DANIEL LORBER ROLNIK

**Avaliação sequencial do colo uterino e do teste para
proteína-1 fosforilada ligada ao fator de crescimento
insulina-símile na predição do parto prematuro**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre
em Ciências

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientadora: Profa. Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco

São Paulo
2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Rolnik, Daniel Lorber

Avaliação sequencial do colo uterino e do teste para proteína-1 fosforilada ligada ao fator de crescimento insulina-símile na predição do parto prematuro / Daniel Lorber Rolnik. -- São Paulo, 2013.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Obstetrícia e Ginecologia.

Orientadora: Rossana Pulcineli Vieira Francisco.

Descritores: 1.Nascimento prematuro/diagnóstico 2.Nascimento prematuro/
ultrassonografia 3.Medição de risco/métodos 4.Colo do útero/ultrassonografia
5.Medida do comprimento cervical 6.Proteína 1 de ligação a fator de crescimento
insulin-like 7.IGFBP1 proteína humana 8.Colo do útero/secreção 9.Marcadores
biológicos 10.Valor preditivo dos testes 11.Idade gestacional 12.Curva ROC
13.Gravidez 14.Resultado da gravidez 15.Segundo trimestre da gravidez 16.Terceiro
trimestre da gravidez

USP/FM/DBD-317/13

Dedico esta dissertação a Faride e José Rolnik.
Meu amor e minha gratidão não podem ser expressos em palavras.

Aos meus amados avós, **Simcha** (*in memoriam*) e **Ibrahim Belaciano** (*in memoriam*), e **Malka** (*in memoriam*) e **David Lorber Rolnik** (*in memoriam*), pela demonstração de perseverança, determinação e amor à vida frente a todas as dificuldades por que passaram em seus países de origem, e pelos belíssimos frutos a que deram origem. Eu sinto muito a vossa ausência.

A toda a minha família, especialmente **José Lorber Rolnik**, meu pai, anesthesiologista e maior ídolo e **Faride Belaciano Lorber Rolnik**, minha mãe, cujo apoio incondicional e paciência foram imprescindíveis para a conclusão desta etapa.

Aos meus irmãos **Ariel** e **Natan** que, embora mais novos, me mostram o caminho correto.

A **Adriana Chebar Lozinsky Rolnik**, mulher da minha vida e companheira de todas as horas, que me torna um homem melhor. Seu amor às crianças, como pediatra, serve de exemplo constante sobre como exercer a profissão de maneira apaixonada. Esta dissertação é tanto sua quanto minha. Obrigado por fazer parte da minha vida e por ser meu porto seguro.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao **Prof. Dr. Marcelo Zugaib**, ícone da Obstetrícia, por toda a confiança em minha carreira e por todas as oportunidades a mim oferecidas. Seu respeito e sua dignidade no tratamento de seus pares serão modelo por toda a minha vida.

À **Profa. Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco**, exemplo de profissional, de mãe e de ser humano, a quem agradeço por todo o carinho durante a Residência Médica e após a conclusão desta etapa. Sem a sua ajuda, esta dissertação indubitavelmente não existiria. Seu acolhimento e sua capacidade de cuidar foram essenciais.

Ao **Prof. Dr. Roberto Eduardo Bittar**, pessoa admirável e profissional exemplar. Agradeço por toda a orientação e por todos os conselhos nos momentos mais difíceis, pela confiança e incentivo que me foram dispensados.

Ao **Prof. Dr. Mário Henrique Burlacchini de Carvalho**, meu mestre na Medicina Fetal e grande amigo, a quem devo muito do que aprendi sobre ultrassonografia em Obstetrícia, sobre a relação médico-paciente, e sobre a vida. Minha admiração é eterna. Agradeço também à sua esposa **Adriana** e aos seus filhos, **Augusto e Leonardo**. Minha alegria por tê-los como amigos é indescritível.

AGRADECIMENTOS

À **Fernanda Cristina Ferreira**, grande amiga de todas as horas, por compartilhar comigo os momentos de alegria e de tristeza, sempre com sorriso e com cumplicidade que me mostram quão feliz alguém pode ser por ter sua amizade. Muito obrigado por tudo.

Ao meu amigo **Felipe Silva Fittipaldi**, por todos os projetos compartilhados e com quem aprendi a trabalhar de forma complementar.

À minha grande amiga **Renata Lopes Ribeiro**, cujo apoio e orientações foram fundamentais para a conclusão deste trabalho.

À **Lisandra Stein Bernardes Ciampi de Andrade**, por todas as angústias divididas, por toda a paciência e por toda a colaboração no dia a dia e na administração do Ambulatório de Obstetrícia. Agradeço também pelo que me ensinou e ajudou na análise estatística dos dados deste trabalho.

Aos queridos **Wagner Rodrigues Hernandez, Carolina Hofmeister Mansu, Fernanda Spadotto Baptista, Rodrigo Rocha Codarin, Tatiana Assunção, Pedro Paulo Pereira, Marco Aurélio Galletta, Maria Rita Bortolotto, Marcelo Graziano Custódio, Rafaela Alkmin, Daniela Leanza, Antônio Carlos Bastos Navarro Filho, Luiz Felipe Bagnatori Braga, Joaquim Teodoro de Araújo Neto, Henrique Oti Shinomata e Raquel Doria Ramos Richetti** que tornam mais agradável a pesada rotina e possível a minha realização pessoal e profissional.

A toda a equipe de Medicina Fetal, especialmente **Prof. Dr. Adolfo W. Liao, Prof. Dr. Victor Bunduki, Profa. Dra. Maria de Lourdes Brizot, Dr. Antônio Gomes de Amorim Filho, Dr. Javier Miguelez e Dra. Maria Okumura**, com quem aprendo diária e continuamente.

A todos os **assistentes** e a todo o **corpo clínico** da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por cada momento compartilhado e pela oportunidade de fazer parte de grupo tão seleta.

A todos os **funcionários** do Ambulatório de Obstetrícia. Com vocês aprendo diariamente a importância do trabalho em equipe.

Aos funcionários da Informática da Clínica Obstétrica, **Alan Garcia, William Santos e Guilherme Loppnow de Almeida Braga**, pela imensa ajuda na formatação deste trabalho.

A toda a **equipe administrativa** e aos **profissionais de Enfermagem da Clínica Obstétrica**, cujo esforço diário proporcionam eficiência e credibilidade à nossa Instituição.

Aos meus amigos **Ivan Drukier Waintrob, Alon Lubieniecki, Allan Raicher, Daniel Bogomoltz, Fernando Zular Wertheim, Ilan Drukier Waintrob e Leandro Mofsovitch, Eduardo Rabe e Michel Friedhofer**, por estarem comigo e me incentivarem desde a infância. "Amigos são a família que nos permitiram escolher" (William Shakespeare).

A todas as **gestantes**, razão da nossa paixão pela Obstetrícia, em especial **àquelas que tiveram filhos prematuros**. A vossa luta diária motiva a minha, que visa a diminuir o sofrimento das famílias acometidas pela prematuridade.

*Escute o cumprimento do amanhecer,
olhe este dia porque é a verdadeira vida.
Em seu breve discurso está a realidade da nossa existência,
a bênção de crescer, o esplendor da beleza.
Porque o passado é só um sonho e o amanhã, uma visão.
Mas se você aproveitar bem o dia de hoje,
o passado será um sonho de felicidade, e o amanhã,
uma visão de esperança.*

Canto sânscrito

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Lista de figuras, gráficos e tabelas

Resumo

Summary

1.	INTRODUÇÃO.....	1
2.	OBJETIVOS.....	9
3.	REVISÃO DA LITERATURA	13
4.	MÉTODO	29
5.	RESULTADOS	41
6.	DISCUSSÃO.....	55
7.	CONCLUSÕES.....	67
8.	ANEXOS	71
9.	REFERÊNCIAS	89

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

et al.	e outros (mesmo que "e colaboradores")
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
DM	<i>Diabetes mellitus</i>
EUA	Estados Unidos da América
US\$	Dólares americanos
mm	Milímetros
<i>phIGFBP-1</i>	Proteína-1 fosforilada ligada ao fator de crescimento insulina-símile
<i>fFN</i>	Fibronectina fetal
USG-TV	Ultrassonografia transvaginal
DP	Desvio-padrão
IC 95%	Intervalo de confiança 95%
ROC	<i>receiver operating characteristic</i> (curva de características operacionais)
IGFBP-1	Proteína-1 ligada ao fator de crescimento insulina-símile
µg/L	Microgramas por Litro
M1	Momento 1 de avaliação
M2	Momento 2 de avaliação
M3	Momento 3 de avaliação
M4	Momento 4 de avaliação
°C	graus Celsius
°	graus
mHz	megaHertz

V	Volts
EGE	Eco glandular endocervical
ANOVA	Análise de variância de medidas repetidas
RR	Risco relativo
<	Menor que
≤	Menor ou igual a
±	Mais ou menos (mesmo que desvio-padrão)
S	Sensibilidade
E	Especificidade
VPP	Valor preditivo positivo
VPN	Valor preditivo negativo
AC	Acurácia
CC	Comprimento do colo uterino
n	Número
ACOG	<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
Kg	Quilogramas

LISTA DE FIGURAS, GRÁFICOS E TABELAS

- Figura 1** - Interpretação dos resultados negativo e positivo do teste para *phIGFBP-1* na secreção endocervical.....**35**
- Figura 2** - Ilustração do posicionamento do transdutor transvaginal em contato com o lábio anterior do colo uterino para realização da medida do comprimento cervical**37**
- Figura 3** - Imagem de ultrassonografia transvaginal do colo uterino com comprimento normal**37**
- Figura 4** - Imagem de ultrassonografia transvaginal demonstrando colo uterino curto (9 mm)**48**
- Figura 5** - Planilha para cálculo automático da probabilidade de parto prematuro em gestantes de alto risco, por meio da digitação da medida do comprimento cervical encontrada em diferentes idades gestacionais e associada a diferentes resultados do teste para *phIGFBP-1***53**
- Gráfico 1** - Comprimento cervical médio das gestantes com todos os testes negativos e com algum teste positivo para *phIGFBP-1*, nos momentos M1, M2, M3 e M4- HC-FMUSP - 2003 a 2008**46**
- Gráfico 2** - Probabilidade estimada de parto prematuro de acordo com o comprimento cervical encontrado em M1- HC-FMUSP - 2003 a 2008**49**
- Gráfico 3** - Probabilidade estimada de parto prematuro de acordo com o comprimento cervical encontrado em M1 e do resultado do teste para *phIGFBP-1* com 27 semanas - HC-FMUSP - 2003 a 2008**53**
- Gráfico 4** - Probabilidade estimada de parto com 34 semanas ou menos de acordo com o comprimento cervical encontrado em M1 e do resultado do teste para *phIGFBP-1* com 27 semanas - HC-FMUSP - 2003 a 2008**54**
- Tabela 1** - Distribuição dos partos de acordo com a idade gestacional - HC-FMUSP - 2003 a 2008.....**43**
- Tabela 2** - Valores de corte da medida do comprimento do colo uterino, área sob a curva ROC, sensibilidade (S) e especificidade (E) para predição de parto prematuro nos diferentes momentos de avaliação - HC-FMUSP - 2003 a 2008**45**

Tabela 3 - Valores de corte da medida do comprimento do colo uterino, área sob a curva ROC, sensibilidade (S) e especificidade (E) para predição de parto com 34 semanas ou menos nos diferentes momentos de avaliação - HC-FMUSP - 2003 a 2008	45
Tabela 4 - Sensibilidade (S), especificidade (E), valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia (AC) da medida do comprimento do colo uterino (CC) e do teste para <i>phIGFBP-1</i> para a predição do parto prematuro, quando utilizados isoladamente e em associação - HC-FMUSP - 2003 a 2008	47
Tabela 5 - Sensibilidade (S), especificidade (E), valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia (AC) da medida do comprimento do colo uterino (CC) e do teste para <i>phIGFBP-1</i> para a predição do parto com 34 semanas ou menos, quando utilizados isoladamente e em associação - HC-FMUSP - 2003 a 2008...	48
Tabela 6 - Sensibilidade (S), especificidade (E), valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia (AC) da medida do comprimento do colo uterino (CC) com 24 semanas e do teste para <i>phIGFBP-1</i> com 27 semanas para a predição do parto prematuro antes de 37 em idade gestacional menor ou igual a 34 semanas - HC-FMUSP - 2003 a 2008	52
Tabela 7 - Ocorrência de parto prematuro de acordo com as possíveis combinações da medida do colo com 24 semanas e do teste para <i>phIGFBP-1</i> com 27 semanas - HC-FMUSP - 2003 a 2008.....	54
Tabela 8 - Relação entre teste para <i>phIGFBP-1</i> e parto prematuro em M1 - HC-FMUSP - 2003 a 2008.....	78
Tabela 9 - Relação entre teste para <i>phIGFBP-1</i> e parto prematuro em M2 - HC-FMUSP - 2003 a 2008.....	78
Tabela 10 - Relação entre teste para <i>phIGFBP-1</i> e parto prematuro em M3 - HC-FMUSP - 2003 a 2008	78
Tabela 11 - Relação entre teste para <i>phIGFBP-1</i> e parto prematuro em M4 - HC-FMUSP - 2003 a 2008	78
Tabela 12 - Relação entre teste para <i>phIGFBP-1</i> e parto antes de 34 semanas em M1 - HC-FMUSP - 2003 a 2008	79

Tabela 13 - Relação entre teste para <i>phIGFBP-1</i> e parto antes de 34 semanas em M2 - HC-FMUSP - 2003 a 2008	79
Tabela 14 - Relação entre teste para <i>phIGFBP-1</i> e parto antes de 34 semanas em M3 - HC-FMUSP - 2003 a 2008	79
Tabela 15 - Relação entre teste para <i>phIGFBP-1</i> e parto antes de 34 semanas em M4 - HC-FMUSP - 2003 a 2008	79
Tabela 16 - Relação entre comprimento cervical e parto prematuro em M1 - HC-FMUSP - 2003 a 2008	80
Tabela 17 - Relação entre comprimento cervical e parto prematuro em M2 - HC-FMUSP - 2003 a 2008	80
Tabela 18 - Relação entre comprimento cervical e parto prematuro em M3 - HC-FMUSP - 2003 a 2008	80
Tabela 19 - Relação entre comprimento cervical e parto prematuro em M4 - HC-FMUSP - 2003 a 2008	80
Tabela 20 - Relação entre comprimento cervical e parto com 34 semanas ou menos em M1 - HC-FMUSP - 2003 a 2008	81
Tabela 21 - Relação entre comprimento cervical e parto com 34 semanas ou menos em M2 - HC-FMUSP - 2003 a 2008	81
Tabela 22 - Relação entre comprimento cervical e parto com 34 semanas ou menos em M3 - HC-FMUSP - 2003 a 2008	81
Tabela 23 - Relação entre comprimento cervical e parto com 34 semanas ou menos em M4 - HC-FMUSP - 2003 a 2008	81
Tabela 24 - Relação entre comprimento cervical e teste para <i>phIGFBP-1</i> em M1 - HC-FMUSP - 2003 a 2008	82
Tabela 25 - Relação entre comprimento cervical e teste para <i>phIGFBP-1</i> em M2 - HC-FMUSP - 2003 a 2008	82
Tabela 26 - Relação entre comprimento cervical e teste para <i>phIGFBP-1</i> em M3 - HC-FMUSP - 2003 a 2008	82

Tabela 27 - Relação entre comprimento cervical e teste para <i>phIGFBP-1</i> em M4 - HC-FMUSP - 2003 a 2008	82
Tabela 28 - Equações para cálculo de probabilidade de parto prematuro - HC-FMUSP - 2003 a 2008.....	83
Tabela 29 - Equações para cálculo de probabilidade de parto com 34 semanas ou menos - HC-FMUSP - 2003 a 2008	83
Tabela 30 - Compilação dos casos avaliados - HC-FMUSP - 2003 a 2008	84

RESUMO

Rolnik, DL. *Avaliação sequencial do colo uterino e do teste para proteína-1 fosforilada ligada ao fator de crescimento insulina-símile na predição do parto prematuro* [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2013.

INTRODUÇÃO: O antecedente de parto prematuro espontâneo em gestação anterior é considerado o principal e mais importante fator de risco clínico para prematuridade, principal causa de morbidade e mortalidade neonatal. Cerca de 25% das pacientes que tiveram parto prematuro apresentarão recorrência. A prevenção secundária consiste na pesquisa de marcadores de maior risco, com o intuito de instituir medidas terapêuticas apropriadas e de evitar tratamentos desnecessários. A hipótese do presente estudo é a de que existe correlação entre os resultados da avaliação do colo uterino e do teste para proteína-1 fosforilada ligada ao fator de crescimento insulina-símile (*phIGFBP-1*) e que a utilização de ambos em associação possa prever a ocorrência de parto prematuro com maior sensibilidade. **OBJETIVOS:** Averiguar a utilidade da medida do comprimento do colo uterino e do teste para *phIGFBP-1* na predição do parto prematuro antes de 37 e de 34 semanas, a existência de relação dos testes entre si, o melhor valor de corte da medida do colo em diferentes idades gestacionais e a melhor época de realização de cada um dos exames. **MÉTODO:** Foram compilados e submetidos a análise secundária os dados de 101 gestantes com antecedente de parto prematuro atendidas no Setor de Baixo Peso Fetal da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, entre 2003 e 2008. A medida do comprimento cervical e o teste para *phIGFBP-1* foram realizados a cada três semanas, entre 24 e 34 semanas de gestação, e comparados com o desfecho de parto prematuro e nascimento com 34 semanas ou menos, e o melhor valor de corte do colo uterino foi estabelecido por meio de curva de características operacionais. **RESULTADOS:** Das 101 gestações estudadas, 25 (24,8%) terminaram em parto prematuro, das quais 12 (11,9%) ocorreram com 34 semanas ou menos. As idades gestacionais médias de avaliação foram de 24, 27, 30 e 33 semanas, e os valores de corte do colo uterino foram de 22, 21, 20 e 16 mm, respectivamente. A medida do comprimento do colo apresentou maior sensibilidade (cerca de 70%) e foi capaz de prever o parto prematuro em todas as avaliações. O teste para *phIGFBP-1* não foi útil com 24 semanas, porém foi capaz de detectar de forma independente o risco de prematuridade com 27, com 30 e com 33 semanas. Houve associação estatística dos exames entre si, de forma que o comprimento cervical médio foi menor em gestantes com teste positivo para *phIGFBP-1*. A associação dos exames elevou a sensibilidade e o valor preditivo negativo de forma significativa. **CONCLUSÕES:** A medida do comprimento do colo pela ultrassonografia transvaginal constitui bom marcador de risco para parto prematuro com 24 semanas, e o teste para *phIGFBP-1* é útil após 27 semanas. A associação dos dois exames possui alta sensibilidade e alto valor preditivo negativo em gestantes de alto risco para prematuridade espontânea, e a realização do primeiro com 24 semanas e do segundo com 27 semanas constitui bom modelo preditivo para o parto prematuro.

Descritores: Nascimento prematuro/diagnóstico; Nascimento prematuro/ultrassonografia; Medição de risco/métodos; Colo do útero/ultrassonografia; Medida do comprimento cervical; Proteína 1 de ligação a fator de crescimento insulin-like; IGFBP1 proteína humana; Colo do útero/secreção; Marcadores biológicos; Valor preditivo dos testes; Idade gestacional; Curva ROC; Gravidez; Resultado da gravidez; Segundo trimestre da gravidez; Terceiro trimestre da gravidez.

SUMMARY

Rolnik, DL. *Sequential evaluation of the cervix and test for phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in the prediction of preterm delivery* [Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2013.

INTRODUCTION: The history of spontaneous preterm birth in a previous pregnancy is considered the main and most important clinical risk factor for preterm birth, the leading cause of neonatal morbidity and mortality. About 25% of these patients will deliver prematurely again. Secondary prevention consists in the search for markers of increased risk, in order to institute appropriate therapeutic actions and to avoid unnecessary treatments. The hypothesis of this study is that there is a correlation between the results of the evaluation of the cervix and the test for phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 (*phIGFBP-1*) and that the use of both in combination can predict the occurrence of preterm delivery with higher sensitivity. **OBJECTIVES:** To investigate the usefulness of the measurement of the cervical length and *phIGFBP-1* rapid test in the prediction of preterm birth before 37 and 34 weeks, the existence of a relationship between the tests themselves, the best cutoff value of cervical length measurement at different gestational ages and the best time to carry out each of the exams. **METHODS:** Data of 101 women with previous preterm birth assisted at the Obstetrical Clinic of the Hospital das Clínicas, Faculty of Medicine, University of São Paulo between 2003 and 2008 were collected and subjected to secondary analysis. The measurement of cervical length and the *phIGFBP-1* test were performed every three weeks, between 24 and 34 weeks gestation, and compared with the outcome of premature birth before 37 and 34 weeks, and the best cutoff value of the cervix was determined by receiver operator characteristic curves. **RESULTS:** Of the 101 pregnancies studied, 25 (24.8%) ended in preterm birth, of which 12 (11.9%) occurred at 34 weeks or less. The mean gestational age in each evaluation was 24, 27, 30 and 33 weeks, and the cutoff of the cervix were 22, 21, 20 and 16 millimeters, respectively. The measurement of cervical length showed the highest sensitivity (approximately 70%) and was able to predict preterm birth in all evaluations. The *phIGFBP-1* test was not useful at 24 weeks, but was able to independently detect the risk of prematurity at 27, 30 and 33 weeks. Statistical association between the exams was observed, so that the mean cervical length was lower in pregnant women testing positive for *phIGFBP-1*. The combination of both tests significantly increased the sensitivity and negative predictive value. **CONCLUSIONS:** The measurement of cervical length by transvaginal ultrasound is a good marker of risk for preterm delivery at 24 weeks, and the test for *phIGFBP-1* is useful after 27 weeks. The association of the two tests is valuable and shows high sensitivity and high negative predictive value in women at high risk for spontaneous preterm birth, when the first is performed with 24 weeks, and the second with 27 weeks.

Descriptors: Premature birth/diagnosis; Premature birth/ultrasonography; Risk assessment/methods; Cervix uteri/ultrasonography; Cervical length measurement; Insulin-like growth factor binding protein 1; IGFBP1 protein, human; Cervix uteri/secretion; Biological markers; Predictive value of tests; Gestational age; ROC curve; Pregnancy; Pregnancy outcome; Pregnancy trimester, second; Pregnancy trimester, third.

INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A prematuridade, definida como nascimento em idade gestacional inferior a 37 semanas completas (ou 259 dias), constitui a principal causa de morbidade e mortalidade neonatal em todo o mundo. Suas complicações são responsáveis por grande número de óbitos e sequelas tanto em países desenvolvidos quanto naqueles em desenvolvimento¹⁻⁴. Em todo o mundo, cerca de 15 milhões de crianças nascem prematuras anualmente⁵⁻⁸, e estima-se que, a cada ano, cerca de um milhão de mortes ocorram em decorrência de complicações da prematuridade^{4,9-11}. Em ampla avaliação realizada por Rajaratnam et al.¹², com dados sobre óbitos de crianças menores que cinco anos de idade de 186 países entre os anos de 1970 e 2009, os autores observaram que a prematuridade e suas complicações são responsáveis por aproximadamente um terço dos óbitos neonatais, constituindo grave problema de saúde pública.

O parto prematuro é denominado espontâneo quando é consequência de trabalho de parto prematuro, e eletivo ou iatrogênico quando decorrente de intercorrências clínicas maternas ou fetais que requeiram a interrupção prematura da gestação^{13,14}. Cerca de 75% dos partos prematuros são espontâneos, ao passo que um quarto dos nascimentos prematuros decorrem da interrupção eletiva da gestação antes de 37 semanas^{15,16}. No Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), centro de referência para acompanhamento de gestações de alto risco, metade dos nascimentos abaixo de 37 semanas decorrem da prematuridade eletiva^{3,17}.

Dentre as principais complicações do parto prematuro, destacam-se a síndrome do desconforto respiratório, a hemorragia intracraniana, a enterocolite necrosante e a sepse neonatal, além de sequelas neurológicas (paralisia cerebral, atraso do desenvolvimento neuropsicomotor, transtorno de déficit de atenção e hiperatividade, etc.) e visuais a longo prazo^{18,19}. A

prematuridade constitui uma das mais importantes causas de cegueira na infância²⁰. Ademais, o parto prematuro pode influenciar o estado de saúde na infância e na vida adulta, apresentando relação com maiores taxas de obesidade, hipertensão arterial sistêmica (HAS), *diabetes mellitus* (DM) tipo 2, dislipidemia e doenças cardiovasculares^{3,21,22}.

Não obstante, a prematuridade e suas complicações revestem-se de elevados custos financeiros, e quanto menor o peso ao nascer, maiores os custos. Em 2005, nos Estados Unidos da América (EUA), os custos da prematuridade atingiram US\$ 26 bilhões, com gasto médio de US\$ 52 mil por recém-nascido²³. Em estudo realizado em 2008 nos EUA, Goldenberg et al.²⁴ demonstraram que, naquele país, a incidência da prematuridade é de aproximadamente 12%. Em torno de 5% dos partos prematuros ocorrem abaixo de 28 semanas, 15% entre 28 e 32 semanas, 20% se dão entre 32 e 34 semanas, e 60% entre 34 e 37 semanas²⁵.

Apesar de a evolução tecnológica e científica das últimas décadas ter permitido grandes melhorias nos cuidados intensivos aos recém-nascidos prematuros, não se pôde observar o mesmo efeito na prevenção do nascimento prematuro e, embora novas tecnologias com esse objetivo tenham sido descritas nos últimos anos, as taxas de parto prematuro não sofreram reduções significativas e permanecem em ascensão em muitos países^{9,26,27}, inclusive no Brasil^{28,29}.

A fisiopatologia do parto prematuro é complexa e multifatorial, o que torna a prevenção primária limitada. A prevenção terciária, adotada quando a prematuridade é iminente, raramente evita a ocorrência do parto prematuro¹⁹. Acredita-se que quatro sejam os principais mecanismos envolvidos na deflagração das contrações de trabalho de parto: 1) ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal; 2) sangramento decidual; 3) distensão uterina excessiva; e 4) inflamação e/ou infecção intrauterina. Entretanto, em muitos casos não é possível estabelecer o mecanismo fisiopatológico envolvido, ao passo que em outros mais de um deles podem ser identificados²⁶.

Os principais fatores de risco para parto prematuro são: antecedente de parto prematuro espontâneo em gestação anterior, baixo nível socioeconômico, rotura prematura das membranas ovulares, polidrâmnio, sangramento genital,

gestação múltipla, gestação na adolescência, desnutrição, infecções genitais e do sistema urinário, estresse psicossocial, tabagismo, malformações uterina e antecedente de cirurgia do colo ou do corpo uterino¹⁹. Entretanto, em cerca de metade dos casos de trabalho de parto prematuro, não é possível identificar fatores de risco^{19,30}. O antecedente de parto prematuro espontâneo em gestação anterior tem sido considerado por muitos autores como o principal e mais importante fator de risco clínico, visto que cerca de 25% das pacientes que tiveram parto prematuro apresentarão recorrência da prematuridade^{3,31-34}.

A ideia de prevenção do parto prematuro data do final do século XIX quando, após a revolução industrial, percebeu-se na Europa que operárias submetidas a longas jornadas de trabalho tinham maior risco de prematuridade^{35,36}.

Aproximadamente uma em cada quatro mulheres com parto prematuro apresenta antecedente de prematuridade espontânea^{37,38}. Contudo, é fundamental ressaltar que a maioria das gestantes que tiveram filho prematuro em gestação anterior terá parto a termo, e desta forma torna-se importante tentar identificar quais dessas mulheres apresentam maior risco recorrência, com o intuito de permitir maior vigilância na assistência pré-natal e a adoção de medidas preventivas que visam a evitar a prematuridade. Por isso, diversos estudos têm avaliado a eficácia de medidas de prevenção secundária¹⁹, que são as que objetivam prever precocemente, dentre as pacientes de maior risco, quais as que realmente evoluirão para parto prematuro.

Na prática, a prevenção secundária consiste na pesquisa de indicadores de risco, tais como antecedente de parto prematuro espontâneo, presença de contratilidade uterina aumentada (quatro ou mais contrações uterinas por hora antes de 34 semanas e seis ou mais contrações uterinas por hora entre 34 semanas e 36 semanas e seis dias¹⁹, colo curto e alteração de marcadores bioquímicos, com o objetivo não só de identificar os casos que evoluirão para parto prematuro, como também de excluir o risco quando ele não existe. A detecção das gestantes de risco é importante e visa a permitir, em tempo hábil, a instituição de medidas que possam reduzir as taxas de prematuridade em pacientes de alto risco, como o repouso físico e social, a utilização da progesterona e a circlagem do colo uterino^{35,39-41}.

A partir da década de 1980, alguns autores⁴²⁻⁴⁹ passaram a sugerir que a medida ultrassonográfica do comprimento do colo uterino apresentasse relação direta com o parto prematuro, sendo o risco de prematuridade tanto maior quanto menor o comprimento cervical. Demonstrou-se também que esta medida apresentava maior sensibilidade para a predição do parto prematuro do que a estimativa do comprimento do colo uterino pelo exame de toque vaginal. Posteriormente, ficou evidente que a via transvaginal de avaliação ultrassonográfica era superior à via abdominal^{47,50,51}, permitindo identificar com maior nitidez o orifício interno e o orifício externo do colo uterino, de maneira a possibilitar a medida do comprimento do canal cervical de forma precisa.

Yamasaki et al.⁵² realizaram o primeiro estudo em nosso meio, em que se comparou a medida do comprimento do colo uterino pela ultrassonografia transvaginal e pelo exame de toque vaginal em gestantes com antecedente de parto prematuro. Os autores verificaram que o comprimento do colo inferior a 20 mm detectado pela ultrassonografia transvaginal apresentava maior acurácia para a predição do parto prematuro espontâneo quando comparado à medida realizada pelo toque vaginal.

De maneira semelhante, em nosso meio, Carvalho et al.³¹, ao avaliarem de forma prospectiva 529 gestantes, com medida do comprimento do colo pela ultrassonografia transvaginal entre 11 e 14 semanas e, posteriormente, entre 22 e 24 semanas, observaram que o encurtamento do colo foi maior entre as 40 gestantes com antecedente de parto prematuro, e que o valor limite de 20 mm entre 22 e 24 semanas apresentou bons valores de sensibilidade e especificidade para a predição do parto prematuro e do nascimento antes de 33 semanas. Além disso, quanto menor o comprimento do colo entre 22 e 24 semanas, maior foi o risco de parto prematuro. Os mesmos autores³⁴, em 2005, avaliaram 1.958 gestantes entre 21 e 24 semanas, e observaram que a média do comprimento do colo é menor nas pacientes com antecedente de parto prematuro (30,1 mm) do que naquelas sem este antecedente (35,8 mm).

No que se refere aos marcadores bioquímicos, mais de 100 substâncias já foram dosadas no sangue materno ou pesquisadas no conteúdo vaginal e endocervical. Duas destas substâncias têm sido muito estudadas nos últimos anos e se destacaram por apresentarem altos valores preditivos negativos,

além de razoáveis sensibilidades, especificidades e valores preditivos positivos: o teste qualitativo para proteína-1 fosforilada ligada ao fator de crescimento insulina-símile (*phlGFBP-1*, do inglês *phosphorylated insulin-like growth factor binding protein 1*) e o teste da fibronectina fetal (*fFN*). Ambos os testes podem ser feitos de maneira rápida e habitualmente são realizados durante a consulta do pré-natal. Quando há alterações da contratilidade uterina e deflagra-se a cascata que culmina no trabalho de parto prematuro, pode haver liberação dessas substâncias para a secreção endocervical e para o conteúdo vaginal.

A *phlGFBP-1* é uma proteína produzida pela decídua humana⁵³ que normalmente não é detectada na secreção endocervical entre 24 e 34 semanas de gestação e, se estiver presente neste intervalo, denota maior risco para parto prematuro^{3,5,18,54,55}.

Bittar et al.³ publicaram o primeiro estudo prospectivo em que foram analisados o teste rápido para *phlGFBP-1* e a medida do comprimento do colo uterino pela ultrassonografia transvaginal. Os autores realizaram a medida do colo uterino entre 22 e 24 semanas, e a avaliação sequencial do teste da *phlGFBP-1*. O teste bioquímico revelou os melhores resultados preditivos para o parto prematuro quando utilizado com 30 semanas de gestação. Além disso, demonstrou-se que a medida comprimento do colo medido pela ultrassonografia transvaginal revelou maior acurácia para predição da prematuridade quando inferior a 20 mm. Assim como neste estudo, na literatura médica não foram encontradas pesquisas que tivessem como objetivo a avaliação sequencial e simultânea destes dois marcadores preditivos em diferentes idades gestacionais de forma a estabelecer o melhor momento de realização de cada um deles.

A hipótese do presente estudo é a de que existe correlação entre os resultados da avaliação do colo uterino e do teste para *phlGFBP-1* e que a utilização de ambos em associação possa predizer a ocorrência de parto prematuro com maior sensibilidade.

Há, ainda, a necessidade de determinação do melhor momento para a realização destes exames. Assim, objetivou-se realizar uma análise sequencial das medidas do comprimento do colo uterino pela ultrassonografia transvaginal

e dos resultados do teste da *phIGFBP-1* realizados simultaneamente, ao longo da gestação, com o intuito de avaliar a relação dos exames entre si e dos mesmos com o nascimento abaixo de 37 semanas e com 34 semanas ou menos.

OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

O objetivo primário deste estudo foi:

1. Avaliar a sensibilidade da medida do comprimento do colo e do teste para *phlGFBP-1*, isoladamente e em associação, para a predição do parto prematuro antes de 37 e com 34 semanas ou menos.

Foram objetivos secundários deste trabalho:

2. Determinar o melhor valor de corte da medida do comprimento do colo para a predição do parto prematuro em diferentes idades gestacionais.
3. Verificar se, em gestantes com antecedente de parto prematuro, o teste positivo para *phlGFBP-1* apresenta relação com o encurtamento progressivo do colo uterino.
4. Determinar o melhor momento para a realização de cada um dos exames em gestações de alto risco, e a melhor forma de combiná-los para a predição de parto prematuro na prática clínica.

REVISÃO DA LITERATURA

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. AVALIAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA DO COLO UTERINO

Os primeiros estudos que descreveram a avaliação ultrassonográfica do colo uterino datam do final da década de 1970 e do início da década de 1980.

A mais antiga descrição de avaliação do colo uterino e de detecção da dilatação do orifício interno do colo pela ultrassonografia foi realizada em 1979, por Sarti et al.⁵⁶.

No ano de 1981, Brook et al.⁴⁵ realizaram a medida da abertura do orifício interno pela ultrassonografia abdominal em 96 gestantes, das quais 43 apresentavam suspeita clínica de incompetência cervical, e demonstraram que essa medida era significativamente menor nas gestantes consideradas normais, evidenciando que o processo de esvaecimento do colo inicia-se pela sua porção mais interna e progride em sentido craniocaudal. Os autores concluem sugerindo que esse método objetivo, então novo, pudesse constituir valiosa ferramenta no diagnóstico da incompetência cervical.

Outros estudos^{57,58} se sucederam no mesmo ano, e encontraram achados semelhantes. Em 1983, em estudos realizados na França, Lewin et al.^{59,60} avaliaram 320 gestantes primigestas na primeira consulta pré-natal valendo-se da ultrassonografia do colo uterino pela via abdominal e pela via transperineal. Os autores demonstraram que a via abdominal possui menor precisão, e que a medida da abertura do orifício interno, quando maior ou igual a 20 mm, estava associada a piores resultados perinatais.

A partir de então, a ultrassonografia do colo uterino passou a ser estudada basicamente em quatro grupos de gestantes⁵⁰:

1. Gestantes com suspeita clínica de incompetência cervical⁶¹⁻⁶⁴;
2. Gestantes assintomáticas que possuem fatores de risco para prematuridade espontânea^{3,37,42,47,65-68};

3. Gestantes com sinais e sintomas de trabalho de parto prematuro⁶⁹⁻⁷²;

4. Gestantes assintomáticas e sem fatores de risco para parto prematuro⁷³⁻⁷⁵.

Em 1990, Andersen et al.⁴² propuseram que a medida do comprimento do colo uterino pela ultrassonografia transvaginal (USG-TV) permitiria predizer o risco de parto prematuro, com maior acurácia quando comparada à medida realizada pela via abdominal. Avaliaram 113 gestantes que foram submetidas, com 30 semanas de gestação, à ultrassonografia abdominal e à ultrassonografia transvaginal, além do exame de toque vaginal para avaliação digital do colo uterino, comparando o grupo de gestantes que apresentava medidas acima da mediana com aquele de gestantes que apresentassem comprimento cervical abaixo da mediana no que se referia às taxas de parto prematuro. Verificaram, desta maneira, que 25% daquelas que apresentavam comprimento cervical à ultrassonografia transvaginal abaixo de 39 mm tiveram parto prematuro, ao passo que apenas 6,7% do grupo de gestantes com comprimento do colo de 39 mm ou mais tiveram o mesmo desfecho. Utilizando-se este limite, foram detectados 76% dos partos prematuros, enquanto o exame de toque vaginal permitiu predizer 71% dos casos e a ultrassonografia abdominal do colo uterino não apresentou capacidade de predizer a prematuridade. Os autores concluíram, à época, que a medida do comprimento do colo uterino pela ultrassonografia transvaginal seria um método promissor para a predição do risco de prematuridade, e superior ao exame de toque vaginal por ser mais objetivo.

Também em 1990, Sonek et al.⁷⁶ relataram que a medida do colo uterino com sonda transvaginal foi possível em 99,5% de 201 exames, e que a avaliação por essa via era mais precisa quando comparada à via abdominal e ao exame de toque digital.

Cinco anos depois, Iams et al.⁷⁷ realizaram ultrassonografia transvaginal e aferiram o comprimento do colo uterino em 32 gestantes com diagnóstico de incompetência cervical, 98 com história de parto prematuro antes de 26 semanas, 98 com antecedente de parto entre 27 e 32 semanas, 127 gestantes que tiveram parto entre 33 e 35 semanas, e 106 controles (gestantes sem

antecedentes significativos). Os autores demonstraram que quanto menor a idade gestacional no primeiro parto prematuro, menor tende a ser a medida do comprimento cervical.

Os mesmos autores⁶⁵, em 1996, publicaram importante estudo em que 2.915 gestantes foram submetidas à ultrassonografia transvaginal para medida do comprimento do colo com 24 semanas, e 2.531 delas foram submetidas a nova avaliação com 28 semanas, em dez centros universitários. O comprimento cervical médio foi de 35,2 mm (DP 8,3 mm) com 24 semanas e 33,7 mm (DP 8,5 mm) com 28 semanas, apresentando distribuição normal. O risco relativo para parto prematuro espontâneo antes de 35 semanas foi de 6,2 (IC 95% 3,84 – 9,97) para as gestantes que tiveram medida do comprimento cervical com 24 semanas abaixo do percentil 10 (26 mm), de 9,5 (IC 95% 5,95 – 15,15) para aquelas que tivessem comprimento cervical menor ou igual a 22 mm (percentil 5) e de 14 (IC 95% 7,89 – 24,78) para as gestantes que apresentassem comprimento cervical menor ou igual ao primeiro percentil (13 mm). O parto prematuro abaixo de 35 semanas ocorreu em 126 (4,3%) das gestantes, sendo maior a probabilidade de desfecho adverso quanto mais curto o comprimento do colo uterino. Em análise de curva de características operacionais (curva do tipo ROC, do inglês, receiver operating characteristic), os autores descreveram como valores de corte satisfatórios as medidas de 30, 25 e 20 mm, que corresponderam, aproximada e respectivamente, aos percentis 25, 10 e 5. Contudo, embora a medida do comprimento do colo com 24 semanas tenha apresentado elevada especificidade e alto valor preditivo negativo, a sensibilidade foi baixa, sendo de 23% para o limite de 20 mm e de 54% para o limite de 30 mm.

No mesmo ano de 1996, Hasegawa et al.⁷⁸ avaliaram 729 gestantes consideradas de baixo risco, com o objetivo de comparar a capacidade de predição do parto prematuro de diferentes parâmetros da ultrassonografia transvaginal do colo uterino, como o comprimento cervical, a dilatação do orifício interno e a profundidade do afunilamento (medida da protrusão das membranas para o interior do canal endocervical, em milímetros), e concluíram que a medida do comprimento do colo uterino constituiu o parâmetro com melhor correlação com o desfecho de parto prematuro, apresentando razão de

chances (odds ratio) de 4,86 quando abaixo de -1 desvio-padrão da normalidade (IC 95% 1,85 – 12,72).

No primeiro estudo em gestantes de alto risco, em 1997, Crane et al.⁷⁹ compararam a medida do comprimento do colo uterino à ultrassonografia entre 14 e 30 semanas com a medida estimada pela avaliação digital do colo, em 102 gestantes com antecedente de prematuridade espontânea, presença de malformações uterinas ou antecedente de cirurgia do colo uterino. Considerando-se o desfecho de parto em idade gestacional inferior a 35 semanas, não houve relação estatisticamente significativa entre a estimativa do comprimento do colo uterino ao exame físico e o parto prematuro. A medida ultrassonográfica apresentou sensibilidade de 59%, especificidade de 85%, valor preditivo positivo de 45% e valor preditivo negativo de 91%, quando adotado valor de corte de 25 mm entre 14 e 22 semanas.

O primeiro estudo relativo ao comprimento cervical pela ultrassonografia transvaginal realizado em nosso meio foi publicado por Yamasaki et al.⁵², em 1998. Os autores estudaram 38 gestantes com antecedente de prematuridade espontânea, submetendo-as a avaliações semanais por meio de exame de toque digital e de ultrassonografia transvaginal do colo, entre 20 e 36 semanas de gestação. A incidência de partos prematuros foi de 18,4% (7/38), e a medida ultrassonográfica do comprimento do colo uterino foi a que apresentou maior acurácia na predição do parto prematuro (quando comparada à estimativa do comprimento do colo pelo exame digital, à avaliação da dilatação cervical ao exame de toque e à medida ultrassonográfica do diâmetro anteroposterior do colo). As aferições ultrassonográficas foram sempre maiores do que as obtidas pelo exame de toque vaginal.

Em estudo de coorte retrospectiva realizado no ano de 2000, Hassan et al.⁸⁰ avaliaram 6.877 gestantes entre 14 e 24 semanas de gestação. Foram submetidas à ultrassonografia transvaginal aquelas cujo colo uterino não foi visualizado ou que apresentasse comprimento inferior a 30 mm à ultrassonografia abdominal. As taxas de prematuridade abaixo de 32 semanas foram estatisticamente maiores com comprimentos cervicais menores ou iguais a 30 mm, com razão de chances de 29,3 (IC 95% 11,3 – 75,8), 24,3 (IC 95% 12,9 – 45,9), 18,3 (IC 95% 10,8 – 31) e 13,4 (IC 95% 8,8 – 20,6) para medidas

do comprimento do colo menores ou iguais a 10, 15, 20 e 25 mm, respectivamente. Os autores concluem, ainda, que gestantes com comprimento do colo menor ou igual a 15 mm apresentam probabilidade de aproximadamente 50% de parto antes de 32 semanas.

Estudando 5.146 mulheres de uma população geral de gestantes no ano de 2000, Heath et al.⁸¹ encontraram 182 mulheres com comprimento do colo uterino inferior ou igual a 15 mm, e nesse grupo o risco de parto antes de 33 semanas de gestação foi 46,2 vezes maior quando comparado ao grupo de mulheres com medida do comprimento do colo acima de 15 mm (IC 95% 18,8 – 113,6), e as gestantes com colo curto apresentaram maior probabilidade de apresentarem pesquisa positiva para marcador bioquímico (teste da fibronectina fetal).

Com o intuito de avaliar a capacidade de predição do parto prematuro com a ultrassonografia do colo uterino em gestantes sem antecedente de parto prematuro, Iams et al.⁷³ realizaram análise secundária dos dados de 1.207 primigestas e de 900 múltiparas sem antecedente de parto prematuro, e observaram que mesmo entre gestantes de baixo risco a ultrassonografia do colo uterino foi útil para predizer o parto prematuro, visto que gestantes com medida do comprimento do colo abaixo de 25 mm apresentaram risco relativo de 6,9 para parto antes de 35 semanas (IC 95% 4,3 – 11,1). Entretanto, os autores ressaltam que a sensibilidade do teste foi de apenas 39,1% em gestantes de baixo risco.

To et al.⁸², em 2001, em estudo de 36 meses que incluiu 6.334 mulheres com gestações únicas entre 22 e 24 semanas, estabeleceram relação entre a medida do comprimento do colo uterino e a presença de afunilamento (definido como abertura maior ou igual a 5 mm do orifício interno do colo). Demonstraram que o afunilamento estava presente em 98% das gestantes com comprimento cervical menor ou igual a 15 mm, em apenas 25% das gestantes com comprimento do colo entre 16 e 30 mm, e em apenas 1% das gestantes com comprimento cervical maior do que 30 mm. Entretanto, em análise por regressão logística, esse sinal não se revelou fator independente para predição de parto antes de 33 semanas, de forma a não representar contribuição significativa à medida do comprimento do colo.

Em publicação semelhante, Guzman et al.⁶⁴ compararam, em 2001, diferentes parâmetros da ultrassonografia do colo uterino. Em coorte prospectiva que incluiu 469 gestantes de alto risco, realizaram 1.265 avaliações por meio da medida do comprimento do colo e da pesquisa de afunilamento com abertura do orifício interno durante manobra de compressão externa do fundo uterino, entre 15 e 24 semanas de gestação. Na presença de afunilamento, foi realizada medida do comprimento e da largura do mesmo e, como demonstrado anteriormente por To et al.⁸², o comprimento cervical constituiu a única variável independente para a predição do parto prematuro, com sensibilidade de 100% para parto antes de 30 semanas, de 92% para nascimento antes de 32 semanas e de 81% para a predição da ocorrência de parto antes de 34 semanas, quando utilizado valor de corte de 15 mm.

Com o intuito de avaliar qual seria o melhor momento para a realização da ultrassonografia transvaginal para medida do comprimento do colo em gestantes de alto risco para parto prematuro espontâneo, Owen et al.⁸³ realizaram, em 2001, estudo observacional e multicêntrico que incluiu 183 gestantes com antecedente de parto espontâneo antes de 32 semanas, em nove hospitais universitários americanos. Foram realizados 590 exames, sendo o primeiro deles entre 16 semanas e 18 semanas e seis dias, e a segunda duas semanas após a primeira. Das 183 mulheres estudadas, 48 (26%) deram à luz antes de 35 semanas, e o risco relativo para este desfecho foi de 3,3 quando o comprimento cervical no primeiro exame era menor que 25 mm (IC 95% 2,1 – 5,0). Os autores observaram, ainda, que a realização de exames seriados até 23 semanas e seis dias, utilizando-se o mesmo valor de corte, acarretou aumento da capacidade preditiva do teste, elevando a sensibilidade de 19% para 69%, e o risco relativo para 4,5 (IC 95% 2,7 – 7,6), quando comparada à realização de exame único.

Em estudo realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo no ano de 2003, Carvalho et al.³¹ avaliaram a medida do comprimento cervical de 529 gestantes entre 11 e 14 semanas e, posteriormente, entre 22 e 24 semanas. Apenas a segunda avaliação apresentou correlação estatística com o parto prematuro. O comprimento cervical médio foi de 26,7 mm no grupo de gestantes que deram à luz antes de

37 semanas e de 39,3 mm naquelas que tiveram parto a termo. As gestantes que evoluíram para parto prematuro tiveram maior encurtamento cervical entre a primeira aferição e a segunda.

Mais recentemente, em 2009, Szychowski et al.⁶⁷ avaliaram de maneira seriada 1.014 gestantes com antecedente de parto prematuro pela ultrassonografia transvaginal entre 17 semanas e seis dias e 22 semanas e seis dias. Valendo-se de curva de sobrevivência de Kaplan-Meier, os autores demonstraram que o encurtamento cervical ocorria de forma mais precoce e pronunciada em gestantes que tinham antecedente de parto antes de 24 semanas de gestação.

Em análise secundária dos dados de ensaio clínico sobre a eficácia da circlagem cervical em 1.014 gestantes com antecedente de parto prematuro espontâneo, Owen et al.⁶⁶ verificaram que a medida do colo acima de 25 mm entre 16 e 22 semanas não foi capaz de predizer parto a termo.

Em resumo, diversos são os estudos na literatura que comprovam a relação entre o encurtamento do colo uterino e o risco para prematuridade em gestantes da população geral ou naquelas com antecedente de parto prematuro, embora o valor de corte que deve ser utilizado para definição de risco ainda não esteja bem estabelecido, e as idades gestacionais de avaliação difiram na literatura.

3.2. PROTEÍNA-1 FOSFORILADA LIGADA AO FATOR DE CRESCIMENTO INSULINA-SÍMILE

A primeira descrição do isolamento no líquido amniótico da proteína que posteriormente seria chamada de proteína-1 ligada ao fator de crescimento insulina-símile (IGFBP-1) foi feita por Drop et al.⁸⁴, e data do ano de 1979. Na ocasião, os autores descreveram o isolamento de proteína com peso molecular de 34.500 Dalton, e como a proteína ligava-se a receptores de insulina e tinha ação semelhante à dessa substância, sem contudo apresentar conformação molecular idêntica, foi denominada "proteína ligada do líquido amniótico" (amniotic fluid binding protein, ou AFBP)

Cinco anos mais tarde, e utilizando como sinônimo o termo "proteína do líquido amniótico ligada à somatomedina", os mesmos autores⁸⁵ aventaram a hipótese de se tratar de proteína com função relacionada ao crescimento, uma vez que as concentrações eram maiores no plasma fetal e no líquido amniótico em gestações de 20 semanas do que em plasma de adultos.

No ano de 1988, na Finlândia, Rutanen et al.⁸⁶ desenvolveram anticorpos monoclonais contra a proteína-1 ligada ao fator de crescimento insulina-símile e, em 1994, Westwood et al.⁸⁷, utilizando os referidos anticorpos, demonstraram a presença no líquido amniótico de duas moléculas semelhantes, uma fosforilada e outra não, da IGFBP-1. A sigla *phIGFBP-1* passou então a designar a forma fosforilada.

Três anos depois, demonstrou-se que a forma não fosforilada (IGFBP-1) era abundante no líquido amniótico, ao passo que a forma fosforilada (*phIGFBP-1*) era produzida exclusivamente pela decídua. Aferindo de forma quantitativa a presença de IGFBP-1 na secreção endocervical de 64 gestantes que seriam submetidas a indução do trabalho de parto, Nuutila et al.⁸⁸, em 1999, também encontraram a forma não fosforilada no líquido amniótico e forma fosforilada na secreção endocervical. Esta última foi encontrada em concentração média quatro vezes maior nas 29 gestantes que apresentavam sinais clínicos de esvaecimento do colo uterino (índice de Bishop maior ou igual a 6), quando comparada à média de concentração nas 35 gestantes que apresentavam colo uterino desfavorável à indução do parto (índice de Bishop menor do que 6). Assim, os autores concluíram que o desenvolvimento de teste rápido para detecção de *phIGFBP-1* na secreção endocervical poderia ser útil para prever o sucesso da indução do parto.

Foi somente em 2001, todavia, que foi aventada pela primeira vez a possível relação entre presença de *phIGFBP-1* na secreção endocervical e o risco aumentado para parto prematuro. Em estudo prospectivo realizado em Helsinque, Kekki et al.⁵⁴ dosaram a *phIGFBP-1* na secreção endocervical de 58 gestantes assintomáticas e de 63 grávidas admitidas em trabalho de parto prematuro e com membranas ovulares íntegras entre 22 semanas e 36 semanas e seis dias, após o bem estar fetal e as contrações uterinas terem sido registradas em cardiotocografia de 20 minutos e a possibilidade de rotura

das membranas ter sido excluída com a utilização de teste rápido para detecção da forma não fosforilada da IGFBP-1 (Actim PROM® - Medix Biochemica - Finlândia). Os testes foram realizados sempre antes do exame de toque digital, e foram considerados positivos resultados com concentrações maiores ou iguais a 10 µg/L. A razão de chances para parto prematuro após teste positivo, avaliada em análise por regressão logística múltipla, foi de 24 (IC 95% 1,2 – 487). Ademais, no grupo de gestantes assintomáticas houve apenas um parto prematuro e apenas três pacientes apresentaram resultado positivo para *phIGFBP-1*, sendo que nenhuma destas teve parto antes de 37 semanas.

Em trabalho realizado na mesma cidade e no mesmo ano, Kurkinen-Räty et al.⁸⁹ avaliaram 77 gestantes com sinais e sintomas de trabalho de parto prematuro e 78 gestantes assintomáticas, por meio da dosagem de *phIGFBP-1*, de interleucina-6 e de interleucina-8 na secreção endocervical, além da medida ultrassonográfica do comprimento do colo pela via transvaginal. Após análise por regressão logística, houve associação do comprimento do colo uterino mas não do teste positivo para *phIGFBP-1* com o parto prematuro. Entretanto, os autores ressaltam que o pequeno número de partos prematuros abaixo de 32 semanas pode ter sido a causa da ausência de associação.

Em 2001, foi descrita a utilização de um teste rápido, baseado na reação entre antígeno e anticorpo monoclonal, para detecção da *phIGFBP-1* na secreção endocervical. O estudo foi realizado na Turquia, por Lembet et al.², que avaliaram de maneira prospectiva 36 gestantes entre 20 e 36 semanas e que apresentassem dez ou mais contrações por hora. Das 36 gestantes, 18 tiveram o teste positivo (50%), e destas 17 evoluíram para parto prematuro. Por outro lado, das 18 gestantes sintomáticas que tiveram teste negativo, apenas duas tiveram filhos prematuros. A idade gestacional média de nascimento foi de 34,4 semanas no grupo com teste positivo, e 37,9 semanas entre as gestantes com teste negativo.

Já Akercan et al.⁵, em 2004, avaliaram 77 gestantes entre 24 e 36 semanas, das quais 20 eram assintomáticas e 57 apresentavam sinais e sintomas de trabalho de parto prematuro, valendo-se da realização de teste rápido para detecção da *phIGFBP-1* e de ultrassonografia transvaginal do colo uterino. No grupo de gestantes assintomáticas, não houve nenhum teste

positivo e nenhum parto prematuro, enquanto 33,3% das pacientes sintomáticas tiveram teste positivo. Neste estudo o teste para *phlGFBP-1* apresentou bons valores de sensibilidade (78%), especificidade (87%), valor preditivo positivo (73%) e valor preditivo negativo (90%) para parto prematuro, e a medida do comprimento do colo uterino relacionou-se à idade gestacional do parto no grupo de maior risco. Os autores ressaltam que o alto valor preditivo negativo do teste pode evitar intervenções desnecessárias em gestantes sintomáticas com teste negativo.

Em Israel, Elizur et al.⁴ encontraram resultados semelhantes ao avaliarem 64 pacientes sintomáticas com teste para *phlGFBP-1*, teste para fibronectina fetal e medida ultrassonográfica do comprimento do colo. A medida do comprimento do colo abaixo de 20 mm foi a variável que apresentou maior valor preditivo positivo para parto abaixo de 35 semanas e nos sete dias subsequentes, e houve aumento da acurácia quando um dos testes bioquímicos era associado a essa medida. A sensibilidade, a especificidade, e os valores preditivos positivo e negativo de ambos os testes bioquímicos foram semelhantes.

Em estudo com casuística maior realizado em 2007, Paternoster et al.⁹⁰ avaliaram 332 gestantes, sendo 109 sintomáticas e 223 assintomáticas, com a realização do teste rápido para *phlGFBP-1*. No grupo de gestantes sintomáticas, o teste apresentou sensibilidade de 69,2% e valor preditivo positivo de 50%, enquanto nas mulheres assintomáticas a sensibilidade foi de apenas 22,2% e o valor preditivo positivo foi de 11,8%, o que sugere que o teste não deva ser utilizado como medida de rastreamento entre gestantes de baixo risco e assintomáticas. A especificidade e o valor preditivo negativo do teste foram elevados nos dois grupos (acima de 90%).

Dois anos depois, os mesmos autores¹³ submeteram ao teste para *phlGFBP-1* e à medida ultrassonográfica do colo uterino pela via transvaginal 210 gestantes com contrações uterinas documentadas entre 24 e 34 semanas. O melhor valor de corte para a medida do comprimento do colo foi de 26 mm, e os dois testes foram capazes de prever o parto prematuro de maneira independente. Os autores concluem, assim, que gestantes com contrações uterinas mas com comprimento cervical acima de 26 mm e teste negativo para

phIGFBP-1 apresentam baixo risco para parto antes de 37 semanas completas de gestação.

Por outro lado, Brik et al.¹⁵ não encontraram vantagens na associação dos testes, quando comparada à utilização de qualquer deles isoladamente, para a predição de parto nas 48 horas subsequentes, nos 7 dias seguintes, antes de 32 ou antes de 34 semanas, entre 276 gestantes que referiam contrações.

O único estudo que avaliou o teste da *phIGFBP-1* em gestantes assintomáticas e com antecedente de parto prematuro foi realizado em 2007, no HC-FMUSP, por Bittar et al.³. Os autores avaliaram 105 gestantes por meio de ultrassonografia do colo uterino entre 22 e 24 semanas e da realização sequencial do teste rápido para detecção da *phIGFBP-1* na secreção endocervical, a cada 3 semanas e a partir de 24 semanas. Evoluíram para parto prematuro 23,8% das gestantes avaliadas, e 11,4% tiveram parto antes de 34 semanas. Gestantes que tiveram comprimento cervical inferior a 20 mm apresentaram risco de 69,6% de parto abaixo de 37 semanas e de 43,5% de parto antes de 34 semanas. O teste da *phIGFBP-1* apresentou maior acurácia quando realizado próximo a 30 semanas de gestação, e o teste positivo em pacientes com colo curto incrementou sobremaneira o valor preditivo positivo para parto prematuro. Os autores concluem ainda que o teste bioquímico realizado com 30 semanas e a avaliação do colo uterino entre 22 e 24 semanas predizem de forma independente o risco de prematuridade, à análise multivariada, e que a associação dos testes é bastante superior à utilização isolada de qualquer deles, com área sob a curva ROC de 0,93.

Com objetivo semelhante, porém avaliando à admissão 246 gestantes que referiam contrações uterinas entre 22 e 34 semanas, Rahkonen et al.⁷⁰ avaliaram, em 2009, a performance do teste para a *phIGFBP-1* e a medida do comprimento do colo uterino pela ultrassonografia transvaginal, isoladamente e quando associados, para a predição do parto prematuro. Os autores definiram como colo curto o comprimento cervical que estivesse abaixo de 25 mm, e adotaram como desfechos o parto nos 14 dias subsequentes e o parto antes de 34 semanas. De todas as gestantes avaliadas, 10 (4,1%) tiveram parto antes de 34 semanas, e esse desfecho foi significativamente mais frequente entre gestantes que apresentavam história de parto prematuro em gravidez

anterior. A concordância entre os testes foi considerada baixa (índice kappa 0,056), mas a sua associação permitiu aumento expressivo da especificidade e do valor preditivo positivo tanto para parto em idade gestacional inferior a 34 semanas quanto para parto nos 14 dias subsequentes, e a probabilidade de encontrar ambos os testes alterados (razão de verossimilhança positiva) foi 75 vezes maior em gestantes que tiveram parto antes de 34 semanas e 107 vezes maior entre aquelas que deram à luz nos 14 dias subsequentes, quando comparadas às gestantes que tiveram parto após 34 semanas.

Também em 2009, Tanir et al.³³ demonstraram que a pesquisa da *phIGFBP-1* na secreção endocervical é útil para predizer parto nos sete dias seguintes à sua realização entre gestantes sintomáticas, e Altinkaya et al.¹⁸ encontraram maior utilidade do teste quando da utilização entre gestantes sintomáticas, se comparada à utilização em gestantes de baixo risco e assintomáticas.

Em 2010, Azlin et al.⁹¹ evidenciaram em trabalho prospectivo que a associação do teste para *phIGFBP-1* e da medida do comprimento cervical (utilizando valor de corte de 25 mm) apresentou maior especificidade e maiores valores preditivos positivo e negativo quando comparada a utilização isolada de cada um dos testes, em 51 gestantes admitidas com sinais de trabalho de parto prematuro entre 26 e 34 semanas.

Em outro trabalho sobre a utilização combinada da ultrassonografia transvaginal e do teste para *phIGFBP-1* realizado em 2011, Danti et al.⁶⁹ realizaram a medida do comprimento do colo uterino em 102 gestantes que apresentavam contrações uterinas regulares e membranas ovulares íntegras entre 24 e 32 semanas de gestação, e submeteram ao teste para *phIGFBP-1* apenas as gestantes que tivessem comprimento cervical menor ou igual a 30 mm. Das 42 gestantes que tinham comprimento cervical acima de 30 mm, nenhuma teve parto antes de 34 semanas ou nos sete dias que se seguiram, o que permitiu concluir que gestantes sintomáticas com comprimento cervical maior do que 30 mm têm baixo risco para parto antes de 34 semanas. A constatação de teste positivo em gestantes com comprimento do colo menor ou igual a 30 mm conferiu risco relativo de 2,32 (IC 95% 1,15 – 4,67) para parto

abaixo de 34 semanas, e de 3,64 (IC 95% 2,20 – 6,01) para parto nos próximos 7 dias.

Já Riboni et al.⁹², em 2012, aferiram de forma quantitativa a *phIGFBP-1* na secreção cervical, a interleucina-6 e a interleucina-8 no conteúdo cervicovaginal e a proteína C reativa no sangue materno de 491 gestantes assintomáticas com 24 semanas de gestação. O teste para *phIGFBP-1* foi o que apresentou maior sensibilidade (54,1%), com valor de corte ideal de 33 µg/L.

Portanto, evidencia-se que os primeiros estudos que envolveram a utilização da *IGFBP-1* são do final da década de 1970 e, em toda a literatura médica pesquisada, apenas um trabalho objetivou avaliar a sua utilidade em gestantes de alto risco para parto prematuro espontâneo e assintomáticas. A correlação do teste para *phIGFBP-1* com outros marcadores, especialmente a medida do comprimento do colo uterino, parece ser boa e a associação dos testes aparentemente tem maior sensibilidade na predição do parto prematuro em gestantes que apresentam contrações uterinas frequentes e em grávidas com antecedente de prematuridade espontânea, sendo necessários mais estudos para confirmar essa hipótese.

MÉTODO

4. MÉTODO

O presente trabalho é estudo observacional analítico longitudinal, do tipo coorte histórica, em que foi realizada análise secundária dos dados de 114 gestantes com antecedente de parto(s) prematuro(s) espontâneo(s), que realizaram acompanhamento pré-natal no Setor de Baixo Peso Fetal da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período compreendido entre abril de 2003 e novembro de 2008. Foram selecionados prontuários de gestantes que tenham sido submetidas, na ocasião de seu acompanhamento pré-natal e de forma seriada, à ultrassonografia transvaginal para medida do comprimento do colo e ao teste para detecção qualitativa de *phIGFBP-1* na secreção endocervical, a intervalos de três semanas, a partir de 24 e até 34 semanas de gestação, totalizando quatro momentos transversais de avaliação, com 24, 27, 30 e 33 semanas (denominados, respectivamente, M1, M2, M3 e M4).

4.1. SELEÇÃO DAS PACIENTES

4.1.1. Critérios de inclusão

- Gestação tópica e única, com idade gestacional confiável (calculada em semanas a partir do primeiro dia da última menstruação e confirmada com ultrassonografia realizada até 12 semanas de gestação);
- Ausência de malformações fetais diagnosticadas durante o pré-natal;
- Antecedente de ao menos um parto prematuro espontâneo em gestação anterior;
- Ausência de registro de sinais ou sintomas de trabalho de parto até 24 semanas;
- Início do pré-natal até 20 semanas completas de gestação.

4.1.2. Critérios de exclusão

- Realização de parto prematuro eletivo (iatrogênico) devido a intercorrências clínicas ou obstétricas maternas ou a alteração da vitalidade fetal;
- Utilização de progesterona natural para prevenção de parto prematuro.
- Tocólise seguida de parto a termo.
- Realização de menos do que três das quatro avaliações entre 24 e 34 semanas de gestação.

4.1.3. Ética

O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão Interna para Análise de Projetos de Pesquisa (CIAPP) do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia do HC-FMUSP e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) da Universidade de São Paulo, sob o número 0501/11 (Anexo A).

Por se tratar de estudo observacional longitudinal do tipo coorte retrospectiva, com análise secundária de dados coletados previamente no Setor de Baixo Peso Fetal, não houve a necessidade de obtenção de termo de consentimento livre e esclarecido.

4.1.4. Coleta dos dados

A análise de dados baseou-se em tabela informatizada produzida no programa Excel (Microsoft Office Excel ® - Microsoft - 2009), a partir de informações obtidas no banco de dados do Setor de Baixo Peso Fetal da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP.

Procurou-se coletar os dados de todas as gestantes que tenham sido avaliadas a cada três semanas, entre 24 e 34 semanas, com realização, de maneira sequencial no dia da consulta do pré-natal, do teste para *phIGFBP-1* e avaliação ultrassonográfica do comprimento do colo uterino pela via transvaginal. Foi considerado como mínimo para inclusão no estudo o número de três das quatro avaliações propostas.

4.2. VARIÁVEIS E CONCEITOS

- Idade: expressa em anos;
- Cor: branca, parda, negra e amarela;
- Número de partos prematuros anteriores;
- Idade gestacional em semanas por ocasião dos exames e do nascimento;
- Teste da *phlGFBP-1*: expresso como resultado positivo ou negativo;
- Comprimento do colo uterino: expresso em milímetros;
- Parto prematuro: ocorrência de nascimento em idade gestacional inferior a 37 semanas completas de gestação.

4.3. TESTE DA PROTEÍNA-1 FOSFORILADA LIGADA AO FATOR DE CRESCIMENTO INSULINA-SÍMILE (*phIGHBP-1*)

A realização do teste para *phlGFBP-1* (Actim Partus ® - Medix Biochemica - Finlândia) teve como objetivo a detecção qualitativa, na secreção cervical, da forma fosforilada da proteína IGFBP-1, que é predominantemente produzida pelas células decíduais. O produto utilizado para este fim possui registro de autorização de uso emitido pelo Ministério da Saúde. Todos os testes foram realizados por médicos assistentes do Setor de Baixo Peso Fetal da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP.

4.3.1. Cuidados anteriores ao teste

O material utilizado para realização do teste era mantido em local refrigerado em temperatura entre 2 e 8 °C, com os frascos em posição vertical, conforme orientado pelo fabricante.

As gestantes foram orientadas a se absterem de relações sexuais e do uso de cremes vaginais ou de qualquer outro produto nas 48 horas anteriores à consulta e à realização do teste. O teste não era realizado em casos de rotura prematura das membranas ovulares, ou de presença de sangue no colo uterino ou coletado na vagina, situações que podem levar a resultado falso positivo.

4.3.2. Dispositivos para a realização do teste

O material para realização do teste era constituído por:

- Um coletor estéril de dácron para coleta do material;
- Um tubo plástico transparente contendo 0,5 mL de solução com tampão fosfato, albumina bovina e azida sódica, para extração da *phlGFBP-1* da amostra coletada;
- Uma tira indicadora com anticorpo monoclonal anti-*phlGFBP-1* humana.

4.3.3. Princípio do teste

O teste baseia-se na técnica de imunocromatografia. São utilizados dois anticorpos monoclonais para a *phlGFBP-1* humana. Um anticorpo mantém-se aderido às partículas azuis de látex e o outro aderido ao transportador de membrana para atuar como uma linha de absorção. Quando a área de absorção da tira, de cor amarela, é colocada na solução tampão, a *phlGFBP-1* extraída do coletor liga-se às partículas de látex após migração da solução pela tira, por processo de capilaridade.

A *phlGFBP-1* aderida a essas partículas é absorvida. Concentrações iguais ou superiores a 30 a 50 µg/L de *phlGFBP-1* são suficientes para tornar o teste positivo, embora concentrações de 10 µg/L já sejam detectadas por uma linha azul de tonalidade mais clara.

4.3.4. Etapas do teste

A coleta do material era realizada com a gestante em posição ginecológica durante o exame especular na consulta de pré-natal. O coletor estéril de dácron era introduzido na porção externa da endocérvice, local em que era mantido por 10 a 15 segundos para absorção do conteúdo. Posteriormente, o coletor era introduzido no frasco com a solução extratora e nela agitado de maneira vigorosa, também por 10 a 15 segundos.

A tira indicadora era então introduzida na solução e mantida na posição vertical por 20 a 40 segundos, sendo posteriormente retirada do frasco e mantida na posição horizontal durante cinco minutos. Caso surgissem duas linhas azuis na tira, de qualquer tonalidade, o teste era considerado positivo.

Diante do aparecimento de apenas uma linha, o teste era considerado negativo (Figura 1). A ausência da linha controle invalidava o teste, que era então repetido.

Figura 1 - Interpretação dos resultados negativo e positivo do teste para *phIGFBP-1* na secreção endocervical

4.4. DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DAS INFECÇÕES CERVICOVAGINAIS

Todas as gestantes foram submetidas aos exames de bacterioscopia e culturas do conteúdo cervicovaginal em consulta de pré-natal realizada entre 16 e 20 semanas de gestação, visto que as infecções genitais estão relacionadas ao trabalho de parto prematuro⁹³ e também a resultados falso positivos do teste para *phIGFBP-1*.

Com a gestante em posição ginecológica, colhiam-se o conteúdo do fórnice vaginal posterior com coletores estéreis (Culturette® - Becton Dickinson Indústrias Cirúrgicas LTDA - EUA).

A presença de *Chlamydia trachomatis* foi investigada na secreção endocervical, por meio de exame de imunofluorescência direta. A infecção cervical por *Neisseria gonorrhoeae* também foi pesquisada por método de cultura específica em meio específico de Thayer-Martin.

Pesquisou-se a presença de vaginose bacteriana por coloração de Gram, tendo sido diagnosticada essa intercorrência caso houvesse redução acentuada ou ausência de *Lactobacillus sp.* e crescimento acentuado de

Gardnerella vaginalis, *Mobiluncus sp.* ou presença de "células guia" (*clue cells*). A avaliação ainda foi complementada pela pesquisa de *Trichomonas vaginalis* na mesma lâmina corada pela técnica de Gram, e pela pesquisa de fungos no conteúdo vaginal por microscopia direta. A análise de todo o material coletado foi realizada no Laboratório de Microbiologia do Instituto Central do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Na presença de infecção genital, foi realizado tratamento da gestante e de seu parceiro (quando necessário), direcionado especificamente para o agente infeccioso, repetindo-se a avaliação após o término do tratamento, com os mesmos exames.

4.5. MEDIDA DO COMPRIMENTO DO COLO UTERINO PELA ULTRASSONOGRAFIA TRANSVAGINAL

A medida do comprimento do colo uterino foi realizada por ultrassonografia transvaginal, utilizando-se aparelho da marca Toshiba, modelo Eccocee, com transdutor vaginal de 6 mHz e com 90° de campo visual (modelo 601 V). Essa avaliação sempre foi realizada no mesmo dia e após o procedimento da coleta do teste para *phIGFBP-1*.

Antes da realização do exame, solicitava-se que a gestante esvaziasse a bexiga urinária e, posteriormente, deitasse em posição ginecológica. O transdutor vaginal era lubrificado com gel de contato, recoberto com preservativo e novamente lubrificado. O transdutor era então introduzido na vagina até seu terço superior e posicionado no fórnice vaginal anterior, em contato suave (sem pressão excessiva) com o lábio anterior do colo uterino (Figura 2). Obtinham-se, com isso, imagens do colo uterino em corte sagital mediano que permitiam visualizar os orifícios interno e externo do colo e o canal endocervical em toda a sua extensão (Figura 3), além da mucosa endocervical, caracterizada por região hiperecoica adjacente ao canal endocervical e também denominada EGE (eco glandular endocervical).

Figura 2 - Ilustração do posicionamento do transdutor transvaginal em contato com o lábio anterior do colo uterino para realização da medida do comprimento cervical. A medida A corresponde à distância entre o orifício interno e o orifício externo¹⁹

Figura 3 - Imagem de ultrassonografia transvaginal do colo uterino com comprimento normal³⁰. PC - Polo cefálico fetal. OIC - Orifício interno do colo uterino. OEC - Orifício externo do colo uterino. EGE - Eco glandular endocervical

O comprimento do colo uterino foi medido linearmente entre o orifício interno e o orifício externo. Todos os exames foram realizados por um de dois ultrassonografistas treinados a realizar o exame de forma padronizada, de maneira a obter três imagens em período de aproximadamente três minutos. Adotou-se como comprimento do colo o menor valor obtido (figura 4).

Figura 4 - Imagem de ultrassonografia transvaginal demonstrando colo uterino curto (9 mm), além da presença de abertura do orifício interno com protrusão das membranas ovulares (afunilamento ou "sinal do dedo de luva")

A medida do comprimento do colo uterino pela ultrassonografia transvaginal e o teste para *phIGFBP-1* foram realizados por examinadores diferentes, sendo que o examinador que realizou a ultrassonografia não tinha conhecimento do resultado do teste bioquímico.

4.6. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Realizou-se análise estatística dos dados compilados com auxílio de profissional estatístico e do programa SPSS *Statistics* (IBM SPSS *Statistics* ® - versão 21.0 - 2012).

As variáveis utilizadas para o estudo foram classificadas como categóricas ou contínuas, de acordo com a sua apresentação:

1. Variáveis categóricas: cor de pele, número de gestações, paridade, número de partos prematuros anteriores, antecedente de parto a termo, resultado do teste da *phIGFBP-1* e comprimento do colo uterino (quando considerado em apenas um momento de avaliação e como curto ou normal).
2. Variáveis contínuas: resultado do teste da *phIGFBP-1* (quando considerada a somatória dos exames sequenciais), comprimento

do colo à ultrassonografia transvaginal (quando considerada a medida em milímetros).

As variáveis categóricas foram expressas em frequência absoluta (n) e frequência relativa (%), e comparadas contra o desfecho de parto prematuro por meio do teste de Qui-quadrado de Pearson e do teste exato de Fischer (quando uma das variáveis da tabela 2 x 2 apresentava valor frequência absoluta inferior a 5). Os resultados dos testes realizados (normais - comprimento do colo uterino normal à ultrassonografia e teste negativo para *phIGFBP-1* - ou alterados - colo uterino curto ou teste positivo para *phIGFBP-1*) foram comparados entre si e contra o desfecho de parto prematuro (em idade gestacional inferior a 37 e em idade gestacional menor ou igual a 34 semanas) também por meio do teste de Qui-quadrado de Pearson e do teste exato de Fischer.

As variáveis contínuas foram relacionadas entre si por meio de testes não paramétricos de Mann-Whitney, de Kruskal-Wallis e pela análise de variância de medidas repetidas (ANOVA). As diferenças de médias foram avaliadas pelo teste T de Student.

Para cada momento de avaliação (M1, M2, M3 e M4), produziram-se curvas do tipo ROC, com o objetivo de obter os melhores valores de corte do comprimento do colo uterino para a predição do parto antes de 37 e do parto em idade gestacional menos ou igual a 34 semanas, identificando-se a medida com maior sensibilidade e maior especificidade ("ponto 0,1"). Foram calculados a sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo, o valor preditivo negativo e a acurácia dos exames em separado e quando utilizados em conjunto para a predição do parto prematuro antes de 37 e com 34 semanas ou menos de gestação. Por fim, realizou-se regressão logística com o intuito de verificar se os dois exames constituem variáveis independentes para a predição do parto prematuro.

Foram interpretados como estatisticamente significantes valores de significância estatística menores do que 5% ($p < 0,05$), considerando-se risco alfa (erro tipo I) de 5% e risco beta (erro tipo II) de 20%.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

De um total de 114 pacientes elegíveis para o estudo, 13 foram excluídas (quatro pacientes tiveram parto prematuro realizado de forma eletiva devido a complicações maternas e/ou fetais, quatro realizaram menos do que três avaliações, duas pacientes foram submetidas a tocólise devido a trabalho de parto prematuro e evoluíram para parto a termo e três tiveram diagnóstico de malformação fetal). Desta forma, foram analisados os dados de 101 gestantes com antecedente de parto prematuro espontâneo. Quatro delas não foram submetidas à primeira avaliação, outras quatro não foram submetidas à segunda avaliação, uma não compareceu para a terceira avaliação, e sete não realizaram os exames na última vez. Desta forma, 16 pacientes não foram submetidas a alguma das avaliações, e 85 fizeram ambos os exames quatro vezes.

Das 101 gestações estudadas, 76 (75,2%) culminaram em parto a termo e 25 (24,8%) evoluíram para parto prematuro espontâneo. Dessas, 12 terminaram em parto com 34 semanas ou menos (11,9% das gestações e 48% dos partos prematuros) - Tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição dos partos de acordo com a idade gestacional - HC-FMUSP - 2003 a 2008

IDADE GESTACIONAL (SEMANAS)	FREQUÊNCIA ABSOLUTA (n)	FREQUÊNCIA RELATIVA (%)	FREQUÊNCIA ACUMULADA (%)
30	1	1,0	1,0
33	5	5,0	5,9
34	6	5,9	11,9
35	9	8,9	20,8
36	4	4,0	24,8
37	13	12,9	37,6
38	24	23,8	61,4
39	24	23,8	85,1
40	11	10,9	96,0
41	4	4,0	100,0
TOTAL	101	100,0	100,0

A idade gestacional média da ocorrência do parto foi de $37,53 \pm 2,18$ semanas.

A média de idade da população estudada foi de $27,71 \pm 4,91$ anos, variando de 16 a 46 e com mediana de 28 anos. Não houve diferença estatística ($p=0,055$) entre as médias de idade das gestantes que tiveram parto a termo ($28,25 \pm 4,8$ anos) e daquelas que tiveram parto antes de 37 semanas ($26,08 \pm 5,0$ anos), mas a média de idade foi significativamente menor nas gestantes que evoluíram para parto com 34 semanas ou menos ($24,92 \pm 5,0$ anos, $p=0,029$).

Quanto à cor da pele, 58 (57,4%) das pacientes consideraram-se da cor branca, 15 (14,8%) consideraram-se da cor preta e 28 (27,7%) referiram ser da cor parda. Não houve diferenças estatísticas quanto à cor de pele no que se refere às taxas de parto prematuro ($p=0,286$). O número de gestações anteriores também não apresentou relação estatisticamente significativa com a prematuridade, bem como a paridade ($p=0,552$).

O número de partos prematuros anteriores não apresentou relação estatisticamente significativa com a ocorrência de parto prematuro ($p=0,828$) e de parto com 34 semanas ou menos ($p=0,897$), e 86 gestantes (85,1%) tinham antecedente de um ou dois partos prematuros.

Do total de gestantes, 21 (20,8%) tinham antecedente de pelo menos um parto a termo, ao passo que 80 (79,2%) tinham todos os seus partos anteriores ocorridos antes de 37 semanas. No entanto, o antecedente de parto a termo não se mostrou como fator protetor para a ocorrência de parto prematuro (risco relativo 1,28, IC 95% 0,43 – 3,77) e de parto antes de 34 semanas (risco relativo 1,31, IC 95% 0,32 – 5,36).

A idade gestacional média de avaliação em M1 foi de $24,37 \pm 0,73$ semanas, em M2 de $27,34 \pm 0,75$ semanas, em M3 de $30,45 \pm 0,66$ semanas e em M4 de $33,48 \pm 0,56$ semanas.

Ao todo, 30 gestantes (29,7%) apresentaram teste positivo para *phlGFBP-1* em ao menos um dos quatro momentos de avaliação, enquanto 71 delas (70,3%) não apresentaram nenhum teste positivo. A idade gestacional média de nascimento foi de $38,20 \pm 1,84$ semanas no grupo com todos os testes negativos e de $35,97 \pm 2,15$ semanas no grupo que apresentou algum

teste positivo ($p < 0,001$). O achado de teste alterado em ao menos uma das quatro avaliações relacionou-se estatisticamente com o nascimento antes de 37 semanas e com o parto com 34 semanas ou menos, e o maior número de exames alterados por gestante relacionou-se à maior probabilidade de parto prematuro ($p < 0,001$), sendo que 14 das 25 gestantes (56%) que tiveram parto prematuro apresentaram dois ou mais testes positivos. O risco relativo para parto prematuro quando ao menos um dos quatro testes se encontrava alterado foi de 7,87 (IC 95% 2,89 – 21,43).

Os melhores valores de corte do comprimento do colo uterino nos quatro momentos de avaliação para predição de parto prematuro e para a predição de parto com 34 semanas ou menos encontram-se descritos nas tabelas 2 e 3, respectivamente. A medida do comprimento cervical dos quatro momentos associou-se com a ocorrência de parto prematuro e apresentou bom desempenho preditivo, com área sob a curva ROC sempre acima de 0,80.

Tabela 2 - Valores de corte da medida do comprimento do colo uterino, área sob a curva ROC, sensibilidade (S) e especificidade (E) para predição de parto prematuro nos diferentes momentos de avaliação - HC-FMUSP - 2003 a 2008

Momento	Valor de Corte (mm)	Área sob a curva	S (%)	E (%)	p
1 (24 semanas)	22	0,821	72,0	84,7	<0,001
2 (27 semanas)	21	0,856	77,3	82,7	<0,001
3 (30 semanas)	20	0,869	84,0	77,3	<0,001
4 (33 semanas)	16	0,821	70,0	91,9	<0,001

S: sensibilidade, E: especificidade, mm: milímetros

Tabela 3 - Valores de corte da medida do comprimento do colo uterino, área sob a curva ROC, sensibilidade (S) e especificidade (E) para predição de parto com 34 semanas ou menos nos diferentes momentos de avaliação - HC-FMUSP - 2003 a 2008

Momento	Valor de Corte (mm)	Área sob a curva	S (%)	E (%)	p
1 (24 semanas)	18	0,832	75,0	88,2	<0,001
2 (27 semanas)	18	0,895	81,8	91,8	<0,001
3 (30 semanas)	15	0,886	83,3	88,6	<0,001
4 (33 semanas)	12	0,915	85,7	92,0	<0,001

S: sensibilidade, E: especificidade, mm: milímetros

As curvas ROC de todos os momentos e a descrição da sensibilidade para diferentes valores da medida do comprimento cervical podem ser encontradas nos anexos B, C, D e E.

De todas as gestantes, 42 (41,6%) apresentaram colo curto em ao menos uma das avaliações, e 59 (58,4%) delas tiveram todas as medidas acima dos valores de corte obtidos para a predição parto antes de 37 semanas. No grupo com achado de colo curto, o parto prematuro foi estatisticamente mais frequente. A probabilidade de desfecho adverso foi maior quanto mais exames alterados uma mesma gestante apresentasse ($p < 0,001$). O achado de ao menos uma medida abaixo dos limites estabelecidos configurou risco 21,85 vezes maior de parto prematuro (IC 95% 6,99 – 68,32). A mesma associação pôde ser observada para parto com 34 semanas ou menos.

Embora o comprimento cervical médio tenha apresentado decréscimo com o aumento da idade gestacional tanto nas gestantes que tiveram algum exame positivo quanto naquelas que tiveram todos os testes para *phIGFBP-1* negativos, este segundo grupo apresentou médias de comprimento do colo significativamente superiores nos quatro momentos. O gráfico 1 demonstra decaimento efetivo e semelhante entre as curvas, que foram paralelas e altamente relacionáveis.

Gráfico 1 - Comprimento cervical médio (CC) das gestantes com todos os testes negativos (em azul) e com algum teste positivo (em vermelho) para *phIGFBP-1*, nos momentos M1, M2, M3 e M4- HC-FMUSP - 2003 a 2008

O encurtamento percentual médio do colo uterino foi significativamente ($p < 0,001$) mais pronunciado entre as gestantes com algum teste positivo ($33,2\% \pm 21,3\%$) do que naquelas com todos os testes negativos ($19,3\% \pm 12,7\%$).

A sensibilidade, a especificidade, o valor preditivo positivo e o valor preditivo negativo de cada um dos testes e de sua utilização conjunta nas diferentes idades gestacionais para a predição da ocorrência de parto antes de 37 semanas está descrita na tabela 4, e os valores encontrados para predição de parto com 34 semanas ou menos estão demonstrados na tabela 5. No caso da utilização conjunta dos testes, a pesquisa foi considerada negativa quando ambos os exames eram negativos, e positiva quando ao menos um dos dois testes era positivo.

Tabela 4 - Sensibilidade (S), especificidade (E), valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia (AC) da medida do comprimento do colo uterino (CC) e do teste para *phIGFBP-1* para a predição do parto prematuro, quando utilizados isoladamente e em associação - HC-FMUSP - 2003 a 2008

Idade gestacional	TESTE	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	AC (%)
24 semanas	CC $\leq$ 22 mm	72,0	84,7	62,0	89,7	81,4
	<i>phIGFBP-1</i>	4,0	93,0	16,6	73,6	70,1
	CC ou <i>phIGFBP-1</i>	72,0	77,7	52,9	88,8	76,2
27 semanas	CC $\leq$ 21 mm	77,3	82,7	56,6	92,5	81,4
	<i>phIGFBP-1</i>	40,9	90,6	56,2	83,9	79,3
	CC ou <i>phIGFBP-1</i>	90,9	77,3	54,0	96,6	80,4
30 semanas	CC $\leq$ 20 mm	84,0	77,3	55,2	93,5	79,0
	<i>phIGFBP-1</i>	56,0	90,6	66,6	86,0	82,0
	CC ou <i>phIGFBP-1</i>	92,0	73,3	53,4	92,7	78,0
33 semanas	CC $\leq$ 16 mm	70,0	91,9	70,0	91,9	87,2
	<i>phIGFBP-1</i>	65,0	94,5	76,4	90,9	88,2
	CC ou <i>phIGFBP-1</i>	85,0	87,8	65,3	95,5	87,2

S: sensibilidade, E: especificidade, VPP: valor preditivo positivo, VPN: valor preditivo negativo, AC: acurácia, CC: comprimento do colo

Tabela 5 - Sensibilidade (S), especificidade (E), valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia (AC) da medida do comprimento do colo uterino (CC) e do teste para *phIGFBP-1* para a predição do parto com 34 semanas ou menos, quando utilizados isoladamente e em associação - HC-FMUSP - 2003 a 2008

Idade gestacional	TESTE	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	AC (%)
24 semanas	CC $\leq$ 18 mm	75,0	88,2	47,3	96,1	86,5
	<i>phIGFBP-1</i>	8,3	94,1	16,6	87,9	83,5
	CC ou <i>phIGFBP-1</i>	75,0	82,3	37,5	95,8	81,4
27 semanas	CC $\leq$ 18 mm	81,8	91,8	45,0	97,4	86,5
	<i>phIGFBP-1</i>	45,4	87,2	31,2	92,5	82,4
	CC ou <i>phIGFBP-1</i>	100,0	79,0	37,9	100,0	81,4
30 semanas	CC $\leq$ 15 mm	83,3	88,6	50,0	97,5	88,0
	<i>phIGFBP-1</i>	83,3	87,5	47,6	97,4	87,0
	CC ou <i>phIGFBP-1</i>	100,0	80,6	41,3	100,0	86,0
33 semanas	CC $\leq$ 12 mm	85,7	92,0	46,1	98,7	91,4
	<i>phIGFBP-1</i>	100	88,5	41,1	100	89,3
	CC ou <i>phIGFBP-1</i>	100,0	85,0	35,0	100,0	86,1

S: sensibilidade, E: especificidade, VPP: valor preditivo positivo, VPN: valor preditivo negativo, AC: acurácia, CC: comprimento do colo

5.1. MOMENTO 1 (24 SEMANAS)

No momento 1 (M1), 97 pacientes foram submetidas ao teste para *phIGFBP-1*, sendo que 91 (93,8%) delas apresentaram teste com resultado negativo e apenas 6 (6,2%) tiveram resultado positivo. Não houve relação estatística entre o resultado positivo do teste no momento M1 e a ocorrência de parto prematuro ou de parto com 34 semanas ou menos - Anexos F e G.

Com relação ao comprimento do colo uterino à ultrassonografia transvaginal em M1, 68 gestantes (70,1%) apresentaram comprimento cervical acima de 22 mm, enquanto 29 gestantes (29,9%) tiveram colo considerado curto ($\leq$ 22 mm). A média do comprimento cervical foi de $26,74 \pm 8,14$ mm. A medida do comprimento do colo uterino à ultrassonografia transvaginal associou-se estatisticamente à ocorrência de parto prematuro antes de 37 semanas e antes de 34 semanas ($p < 0,001$), e o achado de colo curto neste momento apresentou risco relativo para parto prematuro de 14,2 (IC 95% 4,8 - 42,1) - Anexos H e I.

O comprimento cervical médio em M1 das gestantes que tiveram parto a termo foi de $28,91 \pm 7,15$ mm, ao passo que entre as pacientes que tiveram parto antes de 37 semanas foi de $20,48 \pm 7,68$ mm. Se consideradas apenas as gestantes que tiveram parto em idade gestacional inferior ou igual a 34 semanas, o comprimento cervical médio foi de $15,0 \pm 2,60$ mm ($p < 0,001$).

Neste momento da avaliação, não houve relação estatística entre a presença de medida do colo uterino menor ou igual a 22 mm e a positividade do teste bioquímico - Anexo J. Quando utilizado o valor de corte de 18 mm, para 34 semanas ou menos, também não foi possível evidenciar significância estatística. A associação dos testes com 24 semanas não trouxe benefícios em termos de sensibilidade na predição do parto prematuro.

Ainda em relação ao momento M1, a probabilidade de parto prematuro foi tanto maior quanto menor o comprimento do colo uterino. O gráfico 2 demonstra que a probabilidade de parto prematuro é próxima de 80% quando o comprimento cervical em M1 é de 5 mm e praticamente nula quando o comprimento do colo uterino é de 40 mm.

Gráfico 2 - Probabilidade estimada de parto prematuro de acordo com o comprimento cervical encontrado em M1. CC: comprimento do colo - HC-FMUSP - 2003 a 2008

5.2. MOMENTO 2 (27 SEMANAS)

No momento M2, 97 gestantes foram avaliadas com idade gestacional média de $27,34 \pm 0,75$ semanas.

Diferentemente do que ocorreu em M1, houve associação estatística entre o teste para *phIGFBP-1* e a ocorrência de parto prematuro, tanto se considerado o limite de 37 semanas como quando avaliados os partos em idade gestacional menor ou igual a 34 semanas - Anexos F e G. O teste positivo para *phIGFBP-1* foi mais frequente entre as gestantes que tiveram parto prematuro. A sensibilidade do teste para a predição da prematuridade foi significativamente maior quando comparada com a obtida em M1 (Tabelas 4 e 5).

A medida do colo uterino em M2 também se associou com o parto prematuro de forma estatisticamente significativa - Anexos H e I.

Neste segundo momento de avaliação, houve correlação estatística entre ambos os testes, de forma que 30% das gestantes com comprimento cervical menor ou igual a 21 mm apresentaram teste positivo para *phIGFBP-1*, ao passo que apenas 10,4% das gestantes com colo considerado normal tiveram teste bioquímico positivo - Anexo J. Ademais, na análise por regressão logística, os dois testes foram capazes de predizer de forma independente o parto prematuro e o parto com 34 semanas ou menos.

Como se pode evidenciar nas tabelas 4 e 5, na segunda avaliação a associação dos marcadores acarretou aumento expressivo da sensibilidade e do valor preditivo negativo, permitindo detectar 90,9% dos partos prematuros e 100% dos partos com 34 semanas ou menos.

5.3.MOMENTO 3 (30 SEMANAS)

Na terceira avaliação (M3), 100 gestantes foram examinadas com idade gestacional média de $30,45 \pm 0,66$ semanas. Apresentaram teste positivo para *phIGFBP-1* 21 gestantes (21%), e o teste alterado associou-se estatisticamente com o parto antes de 37 semanas e com o nascimento em idade gestacional menor ou igual a 34 semanas - Anexos F e G.

O comprimento do colo uterino, quando abaixo dos limites de corte estabelecidos para M3, também se associou com os dois desfechos - Anexos

H e I. Com 30 semanas, houve correlação estatística dos testes entre si - Anexo J -, e ambos foram capazes de predizer o parto prematuro e o parto com 34 semanas ou menos de maneira independente.

A associação dos marcadores nesta idade gestacional acarretou aumento da sensibilidade e do valor preditivo negativo - Tabelas 4 e 5.

5.4.MOMENTO 4 (33 SEMANAS)

A quarta avaliação (M4) foi a que apresentou menor número de pacientes examinadas, tendo sido avaliadas 94 gestantes, com idade gestacional média de $33,48 \pm 0,56$ semanas. Houve associação estatística do teste positivo para *phIGFBP-1* e do colo curto com o parto prematuro e com o parto com 34 semanas ou menos - Anexos F, G, H, e I.

Todas as gestantes que tiveram parto prematuro com 34 semanas ou menos e foram avaliadas em M4 tiveram teste positivo para *phIGFBP-1*.

Houve correlação estatística entre ambos os testes na quarta avaliação - Anexo J. De 20 gestantes com colo considerado curto, 11 (55%) tinham teste positivo para *phIGFBP-1*. Das que tinham teste negativo, apenas 9 (11,6%) tinham colo com comprimento superior 16 mm ($p < 0,001$).

A associação dos marcadores, também na quarta avaliação, culminou em aumento da sensibilidade e do valor preditivo negativo. Portanto, a associação dos exames, quando realizados em paralelo, acarretou aumento da sensibilidade e do valor preditivo negativo em M2, M3 e M4, permitindo detectar cerca de 90% dos partos prematuros e todos os casos de parto com 34 semanas ou menos.

5.5. AVALIAÇÃO DO COLO EM M1 ASSOCIADA AO TESTE PARA *phIGFBP-1* EM M2

A realização associada da medida do colo uterino com cerca de 24 semanas e de apenas um teste para *phIGFBP-1* em torno de 27 semanas para todas as gestantes de alto risco estudadas (em paralelo) permitiu detectar 95,4% das gestantes que evoluíram para parto prematuro e 100% dos partos com 34 semanas ou menos - Tabela 6. A associação da medida do colo com 24 semanas e do teste para *phIGFBP-1* com 30 semanas não foi superior

quando comparada com essa forma de associação dos exames. Houve redução da taxa de falso negativo de 28%, quando utilizada apenas a medida do comprimento do colo, para 5,6%, quando os exames foram associados.

Tabela 6 - Sensibilidade (S), especificidade (E), valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia (AC) da medida do comprimento do colo uterino (CC) com 24 semanas e do teste para *phIGFBP-1* com 27 semanas para a predição do parto prematuro antes de 37 em idade gestacional menor ou igual a 34 semanas - HC-FMUSP - 2003 a 2008

DESFECHO	TESTE	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	AC (%)
Parto < 37 semanas	CC ≤ 22 mm	72,0	84,7	62,0	89,7	81,4
	<i>phIGFBP-1</i>	40,9	90,6	56,2	83,9	79,3
	CC ou <i>phIGFBP-1</i>	95,4	77,4	56,7	98,2	81,7
Parto ≤ 34 semanas	CC ≤ 18 mm	75,0	88,2	47,3	96,1	86,5
	<i>phIGFBP-1</i>	45,4	87,2	31,2	92,5	82,4
	CC ou <i>phIGFBP-1</i>	100	78,0	37,9	100	82,2

S: sensibilidade, E: especificidade, VPP: valor preditivo positivo, VPN: valor preditivo negativo, AC: acurácia, CC: comprimento do colo

A probabilidade de parto prematuro e de parto com 34 semanas ou menos pôde ser calculada, após regressão logística, por meio da seguinte fórmula, em que "*P*" é a probabilidade, "*e*" é a base do logaritmo neperiano (2,718281828459045), e "*EQ*" é a equação algébrica oriunda do processo de regressão em cada momento (Anexo K):

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(EQ)}}$$

Utilizando as equações de probabilidade obtidas após análise por regressão, elaborou-se planilha para cálculo automático da probabilidade de parto prematuro em diferentes idades gestacionais e a depender do comprimento cervical e do resultado do teste para *phIGFBP-1* (Figura 5). Tabela semelhante foi produzida a partir das equações de probabilidade para parto com 34 semanas ou menos.

RISCO ESTIMADO DE PARTO PREMATURO EM GESTANTES DE ALTO RISCO			
Idade Gestacional de avaliação	Comprimento do colo uterino (em milímetros)	Teste para <i>phIGFBP-1</i>	Probabilidade de parto prematuro
24 semanas	22	Indiferente	35,04%
27 semanas	21	Desconhecido	26,69%
		Negativo	20,85%
		Positivo	53,47%
30 semanas	20	Desconhecido	24,58%
		Negativo	18,96%
		Positivo	46,02%
33 semanas	16	Desconhecido	35,61%
		Negativo	20,00%
		Positivo	67,71%
24 Semanas (colo) e 27 semanas (<i>phIGFBP-1</i>)	22	Negativo	24,65%
		Positivo	57,69%

Figura 5 - Planilha para cálculo automático da probabilidade de parto prematuro em gestantes de alto risco, por meio da digitação da medida do comprimento cervical encontrada em diferentes idades gestacionais e associada a diferentes resultados do teste para *phIGFBP-1*

As probabilidades de ocorrência de parto prematuro e de parto com 34 semanas ou menos para diferentes medidas do comprimento do colo à ultrassonografia em gestantes com teste para *phIGFBP-1* negativo ou positivo encontram-se ilustradas nos gráficos 3 e 4. O achado de teste positivo foi útil principalmente quando o comprimento cervical esteve entre 10 e 25 mm, o que pode ser evidenciado pelo maior distanciamento das curvas nesta faixa de comprimento cervical.

Gráfico 3 - Probabilidade estimada de parto prematuro de acordo com o comprimento cervical encontrado em M1 e do resultado do teste para *phIGFBP-1* com 27 semanas - HC-FMUSP - 2003 a 2008

Gráfico 4 - Probabilidade estimada de parto com 34 semanas ou menos de acordo com o comprimento cervical encontrado em M1 e do resultado do teste para *phIGFBP-1* com 27 semanas - HC-FMUSP - 2003 a 2008

Por outro lado, a realização destes exames em série, ou seja, a avaliação da presença de *phIGFBP-1* na secreção endocervical com 27 semanas apenas para as gestantes que tivessem apresentado colo curto com 24 semanas, teria baixa sensibilidade (29,4%).

A ocorrência de parto prematuro de acordo com as diferentes possibilidades de combinações de resultados está representada na tabela 7.

O achado de colo com comprimento normal com 24 semanas e de teste negativo para *phIGFBP-1* com 27 semanas demonstrou ser protetor contra a ocorrência de parto prematuro, com risco relativo de 0,014 (IC 95% 0,00 – 0,11). O comprimento cervical normal associado a teste positivo para *phIGFBP-1* elevou o risco em 44 vezes (IC 95% 4,09 – 472,97). A presença de colo curto, mesmo com teste negativo para *phIGFBP-1*, apresentou risco relativo de 73,3 (IC 95% 8,47 – 634,80). Finalmente, o achado de colo curto associado com teste positivo para *phIGFBP-1* apresentou risco relativo de 137,5 (IC 95% 10,53 – 1.794,95).

Tabela 7 - Ocorrência de parto prematuro de acordo com as possíveis combinações da medida do colo com 24 semanas e do teste para *phIGFBP-1* com 27 semanas - HC-FMUSP - 2003 a 2008

CC ≤ 22 mm	<i>phIGFBP-1</i> positivo	n	Parto prematuro
Não	Não	56	1 (1,7%)
Não	Sim	9	4 (44,4%)
Sim	Não	21	12 (57,1%)
Sim	Sim	7	5 (71,4%)

n: número, CC: comprimento do colo

DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

Por ser o parto prematuro intercorrência de fisiopatologia complexa e que envolve múltiplos fatores de risco, os resultados da prevenção primária deixam a desejar. Neste contexto, são abundantes na literatura os estudos que buscam encontrar um marcador biofísico ou bioquímico ideal para a predição do risco de parto prematuro em gestantes sintomáticas ou com antecedente de prematuridade. O marcador ideal deveria ser de fácil realização, de baixo custo, de alta reprodutibilidade e apresentar alta sensibilidade e alta especificidade, permitindo identificar de maneira acurada e precoce quais as gestantes que evoluirão para parto prematuro e evitando a instituição de medidas terapêuticas desnecessárias quando o risco for baixo, uma vez que mesmo entre gestantes com antecedente de parto prematuro ou com contrações uterinas, a maioria dará à luz no termo da gestação.

Apesar de o parto prematuro antes de 34 semanas apresentar maior taxa de complicações, as intercorrências decorrentes do nascimento entre 34 semanas e 36 semanas e seis dias não devem ser desprezadas, o que motivou a avaliação tanto do desfecho de parto com 34 semanas ou menos quanto do desfecho de parto antes de 37 semanas neste trabalho. Estudos populacionais evidenciam que a morbidade neonatal e o tempo médio de internação são significativamente maiores entre prematuros tardios do que em recém-nascidos a termo^{94,95}.

Até presente momento, a medida do comprimento do colo uterino tem sido descrita na literatura como o melhor método preditivo disponível. Na falta de um marcador ideal, a associação de testes preditivos se mostra de maior sensibilidade e superior à utilização de marcador único, particularmente em gestantes com risco elevado.

Este trabalho confirmou que a avaliação ultrassonográfica do comprimento colo uterino constitui bom marcador de risco em pacientes com antecedente de parto prematuro, com área sob a curva ROC acima de 0,80 em todas as idades gestacionais avaliadas. Ocorre encurtamento fisiológico do

colo à medida que a gestação avança, razão pela qual devem ser utilizados diferentes valores de corte em idades gestacionais distintas. Entretanto, a sensibilidade e a acurácia semelhantes da medida do comprimento cervical nos diferentes momentos avaliados sugerem que o exame deva ser feito precocemente, e que a repetição sequencial não traga grandes benefícios em relação ao exame único. Da mesma forma, Dilek et al.⁹⁶ evidenciaram que a acurácia de uma única medida do comprimento cervical com 24 semanas é mesma de quando realizadas múltiplas medidas e avaliado o encurtamento progressivo do colo uterino.

O melhor valor de corte para a avaliação da medida ultrassonográfica do comprimento do colo uterino com 24 semanas neste estudo foi de 22 mm, que apresentou 72% de sensibilidade e taxa aceitável de falso positivo (15,3%). Entretanto, outros autores adotaram valores distintos. Embora a utilização do valor de corte de 25 mm seja a mais frequentemente encontrada na literatura, na amostra estudada a utilização deste limite acarretaria taxas de falso positivo tão altas quanto 33% para parto antes de 37 semanas e 39% para parto com 34 semanas ou menos. Valores mais restritivos, como 15 mm, teriam baixa sensibilidade (24% e 33% para parto antes de 37 e antes de 34 semanas, respectivamente). Paternoster et al.¹³, estudando 210 gestantes com contrações uterinas documentadas, sugerem que o melhor valor de corte da medida do comprimento do colo uterino naquela população foi de 26 mm e, assim como neste trabalho, evidenciam que a medida do comprimento do colo possui maior poder de predição do que a presença de teste positivo para *phlGFBP-1* isolada.

Não foram encontrados estudos com definição de valores de corte da medida do comprimento cervical em idades gestacionais distintas em gestações únicas. Na única avaliação semelhante, Gibson et al.⁹⁷ o fizeram em gestações gemelares. Os melhores valores de corte foram de 25 mm com 18 semanas, 22 mm com 24 semanas, 25 mm com 28 semanas e 20 mm com 32 semanas, porém as taxas de sensibilidade na predição do parto prematuro estiveram muito abaixo daquelas observadas neste estudo para gestações únicas, sugerindo que o mecanismo fisiopatológico implicado na prematuridade

em gestações múltiplas seja diferente daquele responsável pelo parto prematuro em gestações únicas.

Alguns autores preconizam a avaliação do colo uterino para todas as gestantes, argumentando que estes exames são de fácil realização, e não só custo-efetivos como também econômicos^{98,99}. Cahill et al.⁹⁸ produziram um modelo de decisão analítica envolvendo coorte hipotética de quatro milhões de gestantes. Comparando quatro estratégias de prevenção do parto prematuro, evidenciaram que o rastreamento universal e o tratamento com progesterona para pacientes com colo curto foi a mais custo-efetiva das estratégias quando comparada às outras três (ultrassonografia do colo apenas para gestantes com antecedente de prematuridade, tratamento com caproato de 17-alfa-hidroxiprogesterona baseado no risco clínico e ausência de intervenção). Apesar disso, a literatura é bastante controversa no que tange ao rastreamento universal, que não tem sido recomendado pela maioria dos consensos, por apresentar baixa sensibilidade na população geral¹⁰⁰ e por não haver análises de custo-efetividade e ensaios clínicos randomizados suficientes¹⁰¹.

Fonseca et al.³⁵ demonstraram que 413 gestantes precisariam ser avaliadas para que fossem detectados sete casos de colo curto (valendo-se de valor de corte de 15 mm) e para prevenir um caso de parto prematuro antes de 34 semanas. Ressalte-se entretanto, que esses trabalhos envolveram gestantes de baixo e de alto risco, e que a incidência de prematuridade em gestantes com antecedente de parto prematuro é maior do que na população geral^{31,52}.

O marcador bioquímico mais utilizado para detecção de risco de parto prematuro é a fibronectina fetal, substância presente na interface coriódécidual e que normalmente não é encontrada na vagina entre 20 e 35 semanas, mas que pode ser detectada no conteúdo vaginal se houver alterações da contratilidade uterina. Este marcador foi relacionado ao risco de prematuridade no ano de 1991, por Lockwood et al.¹⁰², que descreveram sensibilidade de 79,4% e especificidade de 82,7% para a predição de parto prematuro em gestantes admitidas com contrações uterinas. Em 1996, Bittar et al.³² também demonstraram boas taxas de sensibilidade e de especificidade (73,6% e 92,1%, respectivamente) em gestantes assintomáticas com antecedente de

parto prematuro, quando o teste era realizado entre 24 e 34 semanas. A acurácia do teste parece ser ainda maior para a predição de parto antes de 30 semanas em gestantes de alto risco, mas há também evidências de que sua utilização sequencial aumente a ansiedade materna¹⁰³.

Na década seguinte, foi descrita na Finlândia a associação entre a *phlGFBP-1* e a ocorrência de parto prematuro⁵⁴, com sensibilidade e especificidade semelhantes às do teste da fibronectina fetal. Atualmente, ambos os marcadores podem ser detectados de maneira qualitativa por meio de testes rápidos disponíveis para comercialização, sendo o teste para *phlGFBP-1* realizado no conteúdo endocervical e muito utilizado na Europa, e o da fibronectina fetal largamente utilizado na América do Norte, após coleta do conteúdo vaginal. Neste trabalho, procurou-se estudar a utilização do teste para *phlGFBP-1* como alternativa ao teste da fibronectina fetal.

Alguns autores investigaram a associação da medida do comprimento do colo com o teste da fibronectina fetal, tanto em gestantes de alto risco quanto naquelas que apresentavam contrações uterinas, e houve melhora da sensibilidade e do valor preditivo negativo quando em comparação com a medida isolada do comprimento cervical. Avaliando mais de 3.000 gestantes da população geral, Goldenberg et al.¹⁰⁴ demonstraram que gestantes com colo curto entre 24 e 26 semanas tiveram maior probabilidade de apresentarem teste da fibronectina fetal positivo em avaliações subsequentes, e que um teste positivo entre 24 e 26 semanas também se relacionou com maior encurtamento do colo nas outras avaliações. Embora o marcador bioquímico utilizado tenha sido outro, este estudo teve resultados semelhantes. Hincz et al.¹⁰⁵, por sua vez, propõem a utilização de teste combinado em gestantes com sintomas de trabalho de parto prematuro, sugerindo considerar o teste positivo quando o comprimento cervical for menor ou igual a 20 mm e negativo quando maior do que 31 mm. Assim, a pesquisa do marcador bioquímico seria realizada apenas para pacientes com comprimento cervical entre 21 e 31 mm. Para Gomez et al.¹⁰⁶, o aumento da capacidade preditiva decorrente da associação destes dois testes pode ser evidenciado quando o comprimento cervical encontra-se abaixo de 30 mm.

Estudando 111 gestantes internadas com diagnóstico de trabalho de parto prematuro entre 24 e 34 semanas, Deplagne et al.¹⁰⁷ avaliaram sequencialmente a ultrassonografia do colo e o teste da fibronectina fetal, considerando a avaliação sequencial positiva quando o comprimento cervical fosse de 15 mm ou menos, ou quando o comprimento cervical estivesse entre 16 e 30 mm e o teste da fibronectina fetal fosse positivo. Esse modelo de avaliação sequencial apresentou bons valores de sensibilidade e de especificidade, com alto valor preditivo negativo, evitando a realização de 37% dos testes bioquímicos. Outros estudos também demonstram que este tipo de rastreamento de contingência pode ser útil, principalmente em gestantes sintomáticas¹⁰⁸⁻¹¹⁰, retificando o achado deste trabalho de que gestantes com valores intermediários de comprimento do colo uterino são as que provavelmente mais se beneficiam da utilização de marcadores bioquímicos.

Ting et al.¹¹¹, em 2007, compararam o teste para *phIGFBP-1* com o teste para fibronectina fetal, demonstrando alta correlação entre os dois exames, o que permite supor que os resultados deste estudo possam ser extrapolados também para a utilização deste outro marcador bioquímico. Também comparando os dois testes, Riboni et al.¹¹² mostraram que ambos são capazes de prever o parto prematuro de maneira independente e evidenciaram que o teste positivo para *phIGBP-1* apresentou maior razão de chances para a ocorrência de parto antes de 34 semanas quando comparado ao teste da fibronectina fetal.

Riboni et al.⁹² também demonstraram que a pesquisa de *phIGFBP-1* na secreção cervical foi superior à utilização de marcadores como a interleucina-6 e a interleucina-8 no conteúdo cervicovaginal e a proteína C reativa no sangue materno, com sensibilidade de 54,1% e com valor de corte ideal de 33 µg/L, que equivale ao limite de detecção encontrado no teste qualitativo atualmente disponível.

Assim como demonstrado previamente por Bittar et al.³ e por Khambay et al.¹¹³ em gestantes de alto risco, neste trabalho o teste para *phIGFBP-1* não foi capaz de prever a ocorrência de parto prematuro quando realizado com 24 semanas, mas apresenta bons resultados quando realizado com 27, com 30 e com 33 semanas de gestação. Em revisão sistemática, Honest et al.¹¹⁴

demonstram ser o teste para *phIGFBP-1* útil na predição do parto prematuro tanto em gestantes sintomáticas quanto naquelas assintomáticas e de alto risco. A razão de verossimilhança de um teste positivo foi de 3,29 (IC 95% 2,24 – 4,83) e a de um teste negativo 0,20 (IC 95% 0,10 – 0,41).

Apesar de Bittar et al.³ terem relatado que a melhor época de realização do teste para *phIGFBP-1* foi com 30 semanas, neste trabalho a associação da avaliação do colo uterino com 24 semanas e do teste para *phIGFBP-1* com 27 semanas foi capaz de identificar precocemente cerca de 95% das gestantes que tiveram parto prematuro e 100% das pacientes cujos filhos nasceram com 34 semanas ou menos. Desta forma, por ser exame reproduzível, de fácil realização, e de baixo custo, a avaliação transvaginal do colo uterino poderia ser realizada na ocasião do exame morfológico do segundo trimestre em pacientes de alto risco, e seguida de realização do teste para *phIGFBP-1* com 27 semanas.

Outro benefício da associação foi o alto valor preditivo negativo (93,7%), em estando ambos os teste normais, dado que permite tranquilizar gestantes que apresentem esses resultados e evitar instituição de medidas terapêuticas desnecessárias.

Por definição, métodos de rastreamento devem possuir alta sensibilidade¹¹⁵ e, motivo pelo qual neste estudo optou-se pela interpretação de que a associação dos dois marcadores seria positiva quando pelo menos um dos testes estivesse alterado. Comparando a ultrassonografia do colo uterino (e utilizando valores de corte de 20 mm e 25 mm), a pesquisa da fibronectina fetal no conteúdo vaginal e o teste para *phIGFBP-1*, em gestantes com sintomas de trabalho de parto prematuro, Eroglu et al.¹¹⁶ demonstraram alto valor preditivo negativo de todos os testes, e evidenciaram que a associação de dois deles elevou o valor preditivo positivo e a especificidade. Entretanto, esses autores consideraram a combinação como positiva quando os dois testes associados estivessem alterados.

Embora a avaliação do colo uterino tenha apresentado maior sensibilidade (72%) do que o teste bioquímico, sua utilização isolada não foi capaz de detectar 28% das gestantes que evoluíram para parto prematuro, de forma que o desempenho da associação dos testes é bastante mais sensível.

Os achados sugerem que este modelo de avaliação possa ser utilizado de forma rotineira no pré-natal de gestantes com antecedente de parto prematuro, e possa ser utilizado para preconizar redução ou modificação das atividades laborais nas gestantes de maior risco, além de permitir acompanhamento intensivo no pré-natal destas pacientes. A redução dos intervalos de retorno no acompanhamento deste grupo visa a detectar precocemente o início de eventual trabalho de parto prematuro e permitir a instituição precoce de medidas de prevenção terciária comprovadamente benéficas, como a tocolise e a administração de corticosteroides para aceleração da maturidade pulmonar do concepto. Embora todas as gestantes com antecedente de parto prematuro devam utilizar progesterona, de acordo com as recomendações do da Clínica Obstétrica do HC-FMUSP^{19,117} e do Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG)¹⁰¹, é possível que a redução da carga de trabalho naqueles casos com testes preditivos alterados reduza ainda mais o risco de prematuridade.

A correlação entre os dois exames pôde ser estabelecida após 27 semanas, e o achado de que gestantes com teste bioquímico positivo em algum momento possuem média de comprimento cervical menor em todas as avaliações faz crer que as modificações do colo uterino e as alterações bioquímicas ocorram de forma concomitante, e que a predisposição ao parto prematuro seja primeiramente passível de detecção pelo achado de colo curto.

A maioria dos estudos que avaliaram a utilização conjunta destes dois marcadores o fez em gestantes sintomáticas, e os resultados foram semelhantes. Brik et al.¹⁵, por exemplo, avaliaram 276 gestantes sintomáticas e demonstraram que os dois testes foram capazes de predizer parto antes de 32 semanas, antes de 34 semanas, nos sete dias que se seguiram e nos 14 dias subsequentes, e que o intervalo entre a admissão e o nascimento foi menor quando os dois exames estavam alterados.

Diferentemente do que foi encontrado por Kurkinen-Räty et al.⁸⁹ em 2001, neste estudo o teste para *phlGFBP-1* e a medida do colo uterino constituíram variáveis independentes para a predição de parto prematuro após 27 semanas de gestação, dado que reitera os achados de Rahkonen et al.⁷⁰. Os altos

valores preditivos negativos do teste também foram semelhantes aos descritos na literatura¹¹⁸.

A tentativa de utilizar o teste para *phlGFBP-1* no primeiro trimestre da gestação ainda não demonstrou resultados promissores^{119,120}. Rahkonen et al.¹¹⁹, avaliando 5.180 gestantes no primeiro trimestre, encontraram baixa sensibilidade na predição de parto prematuro, mas alto valor preditivo negativo, principalmente em relação ao desfecho de parto antes de 32 semanas. Kallioniemi et al.¹²¹ evidenciaram que, no primeiro trimestre, a detecção da *phlGFBP-1* no conteúdo vaginal apresenta maior correlação com a ocorrência de parto prematuro do que a análise da secreção cervical, mas as taxas de sensibilidade também deixaram a desejar (abaixo de 30%).

Em estudo de metanálise e revisão sistemática realizado recentemente, Conde-Agudelo et al.¹²² não conseguiram demonstrar redução das taxas de parto prematuro com a pesquisa de marcadores bioquímicos no sangue materno ou nas secreções genitais, entre os quais a *phlGFBP-1*. Entretanto, faz-se mister ressaltar que os estudos incluídos foram heterogêneos, e que não se fez distinção entre estudos que tenham adotado medidas preventivas como utilização de progesterona natural ou redução da carga de trabalho e aqueles que não o tenham feito. Cabe reiterar que a utilidade clínica de qualquer marcador só pode ser medida à luz dos resultados perinatais após possíveis intervenções terapêuticas.

Em 2003, Fonseca et al.³⁵ demonstraram haver benefício na administração de progesterona natural pela via vaginal quando comparada à utilização de placebo em gestantes de alto risco, com redução da contratilidade uterina e da taxa de prematuridade no grupo tratado. O mesmo autor⁴⁰, em 2007, demonstrou redução de 44% no risco de parto prematuro em gestantes com colo curto que utilizaram progesterona. Por esses motivos, a prescrição de progesterona tem sido recomendada pelo Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas para todas as gestantes com antecedente de parto prematuro em gestação anterior e para aquelas que apresentem colo curto à ultrassonografia transvaginal¹⁰¹. Embora a avaliação transvaginal do colo não seja recomendada para gestantes sem fatores de risco para prematuridade, o ACOG sugere que este exame seja indicado para gestantes em que não foi

possível avaliar adequadamente o colo uterino pela via abdominal durante a ultrassonografia morfológica do segundo trimestre.

Segundo Khan et al.¹²³, o número necessário de pacientes tratadas com progesterona para prevenir um parto prematuro abaixo de 34 semanas é de sete entre gestantes com antecedente de parto prematuro e de 41 quando consideradas apenas mulheres sem história de prematuridade.

Outra possível intervenção eficaz, particularmente em gestantes de risco, é a redução da carga de trabalho. Todavia, não há evidências de que o repouso absoluto ou a internação hospitalar sejam benéficos, mesmo em pacientes com colo curto. Já em 1984, Mamelle et al.³⁶ demonstraram que o fato de trabalhar, por si só, não acarreta maior risco de parto prematuro, mas que o risco é elevado em gestantes submetidas às seguintes condições de trabalho: permanência na posição ortostática por mais de três horas ao dia, trabalho em linhas de produção industrial, esforço físico contínuo ou periódico transportando cargas de 10 Kg ou mais, execução de tarefas rotineiras que envolvam pouca atenção, manejo de substâncias químicas, permanência em ambiente com alto nível de ruído, trabalho em ambiente frio ou em ambiente muito úmido. De forma semelhante, mulheres americanas consideradas de alto risco tiveram menores taxas de parto prematuro quando puderam reduzir sua carga de atividade e o estresse psicossocial¹²⁴.

As principais limitações deste trabalho foram a ausência de um grupo controle composto por gestantes normais e a análise retrospectiva dos dados. Entretanto, cabe ressaltar que os estudos envolvendo apenas gestantes com antecedente de parto prematuro são escassos na literatura, e que é de grande importância a tentativa de prever a recorrência da prematuridade nesta população de alto risco. Vale lembrar também que à época da coleta dos dados, a utilização de progesterona ainda não era recomendada para gestantes com antecedente de prematuridade, e que a realização deste estudo sem qualquer tipo de intervenção não seria possível nos dias de hoje.

Novos estudos têm dado maior importância a novas técnicas de avaliação do colo uterino¹²⁵, particularmente aquelas capazes de identificar aspectos da microestrutura cervical, como o grau de hidratação tecidual, a estrutura do colágeno e a elasticidade do tecido. Dentre elas, destacam-se a avaliação da

atenuação acústica, a caracterização do eco glandular endocervical, a geração de segunda harmônica (*second harmonic generation*), a elastografia, e a avaliação da velocidade de onda de cisalhamento (*shear wave speed*). Embora os três últimos tenham sido considerados promissores após trabalhos experimentais em recente estudo de revisão¹²⁵, são poucos os estudos em mulheres grávidas, e alguns métodos demandarão desenvolvimento de equipamentos específicos. Até o presente momento, a medida do comprimento cervical continua sendo o marcador mais sensível para a ocorrência de parto prematuro, particularmente nos grupos de maior risco. Mais estudos serão necessários para determinar a melhor época de avaliação de gestantes com antecedente de parto prematuro, e a utilidade dos marcadores bioquímicos em pacientes com colo curto. Além disso, a eficácia das possíveis intervenções baseadas na medida do comprimento do colo e no resultado dos testes bioquímicos deve ser avaliada por meio de ensaios clínicos randomizados, tanto entre pacientes de alto risco quanto naquelas com achado incidental de colo curto.

CONCLUSÕES

7. CONCLUSÕES

Este estudo permitiu concluir que, em gestantes de alto risco:

1. A medida do comprimento do colo (a partir de 24 semanas) e o teste para *phlGFBP-1* (após 27 semanas) foram capazes de prever independentemente e com alta sensibilidade a ocorrência de parto prematuro e de parto antes de 34 semanas, e a associação dos testes acarretou aumento da sensibilidade e do valor preditivo negativo.
2. A medida do comprimento do colo capaz de prever o parto prematuro decresce com o avançar da gestação, porém a sensibilidade é semelhante nas diferentes idades gestacionais desde que utilizados valores de corte distintos. Os valores de corte para predição de parto prematuro foram 22 mm, 21 mm, 20 mm e 16 mm, com 24, 27, 30 e 33 semanas, respectivamente. Para predição de parto com 34 semanas ou menos, foram de 18 mm, 18 mm, 15 mm e 12 mm, respectivamente.
3. O comprimento do colo uterino é menor em gestantes com teste positivo para *phlGFBP-1* do que naquelas com teste negativo e, embora haja encurtamento nos dois grupos, o mesmo é mais pronunciado na presença de teste positivo.
4. A melhor idade gestacional para realização da medida do comprimento do colo uterino foi de 24 semanas, e o teste para *phlGFBP-1* apresentou bons resultados com 27 e com 30 semanas. A associação da medida do comprimento do colo com 24 semanas e do teste para *phlGFBP-1* com 27 semanas constitui bom modelo para predição do parto prematuro em gestantes de alto risco, com elevada sensibilidade e alto valor preditivo negativo.

ANEXOS

ANEXO A

Aprovação do Projeto de Pesquisa pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HC-FMUSP (CAPPesq)

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0501/11

Título: RELAÇÃO ENTRE O ENCURTAMENTO DO COLO UTERINO E O TESTE POSITIVO PARA PROTEÍNA-1 FOSFORILADA LIGADA AO FATOR DE CRESCIMENTO INSULINA-SÍMILE (PHIGFBP-1) EM GESTANTES COM ANTECEDENTE DE PARTO PREMATURO

Pesquisador Responsável: Roberto Eduardo Bittar

Pesquisador Executante: Daniel Lorber Rolnik

Co-autores: Rossana Pulcineli Vieira Francisco, Mário Henrique Burlacchini de Carvalho, Marcelo Zugaib

Finalidade Acadêmica: Mestrado

Departamento: OBSTETRÍCIA E GINECOLOGIA

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU / TOMOU CIÊNCIA** na sessão datada de 19/10/2011, o protocolo acima.

A CAPPesq em obediência à Resolução CNS 196/96, solicita ao pesquisador (a) s elaboração de relatório parcial e final.

No caso de relatório parcial é necessário informar o tempo previsto para a conclusão do protocolo e breve resumo dos resultados obtidos.

CAPPesq, 21 de Outubro de 2011

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO

Coordenador

**Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq**

ANEXO B

Curvas ROC para a predição de parto antes de 37 semanas por meio da medida do comprimento do colo uterino à ultrassonografia transvaginal em M1, M2, M3 e M4

M1

Área sob a curva 0,821 ($p < 0,001$)

M2

Área sob a curva 0,856 ($p < 0,001$)

M3

Área sob a curva 0,869 ($p < 0,001$)

M4

Área sob a curva 0,865 ($p < 0,001$)

ANEXO C

Taxas de sensibilidade e de falso positivo para predição de parto prematuro de diferentes medidas do comprimento do colo em M1, M2, M3 e M4

M1

Medida do Colo Uterino	Sensibilidade	Falso positivo
17 mm	40%	4%
18 mm	56%	7%
20 mm	60%	8%
21 mm	60%	10%
22 mm	72%	15%
23 mm	72%	21%
24 mm	72%	28%
25 mm	76%	33%

M2

Medida do Colo Uterino	Sensibilidade	Falso positivo
17 mm	54%	6%
18 mm	63%	8%
19 mm	68%	12%
20 mm	72%	16%
21 mm	77%	17%
22 mm	81%	24%
23 mm	81%	32%
24 mm	81%	37%

M3

Medida do Colo Uterino	Sensibilidade	Falso positivo
15 mm	64%	5%
16 mm	64%	8%
17 mm	68%	8%
19 mm	72%	10%
20 mm	84%	22%
21 mm	84%	28%
22 mm	88%	36%
23 mm	88%	41%

M4

Medida do Colo Uterino	Sensibilidade	Falso positivo
11 mm	45%	2%
12 mm	55%	2%
13 mm	60%	4%
14 mm	65%	4%
16 mm	70%	8%
18 mm	70%	13%
19 mm	70%	15%
20 mm	75%	35%

ANEXO D

Curvas ROC para a predição de parto em idade gestacional menor ou igual a 34 semanas por meio da medida do comprimento do colo uterino à ultrassonografia transvaginal em M1, M2, M3 e M4

M1

Área sob a curva 0,832 ($p < 0,001$)

M2

Área sob a curva 0,895 ($p < 0,001$)

M3

Área sob a curva 0,886 ($p < 0,001$)

M4

Área sob a curva 0,915 ($p < 0,001$)

ANEXO E

Taxas de sensibilidade e de falso positivo para predição de parto em idade gestacional menor ou igual a 34 semanas de diferentes medidas do comprimento do colo uterino em M1, M2, M3 e M4

M1

Medida do Colo Uterino	Sensibilidade	Falso positivo
14 mm	33%	2%
15 mm	33%	4%
16 mm	41%	6%
17 mm	58%	7%
18 mm	75%	11%
20 mm	75%	14%
21 mm	75%	15%
22 mm	75%	23%

M2

Medida do Colo Uterino	Sensibilidade	Falso positivo
14 mm	54%	3%
15 mm	54%	7%
16 mm	63%	8%
17 mm	72%	10%
18 mm	81%	12%
19 mm	81%	17%
20 mm	81%	22%
21 mm	90%	23%

M3

Medida do Colo Uterino	Sensibilidade	Falso positivo
11 mm	58%	4%
12 mm	66%	4%
13 mm	66%	5%
14 mm	66%	6%
15 mm	83%	11%
16 mm	83%	13%
17 mm	83%	14%
19 mm	83%	18%

M4

Medida do Colo Uterino	Sensibilidade	Falso positivo
6 mm	42%	1%
8 mm	42%	2%
10 mm	71%	5%
11 mm	71%	6%
12 mm	85%	8%
13 mm	85%	10%
14 mm	85%	11%
16 mm	85%	16%

ANEXO F

Relação entre o resultado do teste para *phIGFBP-1* em diferentes idades gestacionais e parto prematuro (antes de 37 semanas)

Tabela 8 - Relação entre teste para *phIGFBP-1* e parto prematuro em M1 - HC-FMUSP - 2003 a 2008

TESTE PARA <i>phIGFBP-1</i>	PARTO PREMATURO		TOTAL
	Não	Sim	
Negativo	80	11	91
Positivo	5	1	6
TOTAL	85	12	97

$p = 0,557$

Tabela 9 - Relação entre teste para *phIGFBP-1* e parto prematuro em M2 - HC-FMUSP - 2003 a 2008

TESTE PARA <i>phIGFBP-1</i>	PARTO PREMATURO		TOTAL
	Não	Sim	
Negativo	68	13	81
Positivo	7	9	16
TOTAL	75	22	97

$p < 0,001$

Tabela 10 - Relação entre teste para *phIGFBP-1* e parto prematuro em M3 - HC-FMUSP - 2003 a 2008

TESTE PARA <i>phIGFBP-1</i>	PARTO PREMATURO		TOTAL
	Não	Sim	
Negativo	68	11	79
Positivo	7	14	21
TOTAL	75	25	100

$p < 0,001$

Tabela 11 - Relação entre teste para *phIGFBP-1* e parto prematuro em M4 - HC-FMUSP - 2003 a 2008

TESTE PARA <i>phIGFBP-1</i>	PARTO PREMATURO		TOTAL
	Não	Sim	
Negativo	70	7	77
Positivo	4	13	17
TOTAL	74	20	94

$p < 0,001$

ANEXO G

Relação entre o resultado do teste para *phIGFBP-1* em diferentes idades gestacionais e parto com 34 semanas ou menos

Tabela 12 - Relação entre teste para *phIGFBP-1* e parto antes de 34 semanas em M1 - HC-FMUSP - 2003 a 2008

TESTE PARA <i>phIGFBP-1</i>	PARTO COM 34 SEMANAS OU MENOS		TOTAL
	Não	Sim	
Negativo	67	24	91
Positivo	5	1	6
TOTAL	72	25	97

$p = 0,512$

Tabela 13 - Relação entre teste para *phIGFBP-1* e parto antes de 34 semanas em M2 - HC-FMUSP - 2003 a 2008

TESTE PARA <i>phIGFBP-1</i>	PARTO COM 34 SEMANAS OU MENOS		TOTAL
	Não	Sim	
Negativo	75	6	81
Positivo	11	5	16
TOTAL	86	11	97

$p = 0,006$

Tabela 14 - Relação entre teste para *phIGFBP-1* e parto antes de 34 semanas em M3 - HC-FMUSP - 2003 a 2008

TESTE PARA <i>phIGFBP-1</i>	PARTO COM 34 SEMANAS OU MENOS		TOTAL
	Não	Sim	
Negativo	77	2	79
Positivo	11	10	21
TOTAL	86	11	100

$p < 0,001$

Tabela 15 - Relação entre teste para *phIGFBP-1* e parto antes de 34 semanas em M4 - HC-FMUSP - 2003 a 2008

TESTE PARA <i>phIGFBP-1</i>	PARTO COM 34 SEMANAS OU MENOS		TOTAL
	Não	Sim	
Negativo	77	0	77
Positivo	10	7	17
TOTAL	87	7	94

$p < 0,001$

ANEXO H

Relação entre o achado de colo curto e parto prematuro, em diferentes idades gestacionais

Tabela 16 - Relação entre comprimento cervical e parto prematuro em M1 - HC-FMUSP - 2003 a 2008

COMPRIMENTO DO COLO	PARTO PREMATURO		TOTAL
	Não	Sim	
> 22 mm	61	7	68
≤ 22 mm	21	8	29
TOTAL	72	25	97

$p < 0,001$

Tabela 17 - Relação entre comprimento cervical e parto prematuro em M2 - HC-FMUSP - 2003 a 2008

COMPRIMENTO DO COLO	PARTO PREMATURO		TOTAL
	Não	Sim	
> 21 mm	69	8	77
≤ 21 mm	6	14	20
TOTAL	75	22	97

$p < 0,001$

Tabela 18 - Relação entre comprimento cervical e parto prematuro em M3 - HC-FMUSP - 2003 a 2008

COMPRIMENTO DO COLO	PARTO PREMATURO		TOTAL
	Não	Sim	
> 20 mm	69	8	77
≤ 20 mm	6	17	23
TOTAL	75	25	100

$p < 0,001$

Tabela 19 - Relação entre comprimento cervical e parto prematuro em M4 - HC-FMUSP - 2003 a 2008

COMPRIMENTO DO COLO	PARTO PREMATURO		TOTAL
	Não	Sim	
> 16 mm	68	6	74
≤ 16 mm	6	14	20
TOTAL	74	20	94

$p < 0,001$

ANEXO I

Relação entre o achado de colo curto em diferentes idades gestacionais e parto com 34 semanas ou menos

Tabela 20 - Relação entre comprimento cervical e parto com 34 semanas ou menos em M1 - HC-FMUSP - 2003 a 2008

COMPRIMENTO DO COLO	PARTO COM 34 SEMANAS OU MENOS		TOTAL
	Não	Sim	
> 18 mm	79	5	84
≤ 18 mm	6	7	13
TOTAL	85	12	97

$p < 0,001$

Tabela 21 - Relação entre comprimento cervical e parto com 34 semanas ou menos em M2 - HC-FMUSP - 2003 a 2008

COMPRIMENTO DO COLO	PARTO COM 34 SEMANAS OU MENOS		TOTAL
	Não	Sim	
> 18 mm	79	4	83
≤ 18 mm	7	7	14
TOTAL	86	11	97

$p < 0,001$

Tabela 22 - Relação entre comprimento cervical e parto com 34 semanas ou menos em M3 - HC-FMUSP - 2003 a 2008

COMPRIMENTO DO COLO	PARTO COM 34 SEMANAS OU MENOS		TOTAL
	Não	Sim	
> 15 mm	84	4	88
≤ 15 mm	4	8	12
TOTAL	88	12	100

$p < 0,001$

Tabela 23 - Relação entre comprimento cervical e parto com 34 semanas ou menos em M4 - HC-FMUSP - 2003 a 2008

COMPRIMENTO DO COLO	PARTO COM 34 SEMANAS OU MENOS		TOTAL
	Não	Sim	
> 12 mm	80	1	81
≤ 12 mm	7	6	13
TOTAL	87	7	94

$p < 0,001$

ANEXO J

Relação entre o comprimento cervical e o resultado do teste para *phIGFBP-1*, em diferentes idades gestacionais

Tabela 24 - Relação entre comprimento cervical e teste para *phIGFBP-1* em M1 - HC-FMUSP - 2003 a 2008

COMPRIMENTO DO COLO	TESTE PARA <i>phIGFBP-1</i>		TOTAL
	Negativo	Positivo	
> 22 mm	63	5	68
≤ 22 mm	28	1	29
TOTAL	91	6	97

p = 0,665

Tabela 25 - Relação entre comprimento cervical e teste para *phIGFBP-1* em M2 - HC-FMUSP - 2003 a 2008

COMPRIMENTO DO COLO	TESTE PARA <i>phIGFBP-1</i>		TOTAL
	Negativo	Positivo	
≥ 21 mm	60	7	67
< 21 mm	21	9	30
TOTAL	81	16	97

p = 0,016

Tabela 26 - Relação entre comprimento cervical e teste para *phIGFBP-1* em M3 - HC-FMUSP - 2003 a 2008

COMPRIMENTO DO COLO	TESTE PARA <i>phIGFBP-1</i>		TOTAL
	Negativo	Positivo	
≥ 17,5 mm	57	5	62
< 17,5 mm	22	16	38
TOTAL	79	21	100

p < 0,001

Tabela 27 - Relação entre comprimento cervical e teste para *phIGFBP-1* em M4 - HC-FMUSP - 2003 a 2008

COMPRIMENTO DO COLO	TESTE PARA <i>phIGFBP-1</i>		TOTAL
	Negativo	Positivo	
≥ 16 mm	68	6	74
< 16 mm	9	11	20
TOTAL	77	17	94

p < 0,001

ANEXO K

Equações oriundas do processo de regressão para parto prematuro e para parto com 34 semanas ou menos, baseadas no comprimento cervical e no resultado do teste para *phIGFBP-1* nos diferentes momentos de avaliação, e a serem utilizadas na fórmula

$$P = \frac{1}{1 + e^{-(EQ)}}$$

onde "*P*" é a probabilidade, "*e*" é a base do logaritmo neperiano (2,718281828459045), e "*EQ*" é a equação. A variável colo deve ser substituída pela medida em milímetros do colo, e a variável *phIGFBP-1* deve ser substituída por 0 quando o teste é negativo e por 1 quando o teste é positivo

Tabela 28 - Equações para cálculo de probabilidade de parto prematuro, a serem inseridas na fórmula acima - HC-FMUSP - 2003 a 2008

Idade gestacional	Equações
24 semanas	$3,151 + (-0,171 \times \text{Colo})$
27 semanas	$3,418 + [(1,473 \times \text{phIGFBP-1}) - (0,226 \times \text{Colo})]$
30 semanas	$3,050 + [(1,293 \times \text{phIGFBP-1}) - (0,225 \times \text{Colo})]$
33 semanas	$2,086 + [(2,436 \times \text{phIGFBP-1}) - (0,217 \times \text{Colo})]$
24 semanas (colo) + 27 semanas (<i>phIGFBP-1</i>)	$2,803 + [(1,428 \times \text{phIGFBP-1}) - (0,178 \times \text{Colo})]$

Tabela 29 - Equações para cálculo de probabilidade de parto com 34 semanas ou menos, a serem inseridas na fórmula acima - HC-FMUSP - 2003 a 2008

Idade gestacional	Equações
24 semanas	$2,544 + (-0,197 \times \text{Colo})$
27 semanas	$2,932 + [(0,887 \times \text{phIGFBP-1}) - (0,264 \times \text{Colo})]$
30 semanas	$0,118 + [(2,377 \times \text{phIGFBP-1}) - (0,181 \times \text{Colo})]$
33 semanas	$17,460 + [(19,431 \times \text{phIGFBP-1}) - (0,187 \times \text{Colo})]$
24 semanas (colo) + 27 semanas (<i>phIGFBP-1</i>)	$2,758 + [(1,038 \times \text{phIGFBP-1}) - (0,229 \times \text{Colo})]$

ANEXO L

Tabela 30 - Compilação dos casos avaliados - HC-FMUSP - 2003 a 2008

Caso	Idade (anos)	Cor	Gestações	Partos	Partos prematureos	Comprimento do colo (mm)				Teste para <i>phIGFBP-1</i>				Parto (semanas)
						1	2	3	4	1	2	3	4	
1	23	PA	2	1	1	10	7	7	6	–	+	+	+	34
2	28	B	3	2	2	40	30	32	30	–	–	–	–	38
3	29	PA	2	1	1	30	30	28	27	–	–	–	–	39
4	38	B	7	6	4	32	30	25	23	–	–	–	–	38
5	23	B	2	1	1	28	21	20		–	+	+		34
6	31	B	3	2	2	28	30	28	26	–	–	–	–	39
7	31	P	3	2	2	38	34	30	25	–	–	–	–	39
8	26	B	2	1	1	19	19	20	18	–	–	–	–	38
9	28	P	4	3	2	23	22	20	20	–	–	–	–	39
10	36	B	12	6	6	46	39	25	26	–	–	–	–	40
11	30	PA	4	3	2	32	30	30	28	–	–	–	–	41
12	24	PA	2	1	1	31	30	28	27	–	–	–	–	39
13	32	B	3	2	2	28	27	25	26	–	–	–	–	37
14	25	B	6	3	2	34	33	27	25	–	–	–	–	38

continua

Tabela 30 - Compilação dos casos avaliados - HC-FMUSP - 2003 a 2008 - Continuação

Caso	Idade (anos)	Cor	Gestações	Partos	Partos prematureos	Comprimento do colo (mm)				Teste para <i>phlGFBP-1</i>				Parto (semanas)
						1	2	3	4	1	2	3	4	
15	29	B	7	4	3		25	21	23	—	—	—	—	39
16	26	B	3	2	1	22	22	20	20	—	—	—	—	35
17	28	B	2	1	1	17	17	15	13	—	—	—	—	38
18	27	B	3	2	2	24	23	22	23	—	—	+	—	38
19	31	P	3	2	2	34	35	36	28	—	—	—	—	37
20	20	P	3	2	2	18	15	16	15	—	+	+	—	38
21	35	B	7	6	6	24	23	23	22	—	—	—	—	38
22	30	B	2	1	1	25	25	24	24	—	—	—	—	39
23	24	PA	2	1	1	22	20	23	22	—	—	—	—	39
24	26	B	2	1	1		25	24	24		—	—	—	39
25	35	B	5	2	2	33	30	27	25	—	—	—	—	40
26	31	PA	3	2	2	17	16	12		—	—	—		33
27	27	B	2	1	1	23	21	21	20	—	—	—	+	37
28	32	PA	4	2	2	15	15	13	10	—	+	+	+	35
29	21	B	2	1	1	13	8	4		+	+	+		33
30	24	PA	4	3	1	21	23	20	20	—	—	—	—	38
31	46	B	2	1	1	30	30	28	20	—	—	—	—	39
32	23	B	4	3	2	28	25	21	21	—	—	—	—	40
33	28	P	9	8	6	22	19	7	7	—	—	+	+	35
34	25	B	4	3	2	16	10	9		—	—	+		34
35	31	B	4	2	2	33	30	25	22	—	—	—	—	37
36	30	P	5	3	3	27	27	22	25	—	—	—	—	39
37	30	P	2	1	1	22	20	17	12	—	—	—	+	35
38	29	B	5	3	2	12	6	5	5	—	+	+	+	33
39	28	B	3	2	1	34	31	29	30	—	—	—	—	39
40	27	B	3	2	1	30	19	27	27	—	—	—	—	41

continua

Tabela 30 - Compilação dos casos avaliados - HC-FMUSP - 2003 a 2008 - Continuação

Caso	Idade (anos)	Cor	Gestações	Partos	Partos prematurados	Comprimento do colo (mm)				Teste para <i>phIGFBP-1</i>				Parto (semanas)
						1	2	3	4	1	2	3	4	
41	26	B	6	5	5	18	17	15	15	–	+	+	+	38
42	23	P	5	4	3	34	31	30	28	–	–	–	–	40
43	30	PA	3	2	2	36	34		28	–	–		–	39
44	28	PA	4	3	2	32		28	21	–		+	+	34
45	35	PA	5	3	3	28	28	28		–	–	–		40
46	34	B	3	2	2	30	24	23	20	–	–	–	–	38
47	23	PA	4	3	3	19		18	15	–		–	–	35
48	26	P	2	1	1	35	32	30	30	–	–	–	–	39
49	18	PA	2	1	1	27		25	22	–		–	–	36
50	20	B	3	2	2	28	27	26	23	–	–	–	–	37
51	37	PA	4	3	3	32	28	26	24	–	–	–	–	39
52	32	B	2	1	1	30		27	26	–		–	–	39
53	21	B	5	4	4	45	30	28	24	–	+	+	+	36
54	25	P	2	1	1	22	18	18	18	–	–	–	–	39
55	30	PA	2	1	1	41	28	27	28	–	–	–	–	39
56	32	B	3	2	2	18	18	10	10	–	–	–	–	35
57	29	PA	4	3	2	28	26	25	25	–	–	–	–	39
58	32	PA	6	5	5	18	11	10	10	–	–	+	+	34
59	16	PA	3	2	2	17	17	15		–	–	–		30
60	25	B	4	2	2	23	22	20	20	+	+	–	–	40
61	28	B	3	2	2	25	22	22	22	–	–	–	+	39
62	30	B	2	1	1	18	18	15	10	–	–	+	+	33
63	22	P	3	2	2	30	28	28		–	–	–		38
64	29	B	3	2	2	25	23	22	20	–	+	–	–	40
65	19	P	2	1	1	25	25	22	20	–	–	–	–	40

continua

Tabela 30 - Compilação dos casos avaliados - HC-FMUSP - 2003 a 2008 - Continuação

Caso	Idade (anos)	Cor	Gestações	Partos	Partos prematureos	Comprimento do colo (mm)				Teste para <i>phlGFBP-1</i>				Parto (semanas)
						1	2	3	4	1	2	3	4	
66	28	B	2	1	1	28	26	25	25	–	–	–	–	38
67	28	PA	3	2	2	32	28	25	19	–	–	–	–	38
68	28	P	3	2	2	30	19	16	11	–	–	–	–	37
69	22	B	2	1	1	27	25	22	22	–	–	–	–	36
70	30	B	4	2	2		28	27	20		–	–	–	39
71	29	PA	6	4	3		39	28	28		–	–	–	40
72	29	PA	3	2	2	35	35	35	23	–	–	–	–	38
73	27	B	3	2	2	23	23	23	20	–	–	–	–	38
74	31	B	2	1	1	22	22	20	20	–	–	+	–	37
75	32	B	5	2	2	14	13	15	13	–	–	–	–	35
76	17	B	2	1	1	47	42	29	29	–	–	–	–	38
77	21	B	2	1	1	29	29	29	22	–	–	–	–	39
78	32	B	3	2	2	22	20	20	18	–	–	+	–	37
79	25	PA	3	2	2	33	24	18	18	–	–	–	+	38
80	27	P	2	1	1	24	23	20	20	–	–	–	–	38
81	34	B	3	2	2	24	20	22	20	+	+	+	–	37
82	28	B	3	2	2	46	35	35	30	+	–	–	–	38
83	20	B	2	1	1	25	28	11	12	–	+	+	+	34
84	28	B	4	2	2	38	36	35	30	–	–	–	–	41
85	25	B	2	1	1	28	28	24	22	+	+	–	–	38
86	21	PA	4	2	2	13	12	5	0	–	–	+	+	33
87	23	PA	3	2	2	39	37	26	22	–	–	–	–	37
88	27	B	3	1	1	24	24	20	20	–	–	–	–	38
89	25	PA	3	2	2	34	32	36	34	–	–	–	–	39
90	21	B	4	2	2	29	22	20	20	–	–	–	–	40
91	36	B	2	1	1	15	15	14	15	–	–	–	–	38

continua

Tabela 30 - Compilação dos casos avaliados - HC-FMUSP - 2003 a 2008 - Conclusão

Caso	Idade (anos)	Cor	Gestações	Partos	Partos prematureos	Comprimento do colo (mm)				Teste para <i>phlGFBP-1</i>				Parto (semanas)
						1	2	3	4	1	2	3	4	
92	22	B	2	1	1	36	30	30	30	–	–	–	–	37
93	30	B	4	3	2	7	8	6	5	–	–	–	–	37
94	26	PA	3	2	2	18	16	10	10	–	+	+	+	35
95	30	P	4	3	1	16	14	15	14	–	–	–	–	36
96	25	PA	2	1	1	26	24	24	22	–	–	–	–	41
97	28	B	3	2	1	30	30	28	26	–	–	–	–	38
98	29	PA	2	1	1	34	32	32	34	–	–	–	–	39
99	33	B	5	2	2	28	27	20	21	–	+	–	+	35
100	34	B	2	1	1	26	28	21	21	+	+	+	–	37
101	31	B	6	5	3	27	29	27	25	–	–	–	–	40

B = Branca. P = Preta. PA = Parda. Resultados do teste para *phlGFBP-1*: negativo (–) ou positivo (+). Em amarelo estão destacados os casos que evoluíram para parto prematuro e, em vermelho, os partos com 34 semanas ou menos.

REFERÊNCIAS

9. REFERÊNCIAS

1. Copper RL, Goldenberg RL, Creasy RK, DuBard MB, Davis RO, Entman SS, Iams JD, Cliver SP. A multicenter study of preterm birth weight and gestational age-specific neonatal mortality. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 Jan;168(1 Pt 1):78-84.
2. Lembed A, Eroglu D, Ergin T, Kuscu E, Zeyneloglu H, Batioglu S, Haberal A. New rapid bed-side test to predict preterm delivery: phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical secretions. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002 Aug;81(8):706-12.
3. Bittar RE, da Fonseca EB, de Carvalho MH, Martinelli S, Zugaib M. Predicting preterm delivery in asymptomatic patients with prior preterm delivery by measurement of cervical length and phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007 May;29(5):562-7.
4. Elizur SE, Yinon Y, Epstein GS, Seidman DS, Schiff E, Sivan E. Insulin-like growth factor binding protein-1 detection in preterm labor: evaluation of a bedside test. *Am J Perinatol*. 2005 Aug;22(6):305-9.
5. Akercan F, Kazandi M, Sendag F, Cirpan T, Mgoyi L, Terek MC, Sagol S. Value of cervical phosphorylated insulinlike growth factor binding protein-1 in the prediction of preterm labor. *J Reprod Med*. 2004 May;49(5):368-72.
6. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Vera Garcia C, Rohde S, Say L, Lawn JE. 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 Jun 9;379(9832):2162-72.
7. Gravett MG, Rubens CE, Global Alliance to Prevent P, Stillbirth Technical T. A framework for strategic investments in research to reduce the global burden of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Nov;207(5):368-73.
8. Rubens CE, Gravett MG, Victora CG, Nunes TM, Group GR. Global report on preterm birth and stillbirth (7 of 7): mobilizing resources to accelerate innovative solutions (Global Action Agenda). *BMC Pregnancy Childbirth*. 2010;10 Suppl 1:S7.

9. Schaaf JM, Ravelli AC, Mol BW, Abu-Hanna A. Development of a prognostic model for predicting spontaneous singleton preterm birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012 Oct;164(2):150-5.
10. Simmons LE, Rubens CE, Darmstadt GL, Gravett MG. Preventing preterm birth and neonatal mortality: exploring the epidemiology, causes, and interventions. *Semin Perinatol.* 2010 Dec;34(6):408-15.
11. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet.* 2002 Nov 9;360(9344):1489-97.
12. Rajaratnam JK, Marcus JR, Flaxman AD, Wang H, Levin-Rector A, Dwyer L, Costa M, Lopez AD, Murray CJ. Neonatal, postneonatal, childhood, and under-5 mortality for 187 countries, 1970-2010: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 4. *Lancet.* 2010 Jun 5;375(9730):1988-2008.
13. Paternoster D, Riboni F, Vitulo A, Plebani M, Dell'Avanzo M, Battagliarin G, Surico N, Nicolini U. Phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical secretions and sonographic cervical length in the prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Oct;34(4):437-40.
14. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Moawad AH, Miodovnik M, Menard MK, Caritis SN, Thurnau GR, Bottoms SF, Das A, Roberts JM, McNellis D. The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births. Maternal-Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development. *Am J Obstet Gynecol.* 1998 Mar;178(3):562-7.
15. Brik M, Hernandez AI, Pedraz CC, Perales A. Phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 and cervical measurement in women with threatening preterm birth. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(2):268-74.
16. Rades E, Bittar R, Zugaib M. Determinantes Diretos do Parto Prematuro Eletivo e os Resultados Neonatais. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2004;26(8):655-62.
17. Perroni A, Bittar R, Fonseca E, Messina M, Marra K, Zugaib M. Prematuridade eletiva: aspectos obstétricos e perinatais. *Rev Ginecol Obstet.* 1999;10(2):67-71.
18. Altinkaya O, Gungor T, Ozat M, Danisman N, Mollamahmutoglu L. Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in prediction of preterm delivery. *Arch Gynecol Obstet.* 2009 Mar;279(3):279-83.
19. Bittar RE, Pereira PP, Liao AW, Fittipaldi FS. Prematuridade. In: Zugaib M, editor. *Obstetrícia.* 2 ed. São Paulo: Manole; 2012. p. 680-702.

20. Fleck BW, Dangata Y. Causes of visual handicap in the Royal Blind School, Edinburgh, 1991-2. *Br J Ophthalmol*. 1994 May;78(5):421.
21. Painter RC, de Rooij SR, Bossuyt PM, Phillips DI, Osmond C, Barker DJ, Bleker OP, Roseboom TJ. Blood pressure response to psychological stressors in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *J Hypertens*. 2006 Sep;24(9):1771-8.
22. Roseboom TJ, van der Meulen JH, Osmond C, Barker DJ, Ravelli AC, Schroeder-Tanka JM, van Montfrans GA, Michels RP, Bleker OP. Coronary heart disease after prenatal exposure to the Dutch famine, 1944-45. *Heart*. 2000 Dec;84(6):595-8.
23. Division of Preterm Birth. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Preterm Birth. 2013 [updated 21/03/2013; cited 2013 25/07/2013]; Available from: <http://www.cdc.gov/reproductivehealth/MaternalInfantHealth/PretermBirth.htm>.
24. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008 Jan 5;371(9606):75-84.
25. Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet*. 2008 Jan 12;371(9607):164-75.
26. Demissie K, Rhoads GG, Ananth CV, Alexander GR, Kramer MS, Kogan MD, Joseph KS. Trends in preterm birth and neonatal mortality among blacks and whites in the United States from 1989 to 1997. *Am J Epidemiol*. 2001 Aug 15;154(4):307-15.
27. Ananth CV, Joseph KS, Oyelese Y, Demissie K, Vintzileos AM. Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000. *Obstet Gynecol*. 2005 May;105(5 Pt 1):1084-91.
28. Silveira MF, Santos IS, Matijasevich A, Malta DC, Duarte EC. [Preterm births in Brazil from 1994 to 2005 according to the Information System on Live Births (SINASC)]. *Cad Saude Publica*. 2009 Jun;25(6):1267-75.
29. Silveira MF, Santos IS, Barros AJ, Matijasevich A, Barros FC, Victora CG. Increase in preterm births in Brazil: review of population-based studies. *Rev Saude Publica*. 2008 Oct;42(5):957-64.
30. Nicolaides K. Cervical Assessment. Fetal Medicine Foundation; 2012 [cited 2012 22/11/2012]; Available from: <http://www.fetalmedicine.com/fmf/online-education/05-cervical-assessment/>.

31. Carvalho MH, Bittar RE, Brizot ML, Maganha PP, Borges da Fonseca ES, Zugaib M. Cervical length at 11-14 weeks' and 22-24 weeks' gestation evaluated by transvaginal sonography, and gestational age at delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003 Feb;21(2):135-9.
32. Bittar RE, Yamasaki AA, Sasaki S, Zugaib M. Cervical fetal fibronectin in patients at increased risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 Jul;175(1):178-81.
33. Tanir HM, Sener T, Yildiz Z. Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 for the prediction of preterm delivery in symptomatic cases with intact membranes. *J Obstet Gynaecol Res.* 2009 Feb;35(1):66-72.
34. de Carvalho MH, Bittar RE, Brizot Mde L, Bicudo C, Zugaib M. Prediction of preterm delivery in the second trimester. *Obstet Gynecol.* 2005 Mar;105(3):532-6.
35. da 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 Feb;188(2):419-24.
36. Mamelle N, Laumon B, Lazar P. Prematurity and occupational activity during pregnancy. *Am J Epidemiol.* 1984 Mar;119(3):309-22.
37. Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, Moawad A, Thom E, Meis PJ, McNellis D, Caritis SN, Miodovnik M, Menard MK, Thurnau GR, Bottoms SE, Roberts JM. The Preterm Prediction Study: recurrence risk of spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol.* 1998 May;178(5):1035-40.
38. Spong CY. Prediction and prevention of recurrent spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2007 Aug;110(2 Pt 1):405-15.
39. da Fonseca EB, Damiao R, Nicholaides K. Prevention of preterm birth based on short cervix: progesterone. *Semin Perinatol.* 2009 Oct;33(5):334-7.
40. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening G. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med.* 2007 Aug 2;357(5):462-9.
41. Rincon M, Pereira LM. Ambulatory management of preterm labor. *Clin Obstet Gynecol.* 2012 Sep;55(3):756-64.

42. Andersen HF, Nugent CE, Wanty SD, Hayashi RH. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 1990 Sep;163(3):859-67.
43. Ayers JW, DeGrood RM, Compton AA, Barclay M, Ansbacher R. Sonographic evaluation of cervical length in pregnancy: diagnosis and management of preterm cervical effacement in patients at risk for premature delivery. *Obstet Gynecol.* 1988 Jun;71(6 Pt 1):939-44.
44. Bartolucci L, Hill WC, Katz M, Gill PJ, Kitzmiller JL. Ultrasonography in preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1984 May 1;149(1):52-6.
45. Brook I, Feingold M, Schwartz A, Zakut H. Ultrasonography in the diagnosis of cervical incompetence in pregnancy-a new diagnostic approach. *Br J Obstet Gynaecol.* 1981 Jun;88(6):640-3.
46. Feingold M, Brook I, Zakut H. Detection of cervical incompetence by ultrasound. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1984;63(5):407-10.
47. Okitsu O, Mimura T, Nakayama T, Aono T. Early prediction of preterm delivery by transvaginal ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1992 Nov 1;2(6):402-9.
48. Varma TR, Patel RH, Pillai U. Ultrasonic assessment of cervix in normal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1986;65(3):229-33.
49. Varma TR, Patel RH, Pillai U. Ultrasonic assessment of cervix in 'at risk' patients. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1986;65(2):147-52.
50. Iams JD. Cervical ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997 Sep;10(3):156-60.
51. Rizzo G. Use ultrasound to predict preterm delivery: do not lose the opportunity. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996 Nov;8(5):289-92.
52. Yamasaki AA, Bittar RE, E.S.B. dF, Martinelli S, Sasaki S, Zugaib M. Prevenção do Parto Prematuro: Emprego do Toque Vaginal e da Ultra-Sonografia Transvaginal. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 1998;20(6):350-6.
53. Martina NA, Kim E, Chitkara U, Wathen NC, Chard T, Giudice LC. Gestational age-dependent expression of insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1) phosphoisoforms in human extraembryonic cavities, maternal serum, and decidua suggests decidua as the primary source of IGFBP-1 in these fluids during early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 Jun;82(6):1894-8.

54. Kekki M, Kurki T, Karkkainen T, Hiilesmaa V, Paavonen J, Rutanen EM. Insulin-like growth factor-binding protein-1 in cervical secretion as a predictor of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2001 Jun;80(6):546-51.
55. Kwek K, Khi C, Ting HS, Yeo GS. Evaluation of a bedside test for phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in preterm labour. *Ann Acad Med Singapore*. 2004 Nov;33(6):780-3.
56. Sarti DA, Sample WF, Hobel CJ, Staisch KJ. Ultrasonic visualization of a dilated cervix during pregnancy. *Radiology*. 1979 Feb;130(2):417-20.
57. Bernstine RL, Lee SH, Crawford WL, Shimek MP. Sonographic evaluation of the incompetent cervix. *J Clin Ultrasound*. 1981 Oct;9(8):417-20.
58. Comparetto G, Gullo D, Venezia R. Ultrasonographic diagnosis of cervico-isthmic incompetence during pregnancy. *Acta Eur Fertil*. 1981 Dec;12(4):323-8.
59. Lewin D, Lumbroso P, Dumonceau D, Livache C. [Echographic detection of cervical incompetence. Comparison between the abdominal and perineal route]. *Presse Med*. 1983 Oct 1;12(34):2093-6.
60. Lumbroso P, Livache C, Lewin D. [The cervix in primiparous women. A series of 320 perineal echographies]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 1983;12(5):489-94.
61. Jackson G, Pendleton HJ, Nichol B, Wittmann BK. Diagnostic ultrasound in the assessment of patients with incompetent cervix. *Br J Obstet Gynaecol*. 1984 Mar;91(3):232-6.
62. Vaalamo P, Kivikoski A. The incompetent cervix during pregnancy diagnosed by ultrasound. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1983;62(1):19-21.
63. Michaels WH, Montgomery C, Karo J, Temple J, Ager J, Olson J. Ultrasound differentiation of the competent from the incompetent cervix: prevention of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 1986 Mar;154(3):537-46.
64. Guzman ER, Walters C, Ananth CV, O'Reilly-Green C, Benito CW, Palermo A, Vintzileos AM. A comparison of sonographic cervical parameters in predicting spontaneous preterm birth in high-risk singleton gestations. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2001 Sep;18(3):204-10.
65. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, Thom E, McNellis D, Copper RL, Johnson F, Roberts JM. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human

- Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med.* 1996 Feb 29;334(9):567-72.
66. Owen J, Szychowski JM, Hankins G, Iams JD, Sheffield JS, Perez-Delboy A, Berghella V, Wing DA, Guzman ER, Vaginal Ultrasound Trial C. Does midtrimester cervical length ≥ 25 mm predict preterm birth in high-risk women? *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Oct;203(4):393 e1-5.
67. Szychowski JM, Owen J, Hankins G, Iams J, Sheffield J, Perez-Delboy A, Berghella V, Wing DA, Guzman ER, Vaginal Ultrasound Cerclage Trial C. Timing of mid-trimester cervical length shortening in high-risk women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009 Jan;33(1):70-5.
68. Durnwald CP, Walker H, Lundy JC, Iams JD. Rates of recurrent preterm birth by obstetrical history and cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Sep;193(3 Pt 2):1170-4.
69. Danti L, Prefumo F, Lojcono A, Corini S, Testori A, Frusca T. The combination of short cervical length and pHIGFBP-1 in the prediction of preterm delivery in symptomatic women. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011 Oct;24(10):1262-6.
70. Rahkonen L, Unkila-Kallio L, Nuutila M, Sainio S, Saisto T, Rutanen EM, Paavonen J. Cervical length measurement and cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 testing in prediction of preterm birth in patients reporting uterine contractions. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(8):901-8.
71. Tsikouras P, Galazios G, Zalvanos A, Bouzaki A, Athanasiadis A. Transvaginal sonographic assessment of the cervix and preterm labor. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2007;34(3):159-62.
72. Murakawa H, Utumi T, Hasegawa I, Tanaka K, Fuzimori R. Evaluation of threatened preterm delivery by transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length. *Obstet Gynecol.* 1993 Nov;82(5):829-32.
73. Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, Moawad AH, Meis PJ, Das AF, Caritis SN, Miodovnik M, Menard MK, Thurnau GR, Dombrowski MP, Roberts JH, National Institute of Child H, Human Development Maternal-Fetal Medicine Units N. The preterm prediction study: can low-risk women destined for spontaneous preterm birth be identified? *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Mar;184(4):652-5.
74. Celik E, To M, Gajewska K, Smith GC, Nicolaides KH, Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening G. Cervical length and obstetric history predict

- spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008 May;31(5):549-54.
75. Parry S, Simhan H, Elovitz M, Iams J. Universal maternal cervical length screening during the second trimester: pros and cons of a strategy to identify women at risk of spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Aug;207(2):101-6.
76. Sonek JD, Iams JD, Blumenfeld M, Johnson F, Landon M, Gabbe S. Measurement of cervical length in pregnancy: comparison between vaginal ultrasonography and digital examination. *Obstet Gynecol.* 1990 Aug;76(2):172-5.
77. Iams JD, Johnson FF, Sonek J, Sachs L, Gebauer C, Samuels P. Cervical competence as a continuum: a study of ultrasonographic cervical length and obstetric performance. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Apr;172(4 Pt 1):1097-103; discussion 104-6.
78. Hasegawa I, Tanaka K, Takahashi K, Tanaka T, Aoki K, Torii Y, Okai T, Saji F, Takahashi T, Sato K, Fujimura M, Ogawa Y. Transvaginal ultrasonographic cervical assessment for the prediction of preterm delivery. *J Matern Fetal Med.* 1996 Nov-Dec;5(6):305-9.
79. Crane JM, Van den Hof M, Armson BA, Liston R. Transvaginal ultrasound in the prediction of preterm delivery: singleton and twin gestations. *Obstet Gynecol.* 1997 Sep;90(3):357-63.
80. Hassan SS, Romero R, Berry SM, Dang K, Blackwell SC, Treadwell MC, Wolfe HM. Patients with an ultrasonographic cervical length ≤ 15 mm have nearly a 50% risk of early spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Jun;182(6):1458-67.
81. Heath VC, Daskalakis G, Zagaliki A, Carvalho M, Nicolaides KH. Cervicovaginal fibronectin and cervical length at 23 weeks of gestation: relative risk of early preterm delivery. *BJOG.* 2000 Oct;107(10):1276-81.
82. To MS, Skentou C, Liao AW, Cacho A, Nicolaides KH. Cervical length and funneling at 23 weeks of gestation in the prediction of spontaneous early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001 Sep;18(3):200-3.
83. Owen J, Yost N, Berghella V, Thom E, Swain M, Dildy GA, 3rd, Miodovnik M, Langer O, Sibai B, McNellis D, National Institute of Child H, Human Development M-FMUN. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA.* 2001 Sep 19;286(11):1340-8.

84. Drop SL, Valiquette G, Guyda HJ, Corvol MT, Posner BI. Partial purification and characterization of a binding protein for insulin-like activity (ILAs) in human amniotic fluid: a possible inhibitor of insulin-like activity. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1979 Mar;90(3):505-18.
85. Drop SL, Kortleve DJ, Guyda HJ. Isolation of a somatomedin-binding protein from preterm amniotic fluid. Development of a radioimmunoassay. *J Clin Endocrinol Metab*. 1984 Nov;59(5):899-907.
86. Rutanen EM, Karkkainen T, Lundqvist C, Pekonen F, Ritvos O, Tanner P, Welin M, Weber T. Monoclonal antibodies to the 27-34K insulin-like growth factor binding protein. *Biochem Biophys Res Commun*. 1988 Apr 15;152(1):208-15.
87. Westwood M, Gibson JM, Davies AJ, Young RJ, White A. The phosphorylation pattern of insulin-like growth factor-binding protein-1 in normal plasma is different from that in amniotic fluid and changes during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Dec;79(6):1735-41.
88. Nuutila M, Hiilesmaa V, Karkkainen T, Ylikorkala O, Rutanen EM. Phosphorylated isoforms of insulin-like growth factor binding protein-1 in the cervix as a predictor of cervical ripeness. *Obstet Gynecol*. 1999 Aug;94(2):243-9.
89. Kurkinen-Raty M, Ruokonen A, Vuopala S, Koskela M, Rutanen EM, Karkkainen T, Jouppila P. Combination of cervical interleukin-6 and -8, phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1 and transvaginal cervical ultrasonography in assessment of the risk of preterm birth. *BJOG*. 2001 Aug;108(8):875-81.
90. Paternoster DM, Muresan D, Vitulo A, Serena A, Battagliarin G, Dell'avanzo M, Nicolini U. Cervical pHIGFBP-1 in the evaluation of the risk of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2007;86(2):151-5.
91. Azlin MI, Bang HK, An LJ, Mohamad SN, Mansor NA, Yee BS, Zulkifli NH, Tamil AM. Role of pHIGFBP-1 and ultrasound cervical length in predicting pre-term labour. *J Obstet Gynaecol*. 2010;30(5):456-9.
92. 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 Jan;285(1):61-6.
93. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer B, Moawad A, Das A, McNellis D, Johnson F, Iams JD, Thom E, Andrews WW. The preterm prediction study: significance of vaginal

- infections. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Oct;173(4):1231-5.
94. Shapiro-Mendoza CK, Lackritz EM. Epidemiology of late and moderate preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012 Jun;17(3):120-5.
95. Shapiro-Mendoza CK, Tomashek KM, Kotelchuck M, Barfield W, Nannini A, Weiss J, Declercq E. Effect of late-preterm birth and maternal medical conditions on newborn morbidity risk. *Pediatrics*. 2008 Feb;121(2):e223-32.
96. Dilek TU, Yazici G, Gurbuz A, Tasdelen B, Gulhan S, Dilek B, Dilek S. Progressive cervical length changes versus single cervical length measurement by transvaginal ultrasound for prediction of preterm delivery. *Gynecol Obstet Invest*. 2007;64(4):175-9.
97. Gibson JL, Macara LM, Owen P, Young D, Macauley J, Mackenzie F. Prediction of preterm delivery in twin pregnancy: a prospective, observational study of cervical length and fetal fibronectin testing. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004 Jun;23(6):561-6.
98. Cahill AG, Odibo AO, Caughey AB, Stamilio DM, Hassan SS, Macones GA, Romero R. Universal cervical length screening and treatment with vaginal progesterone to prevent preterm birth: a decision and economic analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2010 Jun;202(6):548 e1-8.
99. Mozurkewich EL, Naglie G, Krahn MD, Hayashi RH. Predicting preterm birth: a cost-effectiveness analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Jun;182(6):1589-98.
100. Leung TN, Pang MW, Leung TY, Poon CF, Wong SM, Lau TK. Cervical length at 18-22 weeks of gestation for prediction of spontaneous preterm delivery in Hong Kong Chinese women. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005 Dec;26(7):713-7.
101. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2012 Oct;120(4):964-73.
102. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, Casal D, Shah KD, Thung SN, Jones L, Deligdisch L, Garite TJ. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med*. 1991 Sep 5;325(10):669-74.

103. Shennan A, Jones G, Hawken J, Crawshaw S, Judah J, Senior V, Marteau T, Chinn S, Poston L. Fetal fibronectin test predicts delivery before 30 weeks of gestation in high risk women, but increases anxiety. *BJOG*. 2005 Mar;112(3):293-8.
104. Goldenberg RL, Iams JD, Das A, Mercer BM, Meis PJ, Moawad AH, Miodovnik M, VanDorsten JP, Caritis SN, Thurnau GR, Dombrowski MP, Roberts JM, McNellis D. The Preterm Prediction Study: sequential cervical length and fetal fibronectin testing for the prediction of spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Mar;182(3):636-43.
105. Hincz P, Wilczynski J, Kozarzewski M, Szaflik K. Two-step test: the combined use of fetal fibronectin and sonographic examination of the uterine cervix for prediction of preterm delivery in symptomatic patients. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2002 Jan;81(1):58-63.
106. Gomez R, Romero R, Medina L, Nien JK, Chaiworapongsa T, Carstens M, Gonzalez R, Espinoza J, Iams JD, Edwin S, Rojas I. Cervicovaginal fibronectin improves the prediction of preterm delivery based on sonographic cervical length in patients with preterm uterine contractions and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Feb;192(2):350-9.
107. Deplagne C, Maurice-Tison S, Coatleven F, Vandenbossche F, Horovitz J. [Sequential use of cervical length measurement before fetal fibronectin detection to predict spontaneous preterm delivery in women with preterm labor]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2010 Nov;39(7):575-83.
108. Schmitz T, Maillard F, Bessard-Bacquaert S, Kayem G, Fulla Y, Cabrol D, Goffinet F. Selective use of fetal fibronectin detection after cervical length measurement to predict spontaneous preterm delivery in women with preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Jan;194(1):138-43.
109. Crane JM, Hutchens D. Use of transvaginal ultrasonography to predict preterm birth in women with a history of preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008 Oct;32(5):640-5.
110. Audibert F, Fortin S, Delvin E, Djemli A, Brunet S, Dube J, Fraser WD. Contingent use of fetal fibronectin testing and cervical length measurement in women with preterm labour. *J Obstet Gynaecol Can*. 2010 Apr;32(4):307-12.

111. Ting HS, Chin PS, Yeo GS, Kwek K. Comparison of bedside test kits for prediction of preterm delivery: phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 (pIGFBP-1) test and fetal fibronectin test. *Ann Acad Med Singapore*. 2007 Jun;36(6):399-402.
112. Riboni F, Vitulo A, Dell'avanzo M, Plebani M, Battagliarin G, Paternoster D. Biochemical markers predicting pre-term delivery in symptomatic patients: phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 and fetal fibronectin. *Arch Gynecol Obstet*. 2011 Dec;284(6):1325-9.
113. Khambay H, Bolt LA, Chandiramani M, De Greeff A, Filmer JE, Shennan AH. The Actim Partus test to predict pre-term birth in asymptomatic high-risk women. *J Obstet Gynaecol*. 2012 Feb;32(2):132-4.
114. Honest H, Forbes CA, Duree KH, Norman G, Duffy SB, Tsourapas A, Roberts TE, Barton PM, Jowett SM, Hyde CJ, Khan KS. Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess*. 2009 Sep;13(43):1-627.
115. Brasil. Rastreamento. Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica, Ministério da Saúde. 2010.
116. Eroglu D, Yanik F, Oktem M, Zeyneloglu HB, Kuscu E. Prediction of preterm delivery among women with threatened preterm labor. *Gynecol Obstet Invest*. 2007;64(2):109-16.
117. Bittar RE. Prematuridade: Aspectos Preventivos. In: Bittar RE, Zugaib M, editors. *Protocolos Assistenciais, Clínica Obstétrica, FMUSP*. 4th ed: Atheneu; 2012. p. 511-7.
118. Balic D, Latifagic A, Hudic I. Insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1) in cervical secretions as a predictor of preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2008 May;21(5):297-300.
119. Rahkonen L, Rutanen EM, Nuutila M, Sainio S, Saisto T, Paavonen J. Elevated levels of decidual insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical fluid in early and mid-pregnancy are associated with an increased risk of spontaneous preterm delivery. *BJOG*. 2010 May;117(6):701-10.
120. Rahkonen L, Unkila-Kallio L, Rutanen EM, Paavonen J. Factors affecting decidual IGFBP-1 levels in the vagina and cervix in the first and mid-second trimester of pregnancy. *BJOG*. 2009 Jan;116(1):45-54.

- 121.** Kallioniemi H, Rahkonen L, Heikinheimo O, Paavonen J. Early pregnancy vaginal fluid phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 predicts preterm delivery. *Prenat Diagn.* 2013 Apr;33(4):378-83.
- 122.** Conde-Agudelo A, Papageorgiou AT, Kennedy SH, Villar J. Novel biomarkers for the prediction of the spontaneous preterm birth phenotype: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2011 Aug;118(9):1042-54.
- 123.** Khan KS, Honest H. Risk screening for spontaneous preterm labour. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007 Oct;21(5):821-30.
- 124.** Freda MC, Andersen HF, Damus K, Poust D, Brustman L, Merkatz IR. Lifestyle modification as an intervention for inner city women at high risk for preterm birth. *J Adv Nurs.* 1990 Mar;15(3):364-72.
- 125.** Feltovich H, Hall TJ, Berghella V. Beyond cervical length: emerging technologies for assessing the pregnant cervix. *Am J Obstet Gynecol.* 2012 Nov;207(5):345-54.