. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia [Internet].* 2009; 92 (3): 241–51.
 45. Ockene IS, Matthews CE, Rifai N, Ridker PM, Reed G, Stanek E. Variability and classification accuracy of serial high-sensitivity C reactive protein measurements in healthy adults. *Clin Chem.* 2001; 47:444–450.
 46. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med.* 1999; 340:448–454.
 47. Macy E, Hayes T, Tracy R. Variability in the measurement of C reactive protein in healthy subjects: implications for reference interval and epidemiologic applications. *Clin Chem.* 1997; 43:52–58.

48. Hwang HS, Kwon JY, Kim MA, Park YW, Kim YH. Maternal serum HSCRP in normal pregnancy in pre-eclampsia. *Int J Gynaecol&Obst.*2007; 98:105-109.
49. To MS, Skentou CA, Royston P, Yu CK, Nicolaides KH. Prediction of patient-specific risk of early preterm delivery using maternal history and sonographic measurement of cervical length: a population-based prospective study. 2006 Apr;27(4):362-7.
50. Ledue TB, Rifai N. Preanalytic and analytic sources of variations in C-reactive protein measurement: Implications for cardiovascular disease risk assessment. *Clin Chem* 2003; 49: 1258-1271.

ANEXOS

ANEXO A – Formulário de extração dos dados

Identificação	(1) Artigo #	(2) Revisor
(3) Título		
(4) Autor	(5) Ano	
Dados do trabalho	(6) Local	(7) Língua
(9) Desenho do estudo	(8) Nome do estudo maior	
(10) Datas do estudo		
(11) Desfecho(s) NASCIMENTO PRÉ-TERMO Se outros, citar: _____ _____ _____ _____ _____	(12) Critério de definição do desfecho:	
Exposição CONCENTRAÇÃO DE PROTEÍNA C-REATIVA	(13) Método de aferição:	
	Fluido em que foi investigado: () Plasma () Soro () Líquido amniótico	Semana gestacional da avaliação bioquímica: _____

Comentários:

Metodologia

	Casos	Controles
(14) # Identificados		
(15) # Excluídos		
(16) N		
Seleção do grupo	(17) Definição dos casos	(18) Definição dos controles
		<input type="checkbox"/> Seleccionados Aleatoriamente <input type="checkbox"/> Excluídos por histórico de doença <input type="checkbox"/> Controles da comunidade <input type="checkbox"/> Controles hospitalares <input type="checkbox"/> Pareados <hr/> <input type="checkbox"/> Não pareados <input type="checkbox"/> Controle único <input type="checkbox"/> Múltiplo Controles _____
(19) Determinação do grupo (à termo ou pré-termo)	<input type="checkbox"/> DUM <input type="checkbox"/> USG antes da 20ª SG <input type="checkbox"/> Qualquer USG _____ <input type="checkbox"/> Auto-relato	<input type="checkbox"/> DUM <input type="checkbox"/> USG antes da 20ª SG <input type="checkbox"/> Qualquer USG _____ <input type="checkbox"/> Auto-relato
(20) Apuração da exposição (concentração de PCR)	<input type="checkbox"/> Sensibilidade $\leq 0,15$ mg/L <input type="checkbox"/> Sensibilidade $>0,15$ e $\leq 0,30$ mg/L <input type="checkbox"/> Sensibilidade $>0,30$ mg/L Blinding <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> ND	<input type="checkbox"/> Sensibilidade $\leq 0,15$ mg/L <input type="checkbox"/> Sensibilidade $>0,15$ e $\leq 0,30$ mg/L <input type="checkbox"/> Sensibilidade $>0,30$ mg/L Blinding <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> ND

(24) Utilizou: Diferença entre médias Diferença entre medianas
 Odds Ratio Outra: _____

		(25)		(26)	(27)	(28)	(29)
		Casos	Controles			<input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____	
	E						
	-						
	T						
		Casos	Controles			<input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____ <input type="checkbox"/> _____	
	E						
	-						
	T						

(30) Valores para cada grupo

	Grupo Pré-termo							Controles						
	Média	DP	Mediana	Min	Max	p25	p75	Média	DP	Mediana	Min	Max	p25	p75
Níveis de PCR														

Unidade de mensuração: _____

Guia para extração dos dados

- 1) Gerenciador de referências ou outro número que permita identificar os artigos;
- 2) Iniciais do revisor;
- 3) Título do artigo;
- 4) Sobrenome e primeira inicial do primeiro autor do artigo;
- 5) Ano de publicação;
- 6) Cidade e país no qual o estudo foi realizado;
- 7) Língua no qual o artigo foi publicado;
- 8) Deverá ser preenchido caso o estudo possua um nome de identificação, por ex.:
“Nurses Health Study”;
- 9) Desenho do estudo (caso-controle, coorte);
- 10) Algumas datas relevantes relatadas no artigo como data de recrutamento, exposição, coleta de dados, acompanhamento;
- 11) Lista de diagnósticos/doenças/condições (casos), sob investigação, as quais são de interesse para a revisão;
- 12) Diagnóstico ou outro critério utilizado para determinar o status de “caso”; (em particular, nome de um guia/critério comumente utilizado ou aceito e empregado pelos investigadores).
- 13) Lista e descrição das exposições sob investigação, que são de interesse para o revisor. Incluir informações específicas sobre grau e tipo de exposição;
- 14) O numero de potenciais indivíduos expostos e não expostos de onde o grupo final do estudo teve origem.
- 15) Os números e motivos de exclusão de alguns potenciais casos e controles;
- 16) O numero final de casos e controles incluídos e considerados para as análises; (idealmente, deveria ser o número de identificados menos os excluídos);
- 17) Descrição detalhada do critério de inclusão no grupo “caso”, isto é, idade, localização geográfica, critério diagnóstico, método de seleção, datas de diagnósticos, etc. Nota especial deve ser feita no espaço previsto de terem ou não todos os casos que foram diagnosticados antes da exposição;
- 18) Descrição detalhada do critério de inclusão no grupo “controle”, isto é, idade, localização geográfica, variáveis pareadas, se avaliado ou excluído por ter história de doença que está sob investigação, etc. Quando aplicável, fazer uso do checklist fornecido;

- 19) Mensuração direta : deverá ser selecionado se o status de saúde dos indivíduos for diretamente avaliado pelos investigadores do estudo por meio de: exame físico, estudos investigativos (isto é, laboratório, radiografia, etc.) ou um reexame de resultados de estudos de pacientes previamente investigados (isto é, obtenção de relatórios originais de biópsias, ou radiografias originais).
- Prontuários médicos; deverá ser selecionado se o status de saúde dos indivíduos for determinado por meio de uma revisão de prontuários médicos, hospitalares, de seguros ou atuarial.
- Auto-relato deverá ser selecionado se o status de saúde dos indivíduos for determinado quer por meio de um questionário auto-aplicado ou uma entrevista pessoal/telefone.
- 20) Mensuração direta deverá ser selecionado se o status de saúde dos indivíduos for diretamente avaliado pelos investigadores do estudo por meio de: exame físico, estudos investigativos (isto é, laboratório, radiografia, etc.) ou um reexame de resultados de estudos de pacientes previamente investigados (isto é, obtenção de relatórios originais de biópsias, ou radiografias originais).
- Prontuários médicos deverá ser selecionado se o status de saúde dos indivíduos for determinado por meio de uma revisão de prontuários médicos, hospitalares, de seguros ou atuarial.
- Auto-relato deverá ser selecionado se o status de saúde dos indivíduos for determinado quer por meio de um questionário auto-aplicado ou uma entrevista pessoal/telefone.
- “Blinding” marque SIM caso o responsável pela mensuração da PCR não souber o status de caso/controle. Marque NÃO se for óbvia a informação fornecida pelo artigo de que o avaliador não sabia quais eram os grupos. Marque ND, se o esta informação não estiver descrita no artigo.
- 21) Características demográficas e outras características como idade, histórico familiar de doenças, relevância para a revisão sistemática, referidas para os grupos de estudos individuais.
- 22) Fazer nota para quaisquer diferenças estatisticamente significantes entre os grupos de estudo.
- 23) Todos os indivíduos: deverá ser selecionado no caso de todos os indivíduos serem incluídos da análise

Excluídos por apuração da exposição desconhecida: deverá ser selecionado se os indivíduos para os quais não se tem dados disponíveis, como valores de PCR, foram excluídos da análise.

- 24) Estatísticas utilizadas para avaliar a associação principal.
- 25) Para cada grupo, listar nos campos apropriados, o número de indivíduos expostos (E), não expostos (C) e o número total de indivíduos em cada grupo.
- 26) Odds ratio bruto com intervalo de confiança como relatado no estudo ou calculado pelo crítico.
- 27) Odds ratio com intervalo de confiança que tenha sido estatisticamente ajustado na análise para controlar características dos indivíduos.
- 28) Fatores para os quais a odds ratio tenha sido controlada. Esse controle pode ter sido realizado tanto no desenho, por pareamento, ou nas análises por meio de ajuste estatístico. Para cada fator listado, especificar se foi controlado no desenho ou na análise.
- 29) Espaço para cálculos necessários para realizar a análise dos dados, a partir de valores brutos, para ser usado na metanálise.
- 30) Valores de média, DP, mediana, valores mínimos e máximos e percentis 25 e 75, para cada grupo.

ANEXO B - Modelo de carta enviada aos autores

Enquiry letter to retrieve data for meta-analysis details on published studies

(Date)

Dear (author name),

I am a professor of nutritional epidemiology from Rio de Janeiro Federal University, Brazil. As you know systematic reviews and meta-analysis are very important to synthesize the available evidence, point out where there is need for more research and assist for better decisions in clinical practice. As one may expect, the contribution of other authors providing the available information is essential.

I am currently undertaking a systematic review and meta-analysis (MA) that has a preliminary title “C-reactive protein as a marker of risk for preterm birth: a systematic review and meta-analysis.” The main objective intends to evaluate the capacity of this cytokine to predict preterm birth occurrence. To ensure the results are valid, it is essential that all relevant studies are included.

The study described in your article (ARTICLE TITLE) is eligible for inclusion in our review and MA. To determine if the study meets the appropriate criteria, I would be very grateful if you could initially confirm some basic details. Later it may become necessary to receive the raw data. If your study ends being included in the review, it will be cited in our paper, to be published in a high impact factor journal.

I would very glad if you could complete the accompanying form (attached), and return it to me on the email (gilberto.kac@gmail.com) copying Raquel Claro my master on science student (rclaro.nutri@gmail.com).

If would like any additional information about our current study or the Observatory of Nutritional Epidemiology, please don't hesitate to contact me.

Thank you for your assistance.

Your sincerely,

Gilberto Kac

Professor Titular de Epidemiologia nutricional

Observatório de Epidemiologia Nutricional/Nutritional Epidemiology Observatory

Universidade Federal do Rio de Janeiro/Rio de Janeiro Federal University

Instituto de Nutrição Josué de Castro/Nutrition Institute

Departamento de Nutrição Social e Aplicada

Av. Carlos Chagas Filho, 373 - Bloco J2 - sala 29

Cidade Universitária - Rio de Janeiro/RJ - 21941-590

gilberto.kac@gmail.com

ANEXO C – Formulário de resposta enviado aos autores

FORM FOR REPLY

Ref: [ARTICLE TITLE]

Please complete or correct the following as appropriate.

Are the raw data still available: Yes No

If yes, would it be possible to obtain data for inclusion in a meta-analysis? Yes No

If yes, please complete the follow table:

	Preterm birth group		Controls	
	Mean	Standard Deviation	Mean	Standard Deviation
Serum/Plasm/Amniotic fluid CRP levels				

Please specify the measurement unit that being use: _____

Person to who future correspondence should be addressed:

Name

e-mail/address.....

.....

If there are any other articles relating to this, or if you are aware of any other articles wich might be relevant, I would be very grateful if you could send a reprint or provide details.

Thank you for your valuable help.

ANEXO D – Formulário de avaliação da qualidade metodológica

1. Definição da amostra (claramente mencionados critérios de inclusão/exclusão, descrição clara da estratégia de recrutamento, das características dos participantes):

- A. Todos os elementos presentes
- B. Um ou dois elementos presentes
- C. Nenhum elemento presente

2. O método de mensuração da PCR foi claramente descrito? (incluiu temperatura de manutenção do soro, plasma ou líquido amniótico, método de análise, blinding):

- A. Todos os elementos presentes
- B. Um ou dois elementos presentes
- C. Nenhum elemento presente

3. Sensibilidade do ensaio utilizado para mensurar os níveis de PCR:

- A. $\leq 0,15$ mg/L
- B. $> 0,15$ e $\leq 0,30$ mg/L
- C. $> 0,30$ mg/L
- D. Informação indisponível

4. Método utilizado para determinação da idade gestacional e classificação do nascimento pré-termo:

- A. DUM + USG realizada até a 20ª semana
- B. USG realizada até a 20ª semana
- C. DUM + qualquer USG
- D. DUM
- E. Qualquer USG
- F. Nenhum método descrito

5. O (s) autor (s) realizaram algum tipo de controle para os potenciais fatores de confundimento como IMC, idade materna, etnia, paridade, fumo e idade gestacional no momento da coleta de sangue/amniocentese (isto é, estratificação/ pareamento/ restrição/ ajuste) quando da análise da associação?

- A. Sim, para pelo menos 4 destes, incluindo o IMC
- B. Sim, para pelo menos 4 destes, sem inclusão do IMC
- C. Sim, para até 3 destes, incluindo o IMC
- D. Sim, para até 3 destes, sem inclusão do IMC
- E. Não

6. O (s) autor (s) relataram risco de viés e limitações do estudo?

- A. Sim, foi claramente descrito
- B. Sim, algumas limitações são citadas de maneira dispersa na discussão
- C. Não

