

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO
DEPARTAMENTO DE GINECOLOGIA E OBSTETRÍCIA

ÊNIO LUÍS DAMASO

**Validação da calculadora de risco para parto pré-termo antes da 34^a
semana de gestação disponibilizada pela Fetal Medicine Foundation: um
estudo caso-controle em uma população de mulheres brasileiras**

Ribeirão Preto
2016

ÊNIO LUÍS DAMASO

Validação da calculadora de risco para parto pré-termo antes da 34^a semana de gestação disponibilizada pela Fetal Medicine Foundation: um estudo caso-controle em uma população de mulheres brasileiras

Dissertação de Mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Medicina

Área de Concentração: Ginecologia e Obstetrícia

Orientadora: Profa. Dra. Alessandra Cristina Marcolin

**Ribeirão Preto
2016**

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

FICHA CATALOGRÁFICA

Damaso, Ênio Luis

Validação da calculadora de risco para parto pré-termo antes da 34ª semana de gestação disponibilizada pela Fetal Medicine Foundation: um estudo caso-controle em uma população de mulheres brasileiras/ Ênio Luis Damaso; orientador: Alessandra Cristina Marcolin – Ribeirão Preto, 2016.

58 f. : il.

Tese (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Departamento de Ginecologia e Obstetrícia. Área de Concentração: Ginecologia e Obstetrícia, 2016.

1. Gravidez 2. Parto pré-termo 3. Trabalho de parto prematuro
4. Idade materna 5. Fatores de risco 6. Programas de rastreamento

Nome: Damaso, Ênio Luis

Título: Validação da calculadora de risco para parto pré-termo antes da 34ª semana de gestação disponibilizada pela Fetal Medicine Foundation: um estudo caso-controle em uma população de mulheres brasileiras

Tese de mestrado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Medicina.

Aprovado em: ___/___/_____

Banca Examinadora

Prof (a). Dr (a).: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof (a). Dr (a).: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

Prof (a). Dr (a).: _____

Instituição: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

Dedico à minha família, pais, irmãs e avós por me incentivarem no crescimento profissional e entenderem a ausência tantas vezes necessária.

AGRADECIMENTOS

A minha orientadora Professora Dra. Alessandra Marcolin, por acompanhar meus passos na ciência, pela colaboração, paciência, pelos conhecimentos repassados e principalmente pela amizade consolidada.

A meus pais Renato e Eliza por tornarem possível eu ter chegado até aqui.

As minhas irmãs Maísa e Thaís, pelo companheirismo e apoio constantes.

Às amigas, consumadas e fortalecidas no decorrer dos meus 14 anos dentro da Universidade, a Turma 51^o da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, a Turma de Residência de 2008 a 2012, aos amigos da Mater, do Centro de Saúde Escola Sumarezinho e do Hospital das Clínicas.

Aos funcionários do serviço de arquivo médico, pelos auxílios durante a pesquisa.

A Suleimy, que abrilhantou o trabalho com seus conhecimentos de estatística.

A Suelen pela disponibilidade e auxílio sempre que necessário.

Aos professores e amigos do departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Geraldo, Silvana, Elaine, Aderson, Wellington e Carolina por serem exemplos profissionais e por me instigarem a querer ser sempre melhor. Especialmente ao Prof. Ricardo, que além de exemplo profissional, foi crucial nesse projeto.

Às gestantes participantes, em que mesmo diante da situação delicada vivida, foram muito colaborativas durante as entrevistas.

“Aqueles que passam por nós, não vão sós, não nos deixam sós. Deixam um pouco de si,

levam um pouco de nós.”

Antoine de Saint-Exupéry

RESUMO

DAMASO, Ê. L. Validação da calculadora de risco para parto pré-termo antes da 34^a semana de gestação disponibilizada pela Fetal Medicine Foundation: um estudo caso-controle em uma população de mulheres brasileiras. 2016. 99 f. Tese (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

Introdução: Prematuridade é a principal causa de morbimortalidade perinatal. A aplicação de um instrumento que identifique o grupo de pacientes de risco para parto pré-termo (PPT) permitirá a aplicação de estratégias de prevenção e reduzirá essa complicação.

Objetivos: validar a calculadora de risco para PPT espontâneo antes da 34^a semana de gestação, disponibilizada pela Fetal Medicine Foundation (FMF), em uma amostra de mulheres brasileiras.

Métodos: Estudo retrospectivo, observacional que analisou 1325 gestantes admitidas para seguimento pré-natal. Variáveis maternas de interesse foram coletadas por meio da análise de questionários, prontuários e contato telefônico. Em seguida, os dados foram inseridos na calculadora para cálculo do risco de PPT. As gestantes foram divididas em dois grupos de acordo com a ocorrência de PPT antes da 34^a semana (Grupo 1) ou parto após 37 semanas de gestação (Grupo 2). Análise de regressão múltipla foi efetuada para avaliar os efeitos das variáveis estudadas sobre a ocorrência de parto pré-termo antes da 34^a semana e para a construção de um modelo de discriminação, que foi avaliado pelo índice c. Curva ROC foi utilizada para os cálculos de sensibilidade e especificidade e, com base nesses valores, do valor de corte acima do qual o risco de PPT antes de 34 semanas foi significativamente maior em nossa amostra de pacientes.

Resultados: A prevalência de PPT espontâneo antes da 34^a semana foi de 1.3%. As variáveis que apresentaram diferenças significativas entre os Grupos 1 e 2 foram: tabagismo ($p=0,0002$), antecedente de prematuridade de prematuridade repetitiva entre 16 – 30 semanas sem parto prévios a termo e de prematuridade eletiva ($p<0,0001$ e $p=0,0271$, respectivamente) e risco calculado de PPT antes de 34 semana (1.32% X 0.78%, $p<0,01$). A regressão múltipla confirmou que o tabagismo e os antecedentes de PPT aumentaram o risco de PPT espontâneo em nossa amostra. Na avaliação do desempenho do teste índice para detectar PPT antes de 34 semanas, observou-se área sob a curva significante de 0.64 e o ponto de corte acima do qual o risco de PPT aumenta significativamente foi 0.7%.

Conclusões: a calculadora de risco de PPT antes da 34^a semana da FMF é um bom instrumento para rastrear gestantes em nossa amostra populacional e o valor de corte acima do qual esse risco aumenta é 0.7%.

Palavras-chave: Gravidez, parto pré-termo, trabalho de parto prematuro, idade materna, fatores de risco, programas de rastreamento.

ABSTRACT

DAMASO, Ê. L. Risk calculator validation for preterm delivery before 34 weeks of pregnancy provided by the Fetal Medicine Foundation: a case-control study in a population of Brazilian women. 2016. 99 f. Tese (Mestrado) - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2016.

Introduction: Prematurity is the leading cause of perinatal morbidity and mortality. The use of an instrument to identify the group of patients at risk for preterm birth (PTB) will allow the implementation of prevention strategies, therefore reducing this complication.

Objectives: To validate the calculator for assessment of risk for spontaneous delivery before 34 weeks of pregnancy, provided by the Fetal Medicine Foundation (FMF) for a group of Brazilian women.

Methods: This retrospective and observational cohort study comprised 1,325 women undergoing routine antenatal care. Maternal variables were collected through the analysis of questionnaires, medical records and telephone calls. Then the data were inserted in the software to calculate the risk of PTB. The patients were divided in two groups according to the occurrence of PTB before 34 weeks (Group 1) or birth after 37 weeks of pregnancy (Group 2). Multilevel regression analysis was used to determine the effects of maternal characteristics on the occurrence of PTB before 34 weeks and to build a discrimination model which was evaluated by the index c. ROC curve was used to determine sensitivity and specificity, and the cutoff value above which it the risk of PTB before 34 weeks was significantly higher in our patient sample.

Results: The prevalence of spontaneous PTB before 34 weeks was 1.3%. Variables that showed significant differences between groups 1 and 2 were: smoking ($p=0.0002$), history of repetitive PTB between 16-30 weeks without prior term and elective PTB ($p<0.0001$ and $p=0.0271$, respectively), and the risk of PTB before 34 week (1.32% vs. 0.78%, $p<0.01$). Multilevel regression analysis confirmed that smoking and history of PTB increased the risk of spontaneous PTB in our patient sample. On the assessment of performance index test to detect PPT before 34 weeks there was a significant area under the curve of 0.64 and the cutoff above which it the risk of PTB before 34 weeks was significantly higher was 0.7 %.

Conclusions: the calculator for assessment of risk for spontaneous delivery before 34 weeks of pregnancy is a good tool for screening pregnant women in our population sample and the cutoff value above which it the risk increases is 0.7%.

Keywords: pregnancy, preterm delivery, preterm labor, maternal age, risk factors, screening programs.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1. Causas de exclusão de pacientes do estudo | 30 |
| Figura 2: Calculadora de Risco para PPT disponibilizada pela Fetal Medicine Foundation (Londres, Inglaterra) | 31 |
| Figura 3. Demonstração, em curva ROC, do desempenho da calculadora de risco de prematuridade em idades gestacionais inferiores a 34 semanas de gestação na amostra de gestantes estudada | 40 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1. Adaptações realizadas para a variável etnia | 33 |
| Tabela 2. Características demográficas e antecedentes obstétricos das gestantes estudadas | 37 |
| Tabela 3. Características demográficas e antecedentes obstétricos das gestantes estudadas, de acordo com o desfecho parto pré-termo antes de 34 semanas (Grupo 1) e parto após 37 semanas (Grupo 2) | 39 |
| Tabela 4. <i>Odds Ratios</i> dos fatores de risco maternos para trabalho de parto pré-termo espontâneo antes de 34 semanas | 42 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| PTB | Preterm Birth |
| CDC | Centro de Controle e Prevenção de Doenças |
| FMF | Fetal Medicine Foundation |
| FMRP-USP | Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo |
| HCFMRP-USP | Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo |
| IC | Intervalo de confiança |
| OMS | Organização Mundial da Saúde |
| OR | Odds Ratio |
| PPT | Parto pré-termo |
| PT | Pré-termo |
| RN | Recém-nascido |
| SAS | Statistical Analysis System |
| SD | Desvio padrão |
| SIM | Sistema de Informação sobre Mortalidade |
| SINASC | Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos |
| STARD | Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy |
| TPPT | Trabalho de parto pré-termo |
| UNICEF | Fundo das Nações Unidas para a Infância |

LISTA DE SÍMBOLOS

| | |
|----|-------------------------------|
| a | Indicador ordinal |
| % | Porcentagem |
| > | Comparação - maior que |
| ≥ | Comparação – maior ou igual a |
| ≤ | Comparação - Menor ou igual a |
| < | Comparação – Menor que |
| cm | Centímetros |

SUMÁRIO

| | |
|---------------------------------------------|-----------|
| 1. INTRODUÇÃO | 15 |
| 2. JUSTIFICATIVA DA PROPOSIÇÃO | 24 |
| 3. OBJETIVOS | 25 |
| 4. PACIENTES E MÉTODOS | 26 |
| 4.1. Desenho do estudo | 26 |
| 4.1.1. Critérios de inclusão | 28 |
| 4.1.2. Critérios de exclusão | 28 |
| 4.2. Variáveis e definições | 29 |
| 4.3. Análise estatística..... | 31 |
| 5. RESULTADOS..... | 33 |
| 6. DISCUSSÃO..... | 41 |
| REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 46 |
| ANEXOS | 57 |

1. INTRODUÇÃO

Parto pré-termo (PPT) ou prematuro refere-se ao parto que ocorre antes de 37 semanas de gestação, podendo ou não ser precedido por trabalho de parto, independente do peso do recém-nascido (RN). Apesar de gestação a termo ser definida como aquela que possui duração de 37 semanas a 41 semanas e 6 dias, alguns autores denominam o período compreendido entre 37 e 39 semanas como “termo precoce” (“*early term*”, em inglês). Esse destaque é dado pelo fato de que neonatos nascidos nesse intervalo têm maior morbimortalidade quando comparados àqueles que nascem entre 39 e 40 semanas e 6 dias, ou seja, no “termo completo” (“*full term*”, em inglês)^{1,2}.

Os PPT podem ser classificados de acordo com a idade gestacional, peso ao nascer e fator desencadeador. Em relação à idade gestacional, a Organização Mundial da Saúde (OMS)³ classifica como PPT tardio aquele que ocorre entre 32 e 37 semanas, muito pré-termo entre 28 e 32 semanas e PPT extremo aquele que se dá abaixo de 28 semanas de idade gestacional. O Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC)⁴ classifica como PPT aquele abaixo de 37 semanas, pré-termo tardio entre 34 e 36 semanas e PPT precoce aquele ocorrido em idades gestacionais inferiores a 34^a semana. Em relação ao peso ao nascer, os neonatos pré-termos (PT) podem ser classificados em baixo peso, muito baixo peso ou extremo baixo peso ao nascer se possuem menos que 2500, 1500 ou 1000 gramas, respectivamente⁵. Em relação ao fator desencadeador, o PPT é classificado como espontâneo (70 a 80%) ou eletivo (20 a 30%). O PPT espontâneo ocorre secundariamente a trabalho de parto pré-termo (TPPT) ou ruptura prematura de membranas, enquanto que o eletivo é aquele indicado por complicações maternas

e/ou fetais, tais como hipertensão arterial grave ou restrição de crescimento intrauterino e alteração da vitalidade do feto, por exemplo⁶.

A prematuridade é um problema de saúde pública, porém poucos países são capazes de fornecer dados epidemiológicos confiáveis em relação à prevalência dessa complicação. Segundo a OMS, dos 135 milhões de nascidos vivos em todo o mundo, no ano de 2010, cerca de 15 milhões nasceram antes do termo da gravidez, o que representa uma taxa de PPT de 11% (variando de 5% em partes da Europa a 18% em partes da África)^{7,8}. A prematuridade é a segunda causa de morte entre crianças com idade inferior a cinco anos e a principal causa de mortalidade neonatal precoce⁹. Nos Estados Unidos, a taxa de PPT varia de 12 a 13%, com tendências a aumentos dessas cifras nos últimos anos. Na Europa e em outros países desenvolvidos, os índices de prematuridade giram em torno de 5–9%^{10,11}.

No Brasil, segundo dados do Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC), que registrou mais de 94% dos nascimentos no ano de 2004, aproximadamente 6,5% do total de nascimentos foram pré-termos¹². O mesmo sistema apontou aumento no percentual de prematuridade, de 6,8% para 7,2% entre 2000 e 2010. Além disso, a prematuridade foi responsável por 43,6% da mortalidade infantil no ano estudado, segundo dados do Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM)¹³. Mais recentemente, dados do estudo “Prematuridade e suas possíveis causas” demonstraram que a prevalência de PPT, no Brasil, é de 11,7% e que a taxa de prematuridade vem ascendendo ao longo dos anos¹⁴. Esse levantamento, apoiado pelo Fundo das Nações Unidas para a Infância (UNICEF) e Ministério da Saúde do Brasil, foi liderado pelo Programa de Pós-graduação em

Epidemiologia da Universidade Federal de Pelotas e contou com a participação de 12 universidades brasileiras.

Em associação a mortalidade infantil, a prematuridade ainda é responsável por mais da metade da morbidade em longo prazo dos RN. Embora grande parte dos RN pré-terms sobreviva, existe risco aumentado dos mesmos enfrentarem significativos problemas de saúde, tais como atrasos no desenvolvimento neuropsicomotor, deficiências intelectuais, doença pulmonar crônica e perda de visão e/ou audição^{15,16}. Essas complicações reduzem a qualidade de vida das crianças, das famílias e das comunidades onde vivem, além de onerar o sistema de saúde¹⁷⁻¹⁹. Portanto, estudos que visem o estabelecimento de métodos efetivos de predição da prematuridade e de intervenções que reduzam a sua ocorrência são absolutamente necessários.

A fisiopatologia da prematuridade ainda não está totalmente esclarecida. O PPT parece ser resultado de um processo multifatorial, no qual a interação de inúmeros fatores transforma o útero quiescente em um com contrações efetivas⁷. Se por um lado, o TPPT pode resultar da ativação antecipada do processo normal do trabalho de parto, por outro pode ser consequência de condições de risco e processos patológicos²⁰. Esses precursores da prematuridade podem variar de acordo com a idade gestacional, fatores sociais e ambientais²¹. No entanto, a causa do PPT permanece não identificada em cerca de metade dos casos e esse fato torna sua predição um desafio, assim como o seu controle clínico e farmacológico.

Como citado anteriormente, em 70% dos casos, o PPT é resultado de trabalho de parto espontâneo ou ruptura prematura de membranas²³. Em ambas as situações, a ocorrência isolada ou simultânea de alguns processos patológicos

levará a via final comum caracterizada por degradação cervical e da matriz extracelular de membranas fetais e estimulação miometrial, com contrações uterinas, dilatação cervical e ruptura de membranas^{24,25}. Assim, acredita-se que o PPT seja uma síndrome iniciada por múltiplos mecanismos tais como, infecção ou inflamação, isquemia ou hemorragia uteroplacentária, sobredistensão uterina, estresse ou fatores imunológicos²⁶.

Estratégias que visem redução das taxas de PPT e da morbimortalidade perinatal a ela associada devem ser implementadas dentro de dois contextos: prevenção e assistência obstétrica/neonatal. Intervenções com efeitos comprovados na prevenção podem ser estabelecidas no período pré-concepcional, entre gestações, durante o cuidado pré-natal e no manejo do TPPT⁷. Portanto, essas intervenções podem ser primárias (direcionadas a todas as mulheres), secundárias (direcionadas a uma população específica, com o objetivo de reduzir ou eliminar fatores de risco) ou terciárias (iniciadas após instalação do processo de parturição)²⁷. Essas medidas melhoram os resultados perinatais, porém podem estar associadas a complicações maternas, principalmente aquelas relacionadas à infecção e inibição farmacológica do trabalho de parto²⁸. Diante dessas complicações, a avaliação do risco de PPT com objetivo de predição, especialmente no início da gestação, pode auxiliar na decisão médica de intervenções e melhorar os resultados obstétricos.

Nos últimos anos, a aplicação de novas metodologias tem tornado possível a triagem de grupos de risco para diversas complicações obstétricas, ainda no primeiro trimestre gestacional, levando em consideração dados demográficos, antecedentes pessoais, familiares e obstétricos da paciente²⁹. A identificação de

uma gestante de risco para a prematuridade torna possível um seguimento pré-natal diferenciado, com redução ou abolição de condições de risco e aplicação de intervenções que diminuam a taxa de PPT. Intervenções como a cerclagem cervical uterina e o uso profilático de progesterona parecem reduzir o risco de PPT³⁰⁻³⁴. Entretanto, a taxa geral de prematuridade não diminuiu significativamente nos últimos trinta anos^{7,20}, provavelmente por falhas em se identificar o grupo de gestantes de alto risco que realmente se beneficiaria dessas condutas durante a rotina de pré-natal.

A avaliação da gestante priorizando a identificação de risco para resultados perinatais adversos, ainda no primeiro trimestre, foi idealizada por Nicolaidis (2011)²⁹ e tem sido nomeada “Inversão da pirâmide de cuidados pré-natais”. Segundo esse autor, a estimativa inicial do risco específico de cada gestante para complicações como, aborto, óbito fetal, pré-eclâmpsia, diabetes mellitus gestacional, prematuridade, restrição do crescimento fetal e macrossomia, iria melhorar o resultado da gravidez, com modificações nas características do seguimento pré-natal. A avaliação pré-natal deixaria de ter uma série de visitas de rotina, a maioria delas concentrada no último trimestre, e passaria a ser individualizada para a intercorrência cujo risco, definido no primeiro trimestre, a paciente possui aumentado. Dessa forma, a grande maioria das mulheres seria identificada como sendo de baixo risco para complicações na gravidez e nesse grupo o número de consultas médicas poderia ser substancialmente reduzido. Apenas uma pequena proporção de mulheres identificadas como sendo de alto risco necessitaria de rigorosa vigilância em clínicas especializadas. Assim, essa avaliação diferenciada da

gestante no primeiro trimestre é provável que seja a base para uma nova abordagem pré-natal que poderia reduzir a morbimortalidade materna e perinatal.

Dentro desse contexto, a Fetal Medicine Foundation – FMF (Londres, Inglaterra), desenvolveu um programa com capacidade para cálculo de risco para vários resultados adversos perinatais, incluindo prematuridade espontânea em idade gestacional inferior a 34 semanas (*“Assessment of risk for spontaneous delivery before 34 weeks”*), aplicável entre 11–14 semanas de idade gestacional, associando características demográficas e história obstétrica materna³⁵. Os parâmetros maternos utilizados nesse cálculo, demonstrados por Beta e cols. (2011)³⁶ como os de maior impacto na capacidade preditiva de PPT, são os seguintes: idade, altura, grupo étnico, tabagismo, uso de indutores de ovulação para obter gestação e antecedente de PPT. Segundo esses autores, o risco de parto espontâneo antes de 34 semanas aumenta com a idade e diminui com a altura materna, é maior em mulheres afrodescendentes e asiáticas do que em brancas, também é maior em tabagistas e naquelas que engravidaram por meio do uso de drogas indutoras da ovulação. O risco de prematuridade aumenta consideravelmente se houver o antecedente de PPT e reduz se a paciente já teve partos a termo³⁶.

Gestantes adolescentes (idade \leq 19 anos) e/ou com idades avançadas têm maior risco de apresentarem PPT²⁰. Estudos realizados tanto em países em desenvolvimento como em desenvolvidos mostraram que adolescentes têm maior risco de terem um PPT quando comparadas a mulheres com idades entre 20 a 35 anos e este risco é tanto maior quanto menor for a idade da adolescente³⁷⁻⁴². Além do fato de não estarem nutricionalmente preparadas para o ciclo gravídico puerperal, essas jovens mulheres ainda são mais propensas a terem outros fatores de risco

para resultados adversos, tais como baixo nível socioeconômico, exposição à violência física e sexual e maiores taxas de doenças sexualmente transmissíveis e outras infecções⁷. O estudo de coorte de 173.715 mulheres com gestações únicas, realizado por Cnattingius e cols. (1992), demonstrou aumento da incidência de PPT < 32 semanas de 1% para 2.4%, ao se considerar o grupo de gestantes com 20 – 24 anos e aquele com 40 anos ou mais, respectivamente⁴³.

Altura materna também pode ser um fator de risco para prematuridade. Alguns estudos mostram que o risco de PPT é inversamente proporcional à altura materna. Zhang e cols. (2007) conseguiram mostrar essa relação em um estudo conduzido em uma população de 791.523 gestantes e atribuíram esse resultado a um ambiente uterino fisiologicamente restrito⁴⁴. Derraik e cols. (2016) avaliou a associação entre altura materna e probabilidade de PPT em um estudo de coorte com 192.432 mulheres suecas⁴⁵. Os autores demonstraram redução de 0.2 dias na idade gestacional no parto para cada centímetro a menos na altura da gestante ($p < 0,0001$). Assim, quanto menor a altura da mãe, maior foi o risco de prematuridade. Mais especificamente, mulheres com baixa estatura (≤ 155 cm) tiveram riscos maiores de PPT < 37 semanas (OR 1.65; IC 95% 1.47 – 1.84) e PPT < 32 semanas (OR 1.47; IC 95% 1.07 – 2.01) quando comparadas àquelas que apresentavam estatura mediana. Os riscos foram ainda maiores quando comparadas às mulheres de alta estatura (≥ 179 cm).

O papel da etnia materna na prematuridade tem sido amplamente discutido. Estudo realizado na cidade de Londres (Inglaterra), em 2007, mostrou que o risco de PPT < 37 semanas espontâneo foi 1.6 e 1.4 vezes maior em mulheres de origem africana e do sul da Ásia, respectivamente, quando comparadas a gestantes

caucasianas, mesmo após análise dos dados por regressão múltipla e correção para fatores confundidores⁴⁶. Nos Estados Unidos, o risco de gestantes negras apresentaram PPT também é 1.6 vezes maior que o de gestantes de origem caucasiana⁴⁷. Por outro lado, algumas evidências publicadas, desde a década de 1970, suportam a existência de variações na duração normal da gestação de certos grupos étnicos⁴⁸. Enquanto alguns estudos associaram prematuridade a fatores socioeconômicos e de estilo de vida de algumas populações, trabalhos mais recentes sugerem papel relevante da genética. RN negros de ascendência africana tendem a nascer mais cedo do que RN caucasianos e apresentar menores prevalências de desconforto respiratório, admissão à unidade de terapia intensiva ou mortalidade neonatal, quando avaliados na mesma idade gestacional⁴⁹⁻⁵¹.

O tabagismo é uma variável que aumenta o risco de PPT por prejudicar a função imunológica, promover inflamação e/ou rotura prematura de membranas^{52,53}. Muitas mulheres grávidas, especialmente em países de baixa e média renda, fumam tabaco ou estão passivamente expostas ao fumo⁵⁴. Uma metanálise de 20 estudos prospectivos avaliou a associação entre tabagismo materno, de qualquer magnitude, e prematuridade. Os autores mostraram um aumento de 1.3 vezes nas taxas de PPT⁵⁵. Aliyu e cols. (2010) também demonstraram aumento do risco de PPT antes de 37 semanas, tanto espontâneo quanto eletivo, em uma população de 1.219.159 gestantes tabagistas⁵⁶. O estudo de Beta e cols. (2011) foi outra publicação que reportou maior risco de prematuridade entre gestantes fumantes se comparadas à não fumantes³⁶.

O risco de recorrência de prematuridade em mulheres com antecedente de PPT varia de 15% a 50% ou mais, a depender do número e idade gestacional dos

partos anteriores²⁰. Um clássico estudo realizado na década de 1970, em uma amostra de mais de 8000 gestações únicas com taxa geral de PPT espontâneo de 3%, atestou que essa taxa aumentou para 37, 63 e 100% se havia um, dois ou três PPT prévios entre 28 e 37 semanas, respectivamente⁵⁷. Mercer e cols. (1999) mostraram que, em um grupo de mulheres com prevalência de PPT espontâneo de 2% em idades gestacionais inferiores a 32^a semana, o risco desse parto foi tanto maior quanto menor a idade dos partos prévios, decrescendo de 10% para 5%, 4% e 0.9% se a resolução anterior havia ocorrido entre 23-27, 28-34, 32-36 semanas ou no termo da gravidez, respectivamente. Esses autores mostraram que mulheres com PPT prévios têm risco 2.5 vezes maior de apresentar um novo PPT⁵⁸. Portanto, ambos os estudos confirmam que o risco de um novo PPT parece ser inversamente proporcional à idade gestacional do PPT anterior e resultados como este também foram encontrados em trabalhos mais recentes^{59,60}.

Com os dados apresentados sobre o impacto das variáveis maternas sobre o risco de PPT, o uso de um algoritmo que possa fornecer o risco paciente-específico de prematuridade levando-as em consideração nos parece bastante atraente. No entanto, não existem estudos que tenham avaliado o desempenho da calculadora de risco disponibilizada pela FMF na população brasileira. É de extrema importância que se determine se os parâmetros maternos utilizados para o cálculo de risco podem ser os mesmos utilizados por essa calculadora e qual é o valor de corte acima do qual o risco de PPT antes da 34^a semana aumenta significativamente na nossa amostra populacional.

2. JUSTIFICATIVA DA PROPOSIÇÃO

A prematuridade continua sendo a principal causa de morbimortalidade perinatal em todo o mundo. Apesar de existirem potenciais estratégias de prevenção desse evento, grande parte delas é utilizada apenas como profilaxia terciária e está associada a complicações maternas, como o uso de agentes tocolíticos para inibição do trabalho de parto. Sendo assim, para que o obstetra possa realizar a prevenção primária, identificando as pacientes de risco de forma precoce e, a partir de então, oferecer um seguimento pré-natal diferenciado às gestantes de risco, torna-se importante avaliar a aplicação de um instrumento como a calculadora de risco desenvolvida pela FMF em nossa população. Essa necessidade é reforçada pela inexistência de estudos que tenham avaliado o desempenho dessa calculadora de risco em uma amostra de mulheres da população brasileira.

3. OBJETIVOS

3.1. Gerais: validar a calculadora de risco para PPT espontâneo antes da 34^a semana de gestação, disponibilizada pela FMF, em uma amostra de mulheres brasileiras.

3.2. Específicos:

3.2.1. Estimar o melhor ponto de corte para predição de PPT espontâneo antes da 34^a semana, a partir dos parâmetros maternos utilizados pela calculadora de risco disponibilizada pela FMF, em uma amostra de mulheres brasileiras.

3.2.2. Analisar a calibração e a discriminação da calculadora de risco, disponibilizada pela FMF, em uma amostra de mulheres brasileiras.

4. PACIENTES E MÉTODOS

Essa pesquisa seguiu os padrões exigidos para condução de estudos de acurácia diagnóstica preconizados pela iniciativa STARD (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy), descritos por Bossuyt e cols. (2003)⁶¹. Essa iniciativa utiliza um “checklist” com 25 itens que garante que todas as informações pertinentes estão presentes no texto. Portanto, garante ao leitor a detecção da possibilidade de “bias” e a capacidade do mesmo de julgar a aplicabilidade dos resultados do estudo.

4.1. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo retrospectivo, observacional que incluiu uma amostra de pacientes assistidas pelo Projeto “Fatores etiológicos do nascimento pré-termo e consequências dos fatores perinatais na saúde da criança: coortes de nascimentos em duas cidades brasileiras – Projeto BRISA”. Esse projeto temático foi desenvolvido pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (FMRP-USP) em cooperação com a Universidade Federal do Maranhão. O período considerado para inclusão de pacientes foi correspondente a um ano, de fevereiro de 2010 a fevereiro de 2011.

O projeto BRISA foi dividido em dois subprojetos. No primeiro subprojeto, foram investigados fatores etiológicos recentemente apontados como causa de prematuridade, em uma amostra de conveniência de 3000 gestantes recrutadas em duas cidades brasileiras: São Luís (n=1500) e Ribeirão Preto (n=1500). As gestantes incluídas foram avaliadas em três momentos distintos: no pré-natal (entre 22 – 25 semanas), por ocasião do nascimento e entre o 1º e 3º ano de vida da criança. Durante o pré-natal, dados de interesse maternos foram coletados em questionários

padronizados, por meio de entrevistas das mulheres. Na ocasião do nascimento, nova entrevista foi realizada para atualização de informações e aquisição de novos dados relacionados ao parto. Essas informações foram coletadas entre julho de 2011 e setembro de 2013. O segundo subprojeto do estudo BRISA avaliou o impacto dos fatores perinatais sobre o crescimento e desenvolvimento da criança, aparecimento de doenças crônicas e alterações neurológicas e comportamentais.

Para realização do presente estudo houve aproveitamento de parte das informações coletadas no primeiro subprojeto do estudo BRISA, havendo a necessidade de complementação das mesmas por meio da análise de prontuários e por contato telefônico. Na totalidade, foram incluídas as 1500 mulheres recrutadas apenas em Ribeirão Preto, atendidas no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP). As causas das exclusões de 175 mulheres estão disponibilizadas na Figura 1. Esse estudo foi realizado após a aprovação do projeto de pesquisa pela Comissão de Pesquisa do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMRP-USP e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HCFMRP-USP (Anexo I).

Após término da coleta, os dados de cada uma das 1325 gestantes foram inseridos na calculadora de risco para prematuridade inferior a 34 semanas de gestação. Essa calculadora é disponibilizada no site da FMF, no seguinte endereço eletrônico: <https://courses.fetalmedicine.com/calculator/preterm?>³⁵ (Figura 2). Sendo assim, obteve-se o risco paciente – específico de prematuridade espontânea inferior a 34^a semana para cada uma dessas mulheres.

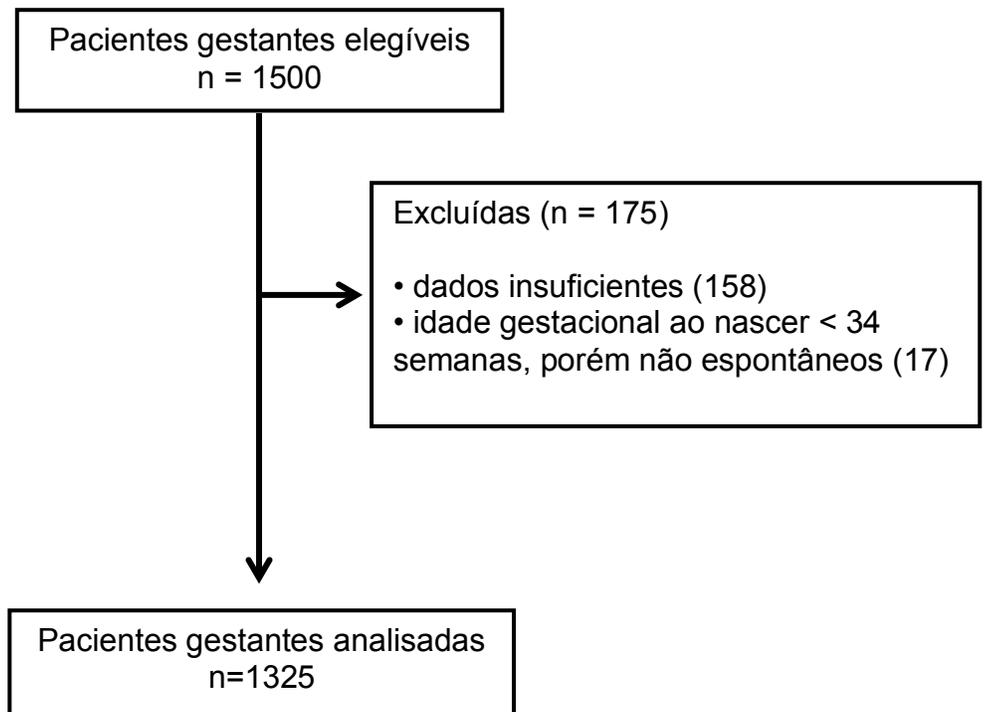


Figura 1. Causas de exclusão de pacientes do estudo.

4.1.1. Critérios de inclusão

- Gestação única;
- Idade gestacional confiável determinada pela data da última menstruação e confirmada por ultrassom realizado no primeiro trimestre da gestação;
- Recém-nascidos fenotipicamente normais.

4.1.2. Critérios de exclusão

- Impossibilidade de coleta dos dados propostos por dificuldades na avaliação dos questionários ou preenchimento inadequado dos mesmos;

- Impossibilidade de coleta dos dados propostos por dificuldades na avaliação dos prontuários resgatados ou preenchimento inadequado dos mesmos;
- Impossibilidade de coleta dos dados propostos via contato telefônico;
- Idade gestacional de resolução abaixo de 34 semanas, porém não espontâneos.



The Fetal Medicine Foundation

Courses & Congress ▾ Training & Certification ▾ Education ▾ Risk assessment ▾ Research ▾ Look for Life ▾ Contact us

Risk assessment

- Preeclampsia
- Gestational diabetes
- Miscarriage
- Stillbirth
- Fetal growth restriction
- Fetal macrosomia
- **Preterm birth**

Assessment of risk for spontaneous delivery before 34 weeks

Assessment of risk for spontaneous delivery before 34 weeks is provided by maternal characteristics.

The risk of spontaneous delivery before 34 weeks increases with maternal age and decreases with maternal height, it is higher in women of African and South Asian racial origin than in Caucasians, in cigarette smokers and in those conceiving on ovulation induction drugs. The risk is increased if there were previous spontaneous early deliveries and decreased if there were deliveries at term.

The data were derived from the study of 33,370 singleton pregnancies that were examined at 11⁺⁰ - 13⁺⁶ weeks and subsequently delivered a phenotypically normal neonate at or after 24 weeks of gestation.

Please record the following information and then press Calculate.

Maternal age years

Maternal height cm

Racial origin

Method of conception

Smoking during pregnancy

Obstetric history

Calculate risk

Figura 2: Calculadora de Risco para PPT em idades gestacionais inferiores a 34 semanas, disponibilizada pela FMF (Londres, Inglaterra).

4.2. Variáveis e definições

Para o cálculo do valor do melhor ponto de corte para predição de PPT espontâneo antes da 34^a semana, a partir dos parâmetros maternos utilizados pela calculadora de risco da FMF, na amostra de gestantes do presente estudo, as

mesmas foram divididas em dois grupos de estudo: pacientes com PPT espontâneos em idades gestacionais inferiores a 34^a semana (Grupo 1, n=20) e pacientes com resoluções de gestação em idades gestacionais acima de 37 semanas (Grupo 2, n=1305). Esse valor é aquele acima do qual o risco de prematuridade espontânea aumenta significativamente em nossa amostra. Foi considerado PPT aquele que ocorreu, antes da 34^a semana de gestação, secundariamente a instalação espontânea de trabalho de parto ou devido à rotura prematura de membranas corioamnióticas. As variáveis utilizadas para análise, obtidas no primeiro trimestre, foram as seguintes: idade materna (em anos), altura materna (em centímetros), etnia (branca, afrodescendente, asiática ou “mixed”), tabagismo (sim ou não), tipo de concepção (espontânea ou uso de indução da ovulação) e histórico obstétrico. Essa última variável foi analisada da seguinte forma:

- Nenhuma gravidez prévia (primigesta);
- Sem gestação prévia além de 16 semanas (portanto, apenas abortos em idades gestacionais inferiores à 16^a semana);
- Todas as gestações prévias resultando em prematuridade eletiva (motivada por complicações maternas e/ou fetais) ou iatrogênica;
- Um PPT entre 16–30 semanas e 6 dias;
- Dois PPT entre 16–30 semanas e 6 dias;
- Um PPT entre 16–30 semanas e 6 dias + outro PPT entre 31-36 semanas e 6 dias;
- Um PPT entre 16-30 semanas e 6 dias + outro parto com \geq 37 semanas;
- Dois PPT entre 16-30 semanas e 6 dias + outro parto com \geq 37 semanas;

- PPT entre 31-36 semanas e 6 dias;
- Apenas partos com 37 semanas ou mais (ou seja, apenas partos no termo da gestação).

Vale fazer algumas considerações sobre a variável etnia. Para que essa variável pudesse ser utilizada em nosso estudo, foi necessária a realização das seguintes adaptações listadas abaixo:

Tabela 1. Adaptações para a variável etnia.

| Etnias utilizadas pela calculadora de risco | Etnias utilizadas em nossa população (equivalentes) |
|----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|
| Caucasianas | Branca |
| Afro-caribenhas | Afrodescendentes |
| Leste asiático | Asiáticas |
| Mixed | Mulatas |

4.3. Análise estatística

Os dados relacionados a cada paciente foram inseridos em planilhas do Excel, criando-se bancos de dados. Primeiramente realizou-se uma análise exploratória dos dados. Esta ação tem como objetivo básico sintetizar uma série de valores de mesma natureza, permitindo que se tenha uma visão global da variação desses valores, organizando-os e descrevendo-os por meio de tabelas. Os dados dessa análise foram apresentados por meio de medidas de posição central (média aritmética simples) e de dispersão (desvio padrão). Posteriormente, os mesmos foram submetidos à análise estatística.

O teste de Qui-quadrado e de Pearson foram utilizados, fixando o nível de significância $\alpha=0,05$, para testar a hipótese nula (H_0) de que não existe diferença entre os dois grupos obtidos, baseando-se no desfecho final. Os grupos foram

avaliados também pelo teste não paramétrico de Mann-Whitney. Esse teste permitiu comparar a distribuição entre os dois grupos e testar a hipótese nula (H0) de que a distribuição entre eles é a mesma.

Regressão logística univariada e multivariada foi efetuada para avaliar os efeitos das variáveis estudadas sobre a ocorrência de parto pré-termo, estimando-se *Odds Ratios* e intervalos de confiança^{62,63}. Nível de significância de 5% foi estabelecido. A partir da regressão logística foi construído o modelo de risco, considerando PPT < 34 semanas como desfecho e as covariáveis idade, altura, etnia, tabagismo, uso de drogas indutoras da ovulação e história obstétrica. Esse modelo foi construído para estimar o risco de PPT espontâneo abaixo de 34 semanas na amostra estudada. A discriminação do modelo foi avaliada pelo índice *c*, estimado pelo modelo de regressão logística.

Curva ROC foi utilizada para os cálculos de sensibilidade e especificidade e, com base nesses valores, do valor de corte acima do qual o risco de PPT antes de 34 semanas é significativamente maior. A curva ROC⁶⁴⁻⁶⁶ é uma ferramenta destinada a descrever quantitativamente o desempenho de um teste diagnóstico cujo resultado pode ser tratado como uma variável contínua ou categórica ordinal. A área sobre a curva ROC é uma medida resumo usual do desempenho de um teste, já que ela é estimada levando em consideração todas as medidas de sensibilidade e especificidade de cada um dos valores dos pontos de corte estipulados. Dado um indivíduo doente e outro não doente, ambos escolhidos ao acaso, esta medida é interpretada como a probabilidade do indivíduo portador da doença ter um resultado ao teste diagnóstico de maior magnitude que aquele não doente. Um teste totalmente incapaz de discriminar indivíduos doentes e não doentes teria uma área

sob a curva de 0,5. Quanto maior a capacidade do teste em discriminar os indivíduos segundo estes dois grupos, mais a curva se aproxima do canto superior esquerdo do gráfico e a área sob a curva se aproxima de 1. Uma área sob a curva de pelo menos 0,70 é geralmente representa um teste com nível aceitável de discriminação.

A curva ROC é construída através de medidas de sensibilidade e especificidade como já citado. No eixo das abscissas, há a distribuição de valores correspondentes a 1 menos o valor da especificidade, enquanto no eixo das ordenadas existem os valores das sensibilidades obtidos para cada ponto de corte. Para os ajustes que contém medidas repetidas, foi utilizada uma abordagem segundo Liu e Wu⁶⁵. Para a criação dessa curva, no presente trabalho, os valores de risco de pacientes com partos a termo (n= 1305) foram comparados com os valores de risco de pacientes com PPT antes da 34^a semana (n=20). Considerou-se a área sob a curva ROC significativa para um valor de $p < 0,05$. Toda análise estatística foi realizada pelo o procedimento PROC LOGISTIC do software SAS® 9.0 (Cary, Carolina do Norte, Estados Unidos da América).

5. RESULTADOS

No presente estudo, a prevalência de PPT espontâneo em idade gestacional inferior a 34 semanas foi de 1.3%. As características demográficas e antecedentes obstétricos das gestantes estudadas estão apresentados na Tabela 2. No grupo de 1325 pacientes analisadas, observou-se média de idade de 25.7 anos (± 6.0) e de altura de 160.9 cm (± 6.3). A maioria das pacientes era branca (51.7%) e não fumava (87.3%). Apenas 1.3% das gestantes analisadas engravidaram após o uso de algum tipo de droga indutora da ovulação. Em relação ao passado obstétrico, 44% das pacientes eram nulíparas, ou seja, estavam grávidas pela primeira vez e a mesma porcentagem de gestantes apresentavam apenas resoluções da gestação em idades gestacionais superiores a 37 semanas, portanto no termo da gravidez. Sendo assim, apenas 11% das mulheres incluídas tinham antecedentes de resultados obstétricos adversos relacionados à prematuridade.

Em relação à atual gestação, as pacientes apresentaram uma idade gestacional média de resolução de 274,1 dias ($\pm 13,7$), o que corresponde a 39 semanas e 1 dia. Após inserção dos dados dessas mulheres na calculadora em estudo, obteve-se uma média de risco para PPT espontâneo abaixo de 34 semanas de 0,8% ($\pm 0,6$).

A Tabela 3 mostra as características demográficas e antecedentes obstétricos das gestantes estudadas dividindo-as em dois grupos de acordo com a ocorrência de PPT antes da 34^a semana (Grupo 1) ou parto após 37 semanas de gestação (Grupo 2). As variáveis que apresentaram diferenças estatísticas significativas entre os grupos foram: tabagismo, antecedente de prematuridade repetitiva entre 16 – 30

semanas (sem partos a termo associados), antecedente de prematuridade eletiva e risco calculado de PPT antes de 34 semanas. Em relação ao tabagismo, no Grupo 1 existiu proporção significativamente maior de mulheres tabagistas (40% X 12.3%) quando comparado ao grupo 2 ($p=0,0002$).

Tabela 2. Características demográficas e antecedentes obstétricos das gestantes estudadas.

| Variável | n | % | Média (DP) |
|-------------------------------------------------------|------|------|---------------|
| Idade (anos) | 1325 | 100 | 25,7 (+6,0) |
| Altura (centímetros) | 1325 | 100 | 160,9 (+6,3) |
| Etnia | | | |
| Branca | 686 | 51,7 | |
| Negra | 148 | 11,2 | |
| Mulata | 486 | 36,7 | |
| Amarela | 5 | 0,4 | |
| Tabagismo | | | |
| Sim | 169 | 12,7 | |
| Não | 1156 | 87,3 | |
| Uso de drogas indutoras da ovulação | | | |
| Sim | 17 | 1,3 | |
| Não | 1308 | 98,7 | |
| Histórico obstétrico | | | |
| Nulípara (sem gestação prévia) | 586 | 44,2 | |
| Nulípara com perdas fetais antes da 16ª semana | 87 | 6,5 | |
| PPT 16-30 semanas: 1 evento | 4 | 0,3 | |
| PPT 16-30 semanas: 2 eventos | 2 | 0,1 | |
| PPT entre 16-30 semanas + PPT entre 31 - 36 semanas | 0 | 0 | |
| PPT entre 16-30 semanas e PT > 37 semanas | 1 | 0,1 | |
| PPT entre 16-30 semanas - 2 eventos e PT > 37 semanas | 0 | 0 | |
| PPT entre 31 - 36 semanas | 32 | 2,4 | |
| PPT entre 31 - 36 semanas + PT > 37 semanas | 14 | 1,1 | |
| PPT < 37 semanas eletivo | 10 | 0,7 | |
| PT ≥ 37 semanas | 591 | 44,6 | |
| Resolução da gestação atual (dias) | 1325 | 100 | 274,1 (+13,7) |
| Risco de PPT < 34 semanas | 1325 | 100 | 0,8 (+0,6) |

n= número de sujeitos; DP= desvio padrão; PPT= parto pré-termo.

Considerando o antecedente obstétrico de prematuridade das pacientes estudadas, houve proporções significativamente maiores de mulheres com antecedente de prematuridade repetitiva entre 16 – 30 semanas (sem qualquer parto a termo) e de prematuridade eletiva no Grupo 1 ($p < 0,0001$ e $p = 0,0271$, respectivamente). Apesar das proporções de mulheres com antecedentes apenas de abortos com menos de 16 semanas e de prematuridade em idades gestacionais maiores (entre 31 - 36 semanas) também serem maiores no Grupo 1, as diferenças não foram significantes. Outro dado interessante, também sem diferença estatística entre os grupos, foi a porcentagem maior de mulheres com antecedente de partos a termo no Grupo 2. Mais vale destacar o número reduzido de mulheres com antecedentes obstétricos de prematuridade na amostra estudada, fato este que pode introduzir vieses na análise. As outras variáveis estudadas não apresentaram diferenças significativas entre os grupos.

No tocante ao risco calculado de PPT pela calculadora disponibilizada pela FMF (teste índice), a partir das variáveis maternas analisadas, observou-se que o risco médio no Grupo 1 (PPT <34 semanas) foi 1.32% ($\pm 1,67\%$) e no Grupo 2 foi 0.78% ($\pm 0,57\%$), ou seja, o risco foi quase duas vezes maior no Grupo 1. As diferenças entre esses valores foram estatisticamente significantes ($p < 0,01$).

Tabela 3. Características demográficas e antecedentes obstétricos das gestantes estudadas, de acordo com o desfecho parto pré-termo antes de 34 semanas (Grupo 1) e parto após 37 semanas (Grupo 2).

| Variável | Grupo 1(n=20) | Grupo 2 (n=1305) | p valor |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------|----------------|
| Idade ± desvio padrão (anos) | 27 ± 6 | 25,7 ± 6,0 | 0,3282 |
| Altura ± desvio padrão (centímetros) | 160,9 ± 6,2 | 160,9 ± 6,3 | 0,9920 |
| Etnia | | | |
| Branca n(%) | 9 (45) | 677 (51,9) | 0,5869 |
| Negra n(%) | 1 (5) | 147 (11,2) | |
| Mulata n(%) | 10 (50) | 476 (36,5) | |
| Amarela n(%) | 0 (0) | 5 (0,4) | |
| Tabagismo | | | |
| Sim n(%) | 8 (40) | 161 (12,3) | 0,0002 |
| Não n(%) | 12 (60) | 1144 (87,7) | |
| Uso de drogas indutoras da ovulação | | | |
| Sim n(%) | 0 (0) | 17 (1,3) | 0,6074 |
| Não n(%) | 20 (100) | 1288 (98,7) | |
| Histórico obstétrico | | | |
| Nulípara - sem gestação prévia n(%) | 6 (30) | 580 (44,4) | 0,1968 |
| Nulípara - perdas fetais < 16 semanas n(%) | 3 (15) | 84 (6,4) | 0,1249 |
| PPT 16-30 semanas: 1 evento n(%) | 0(0) | 4 (0,3) | 0,8042 |
| PPT 16-30 semanas: 2 eventos n(%) | 2 (10) | 0 (0) | <0,0001 |
| PPT entre 16-30 semanas + PPT entre 31 - 36 semanas n(%) | 0 (0) | 0 (0) | |
| PPT entre 16-30 semanas e PT > 37 semanas n(%) | 0 (0) | 1 (0,1) | 0,9014 |
| PPT entre 16-30 semanas - 2 eventos e PT > 37 semanas n(%) | 0 (0) | 0 (0) | |
| PPT entre 31 - 36 semanas n(%) | 1 (5) | 31 (2,4) | 0,4480 |
| PPT entre 31 - 36 semanas + PT > 37 semanas n(%) | 0 (0) | 14 (1) | 0,6415 |
| PPT < 37 semanas eletivo n(%) | 1 (5) | 9 (0,7) | 0,0271 |
| PT > 37 semanas n(%) | 7(35) | 584 (44,7) | 0,3840 |
| Risco de parto pré-termo < 34 semanas ± desvio padrão | 1,3 ± 1,7 | 0,8 ± 0,6 | < 0,0001 |

Na avaliação do desempenho do teste índice (calculadora de risco da FMF), por meio da curva ROC, observou-se uma área ($p < 0,05$) sob a curva significativa para risco de PPT em idades inferiores a 34 semanas de gestação, no valor de 0,64 (IC^{95%} 0,51 – 0,76), como demonstrado na Figura 3.

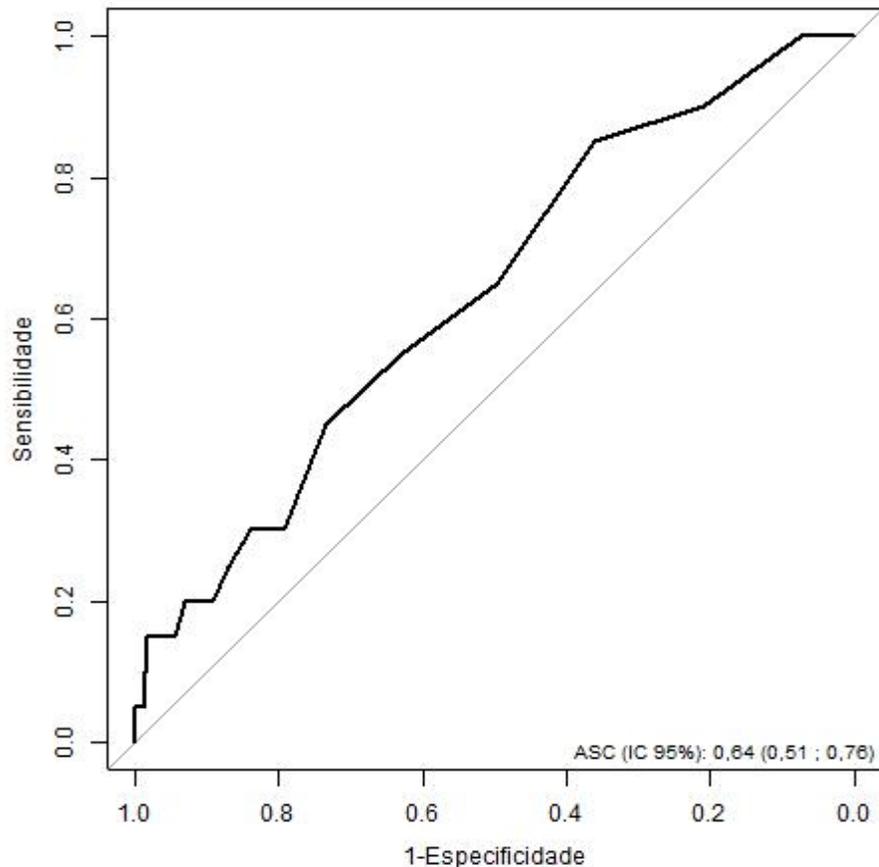


Figura 3. Demonstração, em curva ROC, do desempenho da calculadora de risco de prematuridade em idades gestacionais inferiores a 34 semanas de gestação na amostra de gestantes estudada.

Analisando os valores de sensibilidade e especificidade de várias porcentagens de risco para PPT <34 semanas, observou-se que o ponto de corte acima do qual o risco aumenta significativamente correspondeu ao valor de 0,7%,

com sensibilidade de 65% e especificidade de 50%. Portanto, em nossa população, valores de cálculos de risco superiores a esse, obtidos com o uso da calculadora, indicam risco maior que o esperado de prematuridade em idades gestacionais inferiores a 34 semanas de gestação.

A Tabela 4 demonstra a influência dos fatores de risco maternos (utilizados na calculadora de risco), na forma de *Odds Ratios*, sobre a ocorrência de PPT antes da 34ª semana, após aplicação de um modelo de regressão logística simples e múltipla, ajustado para fatores confundidores. Pelos dados apresentados, na nossa população, o tabagismo e os antecedentes de PPT aumentaram o risco de PPT espontâneo. Gestantes que fumaram apresentaram risco de prematuridade quase 5 vezes maior quando comparadas às mulheres que não fumaram. Com relação aos antecedentes obstétricos, o risco de prematuridade foi 5 vezes maior quando a gestante tinha história de prematuridade espontânea (OR: 5.00; IC 95% 1,37 - 18,29) e 9 vezes maior quando a prematuridade prévia foi eletiva (OR: 9.40; IC 95% 1,30 - 68,12) quando comparadas às mulheres com antecedente de resoluções de gestação o termo (>37 semanas). As outras variáveis, não representaram fatores de risco significativos na população estudada.

Tabela 4. Odds Ratios dos fatores de risco maternos para trabalho de parto pré-termo espontâneo antes de 34 semanas.

| Variáveis independentes | Análise Univariada | | | Análise Multivariada | | |
|--------------------------------------------|--------------------|----------------|---------|----------------------|----------------|---------|
| | OR | 95%IC | p valor | OR | 95%IC | p valor |
| Idade | 1,036 | 0,965 - 1,111 | 0,3344 | 1,045 | 0,973 - 1,123 | 0,2307 |
| Altura | 1 | 0,993 - 1,007 | 0,992 | 1,001 | 0,994 - 1,007 | 0,8747 |
| Uso de drogas indutoras da ovulação | 1,795 | 0,096 - 33,484 | 0,711 | 1,437 | 0,079 - 26,034 | 0,8063 |
| Etnia | | | | | | |
| Branca (referência) | 1 | | | 1 | | |
| Não branca | 0,759 | 0,312 - 1,844 | 0,5425 | 0,719 | 0,314 - 1,644 | 0,434 |
| Tabagismo (Não X Sim) | 4,737 | 1,907 - 11,765 | 0,002 | 4,55 | 1,923 - 10,766 | 0,0006 |
| História Obstétrica | | | | | | |
| Sem gestação além de 16 semanas | 1,134 | 0,42 - 3,065 | 0,8039 | 1,69 | 0,627 - 4,559 | 0,2997 |
| Partos Pré-termos <37 semanas espontâneos | 5,006 | 1,256 - 19,957 | 0,0225 | 5,005 | 1,370 - 18,290 | 0,0149 |
| Partos Pré-termos <37 semanas eletivos | 9,27 | 1,031 - 83,350 | 0,0469 | 9,404 | 1,298 - 68,120 | 0,0265 |
| Partos a termo > 37 semanas (referência) | 1 | | | 1 | | |

6. DISCUSSÃO

A prematuridade é um problema de saúde pública, com cerca de 15 milhões de PPT em todo o mundo anualmente, representando a principal causa de morbimortalidade perinatal^{7,8,9}. Um dos grandes desafios em relação à prematuridade é sua prevenção, especialmente a primária, ficando a maior parte das intervenções centradas na profilaxia secundária e terciária dirigidas à pacientes com antecedentes de PPT em gestações prévias⁷ ou com trabalho de PPT instalado²⁷. Uma tentativa de se desenvolver um modelo para cálculo de risco de PPT espontâneo antes de 34 semanas na população geral e assim, introduzir estratégias primárias de prevenção foi estabelecida por Nicolaidis, em 2011. Esse autor propôs o uso de uma calculadora de risco, baseada em um algoritmo que leva em consideração dados demográficos e históricos obstétricos das mulheres, no início da gestação³⁵.

Para que possamos realizar a prevenção primária, identificando as pacientes de risco, precocemente e, a partir de então, oferecer um seguimento pré-natal diferenciado a essas gestantes, avaliamos a aplicação da calculadora de risco da FMF em uma amostra de gestantes de nossa população. A partir dos resultados obtidos poderíamos realizar a estratificação de risco das nossas gestantes. Essa proposta foi reforçada pela inexistência de estudos que tenham avaliado o desempenho dessa calculadora em outras populações.

PPT antes de 34 semanas de gestação ocorre em cerca de 2% das gestações únicas, sendo dois terços dos casos devido a instalação do trabalho de parto ou ruptura prematura de membranas²³. O estudo original de desenvolvimento

da calculadora de risco em questão demonstrou taxa de prematuridade em idades gestacionais inferiores a 34 semanas de 1,1%³⁵. Em nosso estudo, encontramos uma taxa similar de PPT espontâneos antes de 34 semanas de 1,3%. Esse achado nos estimula a dizer que nossa população pode ter características semelhantes a do estudo que motivou a construção da calculadora da FMF³⁶.

Estudos anteriores mostram que o risco de PPT espontâneo aumenta com idade^{20,43} e diminui com altura materna^{44,45}, é maior em mulheres de origem afrodescendente e asiática quando comparadas a mulheres caucasianas^{46,47}, é maior em tabagistas^{36,55,56} e naquelas que usaram drogas indutoras da ovulação³⁶. Além disso, o risco de recorrência de prematuridade em mulheres com antecedente de PPT pode ser elevado e varia de 15% a 50% ou mais²⁰. O risco é tanto maior quanto maior for o número de PPT prévios e quanto menores forem as idades gestacionais em que ocorreram as resoluções das gestações⁵⁷⁻⁶⁰. Levando-se em consideração essas características, a comparação dos grupos de pacientes com PPT ocorrido antes de 34 semanas (Grupo 1) e parto após 37 semanas de gestação (Grupo 2), do presente estudo, demonstrou diferenças significativas apenas entre as prevalências de tabagismo, antecedente de prematuridade repetitiva entre 16 – 30 semanas (sem partos a termo associados) e antecedente de prematuridade eletiva. As outras variáveis estudadas não apresentaram diferenças significativas entre os grupos. Explicações que podem justificar as discordâncias nos achados em relação aos fatores de risco são várias e serão discutidas nos próximos parágrafos.

O estudo original que deu origem ao algoritmo da calculadora de risco da FMF analisou 33370 mulheres, enquanto a amostra populacional do presente estudo foi de 1325 gestantes, com apenas 20 casos de prematuridade espontânea em

idade gestacional inferior a 34 semanas. Outro fato que poderia explicar os resultados divergentes seria a dificuldade em se equiparar as etnias dos estudos analisados. A população avaliada no presente trabalho tem muitas mulheres “mixed” que se dizem caucasianas. As pacientes negras foram consideradas de etnia afro-caribenha, que é rara em nosso meio. Ainda, mulheres de ascendência japonesa, chinesa ou coreana de nossa amostra foram consideradas semelhantes àquelas do leste asiático e sabemos que elas são apenas parte dos possíveis povos pertencentes a essa região. E ainda temos o problema de considerar como “mixed” as mulheres que se auto-intitulam mulatas, sendo muitas de cor da pele negra. Condições socioeconômicas diversas que estão muito além de idade e etnia também podem levar à prematuridade e confundir os resultados^{7,46}.

O reduzido número de gestações resultantes de procedimentos de reprodução assistida e a análise retrospectiva de casos que pode gerar vieses de seleção, especialmente das pacientes com antecedentes de prematuridade também podem explicar os achados discordantes entre o presente trabalho e os demais estudos. Nesse último caso, nem sempre elas podem ser capazes de fornecer a idade de resolução de gestações prévias com exatidão, nas situações em que essas gestações não constavam no seu prontuário médico. Apesar desses possíveis vieses, cabe destacar que o risco calculado de PPT antes de 34 semanas do Grupo 1 foi significativamente maior que o do Grupo 2 (0.78% X 1.32%) e que a análise estatística por regressão múltipla confirmou que o tabagismo e os antecedentes de PPT aumentaram o risco de PPT espontâneo em nossa amostra. O tabagismo aumentou o risco de prematuridade em quase 5 vezes, assim como a história de

prematuridade espontânea. Se a prematuridade prévia fosse eletiva, o risco de um novo PPT foi aumentado em 9 vezes quando essas mulheres foram comparadas às mulheres com antecedente de resoluções de gestação o termo.

Beta e cols. (2011) mostraram que o rastreamento de prematuridade entre 11 e 14 semanas de gestação, por meio de características maternas e históricos obstétricos, pôde identificar cerca apenas 18.4% dos PPT espontâneos em nulíparas e 38% em mulheres com gestações prévias, com uma taxa de falso positivo de 10%³⁶. Esses autores mostraram que o desempenho de um modelo considerando essas variáveis para a detecção de PPT espontâneo antes da 34^a semana, na população geral, teve uma área sob a curva de ROC de 0.668 (IC 95% 0.639–0.698). O valor da área sob a curva ROC reduziu para 0.607 e aumentou para 0.706 ao se considerar primigestas e mulheres com gestações prévias, respectivamente. No presente estudo, a área sob a curva ROC do modelo construído com as mesmas variáveis utilizadas por Beta e cols. (2011) foi significativa e no valor de 0,64 (IC 95% 0,51–0,76), muito semelhante ao encontrado por esses autores. Esse achado nos leva a considerar que o teste padrão avaliado (calculadora de risco para PPT disponibilizada no site da Fetal Medicine Foundation) é um bom instrumento para rastrear gestantes com risco de prematuridade em nossa população.

A análise da curva ROC construída com o modelo proposto também foi possível se determinar o ponto de corte acima do qual o risco de PPT abaixo de 34 semanas aumentou significativamente e correspondeu ao valor de 0.7%, com sensibilidade de 65% e especificidade de 50%. Portanto, em nossa população, valores de cálculos de risco superiores a esse, obtidos com o uso da calculadora,

indicam risco maior que o esperado de prematuridade em idades gestacionais inferiores a 34 semanas de gestação.

Apesar do desempenho do rastreamento estar aquém do ideal, o algoritmo criado pode auxiliar na determinação do risco paciente-específico de PPT que pode ser a base para a individualização do cuidado pré-natal. Gestantes com risco maior que o esperado, obtido através da calculadora, devem ser direcionadas precocemente para um seguimento pré-natal diferenciado, no qual a frequência das consultas é maior, com atendimento voltado para a pesquisa de fatores de risco e sua atenuação ou abolição e realização de propedêutica armada específica, invertendo o nosso padrão atual de cuidados concentrados no último trimestre. A alteração nesse modelo de pré-natal vai de encontro com as atuais tendências das políticas de saúde pública, que buscam a prevenção e concentração de investimentos nos grupos de risco. Além disso, o método aqui avaliado é de baixo custo e de fácil aplicação no acompanhamento pré-natal, havendo apenas a necessidade de uma boa anamnese e acesso a internet.

Sendo assim, a calculadora de risco de PPT em idades gestacionais inferiores a 34 semanas pode não ser a ferramenta ideal para rastreamento de prematuridade, mas sem dúvida é uma boa ferramenta para estratificar risco e estimular a realização de novos estudos. O acréscimo de outras variáveis ao modelo, por exemplo, biomarcadores sanguíneos e a avaliação ultrassonográfica do colo uterino podem melhorar a performance do rastreamento e reduzir os casos de falsos-positivos.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACOG Committee Opinion No 579. Definition of term pregnancy. Obstet Gynecol 2013; 122:1139.
2. Spong CY. Defining “term” pregnancy: recommendations from the Defining “Term” Pregnancy Workgroup. JAMA 2013; 309:2445.
3. World Health Organization (WHO) fact sheet on preterm birth
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en/>
4. Centers for Disease Control and Prevention. Morbidity and Mortality Weekly Report. Preterm Births — United States, 2006 and 2010. Supplements November 22, 2013 / 62(03); 136-138.
<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/su6203a22.htm>
5. World Health Organization. Guidelines on optimal feeding of low birth-weight infants in low- and middle-income countries. 2011
6. Gotsch F, Gotsch F, Romero R, et al. The preterm parturition syndrome and its implications for understanding the biology, risk assessment, diagnosis, treatment and prevention of preterm birth. J Matern Fetal Neonatal Med. 2009; 22 (Suppl 2):5–23.

7. World Health Organization, March of Dimes, Partnership for Maternal, Newborn and Child Health, Save the Children. Born too soon: the global action report on preterm birth. 2012.
8. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012; 379:2162.
9. Liu L1, Johnson HL, Cousens S, Perin J, Scott S, Lawn JE, Rudan I, Campbell H, Cibulskis R, Li M, Mathers C, Black RE; Child Health Epidemiology Reference Group of WHO and UNICEF. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *Lancet* 2012; 379(9832):2151-61.
10. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet* 2002; 360: 1489–97.
11. Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ. Births: preliminary data for 2011. *National Vital Statistics Reports* 2012; 6(5): 1-20.
12. Banco de Dados dos Sistemas de Informação sobre Nascidos Vivos (SINASC). Sistemas de informação do Ministério da Saúde. DATASUS.
13. Banco de Dados dos Sistemas de Informação sobre Mortalidade (SIM). Sistemas de informação do Ministério da Saúde. DATASUS.

14. Victoria C, Barros F, Matijasevich A, Silveira M. Pesquisa para estimar a prevalência de nascimentos pré-termo no Brasil e explorar possíveis causas. Programa de Pós-Graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas, Pelotas, RS. Unicef, Julho 2013.

15. Saigal S, Doyle LW. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 2008; 371: 261–69.

16. Rogers LK, Velten M. (2011). Maternal inflammation, growth retardation, and preterm birth: insights into adult cardiovascular disease. *Life Sciences* 2011; 89(13-14), 417-421.

17. Singer et al. Maternal psychological distress and parenting stress after the birth of a very low-birth-weight infant. *JAMA* 1999; 281(9): 799-805.

18. Moore M, Gerry Taylor H. Longitudinal changes in family outcomes of very low birth weight. *J Pediatr Psychol* 2006; 31(10): 1024-1035.

19. Institute of Medicine of the National Academies. “Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention. 2006.

20. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 75–84.

21. Steer, P. The epidemiology of preterm labour. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2005; 112(Suppl 1): 1-3.
22. Menon, R. (2008). Spontaneous preterm birth, a clinical dilemma: etiologic, pathophysiologic and genetic heterogeneities and racial disparity. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2008; 87(6): 590-600.
23. Celik E, To M, Gajewska K, Smith GC, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31: 549–554.
24. Lockwood CJ, Kuczynski E. Markers of risk for preterm delivery. *J Perinat Med* 1999; 27: 5 – 20.
25. Goldenberg RL, Gravett MG, Iams J, Papageorghiou AT, Waller SA, Kramer M, Culhane J, Barros F, Conde-Agudelo A, Bhutta ZA, Knight HE, Villar J. The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a classification system. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206(2):113-8.
26. Romero R, Espinoza J, Kusanovic J, Gotsch F, Hassan S, Erez O, Chaiworapongsa T, Mazor M. The preterm parturition syndrome. *BJOG* 2006; 113: 17–42.

27. Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet* 2008; 371: 164–75.
28. Anotayanonth S, Subhedar NV, Neilson JP, Harigopal S. Betamimetics for inhibiting preterm labour. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD004352.
29. Nicolaides KH. A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment. *Prenat Diagn* 2011; 31:3-6.
30. Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188: 419-424.
31. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, et al., National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. 2003. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med* 2003; 348: 2379–2385.
32. Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol* 2005; 106: 181-189.

33. Fonseca RB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Eng J Med* 2007; 357: 462-469.
34. Conde-Agudelo A, Romero R, Nicolaides K et al. Vaginal progesterone vs. cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208(1):42.e1-42.e18.
35. Fetal Medicine Foundation. Assessment of risk for spontaneous delivery before 34 weeks. <https://courses.fetalmedicine.com/calculator/preterm?> Acesso em 15.12.2014.
36. Beta J, Akolekar R, Ventura W, Syngelaki A, Nicolaides KH. Prediction of spontaneous preterm delivery from maternal factors, obstetric history and placental perfusion and function at 11-13 weeks. *Prenatal Diagnosis* 2011, 31: 75-83.
37. Hediger ML, Scholl TO, Schall JI, Krueger PM. Young maternal age and preterm labor. *Annals of epidemiology* 1997; 7: 400-6.
38. Mehra S, Agrawal D. Adolescent health determinants for pregnancy and child health outcomes among the urban poor. *Indian Pediatrics* 2004; 41: 137-45.

39. Haldre K, Rahu K, Karro H, Rahu M. Is a poor pregnancy outcome related to young maternal age? A study of teenagers in Estonia during the period of major socio-economic changes (from 1992 to 2002). *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2007; 131: 45-51.
40. Paranjothy S, Broughton H, Adappa R, Fone D. Teenage pregnancy: who suffers? *Archives of disease in childhood* 2009; 94: 239-45.
41. Sharma V, Katz J, Mullany LC, Khattry SK, Leclercq SC, et al. Young maternal age and the risk of neonatal mortality in rural Nepal. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2008; 162: 828.
42. Khashan A, Baker P, Kenny L. Preterm birth and reduced birthweight in first and second teenage pregnancies: a register based cohort study. *BMC pregnancy and childbirth* 2010; 10: 36.
43. Cnattingius S, Forman MR, Berendes HW, Isotalo L. Delayed childbearing and risk of adverse perinatal outcome. A population-based study. *JAMA* 1992; 268: 886–890.
44. Zhang X, Cnattingius S, Platt RW, Joseph KS, Kramer M. Are babies born to short, primiparous, or thin mothers 'normally' or 'abnormally' small? *J Pediatr* 2007; 150: 607.e1–607.e3.

45. Derraik JG, Lundgren M, Cutfield WS, Ahlsson F. Maternal Height and Preterm Birth: A Study on 192,432 Swedish Women. *PLoS One* 2016;1 1(4):e0154304.
46. Balchin I, Steer P. Race, prematurity and immaturity. *Early Hum Dev* 2007; 83: 749–754.
47. Mathews TJ, MacDorman MF. Infant mortality statistics from the 2005 period linked birth/infant death data set. *N Vital Stat Rep* 2008; 57: 1–32.
48. Ananth CV, Vintzileos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* 2006; 19(12): 773-82.
49. Alexander GR, Kogan M, Bader D, Carlo W, Allen M, et al. US birth weight/gestational age-specific neonatal mortality: 1995-1997 rates for whites, hispanics, and blacks. *Pediatrics* 2003; 111(1): e61-66.
50. Patel RR, Steer P, Doyle P, Little MP, Elliott P. Does gestation vary by ethnic group? A London-based study of over 122,000 pregnancies with spontaneous onset of labour. *International Journal of Epidemiology* 2004; 33(1): 107-13.
51. Steer P. The epidemiology of preterm labour. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2005; 112(Suppl 1), 1-3.

52. French JI, McGregor JA. The pathobiology of premature rupture of membranes. *Semin Perinatol* 1996; 20: 344–368.

53. Andres RL, Day MC. Perinatal complications associated with maternal tobacco use. *Seminars in Neonatology* 2000; 5(3): 231-41.

54. Bloch M, Althabe F, Onyamboko M, Kaseba-Sata C, Castilla EE, et al. Tobacco use and secondhand smoke exposure during pregnancy: an investigative survey of women in 9 developing nations. *American Journal of Public Health* 2008; 98(10): 1833-40.

55. Shah NR, Bracken MB. A systematic review and meta-analysis of prospective studies on the association between maternal cigarette smoking and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 465–472.

56. Aliyu MH, Lynch O, Saidu R, Alio AP, Marty PJ, Salihu HM. Intrauterine exposure to tobacco and risk of medically indicated and spontaneous preterm birth. *Am J Perinatol* 2010; 27: 405–10.

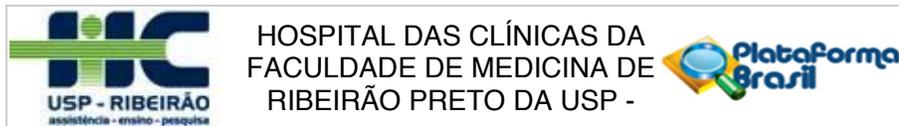
57. Keirse MJ, Rush RW, Anderson AB, Turnbull AC. Risk of pre-term delivery in patients with previous pre-term delivery and/or abortion. *Br J Obstet Gynaecol* 1978; 85: 81–85.

58. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, et al. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 1216–21.
59. Ananth CV, Getahun D, Peltier MR, Salihu HM, Vintzileos AM. Recurrence of spontaneous versus medically indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195: 643–50.
60. McManemy J, Cooke E, Amon E, Leet T. Recurrence risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 571–576.
61. Bossuyt PM et al. Towards Complete and Accurate Reporting of Studies of Diagnostic Accuracy: The STARD Initiative. *Clinical Chemistry* 2003, 49(1): 1-6.
62. Albert A, Anderson JA. On the existence of maximum likelihood estimates in logistic regression models. *Biometrika* 1984; 71: 1 -10.
63. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied logistic regression*. 2nd ed. New York (NY): John Wiley & Sons; 2000. p. 162.
64. Zweig, M. H., Campbell, G. Receiver-Operating Characteristic (ROC) Plots: A Fundamental Evaluation Tool in Clinical Medicine. *Clinical Chemistry* 1993; 39(4): 561-577.

65. Liu, H.H.; Wu, T.T. Estimating the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve for repeated measures design. *J Stat Software* 2003; 8:1-18.

66. R Development Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2008. ISBN 3-900051-07-0, URL <http://www.R-project.org>.

ANEXO I



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação do desempenho da calculadora de risco para parto pré-termo antes da 34ª semana de gestação disponibilizada pela Fetal Medicine Foundation

Pesquisador: Ênio Luis Damaso

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 16683513.8.0000.5440

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RPUSP

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 300.231

Data da Relatoria: 24/05/2013

Apresentação do Projeto:

Trata-se de estudo retrospectivo, com análise de prontuários, de pacientes atendidas pelo Setor de Gestação de Alto Risco do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia do Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (HCFMRP-USP), no período de Janeiro de 2010 a Dezembro de 2012.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar o desempenho da Calculadora de Risco para Partos Pré-termos Espontâneos, disponibilizada pela Fetal Medicine Foundation, no cálculo de risco para partos pré-termos em uma população de mulheres brasileiras.

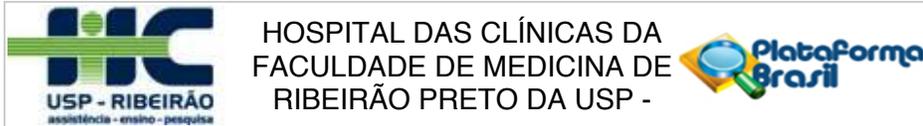
E, secundariamente, estimar o melhor ponto de corte para predição de parto pré-termo espontâneo antes de 34 semanas utilizando a Calculadora de Risco.

Serão incluídos cerca de 200 pacientes e seus respectivos prontuários.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Como se trata de um estudo retrospectivo, com análise de prontuários, não há riscos detectáveis para os pacientes. Os benefícios imediatos para futuros pacientes não são detectáveis. O estudo contribuirá para melhoria dos padrões existentes no departamento formulador do estudo e, portanto, para futuros pacientes.

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900
UF: SP **Município:** RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 300.231

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O projeto de pesquisa atende as normas definidas pela resolução CNS 196/96. A amostra de estudo está bem definida. Todos os termos de apresentação obrigatório encontram-se anexados e preenchidos corretamente. A duração do levantamento de dados, bem como todas as outras fases do projeto estão bem definidas. Os pesquisadores possuem currículos atualizados na plataforma Lattes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Há uma solicitação de dispensa do Termo de consentimento Livre e Esclarecido, pois trata-se de estudo retrospectivo, com análise de prontuários.

Recomendações:

Nenhuma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Projeto de pesquisa adequado e aprovado.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

RIBEIRAO PRETO, 11 de Junho de 2013

Assinador por:
MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA
(Coordenador)

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO
Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900
UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO
Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br