

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
Faculdade De Medicina
Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher

Ludmila Maria Guimarães Pereira

**CORRELAÇÃO ENTRE MARCADORES BIOQUÍMICOS E MEDIDA
ULTRASSONOGRÁFICA DO COMPRIMENTO DO COLO UTERINO NA
PREDIÇÃO DO TRABALHO DE PARTO PRÉ-TERMO**

Belo Horizonte

2020

Ludmila Maria Guimarães Pereira

**CORRELAÇÃO ENTRE MARCADORES BIOQUÍMICOS E MEDIDA
ULTRASSONOGRÁFICA DO COMPRIMENTO DO COLO UTERINO NA
PREDIÇÃO DO TRABALHO DE PARTO PRÉ-TERMO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Mulher da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais como requisito para obtenção do título de Doutor em Medicina.

Área de Concentração: Perinatologia

Orientadora: Prof.^a Alamanda Kfoury Pereira

Coorientadora: Prof.^a Luci Maria S. Dusse

Belo Horizonte

2020

P436c Pereira, Ludmila Maria Guimarães.
Correlação entre marcadores bioquímicos e medida ultrassonográfica do comprimento do Colo Uterino na predição do trabalho de parto pré-termo [recursos eletrônicos]. / Ludmila Maria Guimarães Pereira. - - Belo Horizonte: 2020.

65f.: il.

Formato: PDF.

Requisitos do Sistema: Adobe Digital Editions.

Orientador (a): Alamanda Kfoury Pereira.

Coorientador (a): Luci Maria S. Dusse.

Área de concentração: Perinatologia.

Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Nascimento Prematuro. 2. Medição de Risco. 3. Colo do Útero. 4. Ultrassonografia. 5. Medida do Comprimento Cervical. 6. Dissertação Acadêmica. I. Pereira, Alamanda Kfoury. II. Dusse, Luci Maria S.. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WP 470

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA MULHER

UFMG

ATA DA DEFESA DE TESE DA ALUNA
LUDMILA MARIA GUIMARÃES PEREIRA

Realizou-se, no dia 24 de junho de 2020, às 09:00 horas, Videoconferência, da Universidade Federal de Minas Gerais, a defesa de tese, intitulada **CORRELAÇÃO ENTRE MARCADORES BIOQUÍMICOS E MEDIDA ULTRASSONOGRÁFICA DO COMPRIMENTO DO COLO UTERINO NA PREDIÇÃO DO TRABALHO DE PARTO PRÉ-TERMO**, apresentada por LUDMILA MARIA GUIMARÃES PEREIRA, número de registro 2014652168, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em SAÚDE DA MULHER, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Alamanda Kfoury Pereira - Orientador (UFMG), Prof(a). Luci Maria Sant Ana Dusse (UFMG), Prof(a). Henrique Vitor Leite (UFMG), Prof(a). Antonio Carlos Vieira Cabral (UFMG), Prof(a). Augusto Henriques Fulgêncio Brandão (UFMG), Prof(a). Suzana Maria Pires do Rio (FUNJOB), Prof(a). Aurora Silva Oliveira (Faculdade de Saúde e Ecologia Humana).

A Comissão considerou a tese:


Aprovada

Reprovada


Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.

Belo Horizonte, 24 de junho de 2020.


Prof(a). Alamanda Kfoury Pereira (Doutora)


Prof(a). Luci Maria Sant Ana Dusse (Doutora)


Prof(a). Henrique Vitor Leite (Doutor)


Prof(a). Antonio Carlos Vieira Cabral (Doutor)


Prof(a). Augusto Henriques Fulgêncio Brandão (Doutor)


Prof(a). Suzana Maria Pires do Rio (Doutora)


Prof(a). Aurora Silva Oliveira (Doutora)

Aos meus filhos, Alice e Felipe, por quem meu amor não cabe no peito. Significado maior da minha vida, razão de toda a minha existência.

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela presença constante em minha vida, pela ternura em me mostrar quais caminhos devo seguir, por me fortalecer e me ensinar o dom da resiliência, por ser meu sustento e minha proteção.

À Prof.^a Alamanda Kfoury Pereira, por ser essa figura materna que me acolheu com tanto carinho, acreditando na minha capacidade e abrindo inúmeras portas para meu crescimento profissional.

Ao Prof. Cabral, que me introduziu na carreira acadêmica, não só como meu orientador de mestrado, mas também como responsável pelo início da minha atuação como professora do Departamento de Ginecologia do Centro Universitário UNI-BH.

À Profa. Luci Dusse, que me recebeu com tanto carinho na Faculdade de Farmácia da UFMG para dosagem do ADMA, tornando-se minha coorientadora, e cuja contribuição para este trabalho foi imensurável.

À Maione Teixeira, pela participação fundamental no processo de coleta das amostras.

À Mariana Rezende, pela paciência, dedicação e atenção durante todo o processo de coleta de dados, confecção de planilhas e busca dos resultados.

À Dra. Raquel Waleska, pela disponibilidade na execução das medidas de comprimento do colo uterino.

Às gestantes do PNAR do HC-UFMG, que se disponibilizaram a participar deste estudo e possibilitaram a conclusão deste trabalho.

Aos funcionários do Ambulatório Jenny Faria, por me receberem no processo de coleta de dados.

Ao Laboratório Central do Hospital das Clínicas da UFMG, aqui representado pela Dra. Raquel Furlan, pela realização das dosagens de colesterol total, frações e triglicérides.

Ao Tiago, companheiro de sonhos, por me encorajar a persistir neste propósito. Obrigada pela paciência e pelo amor.

Aos meus filhos, Alice e Felipe, peço perdão pelos momentos de ausência. Que possam compreender que o esforço, a dedicação e a luta pelos nossos sonhos são virtudes extremamente importantes.

Aos meus pais, que mesmo fisicamente ausentes, se mantêm presentes em cada momento da minha vida. Posso sentir o imenso amor que sempre recebi de vocês.

“É muito melhor lançar-se em busca de conquistas grandiosas, mesmo expondo-se ao fracasso, do que alinhar-se com os pobres de espírito, que nem gozam muito nem sofrem muito, porque vivem numa penumbra cinzenta, onde não conhecem nem vitória nem derrota. ”

Theodore Roosevelt

RESUMO

Objetivo: Avaliar a medida ultrassonográfica do colo uterino e os níveis séricos maternos (colesterol total e frações, triglicérides e arginina dimetil assimétrica), isolados ou em associação, como preditores de parto pré-termo.

Métodos: Trata-se de um estudo longitudinal, prospectivo, de correlação entre variáveis bioquímicas e medida ultrassonográfica do colo com a idade gestacional do parto ($<$ ou \geq 37 semanas). Entre 2015 e 2016, foram avaliadas 145 gestantes portadoras de fatores de risco para parto pré-termo, entre 20 e 24 semanas de gestação, através da medida ultrassonográfica do colo uterino e dos níveis séricos dos biomarcadores. Foram excluídas as gestantes com idade inferior a 18 anos, as que utilizaram progesterona como prevenção de um possível parto pré-termo e os casos de prematuridade terapêutica. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG (CAAE: 51489715.6.0000.5149). Foi realizada análise de correlação entre os biomarcadores e a medida do colo pelo teste de correlação de Spearman. A curva ROC foi utilizada para determinar a acurácia das variáveis. Foram calculadas sensibilidade e especificidade para a variável que foi considerada preditiva para parto pré-termo, com diferentes pontos de corte. Toda a análise considerou o nível de significância de 0,05, e o *software* utilizado foi o SPSS versão 20.0.

Resultados: Apenas a medida ultrassonográfica do colo apresentou significância estatística como um preditor de parto pré-termo (AUC curva de ROC 0,698 - IC 0,540; 0,856). Colesterol total, HDL, fração não HDL, triglicérides e ADMA apresentaram baixos valores de área sob a curva ROC.

Conclusão: A medida ultrassonográfica do colo uterino menor que 2,5 cm entre 20 e 24 semanas de gestação associa-se com a ocorrência de parto pré-termo em gestantes de risco, com especificidade de 98%. Os biomarcadores analisados, isolados ou em associação com a medida do colo, não apresentaram correlação.

Palavras-chave: nascimento prematuro; medição de risco; colo do útero; ultrassonografia; medida do comprimento cervical; marcadores biológicos.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the measurement of uterine cervix and maternal serum levels of total cholesterol and fractions, triglycerides and asymmetric arginine di-methyl (ADMA), isolated or in association, as predictors of preterm delivery.

Methods: This longitudinal, prospective study of correlation among variables and gestational age at birth (≥ 37 weeks) was previously approved by the local Ethics Committee (CAAE:51489715.6.0000.5149). Between 2015 to 2016, 145 pregnant women with risk factors for preterm labor, from 20 to 24 weeks' gestation, were evaluated through the ultrasound measurement of the cervix and serum levels of the biomarkers. Pregnant women younger than 18 years, those who used progesterone as prevention of a possible preterm delivery and cases of therapeutic prematurity were excluded. A correlation analysis was performed among the biomarkers and the cervix measurement by the Spearman correlation test. The ROC Curve was used to determine the accuracy of the variables. Sensitivity and specificity were calculated for the variable that was considered predictive for preterm delivery, with different cut-off points. Statistical analysis was carried employing the SPSS 20.0 and a value of $P < 0.05$ was considered statistically significant.

Results: Considering the significance level of 5%, the cervix length show an area under the ROC curve of 0.698 (CI 0.540;0.856). Total cholesterol, HDL, non-HDL, triglycerides and ADMA presented low values of the area under the ROC curve. No significant correlation between these biomarkers and the outcome evaluated (preterm labor) was observed.

Conclusion: Only the uterine cervix below 2.5cm, measured by ultrasound, between 20-24 weeks gestation was associated with the occurrence of preterm birth in pregnant women at risk, with specificity of 98%.

Keywords: premature birth; risk assessment; cervix; ultrasound; cervical length measurement; biological marker.

LISTA DE FIGURAS

TESE

Figura 1 – Medida do comprimento do colo pela ultrassonografia endovaginal	23
Figura 2 – Ultrassonografia endovaginal: colo uterino longo (à esquerda), colo uterino curto (à direita).....	24
Figura 3 – Curva ROC do comprimento do colo uterino	38

LISTA DE TABELAS

TESE

Tabela 1 – Características sociodemográficas, antropométricas e gestacionais das gestantes avaliadas	3535
Tabela 2 – Correlação entre os resultados dos parâmetros estudados e a ocorrência de TPPT, nas gestantes avaliadas	378
Tabela 3 – Acuidade dos parâmetros avaliados na predição de TPPT, através da curva ROC (N=145)	39
Tabela 4 – Eficácia de diferentes pontos de corte da medida ultrassonográfica do colo uterino na predição do TPPT	40
Tabela 5 – Correlação entre a medida ultrassonográfica do colo uterino e as outras variáveis bioquímicas na predição do TPPT	41
Tabela 6 – Correlação entre parâmetros clínico-epidemiológicos, biofísicos e bioquímicos e o risco de TPPT através do modelo de regressão logística univariado	402
Tabela 7 – Resultados do ajuste do modelo multivariado final.....	434

LISTA DE QUADROS

TESE

Quadro 1 – Fatores de risco associados à prematuridade.....	199
Quadro 2 – Índice de Risco de Parto Pré-termo (IRPP).....	222

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

TESE

RNs	Recém-nascidos
OMS	Organização Mundial da Saúde
PIG	Pequeno para a idade gestacional
TPPT	Trabalho de parto pré-termo
IRPP	Índice de Risco de Parto Pré-termo
CRH	Hormônio liberador da corticotropina
<i>ph</i>IGFBP-1	Proteína-1 fosforilada ligada ao fator de crescimento insulina-símile
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade
TG	Triglicérides
HDL	Lipoproteínas de alta densidade
ADMA	L-arginina dimetil assimétrica
NO	Óxido nítrico
NOS	Óxido nítrico sintetase
HC-UFGM	Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
CEMEFE	Laboratório do Centro de Medicina Fetal
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
ATP	Trifosfato de adenosina
SDMA	Dimetilarginina simétrica
AAR	L-Arginina Dimetil Assimétrica <i>Ratio</i>
ITU	Infecção do trato urinário
CIUR	Restrição de Crescimento Intrauterino

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1. ASPECTOS GERAIS E RELEVÂNCIA	16
2.2. CLASSIFICAÇÃO.....	16
2.3. INCIDÊNCIA.....	17
2.4. ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO	17
2.5. CUSTOS SOCIAIS E ECONÔMICOS DA PREMATURIDADE	20
2.6. FISIOPATOLOGIA	20
2.7. PREDIÇÃO	21
2.7.1 Testes preditivos	21
2.7.1.1. Marcadores clínicos	21
2.7.1.2. Marcadores biofísicos: medida ultrassonográfica do comprimento do colo uterino	22
2.7.1.3. Marcadores bioquímicos.....	24
2.7.1.3.1 Colesterol total, frações e triglicérides	25
2.7.1.3.2 Óxido nítrico e L-arginina dimetil assimétrica (ADMA)	26
3. OBJETIVOS	30
3.1. Objetivo Geral	30
3.2. Objetivos secundários	30
4. PACIENTES E MÉTODOS	30
4.1. Medida ultrassonográfica do comprimento do colo uterino:	31
4.2. Avaliação dos níveis séricos maternos de colesterol total, frações, triglicérides e ADMA 31	
4.2.1 Colesterol total, frações e triglicérides:	31
4.2.2 ADMA:	33
4.3. Análise estatística.....	34
5. RESULTADOS	35
6. DISCUSSÃO	44
7. CONCLUSÃO	49
8. REFERÊNCIAS	50
9. ANEXOS & APÊNDICES	57
9.1. Parecer de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	57
9.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	60
9.3 Formulário de Coleta de Dados.....	62
9.4 Artigo publicado em anais de Congresso	65

1. INTRODUÇÃO

Desde minha infância, dizia que seria médica. Minha paixão pela obstetrícia vem desde então, mesmo sem saber do que se tratava. Dizia que queria ser “médica de fazer parto”. Iniciei minha formação na Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais e por vezes tentei me interessar por outras especialidades. Todavia, sem sucesso. Cursei a residência médica básica em Ginecologia e Obstetrícia na Maternidade Odete Valadares, para depois retornar ao HC-UFMG para a residência de Medicina Fetal. Foi neste momento que surgiu meu interesse pela vida acadêmica.

Completei meu mestrado em fevereiro de 2013, pelo Programa de Saúde da Mulher, área de concentração em Perinatologia, sob a orientação do professor Antônio Carlos Vieira Cabral, intitulado “Avaliação do Doppler das artérias uterinas como método de predição da pré-eclâmpsia em pacientes portadoras de fatores de risco para este evento”. No mesmo ano, me tornei professora do Núcleo de Ginecologia e Obstetrícia do UNI BH, o que resultou em uma satisfação cada vez maior pela arte de ensinar. Então, prestei prova para o doutorado, agora com o objetivo de esmiuçar a entidade do trabalho de parto pré-termo. Além do interesse já existente, fui vítima desta intercorrência gestacional, com tantos possíveis prejuízos para a saúde materno-fetal. Resolvi então seguir adiante e desenvolver um projeto que estudasse um pouco mais sobre a predição do trabalho de parto pré-termo, considerando que a predição contribui para um manejo mais adequado dos casos, com redução dos efeitos deletérios sobre o binômio materno-fetal.

O parto pré-termo representa uma das principais causas de morbimortalidade neonatal nos países desenvolvidos, sendo responsável por um número significativo de mortes neonatais e quase metade dos déficits neurológicos a longo prazo. Em sua maioria, os partos pré-termo são espontâneos e os riscos de recorrência são altos. Poucos testes prognósticos estão disponíveis

para prever quais gestações evoluirão para um parto pré-termo. A predição torna-se importante por permitir a identificação das mulheres em risco, nas quais as intervenções específicas podem ser utilizadas. Além disso, estudar os preditores pode contribuir para uma melhor compreensão dos mecanismos biológicos que levam ao parto pré-termo espontâneo, e possivelmente para o desenvolvimento de intervenções mais eficazes.

A linha de pesquisa em Perinatologia já está consolidada dentro do CEMEFE, com diversos trabalhos já desenvolvidos, assim como em processo de execução. Nesse contexto, desenvolve-se este estudo, que consiste em avaliar a capacidade de alguns parâmetros para prever o trabalho de parto pré-termo, favorecendo a realização de intervenções no momento oportuno, com conseqüente redução dos eventos secundários à prematuridade. Os próximos itens visam a expor de maneira clara as pesquisas usadas para revisão bibliográfica, os objetivos do estudo, a metodologia empregada, os resultados obtidos, a discussão e conclusões pertinentes.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. ASPECTOS GERAIS E RELEVÂNCIA

Embora a sobrevivência dos recém-nascidos (RNs) prematuros tenha melhorado nos últimos anos, a prematuridade, definida como o nascimento em idade gestacional inferior a 37 semanas completas (ou 259 dias), ainda é a principal causa de morbidade e mortalidade neonatal¹⁻⁵. Suas complicações são responsáveis por grande número de óbitos e sequelas, tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento. Em todo o mundo, cerca de 15 milhões de crianças nascem prematuras anualmente e estima-se que, a cada ano, cerca de um milhão de mortes ocorram em decorrência de complicações da prematuridade^{2,6-8}. Recém-nascidos prematuros têm um risco 40 vezes maior de óbito neonatal quando comparados aos de termo. Aqueles que sobrevivem ficam, muitas vezes, com sequelas, ou são acometidos por complicações associadas à prematuridade, como doença da membrana hialina, retardo no desenvolvimento neurológico, doenças respiratórias crônicas, hemorragia intraventricular, enterocolite necrosante, retinopatia da prematuridade, entre outras⁹⁻²⁰. Como resultado, as implicações econômicas desfavoráveis que se estendem além do período neonatal têm sido cada vez mais preocupantes^{1,21}.

A predição do trabalho de parto pré-termo (TPPT) pode reduzir de forma significativa a morbimortalidade neonatal e os custos associados ao tratamento e ao acompanhamento^{5,22}. O TPPT representa uma entidade multifatorial e, portanto, é pouco provável que um único teste possa predizê-lo com grande acurácia; a combinação de marcadores biofísicos e bioquímicos pode ser uma estratégia promissora^{5,23}.

2.2. CLASSIFICAÇÃO

Tendo em vista que o comportamento do prematuro não é uniforme, existem classificações para esses RNs, com o objetivo de agrupá-los de maneira a definir os diferentes níveis de assistência a ser prestada. Essas classificações diferem um pouco entre si. A Organização Mundial da Saúde (OMS) distingue o recém-nascido prematuro, que nasce com menos de 37 semanas de gestação, do recém-nascido pequeno para a idade gestacional (PIG), que nasce com peso abaixo do esperado para a idade gestacional, e do recém-nascido de baixo peso, aquele que nasce com peso inferior a 2.500 gramas, independentemente da idade gestacional. Os prematuros são ainda classificados de acordo com a faixa de idade gestacional ao nascimento, critério que também é considerado para determinar o nível de assistência requerida. A idade gestacional entre 32 e 36 semanas corresponde a 70% dos casos (prematuridade incipiente); entre 28 e 32 semanas, a

20% do total (RNs muito prematuros); e abaixo de 28 semanas (extremamente prematuros), a 10% dos partos pré-termo. Cerca de 90% dos partos pré-termo ocorrem após 30 semanas, período em que a sobrevivência atinge 90% em serviços que dispõem de unidades de terapia intensiva neonatal bem-estruturadas. De outra parte, 66% das perdas neonatais são devidas às gestações terminadas antes da 28^a semana.

A prematuridade também pode ser classificada, segundo a sua evolução clínica, em eletiva ou espontânea. Nos casos de prematuridade eletiva, que correspondem a 25% dos nascimentos prematuros, a gestação é interrompida em virtude de complicações maternas (doença hipertensiva, descolamento prematuro de placenta, placenta prévia, entre outros), e/ou fetais (restrição do crescimento intrauterino ou sofrimento fetal), em que o fator de risco é geralmente conhecido. A prematuridade espontânea corresponde a 75% dos casos e decorre do TPPT. Nesse grupo, a etiologia é complexa e multifatorial, ou desconhecida¹.

2.3. INCIDÊNCIA

O parto pré-termo é provavelmente o maior desafio da Obstetrícia moderna, pois, apesar dos avanços tecnológicos, sua incidência tem aumentado⁹. Na Europa, a taxa de parto pré-termo varia de 6 a 10%¹. Nos Estados Unidos, aumentou de 9 para 12% nas duas últimas décadas^{9-12,14,24,25}. Outros países desenvolvidos, tais como o Canadá, a Austrália e a Dinamarca, também têm revelado um aumento das taxas de prematuridade^{1,10}. A incidência, contudo, é maior nos países subdesenvolvidos, que apresentam condições socioeconômicas desfavoráveis, precária assistência pré-natal e maior incidência de infecções genitourinárias, as quais constituem fatores predisponentes para a prematuridade espontânea, geralmente secundária ao TPPT e à rotura das membranas.

As informações publicadas pelo Ministério da Saúde mostram que os nascimentos prematuros na população brasileira têm se mantido constantes nos últimos anos, com média de 11,2%, sendo variáveis de estado para estado, podendo atingir, em algumas metrópoles, taxas de até 9%, com tendência a elevação¹. A incidência de parto pré-termo em Minas Gerais é de 11,2%²⁶.

2.4. ETIOLOGIA E FATORES DE RISCO

A principal causa da incapacidade da redução da incidência da prematuridade nas duas últimas décadas está na falta de um conhecimento satisfatório sobre sua etiologia e sua fisiopatologia. A etiologia é desconhecida em metade dos casos de prematuridade, e no restante frequentemente ocorre uma associação de múltiplos fatores de risco. Podemos considerar,

então, que o parto pré-termo é uma doença de causa multifatorial e não uma desordem com múltiplas causas independentes. Acredita-se que vários fatores atuem sinergicamente, fazendo com que as contrações improdutivas, presentes durante a gravidez, tornem-se produtivas (com o tríplice gradiente descendente), determinando a dilatação e a expulsão do feto.

Apesar de, em cerca de metade dos casos, o parto pré-termo ser considerado de etiologia desconhecida, ocorre com frequência a associação de fatores de risco maternos e fetais, que podem ser classificados em epidemiológicos, obstétricos, ginecológicos, clínico-cirúrgicos, genéticos, iatrogênicos e desconhecidos (Quadro 1)^{14,18,19,27}. Entre os possíveis fatores que conferem maiores riscos, destacam-se a história pregressa de parto pré-termo espontâneo, a gemelaridade e os sangramentos persistentes de segundo trimestre. O antecedente de parto pré-termo 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 gestantes que tiveram parto pré-termo apresentarão recorrência da prematuridade.

A realização de anamnese detalhada é o primeiro passo para se identificar a mulher com risco para o parto pré-termo. A busca por indicadores clínicos deve ser instituída, de preferência, antes da concepção, para permitir o controle dos riscos e contribuir para uma evolução favorável da gestação. A identificação dos fatores de risco e o manejo apropriado apresentam um impacto significativo na predição e na redução dos índices de TPPT²².

Quadro 1 – Fatores de risco associados à prematuridade**Epidemiológicos**

Baixo nível socioeconômico

Ambientais

Nutrição inadequada

Idade materna

Estresse físico e psicológico

Fumo

Drogas

Obstétricos

Alterações hormonais

Incompetência cervical

Sangramentos de primeiro e segundo trimestres

Placenta prévia

Descolamento prematuro de placenta

Polidrâmnio ou oligodrâmnio

Gemelaridade

Amniorrexe prematura

Pré-eclâmpsia

Malformações fetais

Restrição do crescimento fetal

Partos prematuros anteriores

Ginecológicos

Alterações anatômicas do colo uterino

História de amputação do colo uterino

Malformações uterinas

Miomatose

Clínico-cirúrgicos

Infecções

Doenças maternas

Procedimentos cirúrgicos na gravidez

Genéticos

Materno e/ou fetal

Iatrogênicos

Desconhecidos

Fonte: Torchin e Ancel, 2016²⁸**2.5 CUSTOS SOCIAIS E ECONÔMICOS DA PREMATURIDADE**

A ocorrência de sérias complicações neonatais é usualmente encontrada em RNs de muito baixo peso (< 1.500 gramas) e antes de 32 semanas de gestação. Geralmente, eles desenvolvem alterações respiratórias graves, necessitando de ventilação mecânica, mesmo com o uso de corticosteroides e surfactante pulmonar. Esses RNs ainda têm risco aumentado de hemorragia intraventricular, sepse, retinopatia da prematuridade e enterocolite necrosante. Nos RNs com extremo baixo peso (< 1.000 gramas) e idade gestacional menor que 28 semanas, que nos EUA correspondem a 1% dos nascimentos, a mortalidade neonatal é alta, com complicações neonatais mais graves, tais como retardo mental grave, paralisia cerebral e dependência prolongada de oxigênio^{1,9}.

Os estudos de acompanhamento em longo prazo de crianças prematuras revelam que aproximadamente um quinto das crianças que nascem com um peso menor que 1.000 gramas e até um terço das que pesam menos que 750 gramas apresentarão deficiência neurossensorial de moderada a grave aos dois anos de idade (incluindo paralisia cerebral, retardo mental, epilepsia, cegueira ou surdez). Apesar de algumas dessas crianças melhorarem suas funções quando entram para a escola, muitas outras continuarão a ter problemas cognitivos acadêmicos e comportamentais ao longo da vida. Até os distúrbios sutis, suaves e comuns na função do sistema nervoso central apresentam custos enormes para a sociedade^{1,9}.

2.6 FISIOPATOLOGIA

O desconhecimento da fisiopatologia do TPPT é uma das principais razões para as falhas de sua prevenção. As evidências clínicas e laboratoriais indicam que muitos quadros de TPPT resultam da ativação de células no colo, na decídua e nas membranas fetais, em resposta a mediadores do estresse materno ou fetal, infecção ascendente do trato genital, ou hemorragias decíduais²⁹. A infecção no trato genital materno ou sua colonização podem ser dos mais importantes fatores de risco para TPPT³⁰. O TPPT é compreendido como uma síndrome desencadeada por múltiplos mecanismos, incluindo infecção, inflamação, isquemia ou

hemorragia uteroplacentária, sobredistensão uterina, estresse e outros processos mediados imunologicamente³¹.

Os fatores de risco parecem interagir de forma a provocar a transição do estado de quiescência uterina para o início precoce do trabalho de parto¹⁵.

2.7 PREDIÇÃO

Numerosos fatores de risco têm sido relacionados ao TPPT; porém, existem ainda dificuldades em identificar as gestações de risco antes do início do trabalho de parto^{3,15}. Nesse contexto, a predição pré-natal do parto pré-termo torna-se fundamental para identificar as gestantes de alto risco e para planejar o manejo apropriado¹⁴. Portanto, com os objetivos de diminuir a incidência de prematuridade e, por outro lado, de evitar internação e intervenções desnecessárias, têm-se pesquisado marcadores para prever o risco de parto pré-termo.

2.7.1 Testes preditivos

Os atributos distintivos de um teste preditivo, além de sua capacidade de rastrear com o mínimo de falso-positivos e falso-negativos, são relacionados com a sua funcionalidade: simplicidade técnica, reprodução adequada de resultados, boa adesão da gestante, inocuidade e baixo custo. Dentre os vários métodos utilizados para o rastreamento do parto pré-termo, os mais estudados e os que demonstraram ser mais efetivos e reprodutíveis são: a monitoração das contrações uterinas, a avaliação do comprimento do colo uterino e as pesquisas de marcadores bioquímicos específicos²⁷.

2.7.1.1. Marcadores clínicos

Além da identificação dos fatores de risco, os marcadores clínicos consistem na avaliação das modificações cervicais através do exame físico²⁷.

O exame pélvico é um recurso clínico útil para a identificação das alterações cervicais. É bastante eficaz, principalmente quando repetido a cada consulta e realizado pelo mesmo examinador. Ele permite identificar contrações uterinas, modificações cervicais – tais como apagamento e dilatação, a altura da apresentação fetal e, às vezes, as membranas amnióticas²⁷. A monitoração das contrações por meio da realização da dinâmica uterina é um dos métodos que permite o rastreamento do parto pré-termo²⁷. As gestantes predispostas ao TPPT apresentam aumento da frequência das contrações uterinas nos dias ou nas semanas que antecedem o trabalho de parto^{15,32-34}. Esse método apresenta elevado valor preditivo negativo e pode tranquilizar o obstetra e a gestante, evitando tratamentos e internações desnecessários,

embora apresente número elevado de falso-positivos²⁷. Impõe-se, portanto, frente ao resultado positivo, relacioná-lo a outros indicadores de parto pré-termo. Assim, a monitoração das contrações uterinas é mais eficaz em gestantes sintomáticas, podendo ser uma ferramenta importante para excluir o verdadeiro trabalho de parto pré-termo, evitando medidas e/ou internações desnecessárias³².

O Índice de Risco de Parto Pré-termo (IRPP) é usado em nosso meio para predizer o risco de parto pré-termo (Quadro 2). Quando a pontuação é inferior a 6, não existe risco de parto pré-termo; entre 6 e 10, justifica-se instituir terapêutica de inibição das contrações uterinas; a pontuação acima de 10 indica franco trabalho de parto pré-termo, sem possibilidade de inibição³⁵.

Quadro 2 – Índice de Risco de Parto Pré-termo (IRPP)

Pontuação	0	1	2
Posição do colo	Posterior	Anterior	Centralizado
Apagamento	Grosso	Médio	Fino
Dilatação	Nenhuma	< 4cm	> 4cm
Altura apresentação	Alta	Encaixada	Baixa
Bolsas das águas	Não formada	Formada	Herniada
Contrações uterinas	1/hora	1/10'/15''	> 2/10'/25''
Interpretação: <ul style="list-style-type: none"> • Menor que 6: sem risco para parto prematuro • Entre 6 e 10: justifica inibição, intervir no processo se entre 24 e 33 semanas • Maior que 10: caracteriza o trabalho de parto prematuro, indica internação 			

Fonte: Cabral, 2010³⁵

2.7.1.2. Marcadores biofísicos: medida ultrassonográfica do comprimento do colo uterino

A avaliação do colo uterino durante a gestação pode ser útil na identificação do risco para o parto pré-termo espontâneo^{3,14,36-39}. O exame do colo uterino pode ser feito pelo toque vaginal e pela ultrassonografia. O toque vaginal, com o objetivo de verificar as características do colo

(dilatação, esvaecimento e posição), revela baixa sensibilidade e baixo valor preditivo positivo para a detecção do parto pré-termo. Obtém-se melhor desempenho para o rastreamento do parto pré-termo por intermédio da ultrassonografia endovaginal ³⁹.

Atualmente, a medida ultrassonográfica do colo uterino no segundo trimestre da gestação é o melhor preditor clínico de TPPT espontâneo^{8,23}. Quanto menor o comprimento do colo, maior a probabilidade de prematuridade, uma vez que o esvaecimento cervical constitui uma das primeiras etapas do processo de parturição e precede o trabalho de parto em quatro a oito semanas. Dependendo da população estudada e da idade gestacional em que foi realizada a medida, o ponto de corte escolhido está entre 25 e 30mm⁸.

A medida ultrassonográfica do colo uterino é feita linearmente, entre o orifício externo e o interno, delimitados pelo início e pelo fim da mucosa endocervical ecogênica (Figuras 1 e 2). Outros achados secundários também podem ser obtidos com o exame, tais como a presença de afunilamento, detectado pela abertura do orifício interno do colo uterino superior a 5mm, e a ausência do eco glandular endocervical¹.

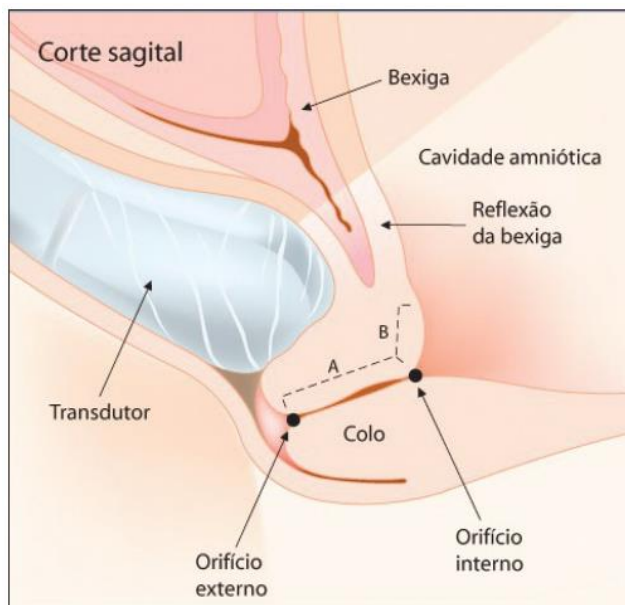


Figura 1 – Medida do comprimento do colo pela ultrassonografia endovaginal

Fonte: Bittar et al., 2009

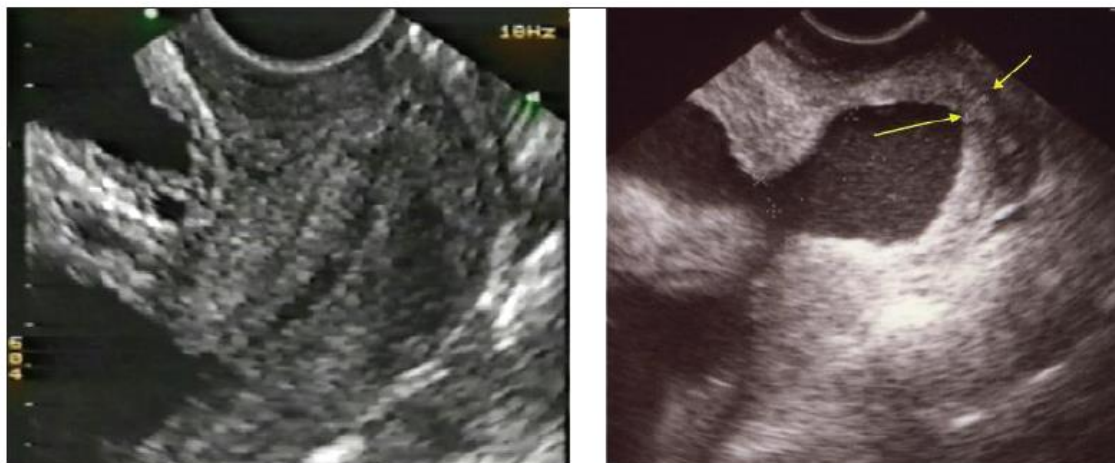


Figura 2 – Ultrassonografia endovaginal: colo uterino longo (à esquerda), colo uterino curto (à direita)

Fonte: Bittar et al., 2010

A maioria dos estudos utiliza a medida do comprimento do colo uterino durante o segundo trimestre da gestação, principalmente entre a 22^a e a 24^a semana, quando os resultados preditivos são melhores. Em recente revisão sistemática, na qual foram avaliadas 2.258 gestantes assintomáticas da população geral submetidas à ultrassonografia endovaginal entre a 20^a e a 24^a semana, verificou-se que o melhor ponto de corte foi a medida do colo inferior a 25mm para a ocorrência de parto antes da 35^a semana⁴⁰.

A Sociedade de Medicina Materno-fetal recomenda: rastreamento rotineiro do comprimento do colo em mulheres com gestação única e história prévia de TPPT (nível A); o rastreamento rotineiro não deve ser realizado nas mulheres com cerclagem, gestação gemelar, rotura prematura pré-termo de membranas ou placenta prévia (nível 2B); os ultrassonografistas devem receber treinamento específico para aquisição e interpretação das imagens cervicais durante a gestação (nível 2B)⁸.

2.7.1.3. Marcadores bioquímicos

Inúmeros marcadores bioquímicos maternos têm sido associados ao TPPT. A capacidade de prever essa condição tem sido, portanto, objetivo de várias revisões sistemáticas¹⁴.

Como exemplo dos possíveis marcadores bioquímicos conhecidos, temos as interleucinas 6 e 8, o hormônio liberador da corticotropina (CRH), o estriol salivar, a fibronectina fetal, a alfa-fetoproteína, a proteína C reativa e, mais recentemente, a proteína-1 fosforilada ligada ao fator de crescimento insulina-símile (*phIGFBP-1*)¹.

As interleucinas, o CRH e o estriol demonstraram baixas sensibilidades e baixos valores preditivos, além de não trazerem benefícios para a predição do parto pré-termo⁴¹.

Entre todos os indicadores bioquímicos, a fibronectina é a que apresenta os melhores resultados¹⁴. Consiste em uma proteína produzida pelo trofoblasto, cuja função fisiológica é assegurar a aderência do blastocisto à decídua. Normalmente, a fibronectina fetal está presente no conteúdo cervicovaginal durante as primeiras 20 a 22 semanas de gestação. Após a 22ª semana, a fibronectina desaparece da vagina até a 36ª semana, a menos que haja rotura prematura de membranas, na presença de fator mecânico que separe o cório da decídua ou diante de um processo inflamatório-infeccioso ou isquêmico na interface materno-fetal. Apresenta grande aplicabilidade por seu elevado valor preditivo negativo, fato que a torna muito útil para afastar o risco de prematuridade nas duas a três semanas seguintes à realização do teste⁴².

A alfa-fetoproteína materna associou-se de forma significativa ao TPPT precoce e ao tardio, com OR de 4 e 3 respectivamente¹⁴. A proteína C reativa apresentou OR de 2 (IC 95% 1-2) e 8 (IC 95% 4-16), quando detectada no plasma materno e no líquido amniótico, respectivamente¹⁴.

Nos últimos anos, surgiram evidências de que o parto pré-termo seria precedido por alterações na concentração da *phIGFBP-1* no conteúdo cervical⁴³. Trata-se de uma proteína produzida pela decídua humana, cuja função ainda não está totalmente esclarecida. Sua detecção em amostras cervicais por meio de anticorpos monoclonais indica comprometimento decidual. Possivelmente, um fator mecânico – como a contração uterina, a proteólise decorrente de processo inflamatório-infeccioso ou a isquemia local – determina a liberação da *phIGFBP-1* da decídua no sentido do canal cervical²⁷.

Embora até o momento não exista nenhum teste preditivo ideal em termos de sensibilidade e valores preditivos, a predição do parto pré-termo tornou-se mais precisa com o advento da medida do comprimento do colo uterino pela ultrassonografia endovaginal e com o teste da fibronectina fetal. Os melhores valores de predição são obtidos quando ambos os exames são utilizados simultaneamente, tanto em gestantes sintomáticas quanto em assintomáticas de risco. A principal utilidade dos exames reside nos elevados valores preditivos negativos (acima de 90%) e não nos valores preditivos positivos, que são mais baixos¹.

2.7.1.3.1 Colesterol total, frações e triglicérides

Os níveis de colesterol têm sido associados ao TPPT^{3 44}. Entretanto, os componentes lipídicos e a força de seu impacto sobre o parto pré-termo são inconsistentes nos diversos estudos⁴⁵. O teste utilizado para sua dosagem é comum e de baixo custo. Vários estudos já reportaram um possível aumento no risco de prematuridade e a ocorrência de prejuízos ao crescimento fetal quando são

detectados níveis elevados de colesterol no sangue materno⁴⁶⁻⁵⁰. Outro estudo indicou que níveis muito altos ou muito baixos de colesterol durante o segundo trimestre da gestação podem identificar gestantes em risco para TPPT^{3,51}. Ambas as alterações nos níveis de colesterol representam um aumento de 2,5 vezes no risco de desenvolver TPPT³. Um achado similar foi encontrado quando foram considerados os níveis de lipídeos pré-concepcionais, indicando uma relação entre colesterol e parto pré-termo⁵². Esses achados são intrigantes, visto que a lipoproteína de baixa densidade (LDL) representa o precursor para a síntese de progesterona durante a gestação⁵³.

O colesterol materno é essencial para as mudanças hormonais e físicas observadas em uma gestação inicial^{46,54}. O LDL circulante é o substrato utilizado para a biossíntese de progesterona pela placenta^{46,53,55}. Apesar de alguns estudos longitudinais já terem documentado que os níveis de colesterol total aumentam substancialmente durante o segundo e o terceiro trimestre da gestação^{46,56-58}, ainda são desconhecidos os valores de referência para os níveis de colesterol durante o período gravídico. A hipercolesterolemia fisiológica da gestação tardia sugere uma função adaptativa para a manutenção da gestação e do crescimento fetal^{46,59,60}. Por outro lado, a hipercolesterolemia materna também pode ser maléfica, considerando que concentrações acima de 300mg/dl já foram associadas ao aumento na deposição de colesterol na aorta fetal, com aumento do risco cardiovascular na vida adulta^{46,60-64}.

A maioria das gestantes apresenta aumento de triglicérides (TG) no terceiro trimestre, das lipoproteínas de alta densidade (HDL) na segunda metade da gestação e elevações das lipoproteínas de baixa densidade (LDL) progressivas ao longo dos trimestres⁶⁵. No último trimestre, o colesterol total pode aumentar em 25 a 50%, e os TG em 200 a 400%^{66,67}. A dislipidemia na gestação caracteriza-se por concentrações de TG e colesterol total superiores ao percentil 95 e de HDL inferiores ao percentil 5, e essa definição difere da usada para adultos⁶⁸. Embora a gravidez seja reconhecida como potencial causa de dislipidemia, o perfil lipídico não faz parte da rotina de exames obstétricos^{69,70}. A ausência de consenso a respeito dos valores de referência por trimestre, a falta de padronização do critério para diagnóstico, a ausência de determinação dos grupos de risco e de evidências que demonstrem o impacto do tratamento da dislipidemia na gestação limitam a realização do rastreamento⁵⁰.

2.7.1.3.2 Óxido nítrico e L-arginina dimetil assimétrica (ADMA)

O óxido nítrico (NO) é um dos principais mediadores inflamatórios endógenos, e um potente vasodilatador produzido por células endoteliais⁷¹⁻⁷⁴. É uma molécula ativa e de meia-vida curta, produzida pela enzima óxido nítrico sintetase (NOS). As células musculares lisas do miométrio

expressam a NOS endotelial, e sua expressão no útero ocorre mesmo sob a ausência de estímulo⁷¹. O NO está envolvido em muitos processos fisiológicos, incluindo a regulação da pressão arterial, a inibição da agregação plaquetária, a inibição da adesão leucocitária e plaquetária e a neurotransmissão⁷⁵. Também possui efeitos antiproliferativos e antiescleróticos⁷⁵. É reconhecido que o NO exerce funções importantes durante a gestação e que suas vias metabólicas estão envolvidas no processo de trabalho de parto⁷¹.

O processo que desencadeia o trabalho de parto consiste em uma série de eventos fisiopatológicos que culminam em contrações uterinas efetivas, capazes de promover a progressiva dilatação do colo uterino⁷¹. A gestação está associada à vasodilatação, e o NO exerce um papel particular na adaptação vascular fisiológica, que é considerada como essencial para o desenvolvimento de um endotélio saudável e para promover a invasão endovascular pelo citotrofoblasto^{76,77}. O papel do NO, potente vasodilatador endógeno de produção endotelial, vem sendo estudado com interesse no desencadeamento do TPPT⁷¹.

Evidências apontam que a substância endógena inibidora da enzima responsável pela produção de NO (NOS), a L-arginina dimetil assimétrica (ADMA), possa estar envolvida no desencadeamento do trabalho de parto⁷¹. Essa substância estaria aumentada na circulação materna durante o parto, particularmente em trabalhos de parto desencadeados antes de 37 semanas de gestação^{71,78,79}.

A ADMA é um aminoácido de origem intracelular encontrado, fisiologicamente, no plasma, na urina, em tecidos e em diversas células⁸⁰. A ADMA é formada durante as modificações pós-traducionais das proteínas quando resíduos de arginina são metilados pela ação de enzimas metiltransferases⁸¹. O mecanismo de ação da ADMA inclui a competição com a L-arginina, o substrato da NOS, resultando na redução da produção de NO pelo endotélio^{82,83}. Devido ao envolvimento do NO na manutenção da homeostase vascular, a redução da sua síntese determina disfunção endotelial e inflamação vascular^{82,84}. Portanto, o antagonismo da vasodilatação endotelial induzida pelo NO culmina no desenvolvimento de disfunções vasculares como vasoconstrição e remodelamento estrutural que resulta em aterosclerose^{82,85}. Na circulação dos adultos, elevadas concentrações de ADMA representam um fator de risco cardiovascular⁷⁵.

A ADMA exerce papel crítico na função vascular por dois mecanismos principais: inibe a vasodilatação endotélio-dependente através da diminuição da produção de NO e da conversão da NOS em produtora de superóxidos, aumentando o estresse oxidativo; e afeta negativamente a angiogênese através da inibição do VEGF, reconhecido fator pró-angiogênico^{71,79}. Entre os vários marcadores bioquímicos que podem ser úteis na predição de danos futuros à saúde, a ADMA foi recentemente identificada como fator de risco cardiovascular e marcador diagnóstico

capaz de identificar a população de risco para desenvolvimento de alterações cardiometabólicas⁸². Até o presente momento, encontramos dados significativos relacionando o aumento na concentração de ADMA em adultos portadores de diversas patologias, como doença coronariana, hipercolesterolemia, hipertensão, diabetes e doença renal crônica, quando comparados aos indivíduos saudáveis^{72,82,84}.

Muitos estudos apresentaram correlações entre concentrações maternas elevadas de ADMA e o desenvolvimento de pré-eclâmpsia ao longo da gestação⁸⁶⁻⁹². Além disso, as concentrações maternas de ADMA foram inversamente correlacionadas à função endotelial avaliada pela dilatação fluxo-mediada da artéria braquial, sugerindo que a ADMA pode ser um fator causal na pré-eclâmpsia⁸⁶.

Estudos recentes têm investigado o papel da via do NO e da ADMA no desencadeamento do trabalho de parto⁷¹. A relação entre a síntese de NO e a geração de prostaglandinas já foi demonstrada, particularmente no útero^{71,93}. Modificações na produção de prostaglandinas uterinas e na síntese de NO parecem estar envolvidas na regulação da atividade miométrial durante a gestação e o parto⁷¹. Sabe-se que o NO atua na promoção do relaxamento da musculatura uterina durante a gestação, garantindo a sua manutenção. Evidências recentes apontam que a ADMA possa estar aumentada na circulação materna durante o trabalho de parto, particularmente se ele é desencadeado antes de 37 semanas de gestação^{71,94}. Por intermédio da comparação entre os valores séricos de ADMA em gestantes com diagnóstico de TPPT e em gestantes em trabalho de parto a termo espontâneo, seria possível estabelecer se a ADMA exerce papel importante no processo de trabalho de parto^{71,78}.

O aumento da ADMA e a redução da síntese do NO são observados progressivamente à medida que a gestação se aproxima do termo^{71,94-96}. Foi sugerido que a placenta representa a principal fonte da ADMA presente na circulação fetal, e que as concentrações elevadas de ADMA podem ser um mecanismo compensatório para estabilizar as elevadas concentrações de NO na unidade fetoplacentária⁹⁷. Na infância, a síntese de ADMA decresce constantemente com a idade, até a vida adulta⁹⁸. Além da sua função como inibidor da síntese de NO, existem especulações de que a ADMA esteja associada ao crescimento fetal⁹⁹.

Já foi demonstrado aumento nos valores de ADMA, não só na circulação sérica materna em gestantes em TPPT quando comparadas às gestantes em trabalho de parto a termo, mas também no sangue de cordão de RNs prematuros, se comparados a RNs a termo⁸³. Vida et al.¹⁰⁰ detectaram um aumento progressivo dos níveis de ADMA nos prematuros durante seu primeiro mês de vida^{82,100}. Valores mais elevados de ADMA também já foram demonstrados em RNs com pior prognóstico respiratório^{71,78,83,93}. Na população pediátrica, as patologias que cursam

com concentrações aumentadas de ADMA incluem hipertensão, hipercolesterolemia, malformações congênitas cardíacas, diabetes e doença renal crônica^{82,84}.

A avaliação das concentrações séricas de ADMA na circulação materna poderia ser clinicamente útil não somente como marcador de TPPT, como também de prognóstico fetal. Além disso, correlações entre valores de ADMA e idade gestacional de desencadeamento do trabalho de parto poderiam fornecer importantes informações científicas sobre o processo fisiopatológico do TPPT, e mesmo do trabalho de parto a termo.

Em um estudo publicado em 2017, 106 RNs prematuros saudáveis foram divididos em dois grupos: aqueles nascidos entre 23+6 e 29+6 semanas (grupo 1) e os nascidos entre 30+0 e 30+6 semanas (grupo 2). Os prematuros do grupo 2 apresentaram maiores concentrações de ADMA quando comparados aos prematuros do grupo 1. Os níveis plasmáticos de ADMA foram correlacionados positivamente ao peso de nascimento e à idade gestacional do parto em todos os recém-nascidos avaliados. Os resultados sugerem que a síntese de ADMA aumenta com a idade fetal e a concentração plasmática de ADMA alcança seu nível máximo no dia do nascimento nos recém-nascidos a termo ou três semanas após o nascimento nos recém-nascidos pré-termo. Estas observações sugerem que a ADMA pode agir de forma diferente na gestação, na infância, na adolescência e na vida adulta, no que diz respeito à sua função como inibidora da NOS⁷⁵.

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

Correlacionar a medida ultrassonográfica do comprimento do colo uterino e os níveis séricos maternos de biomarcadores (colesterol total, HDL, não HDL, triglicérides e ADMA), isolados ou em associação, com a ocorrência de TPPT, em gestantes com fatores de risco para essa doença.

3.2. Objetivos secundários

Avaliar a eficácia de biomarcadores maternos e a medida ultrassonográfica do colo uterino, isolados ou em associação, na predição do TPPT.

Correlacionar os principais fatores de risco para TPPT e sua ocorrência.

4. PACIENTES E MÉTODOS

Realizou-se um estudo longitudinal, prospectivo, de correlação entre as variáveis (comprimento do colo uterino, colesterol total, HDL, não HDL, triglicérides e ADMA) e idade gestacional do parto, categorizada em $<$ ou \geq 37 semanas, no período de março de 2015 a junho de 2016.

Aspectos éticos

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da UFMG, com o número de registro CAAE: 51489715.6.0000.5149 (anexo 8.1). Todas as gestantes participaram voluntariamente do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE (anexo 8.2).

Casuística

Foram avaliadas 145 gestantes matriculadas no pré-natal de alto risco do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG), com idade gestacional entre 20 e 24 semanas (período no qual é realizado o ultrassom obstétrico para estudo da morfologia fetal). Inicialmente foram selecionadas 165 gestantes, mas 20 foram excluídas, sendo quatro devido a perda de seguimento, 11 devido ao uso de progesterona durante a gestação, como prevenção de um possível trabalho de parto pré-termo, e cinco devido a prematuridade terapêutica (pré-eclâmpsia).

O cálculo amostral foi realizado por meio da Calculadora Online ¹⁰¹, considerando a média mensal de partos realizados no HC-UFMG (200) e uma incidência de parto pré-termo de 12,5%, com intervalo de confiança de 95% e taxa de erro de 5%.

Crêterios de inclusão

Foram selecionadas gestantes com fatores de risco para o desenvolvimento de TPPT (baixo nível sócio-econ mico, nutri o inadequada, idade materna, tabagismo, etilismo, incompetência istmocervical, sangramentos de primeiro e segundo trimestres, placenta prévia, altera es do volume do líquido amniótico, gemelaridade, amniorrexe prematura, partos prematuros anteriores, miomatose uterina, infec es e doenças maternas) e com idade superior a 18 anos. As gesta es foram acompanhadas de acordo com o protocolo do Pré-Natal de Alto Risco do HC-UFMG. Foram coletados os dados de cada gestante e dos partos ocorridos tanto no HC-UFMG quanto fora desse hospital (Anexo 8.3).

4.1. Medida ultrassonográfica do comprimento do colo uterino:

A medida ultrassonográfica do comprimento do colo uterino foi realizada por via endovaginal durante o ultrassom morfológico (entre 20 e 24 semanas), utilizando o equipamento *SONOACE 8800  – MedsonCo, Ltda.* O exame foi realizado seguindo as recomenda es já descritas na literatura. Todas as medidas foram realizadas pelo mesmo examinador. A gestante foi colocada em posi o ginecológica, com bexiga vazia, e o transdutor, com frequência igual ou superior a 5MHz, limpo e coberto por um preservativo, foi posicionado no fundo de saco vaginal anterior, sem promover compressão cervical. Obteve-se um corte sagital do eixo longo do canal endocervical, ao longo de todo o seu comprimento. O comprimento do colo foi determinado medindo-se a distância entre os orifícios interno e externo, considerando-se a menor de três medidas.

4.2. Avalia o dos níveis séricos maternos de colesterol total, fra es, triglicérides e ADMA

Na mesma data em que realizamos a medida ultrassonográfica do colo uterino, realizamos também a coleta de uma amostra de sangue para dosagem de colesterol total, colesterol HDL, colesterol não HDL, triglicérides e ADMA.

4.2.1 Colesterol total, fra es e triglicérides:

Foram colhidas amostras de 5ml de sangue periférico de todas as gestantes, em tubos sem anticoagulante. As gestantes não se encontravam em jejum. As amostras foram centrifugadas por dez minutos na centrífuga não refrigerada do Laboratório do Centro de Medicina Fetal (CEMEFE) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), para

separação do soro. Este foi armazenado em *EPPENDORFs*, devidamente marcados e acondicionados no freezer a -80°C , até o momento da determinação dos níveis de colesterol total, frações e triglicérides realizada no Laboratório Central do HC-UFMG.

Para determinar as concentrações de colesterol total, frações e triglicérides, foi utilizado o sistema Vitros® 4600 e 5600, que procedeu à análise através de um método enzimático colorimétrico¹⁰²⁻¹⁰⁴. Para a determinação do colesterol total, foi adicionada uma gota da amostra da gestante no *slide*, sendo esta uniformemente distribuída pela camada de difusão para as camadas subjacentes¹⁰². O surfactante Triton X-100, que se encontra na camada de difusão, auxilia a dissociação do colesterol e dos ésteres de colesterol dos complexos de lipoproteínas presentes na amostra. A hidrólise dos ésteres de colesterol em colesterol é catalisada pela hidrolase dos ésteres de colesterol. O colesterol livre é depois oxidado na presença de oxidase do colesterol para dar origem a colesteno e peróxido de hidrogênio. Finalmente, o peróxido de hidrogênio oxida o corante leuco na presença da peroxidase para dar origem a um corante colorido. A densidade do corante formado é proporcional à concentração de colesterol presente na amostra e essa concentração é medida por espectrofotometria de reflectância¹⁰².

O método para a detecção da fração HDL baseia-se na precipitação da fração não HDL seguida por uma detecção enzimática. É adicionada uma gota da amostra do paciente no *slide*, sendo ela uniformemente distribuída pela camada de difusão para as camadas subjacentes. As HDL são separadas pela precipitação das lipoproteínas que não são de alta densidade (não HDL), utilizando ácido fosfotúngstico e cloreto de magnésio na camada de difusão. O surfactante Emulgen B-66, que se encontra na camada de difusão, auxilia a dissociação seletiva do colesterol e dos ésteres do colesterol dos complexos de lipoproteínas HDL presentes na amostra. A hidrólise do éster de colesterol derivado do HDL em colesterol é catalisada pela hidrolase seletiva de ésteres de colesterol. O colesterol livre é depois oxidado na presença da oxidase do colesterol para dar origem a colesteno e peróxido de hidrogênio. Finalmente, o peróxido de hidrogênio oxida o corante leuco na presença de peroxidase para dar origem a um corante colorido. A densidade do corante formado é proporcional à concentração de colesterol HDL presente na amostra e é medida por espectrofotometria de reflectância^{103,105}.

Para a detecção de triglicérides, a análise baseia-se em um método enzimático, que consiste em adicionar uma gota da amostra do paciente no *slide*, sendo ela uniformemente distribuída pela camada de difusão para as camadas subjacentes¹⁰⁴. O surfactante Triton X-100, presente na camada de difusão, auxilia a dissociação das triglicérides dos complexos lipoprotéicos presentes

na amostra. As moléculas de triglicérides são depois hidrolisadas pela lipase para produzir colesterol e ácidos graxos. O glicerol difunde-se para a camada de reagente, onde é fosforilado pelo glicerol cinase na presença de trifosfato de adenosina (ATP). Na presença de L- α -glicerofosfato oxidase, o L- α -glicerofosfato é depois oxidado em fosfato de dihidroxiacetona e peróxido de hidrogênio. Finalmente, o corante leuco é oxidado pelo peróxido de hidrogênio, sob efeito catalítico da peroxidase, para formar um corante. A densidade do corante formado é proporcional à concentração de triglicérides presentes na amostra e é medida por espectrofotometria de reflectância¹⁰⁴.

Neste estudo, não foi possível dosar a fração LDL, devido à indisponibilidade do reagente necessário para essa dosagem no Laboratório Central do HC-UFMG, à época em que foram realizadas as dosagens. Dessa forma, utilizamos a fração não HDL, representada pela subtração da fração HDL do colesterol total, por ser a que se associa a resultados adversos sobre a saúde humana, com impactos negativos sobre a morbidade.

4.2.2 ADMA:

Foram colhidas amostras de 4ml de sangue periférico de cada gestante em tubos contendo EDTA. O sangue foi centrifugado por 10 minutos, a -4°C, na centrífuga refrigerada do laboratório do CEMEFE. O plasma resultante desse processo foi transferido para *ependorfs*, devidamente marcados e em seguida armazenados em freezer -80°C, até o momento da determinação dos níveis de ADMA, realizada na Faculdade de Farmácia da UFMG.

A determinação quantitativa de ADMA foi realizada pela técnica de ELISA, utilizando o conjunto diagnóstico ADMA – ELISA DLD, Diagnostika GmbH® (Alemanha), seguindo rigorosamente as instruções do fabricante¹⁰⁶. O princípio do teste consiste na presença de moléculas de ADMA fixadas na superfície de uma placa, que competem com as moléculas de ADMA presentes no plasma (nas quais foi previamente adicionado um grupo acila) por uma quantidade determinada de anticorpos de coelhos anti-ADMA. Quando o sistema se encontra em equilíbrio, antígenos (ADMA) livres e complexos antígenos-anticorpo são removidos por lavagens sucessivas. Os anticorpos ligados à fase sólida são detectados pela adição de um anticorpo anti-anticorpo de coelho ligado à peroxidase. A revelação é feita pela determinação da reação da enzima peroxidase com o substrato TMB (perborato 3, 3', 5, 5' – tetrametilbenzidina), gerando um produto de coloração azul. Essa reação é interrompida pela adição de ácido sulfúrico e a cor torna-se amarela. A intensidade da cor produzida foi determinada fotometricamente no leitor de microplacas VersaMax Microplate Reader -

MOLECULAR DEVICES (EUA) em 450nm e é inversamente proporcional à concentração de ADMA na amostra. A faixa dos valores de referência da ADMA plasmática, fornecidos pelo fabricante, é de 0,4 – 0,75 μ mol/L (80 – 150ng/mL). No entanto, o mesmo recomenda que cada laboratório determine a sua faixa de normalidade¹⁰⁶.

4.3. Análise estatística

As variáveis categóricas foram reportadas em valores absolutos e percentuais. Os dados foram analisados para caracterizar a normalidade da distribuição pelo teste de Shapiro Wilk. Variáveis quantitativas com distribuição normal foram apresentadas como média \pm desvio padrão (DP) e, para as distribuições não normais, como mediana e intervalo interquartil (Q1;Q3). Foi realizada análise de correlação entre as medidas bioquímicas e a variável do comprimento do colo; como não havia distribuição normal, foi utilizado o teste de correlação de Spearman. A análise da curva ROC foi utilizada para determinar a acurácia de algumas variáveis em predizer o TPPT. Foram calculados a área sob a curva, o intervalo de confiança da área e o teste de hipóteses da área. Foram calculadas as medidas de sensibilidade e especificidade para a variável que foi considerada preditiva para TPPT com diferentes pontos de cortes. Toda a análise considerou o nível de significância de 0,05 e o *software* utilizado foi o SPSS versão 20.0.

5. RESULTADOS

A seguir, apresentamos os resultados cuja síntese encontra-se em publicação no anexo 8.4.

Na tabela 1, encontra-se a caracterização das variáveis demográficas, antropométricas e gestacionais do grupo avaliado. Das 145 gestantes avaliadas, a média e o desvio padrão para a idade materna foram 29,97 anos \pm 7,29. As gestantes com sobrepeso ou obesidade representaram 66,2% da amostra e as gestantes primíparas, 29,7%. Com relação ao parto anterior, 23,4% das gestantes tiveram parto cesárea e 35,2%, vaginal. As gestações gemelares representaram 4,8% do total de gestantes avaliadas.

Tabela 1 – Características sociodemográficas, antropométricas e gestacionais das gestantes avaliadas

Características clínicas	N (145) (100%)
Idade	
Média (\pm DP)	29,97 (\pm 7,29)
Classificação do IMC n (%):	
Baixo peso n (%)	1 (0,7%)
Normal n (%)	47 (32,4%)
Sobrepeso e obesidade n (%)	96 (66,2%)
Sem informação	1 (0,7%)
Gestações n (%)	
G \leq 3 n (%)	116 (80,0%)
G > 3 n (%)	29 (20,0%)
Primípara n (%)	
Sim n (%)	43 (29,7%)
Não n (%)	102 (64,1%)
Aborto prévio n (%)	
Sim n (%)	32 (22,1%)

Não n (%)	113 (77,9%)
Tipo de parto anterior n (%)	
Cesárea n (%)	34 (23,4%)
Vaginal n (%)	51 (35,2%)
Cesárea e vaginal n (%)	9 (6,2%)
Não se aplica n (%)	51 (35,2%)
Gemelaridade n (%)	
Sim n (%)	7 (4,8%)
Não n (%)	138 (95,2%)

Das 145 gestantes avaliadas, 12 evoluíram para TPPT, todos espontâneos.

Ao nível de significância de 0,05, somente a variável “comprimento do colo” apresentou diferença significativa entre o grupo que evoluiu para TPPT e o grupo que evoluiu para parto a termo (tabela 2).

Tabela 2 – Correlação entre os resultados dos parâmetros estudados e a ocorrência de TPPT, nas gestantes avaliadas

	TPPT SIM n=12 (8,3%)	TPPT Não n=133 (91,7%)	
Biomarcadores			P
Comprimento do colo			
<2,5cm	0 (0%)	2 (1,5%)	1.000 *
≥2,5cm	12 (100%)	131 (98,5%)	
Comprimento do colo			
Mediana (Q1-Q3)	3.9 (3.5 - 4.4)	4.3 (3.9 - 4.9)	0.023 **
Colesterol Total			
Mediana (Q1-Q3)	187.5 (150.3 - 213.3)	176.5 (101.0 - 210.8)	0.298 **
HDL			
Mediana (Q1-Q3)	61.5 (54.3 - 75.3)	57.5 (37.3 - 70.0)	0.166 **
Não HDL			
Mediana (Q1-Q3)	130 (94.8 - 138.3)	106.5 (66.5 - 145.0)	0.476 **
Triglicérides			
Mediana (Q1-Q3)	153 (110.3 - 167.8)	146.5 (87.3 - 208.5)	0.814 **
ADMA			
Mediana (Q1-Q3)	0.34 (0.26 - 0.49)	0.39 (0.28 - 0.51)	0.506**

*Teste Qui-quadrado de Pearson exato; **Teste da Mediana.

Foi analisada, por meio da curva ROC, a possibilidade de uso dos marcadores bioquímicos e o comprimento do colo como métodos de predição do TPPT (tabela 3). Considerando o nível de significância de 5%, somente o comprimento do colo mostrou-se capaz de predizer o TPPT, com área sob a curva de ROC de 0,698 (IC 0,540; 0,856).

Tabela 3 – Acuidade dos parâmetros avaliados na predição de TPPT, através da curva ROC (N=145)

Marcadores	AUC	IC95%	P
Comprimento do colo	0.698	(0.540 - 0.856)	0.023
Colesterol Total	0.591	(0.460 - 0.722)	0.298
HDL	0.379	(0.241 - 0.517)	0.166
Não HDL	0.562	(0.452 - 0.673)	0.476
Triglicérides	0.479	(0.355 - 0.604)	0.814
ADMA	0.442	(0.279 - 0.604)	0.506

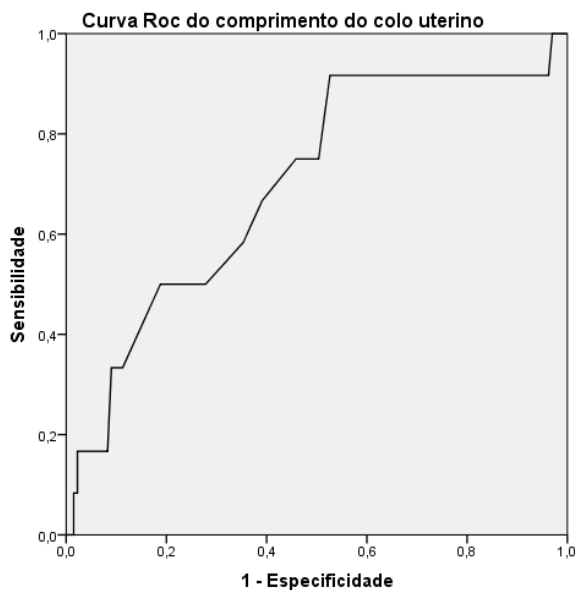


Figura 3 – Curva ROC do comprimento do colo uterino

De acordo com alguns pontos de corte para comprimento do colo uterino, observamos diferentes valores para sensibilidade e especificidade. Utilizando o ponto de corte de 2,5cm, semelhante ao que é atualmente recomendado pela literatura médica, observamos um valor alto para especificidade (0,985), porém um valor próximo de zero para sensibilidade. Considerando o ponto de corte de 6,1cm, observamos o maior valor de sensibilidade (1,000), porém com valor baixo de especificidade (0,030). Já o ponto de corte que apresentou os maiores valores de sensibilidade (0,917) e especificidade (0,474) foi o de 4,45cm.

Tabela 4 – Eficácia de diferentes pontos de corte da medida ultrassonográfica do colo uterino na predição do TPPT

Pontos de corte	Sensibilidade	Especificidade
<2,5cm	0,000	0,985
≥2,5cm		
<4,45cm	0,917	0,474
≥4,45cm		
<6,1cm	1,000	0,030
≥6,1cm		

Na tabela 5, é apresentada a correlação entre as variáveis bioquímicas e o comprimento do colo. Ao nível de significância de 5%, não há correlação entre o comprimento do colo do útero e as variáveis laboratoriais, na predição do TPPT.

Tabela 5 – Correlação entre a medida ultrassonográfica do colo uterino e as outras variáveis bioquímicas na predição do TPPT

Correlações	Medida de correlação de Spearman N=12	Medida de correlação de Spearman N=133
Comprimento do colo x Colesterol Total	$r_s=0,200$ P=0,532	$r_s=0,081$ P=0,358
Comprimento do colo x HDL	$r_s=0,039$ P=0,905	$r_s=-0,031$ P=0,726
Comprimento do colo x Não HDL	$r_s=0,260$ P=0,413	$r_s=0,128$ P=0,145
Comprimento do colo x Triglicérides	$r_s=0,257$ P=0,420	$r_s=0,136$ P=0,120
Comprimento do colo x ADMA	$r_s=-0,049$ P=0,879	$r_s=-0,076$ P=0,388

** Correlação de Spearman

Ao nível de significância de 20%, as variáveis que apresentaram significância estatística como fatores de risco para TPPT foram: primiparidade, comprimento do colo, níveis de HDL, sangramento de primeiro e de segundo trimestre, amniorrexe prematura, alterações do líquido amniótico e infecção do trato urinário (ITU). Observamos algumas variáveis em relação às quais não foi possível ajustar os modelos univariados, devido à presença de frequência 0 em algumas das categorias. São elas: comprimento do colo categorizada, incompetência istmocervical, placenta prévia, miomatose, hipotireoidismo e pré-eclâmpsia na gestação atual.

Tabela 6 – Correlação entre parâmetros clínico-epidemiológicos, biofísicos e bioquímicos e o risco de TPPT através do modelo de regressão logística univariado

Variáveis de morbidade	RR	IC95%RR	Valor-p
Baixo nível socioeconômico	1,10	0,23; 5,35	0,905
Sim	1		
Não			
Idade da mãe			
<16 ou >35	1,21	0,34; 4,24	0,771
>16 e <35	1		
Tabagismo			
Sim	1,01	0,12; 8,55	0,994
Não	1		
Etilismo			
Sim	2,93	0,30; 28,55	0,354
Não	1		
Obesidade			
Sim	1,48	0,38; 5,76	0,569
Não	1		
Número de gestações			
<=3	1		
>3	2,93	0,36; 23,70	0,313
Primiparidade			
Não	11,22	2,35; 53,51	0,002
Sim	1		
Abortos prévios			
Não	1		
Sim	1,20	0,30; 4,70	0,798
Comprimento do colo			
<2,5cm	-	-	-
≥2,5cm	1		
Comprimento do colo	0,45	0,19; 1,05	0,063
Colesterol Total	1,01	0,99; 1,02	0,312
HDL	1,03	0,99; 1,06	0,097
Não HDL	1,00	0,99; 1,02	0,574
Triglicérides	0,99	0,99; 1,01	0,555
ADMA	0,39	0,02; 8,77	0,553
Gemelaridade			
Sim	1,92	0,21; 17,45	0,561
Não	1		
Incompetência istmocervical			
Sim	-	-	-
Não	1		
Placenta prévia			
Sim	-	-	-
Não	1		

Continuação da tabela 6:

Variáveis de morbidade	RR	IC95%RR	Valor-p
Sangramento de primeiro trimestre	3,08	0,74; 12,81	0,123
Sim	1		
Não			
Sangramento de segundo trimestre	13,10	1,67; 103,07	0,015
Sim	1		
Não			
Amniorrexe prematura	8,40	2,42; 29,21	0,001
Sim	1		
Não			
Alterações do líquido amniótico	3,13	0,58; 16,73	0,183
Sim	1		
Não			
Miomatose	-	-	-
Sim	1		
Não			
Parto prematuro anterior	1,13	0,23; 5,55	0,880
Sim	1		
Não			
ITU	2,65	0,80; 8,81	0,112
Sim	1		
Não			
HIV	0,72	0,09; 5,94	0,756
Sim	1		
Não			
Diabetes	0,67	0,08; 5,50	0,705
Sim	1		
Não			
HAS	0,33	0,04; 2,63	0,293
Sim	1		
Não			
Hipotireoidismo	-	-	-
Sim	1		
Não			
Pré-eclâmpsia gestação atual	-	-	-
Sim	1		
Não			
Pré-eclâmpsia gestação anterior	0,62	0,08; 5,11	0,657
Sim	1		
Não			

As variáveis candidatas ao modelo multivariado foram: primiparidade (P), comprimento do colo, HDL, sangramento de primeiro trimestre, sangramento de segundo trimestre, amniorrexe, alterações do líquido amniótico e ITU. Passo a passo, as variáveis com maiores valores de p foram retiradas. A primeira a ser retirada foi HDL (p=0,290), a segunda foi sangramento de primeiro trimestre (p=0,3160), a terceira foi ITU (p=0,185), a quarta foi alterações do líquido amniótico (p=0,249) e a quinta foi comprimento do colo do útero (p=0,128). O modelo multivariado final ajustado encontra-se na tabela abaixo.

Tabela 7 – Resultados do ajuste do modelo multivariado final.

Variáveis de morbidade	RR	IC95%RR	Valor-p
P			
Não	1		
Sim	7,49	1,46; 38,60	0,016
Sangramento de segundo trimestre	22,07	1,96; 248,35	0,012
Sim	1		
Não			
Amniorrexe prematura			
Sim	10,40	2,34; 46,28	0,002
Não	1		
Teste Hosmer & Lemeshow p=0,431			

6. DISCUSSÃO

O parto pré-termo representa uma das principais causas de morbidade e mortalidade perinatal em todo o mundo. As consequências a longo prazo não devem ser negligenciadas, pois provocam um impacto profundo nos sistemas de saúde nacionais¹⁴. Apesar de a mortalidade associada ao TPPT ter diminuído consideravelmente, nas últimas duas décadas as taxas de nascimentos prematuros aumentaram ao redor do mundo. A predição pré-natal do TPPT é, portanto, fundamental, com o objetivo de reduzir a morbidade associada a essa condição¹⁴.

Embora desejável, a prevenção primária – ou seja, a remoção ou a redução das causas epidemiológicas geralmente é difícil de ser realizada na prática. No entanto, é de conhecimento geral que a identificação precoce de fatores de risco constitui o primeiro passo para a prevenção¹⁰⁷. Para isso, é fundamental a realização cuidadosa da anamnese e do exame físico, além dos exames laboratoriais que devem fazer parte da avaliação pré-concepcional e do início do pré-natal¹⁰⁷. Considerando os aspectos clínicos e epidemiológicos da prematuridade espontânea, observa-se que, invariavelmente, alguns fatores não são passíveis de intervenções eficazes¹⁰⁸. Os principais fatores de risco são a história prévia de parto pré-termo e a gestação gemelar, mas a maioria das mulheres que têm filhos prematuros não apresenta fatores de risco aparentes. Além disso, a etiologia do TPPT é desconhecida em cerca de 50% dos casos, o que torna a sua prevenção primária difícil¹⁰⁷.

O antecedente de parto pré-termo espontâneo está presente em 10 a 15% das gestações¹⁰⁷. Embora a maioria das gestantes com história de prematuridade espontânea evoluam para o parto a termo, o risco de parto pré-termo é pelo menos duas vezes maior do que na ausência desse antecedente, que constitui um dos principais indicadores de risco^{1,109}.

Neste estudo, considerando o modelo univariado, as variáveis que apresentaram significância estatística como fatores de risco para TPPT foram: primiparidade, comprimento do colo, níveis de HDL, sangramentos de primeiro e de segundo trimestre, amniorrexe prematura, alterações do líquido amniótico e ITU na gestação atual. Ao se considerar o modelo multivariado, observamos significância estatística para primiparidade, sangramento de segundo trimestre e amniorrexe prematura.

Identificar um marcador único que possa prever o TPPT de forma confiável é desafiador¹⁴. O TPPT é uma síndrome multifatorial, sem uma causa única identificável, com fatores genéticos, infecciosos, inflamatórios e ambientais potencialmente ocorrendo de forma concomitante em uma mesma gestante. Nesse cenário, um modelo de rastreamento adequado deve incluir métodos de imagem e biomarcadores¹⁴. Estudos prospectivos são necessários, com o objetivo de avaliar o papel dos diferentes marcadores, isolados ou em associação, para prever o TPPT.

Embora até o momento não exista nenhum teste preditivo ideal em termos de sensibilidade e valores preditivos, a predição do TPPT tornou-se mais precisa com o advento da medida do comprimento do colo uterino pela ultrassonografia transvaginal. O risco de TPPT espontâneo é inversamente proporcional ao comprimento do colo uterino, isto é, as gestantes com as menores medidas de colo apresentam o risco mais elevado de prematuridade. A principal utilidade do exame reside no elevado valor preditivo negativo (acima de 90%) e não no valor preditivo positivo, que é mais baixo. Até o presente momento, a medida do colo uterino tem sido descrita como o método que prediz, de forma mais acurada, o risco de TPPT³⁸.

Rolnik e colaboradores confirmaram que a avaliação ultrassonográfica do comprimento do colo uterino constitui bom marcador de risco em gestantes com antecedente de parto pré-termo, com área sob a curva ROC acima de 0,8 em todas as idades gestacionais avaliadas². Dentre as variáveis por nós avaliadas, somente o comprimento do colo uterino apresentou significância estatística como preditor de TPPT. A área encontrada sob a curva ROC foi de 0,698, superior a todas as áreas encontradas para os demais marcadores estudados.

O achado de um colo curto, independente da história obstétrica prévia, tem sido consistentemente associado ao risco elevado de TPPT ao longo de todos os pontos de corte para a idade gestacional estudados, e nas múltiplas populações avaliadas⁸. Em um estudo que avaliou gestantes não selecionadas entre 22 e 24 semanas de gestação, apenas 1,7% apresentaram medida de colo inferior a 1,5 mm, mas elas foram responsáveis por 86% do TPPT com idade gestacional inferior a 32 semanas¹⁰. A especificidade de um colo curto está relacionada ao ponto de corte utilizado. Em um estudo que incluiu gestantes de baixo e alto risco, a especificidade foi de 99,9% (IC 95% 99,8-100%) para TPPT abaixo de 34 semanas para uma medida de colo menor ou igual a 20 mm. Essa especificidade reduziu para 90,1% (IC 95% 89,0-91,2%) para uma medida de colo menor ou igual a 30 mm. Ainda reduziu para 65,5% (IC 95% 63,8-67,3%) para medidas de colo inferiores ou iguais a 35 mm¹¹.

Na amostra que avaliamos, medidas de colo uterino inferiores a 2,5 cm apresentaram especificidade de 98,5%. Das 133 gestantes que não evoluíram para TPPT, apenas duas apresentaram medida de colo inferior a 2,5 cm. Dessa forma, esses dados sinalizam que o comprimento do colo se apresenta como um marcador de alta acuidade para TPPT.

As demais variáveis estudadas (colesterol total, HDL, não HDL, triglicérides e ADMA) não apresentaram significância estatística para a predição de TPPT, com valores baixos da área sob a curva ROC e valores de p superiores a 0,05.

Com relação ao colesterol, lípides e lipoproteínas modificam-se na gestação em função de interações entre fatores genéticos e hormonais. A hiperlipidemia gestacional é fisiológica e

resulta do aumento da resistência à insulina, da síntese de lipoproteínas e da lipólise no tecido adiposo que mobilizam gorduras para servir como substrato energético para o crescimento fetal⁵⁰. Os níveis de colesterol e progesterona (hormônio essencial para a manutenção da gestação) aumentam ao longo da gestação, sendo que o colesterol é o precursor para a síntese de progesterona⁴⁶.

Embora a gravidez seja reconhecida como potencial causa de dislipidemia, o perfil lipídico não faz parte da rotina de exames obstétricos. A ausência de consenso a respeito dos valores de referência por trimestre, a falta de padronização do critério para diagnóstico, a ausência de determinação dos grupos de risco e de evidências que demonstrem o impacto do tratamento da dislipidemia na gestação limitam a realização do rastreamento^{50,69,70}.

Em estudo publicado em 2017, foram avaliadas 433 gestantes, com patologias de alto risco, com o objetivo de comparar a prevalência da dislipidemia na gestação conforme critério por percentis com o da V Diretriz de Dislipidemia e avaliar a associação com desfechos materno-fetais⁵⁰. A maioria teve o perfil lipídico coletado no terceiro trimestre. Não houve correlações do colesterol e suas frações com a idade gestacional ao parto e o peso do neonato. A área sob a curva ROC para a idade gestacional ao nascer revelou falta de acurácia de ambos os critérios de dislipidemia para predizer o risco de prematuridade⁵⁰. A falta de associação entre a presença de dislipidemia e os desfechos fetais gera questionamentos sobre a importância clínica da detecção da dislipidemia na gestação pelos critérios avaliados nesse estudo⁵⁰.

Em 2013, Alleman e colaboradores realizaram um estudo com o objetivo de avaliar os níveis maternos de colesterol total, LDL, HDL e triglicérides como métodos de TPPT³. Foram avaliadas 2699 gestantes, no primeiro e no segundo trimestres da gestação, com o objetivo de desenvolver um modelo preditivo para TPPT baseado na história clínica e em marcadores bioquímicos (alfa-fetoproteína, inibina A e colesterol). As gestantes não se encontravam rotineiramente em jejum no momento da coleta da amostra para dosagem dos marcadores, da mesma forma que no nosso trabalho. Nem o maior nem o menor quartil das medidas dos lipídeos foi significativamente associado com TPPT ($p > 0,05$). Apenas o colesterol medido no primeiro trimestre apresentou uma associação com TPPT e foi elegível para inclusão no modelo preditivo final, o que confirmou que níveis aumentados de colesterol verificados no primeiro trimestre aumentam o risco de TPPT.

Em um estudo publicado em 2014, foi avaliada a associação entre colesterol materno elevado e eventos gestacionais adversos⁴⁶. Foram avaliadas 287 gestantes, no período de 14 a 20 semanas de gestação. As amostras para dosagem de colesterol foram coletadas em jejum, pela manhã. Níveis de colesterol entre 200 e 239 mg/dl foram considerados normais. A incidência de TPPT

na população estudada foi de 8%. O parto pré-termo foi 6,89 vezes mais comum nas mães que apresentaram níveis elevados de colesterol, quando comparado às mães com níveis normais de colesterol total (38,5% *versus* 5,4%, $p=0,029$). Os autores concluíram que a hipercolesterolemia materna está associada ao desenvolvimento do TPPT⁴⁶.

Em 2017, Feitosa e colaboradores avaliaram 433 gestantes, sendo que a maioria delas se encontrava no terceiro trimestre de gestação⁵⁰. As amostras foram colhidas em jejum de 12 horas. O objetivo desse estudo foi comparar a prevalência da dislipidemia em gestantes conforme critério por percentis com o da V Diretriz Brasileira de Dislipidemia e avaliar a associação com desfechos materno-fetais. Não houve correlações entre colesterol e frações e a idade gestacional ao parto. A área sob a curva ROC para a idade gestacional revelou falta de acurácia de ambos os critérios de dislipidemia para prever o risco de prematuridade. Os achados evidenciam o impacto da utilização de critérios diferentes na determinação da prevalência de uma mesma doença, entretanto a falta de associação entre a presença de dislipidemia e os desfechos fetais gera questionamentos sobre a importância clínica da detecção da dislipidemia na gestação pelos critérios avaliados no estudo.

Uma metanálise publicada em 2018 não demonstrou associação entre níveis séricos maternos de colesterol total, LDL ou HDL e risco de parto pré-termo¹¹².

Na impossibilidade de dosarmos a fração LDL, optamos por utilizar a fração não HDL, como explicado anteriormente. Esse fato pode ter dificultado a comparação dos nossos dados com os dados já explicitados por estudos anteriores que, em sua maioria, estudaram a fração LDL como possível preditor de TPPT.

Em relação à ADMA, o aumento de seus níveis e a redução da síntese do NO são observados progressivamente à medida que a gestação se aproxima do termo. Estudos experimentais em camundongos corroboram esses achados, na medida em que alterações na via do NO, por meio da inibição da NOS, demonstraram interromper o estado de quiescência uterina, levando ao parto pré-termo⁷¹. Diante desses achados e considerando a limitação de recursos para identificar mulheres em risco para o parto pré-termo, muitos esforços têm sido direcionados no sentido de melhor compreender os mecanismos moleculares intimamente envolvidos na iniciação do trabalho de parto.

Em um artigo publicado em 2007, a concentração de ADMA e a relação de ADMA e NO sangue de cordão de RNs foi determinada em diversas idades gestacionais⁷⁸. O estudo demonstrou níveis de ADMA duas vezes maiores no sangue de cordão de RNs em comparação com o sangue materno. Além disso, a concentração de ADMA e a razão ADMA/NO mostrou relação

inversamente proporcional à idade gestacional e ao peso ao nascer, independentemente da via de parto⁷⁸.

Em 2014, Moonen e colaboradores investigaram a associação entre os níveis plasmáticos de ADMA, dimetilarginina simétrica (SDMA), L-arginina, citrulina, fatores perinatais e desfechos gestacionais adversos em 130 recém-nascidos prematuros (nascidos abaixo de 30 semanas) e de muito baixo peso ao nascer (abaixo de 1.500 gramas)¹¹³. Os autores não encontraram correlações entre ADMA, SDMA, L-arginina e citrulina e idade gestacional ou peso ao nascimento. Entretanto, uma variante da ADMA denominada ADMA *ratio* (AAR) foi positivamente relacionada com a idade gestacional. A AAR representa um resultado de pequenas modificações nos níveis de metilação da arginina, particularmente da L-arginina. Representa um determinante importante na produção de NO e exerce papel significativo na fisiopatologia de inúmeras condições cardiovasculares, pulmonares, neurológicas, metabólicas, renais, infecciosas e inflamatórias¹¹³. A AAR tem sido proposta como melhor indicador da disponibilidade do NO, quando comparada à arginina ou à ADMA individualmente, porque reflete a proporção do substrato da NO sintetase e seu inibidor.

Em 2018, Tsikas et al. sugeriram que a ADMA pode apresentar funções biológicas adicionais na gestação, além da síntese de NO, e pode exercer um papel na regulação do peso fetal ao nascimento¹¹⁴. Para essa investigação, as concentrações plasmáticas de ADMA foram medidas entre 23 e 25 semanas de gestação, em gestantes com função placentária normal e naquelas com função placentária alterada. Os resultados sugeriram que a concentração plasmática materna de ADMA representa um importante indicador da restrição de crescimento fetal nas mulheres com perfusão placentária alterada independentemente do NO¹¹⁴. No presente estudo, não encontramos correlação entre níveis de ADMA, Restrição de Crescimento Intrauterino (CIUR) e baixo peso ao nascer, talvez pelo pequeno número de gestantes avaliadas.

Outro estudo, também publicado em 2017, avaliou as concentrações de ADMA no líquido amniótico obtido de gestações entre 13 e 15 semanas, em 363 gestantes com desfechos gestacionais normais, e relacionou essas concentrações ao peso e à altura ao nascimento e à circunferência craniana¹¹⁵. Peso e altura ao nascimento correlacionaram-se positivamente aos níveis de ADMA, sendo estes considerados um forte preditor para essas duas variáveis¹¹⁵.

Estudos sugerem que a utilização isolada dos marcadores reduz seu desempenho em prever o TPPT; a associação dos testes é muito mais sensível. 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. No nosso estudo, as análises de correlação entre as variáveis estudadas para a predição do TPPT não mostraram significância estatística. A

princípio, devido à pequena amostra estudada, não encontramos associação positiva entre os marcadores avaliados, com exceção do comprimento do colo uterino, e a predição de TPPT. O fato das gestantes não estarem em jejum e de não haver ainda um consenso sobre curva de normalidade para os lipídeos em gestantes nas diversas idades gestacionais pode ter prejudicado nossos resultados.

7. CONCLUSÃO

Os dados obtidos neste estudo permitem concluir que:

- A medida ultrassonográfica do colo uterino pode ser usada com preditor de TPPT;
- Novos estudos tornam-se necessários para elucidar a real eficácia dos níveis de ADMA, colesterol total e frações e triglicérides na predição do parto pré-termo;
- Os fatores de risco primiparidade, comprimento do colo uterino, níveis de HDL, sangramentos de primeiro e segundo trimestres, amniorrexe prematura, alterações do líquido amniótico e ITU na gestação atual são importantes na avaliação de risco para parto pré-termo.

Limitações do estudo

O número reduzido de gestantes avaliadas e o fato dessas não se encontrarem em jejum no momento da coleta da amostra de sangue constituem limitações do estudo. Estudos futuros com maior número de gestantes avaliadas que respeitem o jejum para a coleta de sangue serão úteis para elucidar a relação dos marcadores bioquímicos com a ocorrência de TPPT.

8. REFERÊNCIAS

1. Bittar RE, Zugaib M. Indicadores de risco para o parto prematuro. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2009;31(4):203-209.
2. Rolnik DL, Bittar RE, Carvalho MHBd, Zugaib M, Francisco RPV. Predição do parto prematuro: avaliação sequencial do colo uterino e do teste para proteína-1 fosforilada ligada ao fator de crescimento insulina-símile. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. 2013;35(9):394-400.
3. Alleman BW, Smith AR, Byers HM, et al. A proposed method to predict preterm birth using clinical data, standard maternal serum screening, and cholesterol. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2013;208(6):472. e471-472. e411.
4. Liu L, Johnson HL, Cousens S, et al. Global, regional, and national causes of child mortality: an updated systematic analysis for 2010 with time trends since 2000. *The Lancet*. 2012;379(9832):2151-2161.
5. Borg F GG, Schembri-Wismayer P , Calleja-Agius J . Prediction of preterm birth. 2013;65(63):345-360.
6. Gravett M, Rubens C. Global Alliance to Prevent Prematurity and Stillbirth Technical Team.(2012). A framework for strategic investments in research to reduce the global burden of preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*.207(5):368-373.
7. Rubens CE, Gravett MG, Victora CG, Nunes TM. Global report on preterm birth and stillbirth (7 of 7): mobilizing resources to accelerate innovative solutions (Global Action Agenda). *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2010;10(1):S7.
8. McIntosh J, Feltovich H, Berghella V, Manuck T, Medicine SfM-F. The role of routine cervical length screening in selected high-and low-risk women for preterm birth prevention. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2016;215(3):B2-B7.
9. Dória MT, Spautz CC. Trabalho de parto prematuro predição e prevenção. *Femina*. 2011;39(9).
10. Passini R, Tedesco RP, Marba ST, et al. Brazilian multicenter study on prevalence of preterm birth and associated factors. *BMC Pregnancy and Childbirth*. 2010;10(1):22.
11. Aragão VMdF, Silva AAMd, Aragão LFd, et al. Risk factors for preterm births in São Luís, Maranhão, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*. 2004;20:57-63.
12. Mercer BM, Macpherson CA, Goldenberg RL, et al. Are women with recurrent spontaneous preterm births different from those without such history? *American journal of obstetrics and gynecology*. 2006;194(4):1176-1184.
13. Kuon RJ, Shi S-Q, Maul H, et al. Pharmacologic actions of progestins to inhibit cervical ripening and prevent delivery depend on their properties, the route of administration, and the vehicle. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;202(5):455. e451-455. e459.
14. Lucaroni F, Morciano L, Rizzo G, et al. Biomarkers for predicting spontaneous preterm birth: an umbrella systematic review. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2018;31(6):726-734.
15. Goldenberg R, Culhane J, Iams J, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth *Lancet* 371: 75–84. *Find this article online*. 2008.
16. Delnord M, Blondel B, Zeitlin J. What contributes to disparities in the preterm birth rate in European countries? *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 2015;27(2):133.
17. Zeitlin J, Szamotulska K, Drewniak N, et al. Preterm birth time trends in Europe: a study of 19 countries. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2013;120(11):1356-1365.

18. Nieuwenhuijsen MJ, Dadvand P, Grellier J, Martinez D, Vrijheid M. Environmental risk factors of pregnancy outcomes: a summary of recent meta-analyses of epidemiological studies. *Environmental health*. 2013;12(1):6.
19. Knight AK, Smith AK. Epigenetic biomarkers of preterm birth and its risk factors. *Genes*. 2016;7(4):15.
20. Lindström K. *Long-term consequences of preterm birth: Swedish National Cohort Studies*. Inst för klinisk forskning och utbildning, Södersjukhuset/Dept of Clinical Science and Education, Södersjukhuset; 2011.
21. Chandiramani M, Shennan A. Preterm labour: update on prediction and prevention strategies. *Current opinion in Obstetrics and Gynecology*. 2006;18(6):618-624.
22. Khatibi T, Kheyrikoochaksarayee N, Sepehri MM. Analysis of big data for prediction of provider-initiated preterm birth and spontaneous premature deliveries and ranking the predictive features. *Archives of gynecology and obstetrics*. 2019;300(6):1565-1582.
23. Oskovi Kaplan ZA, Ozgu-Erdinc AS. Prediction of Preterm Birth: Maternal Characteristics, Ultrasound Markers, and Biomarkers: An Updated Overview. *Journal of pregnancy*. 2018;2018.
24. Stella CL, Bennett MR, Devarajan P, et al. Preterm labor biomarker discovery in serum using 3 proteomic profiling methodologies. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2009;201(4):387. e381-387. e313.
25. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *The Lancet*. 2012;379(9832):2162-2172.
26. BRASIL, Informações de Saúde (TABNET)- DATASUS. **Nascimento por residência mãe por duração gestação segundo Unidade da Federação**. disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>. Published 2016. Accessed Acesso em: 23/09/2018, 2018.
27. Bittar RE, Fonseca EBD, Zugaib M. Predição e prevenção do parto pré-termo. *Femina*. 2010;38(1).
28. Torchin H, Ancel P. Epidemiology and risk factors of preterm birth. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction*. 2016;45(10):1213-1230.
29. Lockwood CJ. Recent advances in elucidating the pathogenesis of preterm delivery, the detection of patients at risk, and preventative therapies. *Current opinion in obstetrics & gynecology*. 1994;6(1):7-18.
30. Yost NP, Cox SM. Infection and preterm labor. *Clinical obstetrics and gynecology*. 2000;43(4):759-767.
31. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2006;113:17-42.
32. Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *The lancet*. 2008;371(9607):164-175.
33. da Fonseca ESB, Bittar RE, Zugaib M. Prevenção do Nascimento Prematuro: Importância da Monitorização das Contrações Uterinas. *RBGO*. 1999;21(9).
34. Bittar RE, Yamasaki AA, Sasaki S, Galletta MA, Zugaib M. Determinação do risco para o parto prematuro através da detecção da fibronectina fetal na secreção cérvico-vaginal e da monitorização das contrações uterinas. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 1996;18(2):165-172.
35. Vieira CAC. *Fundamentos e prática em obstetrícia*. 2009.
36. Berghella V. Universal cervical length screening for prediction and prevention of preterm birth. *Obstetrical & gynecological survey*. 2012;67(10):653-657.

37. Cahill AG, Odibo AO, Caughey AB, et al. Universal cervical length screening and treatment with vaginal progesterone to prevent preterm birth: a decision and economic analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;202(6):548. e541-548. e548.
38. Ville Y, Rozenberg P. Predictors of preterm birth. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2018.
39. Berghella V, Baxter JK, Hendrix NW. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane database of systematic reviews*. 2013(1).
40. Crane J, Hutchens D. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2008;31(5):579-587.
41. Lockwood CJ. Biochemical predictors of prematurity. In: *The Endocrinology of Parturition*. Vol 27. Karger Publishers; 2001:258-268.
42. Kyojuka H, Murata T, Sato T, Suzuki S, Yamaguchi A, Fujimori K. Utility of cervical length and quantitative fetal fibronectin for predicting spontaneous preterm delivery among symptomatic nulliparous women. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2019;145(3):331-336.
43. Bittar R, Da Fonseca E, De Carvalho M, 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 in obstetrics and gynecology*. 2007;29(5):562-567.
44. Sharami S, Gholipour M, Milani F, Kazemnejad E, Heirati S, Ranjbar Z. The association between dyslipidemia and preterm birth: A prospective study in the North of Iran. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*. 2019.
45. Smith CJ, Jasper EA, Baer RJ, et al. Genetic Risk Scores for Maternal Lipid Levels and Their Association with Preterm Birth. *Lipids*. 2019;54(10):641-650.
46. Maymunah A-O, Kehinde O, Abidoye G, Oluwatosin A. Hypercholesterolaemia in pregnancy as a predictor of adverse pregnancy outcome. *African health sciences*. 2014;14(4):967-973.
47. Misra VK, Trudeau S, Perni U. Maternal serum lipids during pregnancy and infant birth weight: the influence of prepregnancy BMI. *Obesity*. 2011;19(7):1476-1481.
48. Khoury J, Henriksen T, Christophersen B, Tonstad S. Effect of a cholesterol-lowering diet on maternal, cord, and neonatal lipids, and pregnancy outcome: a randomized clinical trial. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2005;193(4):1292-1301.
49. Catov JM, Newman AB, Roberts JM, et al. Preterm delivery and later maternal cardiovascular disease risk. *Epidemiology*. 2007:733-739.
50. Feitosa ACR, Barreto LT, da Silva IM, da Silva FF, Filho GSF. Impacto do Uso de Diferentes Critérios Diagnósticos na Prevalência de Dislipidemia em Gestantes. *Arq Bras Cardiol*. 2017;109(1):30-38.
51. Edison RJ, Berg K, Remaley A, et al. Adverse birth outcome among mothers with low serum cholesterol. *Pediatrics*. 2007;120(4):723-733.
52. Catov JM, Ness RB, Wellons MF, Jacobs DR, Roberts JM, Gunderson EP. Prepregnancy lipids related to preterm birth risk: the coronary artery risk development in young adults study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95(8):3711-3718.
53. Tuckey RC. Progesterone synthesis by the human placenta. *Placenta*. 2005;26(4):273-281.
54. Woollett LA. The origins and roles of cholesterol and fatty acids in the fetus. *Current opinion in lipidology*. 2001;12(3):305-312.

55. Henson MC, Shi W, Greene SJ, Reggio BC. Effects of pregnant human, nonpregnant human, and fetal bovine sera on human chorionic gonadotropin, estradiol, and progesterone release by cultured human trophoblast cells. *Endocrinology*. 1996;137(5):2067-2074.
56. Winkler K, Wetzka B, Hoffmann MM, et al. Low density lipoprotein (LDL) subfractions during pregnancy: accumulation of buoyant LDL with advancing gestation. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000;85(12):4543-4550.
57. Alvarez J, Montelongo A, Iglesias A, Lasuncion M, Herrera E. Longitudinal study on lipoprotein profile, high density lipoprotein subclass, and postheparin lipases during gestation in women. *Journal of lipid research*. 1996;37(2):299-308.
58. Brizzi P, Tonolo G, Esposito F, et al. Lipoprotein metabolism during normal pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1999;181(2):430-434.
59. Tranquilli AL, Cester N, Giannubilo SR, Corradetti A, Nanetti L, Mazzanti L. Plasma lipids and physicochemical properties of the erythrocyte plasma membrane throughout pregnancy. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2004;83(5):443-448.
60. Nasioudis D, Doulaveris G, Kanninen T. Dyslipidemia in pregnancy and maternal-fetal outcome. *Minerva ginecologica*. 2019;71(2):155-162.
61. Napoli C, D'armiento FP, Mancini FP, et al. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia. Intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *The Journal of clinical investigation*. 1997;100(11):2680-2690.
62. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Deutsch R, D'armiento FP, Palinski W. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *The Lancet*. 1999;354(9186):1234-1241.
63. Nabel EG. Cardiovascular disease. *New England Journal of Medicine*. 2003;349(1):60-72.
64. Skilton MR, Evans N, Griffiths KA, Harmer JA, Celermajer DS. Aortic wall thickness in newborns with intrauterine growth restriction. *The Lancet*. 2005;365(9469):1484-1486.
65. Knopp RH, Bergelin RO, Wahl PW, Walden CE, Chapman M, Irvine S. Population-based lipoprotein lipid reference values for pregnant women compared to nonpregnant women classified by sex hormone usage. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1982;143(6):626-637.
66. Knopp R, Warth M, Carrol C. Lipid metabolism in pregnancy. I. Changes in lipoprotein triglyceride and cholesterol in normal pregnancy and the effects of diabetes mellitus. *The Journal of reproductive medicine*. 1973;10(3):95.
67. Sattar N, Greer IA, Loudon J, et al. Lipoprotein subfraction changes in normal pregnancy: threshold effect of plasma triglyceride on appearance of small, dense low density lipoprotein. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1997;82(8):2483-2491.
68. Montes A, Walden CE, Knopp RH, Cheung M, Chapman MB, Albers JJ. Physiologic and supraphysiologic increases in lipoprotein lipids and apoproteins in late pregnancy and postpartum. Possible markers for the diagnosis of "prelipemia". *Arteriosclerosis: An Official Journal of the American Heart Association, Inc*. 1984;4(4):407-417.
69. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, et al. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2012;97(9):2969-2989.

70. Obstetrícia FBdSdGe. Assistência pré-natal: manual de orientação. In: Ponto São Paulo; 2016.
71. Barcelos Porto L, Costa Rossette M, Carlos Vieira Cabral A, Henriques Fulgêncio Brandão A. Óxido nítrico e arginina di-metil assimétrica: possível via de explicação para o trabalho de parto pré-termo. *Femina*. 2014;42(4).
72. Böger RH, Bode-Böger SM, Szuba A, et al. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. *Circulation*. 1998;98(18):1842-1847.
73. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *nature*. 1980;288(5789):373.
74. Palmer RM, Ferrige A, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*. 1987;327(6122):524.
75. Buck A, Kayacelebi AA, Chobanyan-Jürgens K, et al. Comprehensive analysis of the L-arginine/L-homoarginine/nitric oxide pathway in preterm neonates: potential roles for homoarginine and asymmetric dimethylarginine in foetal growth. *Amino acids*. 2017;49(4):783-794.
76. Sladek SM, Magness RR, Conrad KP. Nitric oxide and pregnancy. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 1997;272(2):R441-R463.
77. Zhou Y, Fisher SJ, Janatpour M, et al. Human cytotrophoblasts adopt a vascular phenotype as they differentiate. A strategy for successful endovascular invasion? *The Journal of clinical investigation*. 1997;99(9):2139-2151.
78. Tsukahara H, Ohta N, Tokuriki S, et al. Determination of asymmetric dimethylarginine, an endogenous nitric oxide synthase inhibitor, in umbilical blood. *Metabolism*. 2008;57(2):215-220.
79. Chen X, Scholl TOJPO. Maternal biomarkers of endothelial dysfunction and preterm delivery. 2014;9(1):e85716.
80. ALPOIM PN. *PRÉ-ECLÂMPسيا PRECOCE E TARDIA: AVALIAÇÃO DE ADMA, GMPc E POLIMORFISMOS DA SINTASE DO ÓXIDO NÍTRICO*, Universidade Federal de Minas Gerais; 2013.
81. Geary M. The HELLP syndrome. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1997;104(8):887-891.
82. Chiavaroli V, Desses L, de Giorgis T, et al. Is asymmetric dimethylarginine associated with being born small and large for gestational age? In: Mary Ann Liebert, Inc. 140 Huguenot Street, 3rd Floor New Rochelle, NY 10801 USA; 2014.
83. Kavurt S, Demirel N, Bas AY, Ulubas Isık D, Ozcan B, Aydemir O. Increased ADMA levels are associated with poor pulmonary outcome in preterm neonates. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2017;30(7):864-869.
84. Tain Y-L, Huang L-T. Asymmetric dimethylarginine: clinical applications in pediatric medicine. *Journal of the Formosan Medical Association*. 2011;110(2):70-77.
85. Böger RH. Asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, explains the “L-arginine paradox” and acts as a novel cardiovascular risk factor. *The Journal of nutrition*. 2004;134(10):2842S-2847S.
86. Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, Frölich JC, Vallance P, Nicolaides KH. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *The Lancet*. 2003;361(9368):1511-1517.
87. Speer PD, Powers RW, Frank MP, Harger G, Markovic N, Roberts JM. Elevated asymmetric dimethylarginine concentrations precede clinical preeclampsia, but not

- pregnancies with small-for-gestational-age infants. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2008;198(1):112. e111-112. e117.
88. Laskowska M, Laskowska K, Leszczyńska-Gorzela B, Oleszczuk J. Asymmetric dimethylarginine in normotensive pregnant women with isolated fetal intrauterine growth restriction: a comparison with preeclamptic women with and without intrauterine growth restriction. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2011;24(7):936-942.
 89. Khalil A, Tsikas D, Akolekar R, Jordan J, Nicolaidis K. Asymmetric dimethylarginine, arginine and homoarginine at 11–13 weeks' gestation and preeclampsia: a case–control study. *Journal of human hypertension*. 2013;27(1):38.
 90. López-Alarcón M, Montalvo-Velarde I, Vital-Reyes V, Hinojosa-Cruz J, Leaños-Miranda A, Martínez-Basila A. Serial determinations of asymmetric dimethylarginine and homocysteine during pregnancy to predict pre-eclampsia: a longitudinal study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2015;122(12):1586-1592.
 91. Gumus E, Atalay MA, Cetinkaya Demir B, Sahin Gunes E. Possible role of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in prediction of perinatal outcome in preeclampsia and fetal growth retardation related to preeclampsia. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016;29(23):3806-3811.
 92. Yuan J, Wang X, Xie Y, et al. Circulating asymmetric dimethylarginine and the risk of preeclampsia: a meta-analysis based on 1338 participants. *Oncotarget*. 2017;8(27):43944.
 93. Wei S-Q, Fraser W, Luo Z-C. Inflammatory cytokines and spontaneous preterm birth in asymptomatic women: a systematic review. *Obstetrics & Gynecology*. 2010;116(2):393-401.
 94. Cella M, Farina M, Dominguez Rubio A, Di Girolamo G, Ribeiro M, Franchi A. Dual effect of nitric oxide on uterine prostaglandin synthesis in a murine model of preterm labour. *British journal of pharmacology*. 2010;161(4):844-855.
 95. Tiboni GM, Del Corso A, Marotta F. Progestational agents prevent preterm birth induced by a nitric oxide synthesis inhibitor in the mouse. *in vivo*. 2008;22(4):447-450.
 96. Giannella L, Beraldi R, Giulini S, Cerami LB, Mfuta K, Facchinetti F. Nitric oxide metabolite levels and assessment of cervical length in the prediction of preterm delivery among women undergoing symptomatic preterm labor. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2012;116(3):223-227.
 97. Braekke K, Ueland PM, Harsem NK, Staff AC. Asymmetric dimethylarginine in the maternal and fetal circulation in preeclampsia. *Pediatric research*. 2009;66(4):411.
 98. Achan V, Broadhead M, Malaki M, et al. Asymmetric dimethylarginine causes hypertension and cardiac dysfunction in humans and is actively metabolized by dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2003;23(8):1455-1459.
 99. Al Banhaabouchi M, Marescau B, Possemiers I, D'Hooge R, Levillain O, De Deyn P. NG, NG-dimethylarginine and NG, N'G-dimethylarginine in renal insufficiency. *Pflügers Archiv*. 2000;439(5):524-531.
 100. Vida G, Sulyok E, Lakatos O, Ertl T, Martens-Lobenhoffer J, Bode-Böger SM. Plasma levels of asymmetric dimethylarginine in premature neonates: its possible involvement in developmental programming of chronic diseases. *Acta Paediatrica*. 2009;98(3):437-441.
 101. SANTOS GEDO. Cálculo amostral: calculadora on-line. Disponível em: <http://www.calculoamostral.vai.la>. Published 2015. Accessed Acesso em :01 de março de 2015, 2015.

102. VITROS. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO: Slides CHOL. Colesterol REF 1669829. In: VITROS Chemistry Products.
103. VITROS. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO: Slides dHDL .Colesterol HDL directo para revestimento 3200 e superiores - REF 6801895, 6802469. In: VITROS Chemistry Products.
104. VITROS. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO: Slides TRIG; Triglicérides para revestimento 3400 e superiores. REF 1336544 , 8329930. In: VITROS Chemistry Products.
105. VITROS. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO: Reagentes dLDL. REF 6801728. In: VITROS Chemistry Products.
106. GMBH DD. Instruction for use: ADMA- ELISA. In. Germany 2009:13-14.
107. Bittar RE. Parto pré-termo Preterm birth *Revista de Medicina*. 2018;97(2):195-207.
108. Simhan HN BV, Iams JD. In Creasy, RK RR, Iams JD, Lockwood CJ, Moore TR, Greene MF. Preterm Labor and Birth. In: Saunders PE, ed. *Creasy an Resnik's maternal - fetal medicine*. 7 ed. 2014:53-624.
109. Committee on Practice Bulletins—Obstetrics T. Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. *Obstetrics and gynecology*. 2012;120(4):964.
110. Heath V, Southall T, Souka A, Elisseou A, Nicolaidis K. Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology: The Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1998;12(5):312-317.
111. Leung T, Pang M, Leung T, Poon C, Wong S, Lau T. Cervical length at 18–22 weeks of gestation for prediction of spontaneous preterm delivery in Hong Kong Chinese women. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2005;26(7):713-717.
112. Welge JA, Warshak CR, Woollett LA. Maternal plasma cholesterol concentration and preterm birth: a meta-analysis and systematic review of literature. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2018:1-9.
113. Moonen RM, Huizing MJ, Cavallaro G, et al. Plasma levels of dimethylarginines in preterm very low birth weight neonates: its relation with perinatal factors and short-term outcome. *International journal of molecular sciences*. 2014;16(1):19-39.
114. Tsikas D, Bollenbach A, Savvidou MD. Inverse correlation between maternal plasma asymmetric dimethylarginine (ADMA) and birthweight percentile in women with impaired placental perfusion: circulating ADMA as an NO-independent indicator of fetal growth restriction? *Amino acids*. 2018;50(2):341-351.
115. Bjørke-Jenssen A, Ueland PM, Bjørke-Monsen A-L. Amniotic Fluid Arginine from Gestational Weeks 13 to 15 Is a Predictor of Birth Weight, Length, and Head Circumference. *Nutrients*. 2017;9(12):1357.

9. ANEXOS & APÊNDICES

9.1. Parecer de Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



Universidade Federal de Minas Gerais
Hospital das Clínicas
Gerência de Ensino e Pesquisa



DECLARAÇÃO

Declaramos para fins de comprovação no Comitê de Ética e pesquisa em seres humanos – COEP/UFMG que o projeto de pesquisa intitulado, “Avaliação da medida do comprimento do colo uterino e dos níveis de marcadores bioquímicos maternos como métodos de predição do trabalho de parto pretermo.”, de responsabilidade do Pro. Antônio Carlos Vieira Cabral, foi recebido na Gerência de Ensino e Pesquisa/HC-UFMG, para registro e avaliação.

Belo Horizonte, 19 de outubro de 2015.

Márcia Pacheco da Mota
Márcia Pacheco da Mota

Secretaria Gerência de Ensino e Pesquisa
HC/UFMG

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
MINAS GERAIS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da medida do comprimento do colo uterino e dos níveis de marcadores bioquímicos maternos como métodos de predição do trabalho de parto pretermo

Pesquisador: Alamanda Kfoury Pereira

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 51489715.6.0000.5149

Instituição Proponente: Faculdade de Medicina da UFMG

Patrocinador Principal: Universidade Federal de Minas Gerais

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.373.420

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_614332.pdf	01/12/2015 18:29:31		Aceito
Outros	parecer_departamento_definitivo.pdf	01/12/2015 18:28:49	Alamanda Kfoury Pereira	Aceito
Outros	parecer_consubstanciado_departamento.pdf	17/11/2015 17:32:31	Alamanda Kfoury Pereira	Aceito
Outros	parecer_departamento.pdf	09/11/2015 15:08:30	Alamanda Kfoury Pereira	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	30/10/2015 19:50:28	Alamanda Kfoury Pereira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Aprovacao_depto_GO.pdf	30/10/2015 19:49:22	Alamanda Kfoury Pereira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao_DEPE.pdf	22/10/2015 10:34:17	Alamanda Kfoury Pereira	Aceito

Endereço: Av. Presidente Antônio Carlos, 6627 2º Ad SI 2005

Bairro: Unidade Administrativa II **CEP:** 31.270-901

UF: MG **Município:** BELO HORIZONTE

Telefone: (31)3409-4592 **E-mail:** coep@prpq.ufmg.br

Continuação do Parecer: 1.373.420

Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_maternidade.PDF	22/10/2015 10:32:49	Alamanda Kfoury Pereira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_anuencia_Jenny.PDF	22/10/2015 10:32:34	Alamanda Kfoury Pereira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta_anuencia_HC_labCEMEFE.PDF	22/10/2015 10:32:06	Alamanda Kfoury Pereira	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	21/10/2015 23:32:33	Alamanda Kfoury Pereira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_definitivo.doc	21/10/2015 23:30:13	Alamanda Kfoury Pereira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BELO HORIZONTE, 17 de Dezembro de 2015

Assinado por:
Telma Campos Medeiros Lorentz
(Coordenador)

9.2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Avaliação da medida do comprimento do colo uterino e dos níveis de marcadores bioquímicos maternos como métodos de predição do trabalho de parto pré-termo

O trabalho de parto pré-termo é uma complicação grave da gestação, que significa que o parto ocorre antes que a gravidez atinja nove meses, isto é, antes de 37 semanas de gestação. As consequências dessa complicação incluem maior tempo de internação do bebê, risco de infecções, sequelas e óbito após o parto. Muitos estudos têm sido feitos na tentativa de entender por que o trabalho de parto pré-termo acomete algumas gestantes. Essa complicação é marcada por uma alteração na medida do colo uterino e pela elevação ou diminuição de alguns elementos detectados no sangue materno. O ultrassom transvaginal pode ser realizado para medir o comprimento do colo uterino, o que pode facilitar a identificação das gestantes com maior risco de desenvolver o trabalho de parto pré-termo. Da mesma forma, a coleta de uma pequena amostra de sangue da gestante pode possibilitar a medida de algumas substâncias associadas ao desenvolvimento dessa grave complicação. Esses exames não fazem parte da rotina do Hospital das Clínicas, e você deve estar ciente de que os objetivos estão ligados somente à pesquisa. Os exames serão feitos durante a realização de ultrassonografias de rotina e você não terá nenhum gasto financeiro com eles. Você também não terá que fazer mais consultas de pré-natal para realizar os exames. O exame de ultrassom transvaginal e a coleta do sangue não trazem riscos ou desconforto para você e/ou seu bebê.

Você foi selecionada para participar do estudo por apresentar riscos evidentes de desenvolver o trabalho de parto pré-termo durante a gestação.

O Centro de Medicina Fetal da UFMG (CEMEFE) é um importante centro de estudos, onde são desenvolvidas pesquisas que têm como objetivo aprimorar os métodos de diagnóstico e prevenção do trabalho de parto pré-termo.

Neste momento, estamos convidando você a participar deste estudo, sendo que sua aceitação ou sua recusa não implicará nenhuma vantagem ou benefício para você ou seu filho. Seu acompanhamento no Hospital das Clínicas permanecerá inalterado e seu nome ou de sua criança não serão divulgados de nenhuma forma. Todos os dados dos seus exames só serão divulgados na forma de publicações científicas ou congressos médicos, sempre mantendo em

sigilo seu nome. Só os pesquisadores do CEMEFE terão acesso aos seus dados. Caso seja de seu interesse, os resultados estarão guardados com o pesquisador e lhe serão entregues assim que você solicitar. Todas as dúvidas poderão ser esclarecidas com um dos pesquisadores (Ludmila Pereira). As dúvidas relativas aos aspectos éticos da pesquisa poderão ser esclarecidas diretamente com o Comitê de Ética em Pesquisa (COEP – UFMG) por meio dos telefones descritos abaixo.

- 1- Eu,, portadora do documento de identidade expedido pela, estou ciente do que foi exposto acima e autorizo a realização do exame de ultrassom transvaginal e a coleta de sangue para pesquisa. Participo voluntariamente deste estudo e estou ciente de que os exames realizados não trarão prejuízo à minha saúde ou à do meu filho.

Assinatura da gestante: _____

Data:

Ludmila Pereira - 991788754

Centro de Medicina Fetal – HC-UFMG – 3409-9422

Comitê de Ética em Pesquisa (COEP-UFMG): 3409-4592

Av. Antônio Carlos, 6627 Unidade Administrativa II, 20 andar - Campus Pampulha.

Belo Horizonte MG – CEP: 31270-901

9.3 Formulário de Coleta de Dados

Projeto de pesquisa: Avaliação da medida do comprimento do colo uterino e dos níveis de marcadores bioquímicos maternos como métodos de predição do trabalho de parto pré-termo

I - Identificação: gestante número:

Nome completo:

Número do prontuário:

Nacionalidade:

Naturalidade:

Data de nascimento:

Idade:

Raça (branca, parda, negra, indígena):

Estado civil (solteira, casada, divorciada, união estável):

Escolaridade:

Profissão:

Endereço:

Telefones de contato:

II – Anamnese, exame físico e gravidez atual:

Pré-natal de risco habitual?

Pré-natal de alto risco? Por quê?

Malformações fetais (quais):

Hábitos:

Tabagismo (quantos cigarros/dia):

Álcool (quantidade/dia):

Drogas ilícitas (quantidade/dia):

Paridade (GPA):

Idade gestacional:

DPP:

DUM?

US?

Medicações em uso:

Peso:

Altura:

IMC:

Intercorrências:

Data dos exames:

Medida do colo uterino ao US morfológico:

IG na data dos exames:

Níveis de colesterol total e frações:

Níveis de triglicérides:

Níveis de ADMA:

Níveis de DHA:

III – História pessoal:

Fatores de risco para TPPT? Sim: _____ Não _____

Quais?

Baixo nível socioeconômico		Malformações fetais	
Idade materna (<16 anos ou > 35 anos)		Restrição de Crescimento Intrauterino	
Fumo		Parto prematuro anterior (quantos)	
Drogas		História de amputação do colo uterino	
Incompetência cervical		Cirurgia do colo	
Sangramentos de primeiro e de segundo trimestres		Malformações uterinas (quais)	
Placenta prévia		Miomatose	
DPP		Infecções (quais)	
Polidrâmnio ou oligodrâmnio		Doenças maternas	
Gemelaridade		Procedimentos cirúrgicos na gravidez (quais)	
Amniorrexe prematura		Pré-eclâmpsia	

IV – Parto:**Data do parto:****TPPT?****IG ao parto:****Tipo de parto:****Peso ao nascimento:****Apgar:****Cerclagem?****TPPT?****RPPTM?****Tocólise?****Uso de progesterona?**

9.4 Artigo publicado em anais de Congresso

58º Congresso Brasileiro de Ginecologia e Obstetria
Temas Livres – Obstetria

MEDICINA FETAL
ESTUDO ORIGINAL

AVALIAÇÃO DA VITALIDADE FETAL POR MEIO DA ULTRASSONOGRÁFIA COM DOPPLER. IMPORTÂNCIA DO LOCAL DE INSONAÇÃO VASCULAR PARA A AQUISIÇÃO ACURADA DESTA AVALIAÇÃO [86344]

Rita de Cássia Santos de Azambuja¹, Carlos Roberto Maia¹, Mila Pontremoli Salcedo², Mirella Foresti Jiménez², Diessa Oliveira Pinheiro³, Guilhermina Modesto Jacó⁴, Antonio Celso Koehler Ayub⁴, Patrícia El Beitune⁴

1. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.
2. Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

OBJETIVO: Identificar alterações verdadeiras da vitalidade fetal e de expressiva importância, definindo o momento ideal para a interrupção da gestação e evitando que valores inadequadamente medidos possam levar ao parto pré-termo iatrogênico. **Objetivo** - se avaliar se o local de insonação do Doppler na ultrassonografia modifica a análise do estado de vitalidade fetal, por meio da análise das artérias cerebral média (ACM) e umbilical (AU) em gestantes de baixo e alto risco em acompanhamento em Hospital de referência do Brasil. **MÉTODOS:** Estudo prospectivo utilizando-se 80 ecografias, com análise de três trechos distintos com obtenção de índices de resistência e de pulsatilidade Doppler de ACM e AU, bem como a estratificação dos resultados de acordo com as categorias de gestação de alto e baixo risco. Para a análise estatística, foram utilizados testes descritivos (médias, medianas, intervalos interquartis, desvios-padrão) e testes analíticos compreendendo teste t de Student, Mann-Whitney, ANOVA e teste do qui-quadrado, considerando-se significativas as diferenças cujo $p < 0,05$. O referido estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição. **RESULTADOS:** Das 80 gestantes analisadas, 31 representavam o grupo de alto risco e 49, gestantes com patologias obstétricas. Analisando os resultados em conjunto, sem separação dos grupos e estratificado para alto risco, houve diferença estatisticamente significativa nos índices de resistência e pulsatilidade para os valores de AU e ACM ($p < 0,0001$). Identificaram-se dois casos de centralização clínica pelo método em estudo se utilizados locais de insonação vascular inapropriadas para avaliação de fetos pré-termo. **CONCLUSÃO:** Houve diferença significativa entre os diferentes locais de insonação tanto para variáveis da AU quanto para ACM. Devem ser mantidas as análises em artéria umbilical junto à placenta e em artéria cerebral média próximo à calota craniana, para evitar falsa análise do bem-estar fetal e o favorecimento de interrupções gestacionais desnecessárias, precoces e iatrogênicas.

PALAVRAS-CHAVE: TERRITÓRIO PLACENTÁRIO; TERRITÓRIO FETAL; CENTRALIZAÇÃO FETAL

MEDICINA FETAL
ESTUDO ORIGINAL

ACURÁCIA DO PH DO SANGUE DA ARTÉRIA UMBILICAL NA PREDIÇÃO DE DESFECHOS PERINATAIS ADVERSOS EM NEONATOS DE TERMO [86151]

Bruna Lucchese Meinerz¹, Gabriela Neuvald Pezzella¹, José Mauro Madi¹, Rosa Maria Rahmi Garcia¹, Jéssica Schiavienin²

1. Universidade de Caxias do Sul, Caxias do Sul, RS, Brasil.
2. Hospital Geral de Caxias do Sul, RS, Brasil.

OBJETIVO: Analisar a acurácia do pH do sangue da artéria umbilical na detecção de desfechos perinatais adversos em neonatos de termo. **MÉTODOS:** Estudo de delineamento retrospectivo, descritivo e contínuo de revisão de prontuários médicos Hospitalares realizado no Serviço de Ginecologia e Obstetria de um Hospital terciário com base nos nascimentos únicos, com idade gestacional ≥ 37 semanas completas e sem malformações congênitas, ocorridos no período de março de 1998 a dezembro de 2008. Todos apresentavam, na íntegra, o resultado de gasometrias obtidas no sangue da artéria umbilical após o parto. Foram avaliados: determinação do pH no sangue da artéria umbilical, necessidade de internação do neonato em unidade de tratamento neonatal (UTN); Apgar no 1º e 5º minuto, e óbito neonatal precoce ou tardio. Foi adotado nível de significância (alfa) de 5%. **RESULTADOS:** Foram analisados 3.439 nascimentos, sendo observados 83 casos de acidemia fetal patológica ($pH < 7,0$) e 212 casos de acidemia fetal ($pH \geq 7,0$ e $< 7,1$). Houve associação progressiva entre a diminuição do pH ao maior número de internações em UTN (12,9% dos fetos normais com $pH \geq 7,2$ vs. 25,3% dos fetos com $pH \leq 7,0$, $p < 0,001$). O óbito perinatal mostrou forte associação com níveis de $pH \leq 7,05$ ($p < 0,05$). Em relação à escala de Apgar, os recém-nascidos (RN) com $pH < 7,10$ e $< 7,0$ tiveram, respectivamente, risco 4,5 vezes ($p < 0,0001$) e 7,5 vezes ($p < 0,000001$) maior de apresentar Apgar < 7 no 1º minuto, e risco 5,5 vezes ($p < 0,0001$) e 13,7 vezes ($p < 0,000001$) superior de apresentar Apgar < 7 no 5º minuto, ao se comparar com valores normais de pH. **CONCLUSÃO:** A medida do pH no sangue da artéria umbilical, em RN a termo caracterizou-se como um bom preditor dos efeitos adversos perinatais. No entanto, ela não deve ser utilizada como fator isolado, mas sim associada às manifestações clínicas dos neonatos.

PALAVRAS-CHAVE: OBSTETRIA; MORBIDADE; MORTALIDADE

MEDICINA FETAL
ESTUDO ORIGINAL

AVALIAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA DAS DIMENSÕES DO TIMO EM FETOS DE GESTANTES HIPERTENSAS [86393]

Paulo Renato Krahl Fell¹, Lucas Pacini Teixeira², Rafael Fabiano Machado da Rosa³, Cristine Dietrich¹, Jorge Alberto Bianchi Telles⁴, André Campos da Cunha⁴, Rosilene da Silveira Betat⁴, Patrícia El Beitune⁴

1. Hospital Materno-Infantil Presidente Vargas, Porto Alegre, RS, Brasil.
2. Clínica Privada, Porto Alegre, RS, Brasil.
3. Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.
4. Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

OBJETIVO: A predição acurada da pré-eclâmpsia (PE) continua sendo um importante desafio na atualidade. Espera-se que, em situações de morbidade intrauterina como a PE, possa haver alterações no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA) e, secundariamente, provocar a redução do tamanho do timo fetal. O objetivo deste estudo é comparar a análise da medida do timo fetal por meio de três técnicas utilizando a ultrassonografia bidimensional e a sua aplicabilidade em gestantes hipertensas. **MÉTODOS:** Estudo de coorte prospectivo com 40 gestantes entre 28 e 34 semanas, divididas em dois grupos (grupo controle, $n = 13$, e grupo hipertensão gestacional, $n = 27$). Foram obtidas as avaliações do timo fetal por meio de três técnicas – medida do perímetro (Timo P), diâmetro transverso (Timo DT) e razão timo-tórax (RTT) – considerando-se significativas as diferenças cujo valor de $p < 0,05$. O referido estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Instituição. **RESULTADOS:** Não se identificaram diferenças significativas entre as medidas do diâmetro transverso do timo e razão timo-tórax de gestantes do grupo de estudo comparadas a gestantes do grupo controle ($p > 0,05$). Houve associação significativa entre as medidas de timo DT e P ($r = 0,698$; $p < 0,001$), e os valores elevados de timo DT também são elevados no timo P. Com a razão timo-tórax, não houve associação significativa com o timo DT ($r = 0,364$; $p = 0,386$) e timo P ($r = 0,291$; $p = 0,118$). O timo P apresentou média de 71A, enquanto no grupo controle a média foi 60,3 ($p = 0,002$). **CONCLUSÃO:** Identificaram-se valores de timo P significativamente inferiores no grupo controle em relação ao grupo hipertensão gestacional. A utilização desse parâmetro não é útil para prever pré-eclâmpsia.

PALAVRAS-CHAVE: HIPERTENSÃO GESTACIONAL; TIMO FETAL; ULTRASSONOGRÁFIA

MEDICINA FETAL
ESTUDO ORIGINAL

CORRELAÇÃO ENTRE A MEDIDA ULTRASSONOGRÁFICA DO COLO UTERINO E BIOMARCADORES NA PREDIÇÃO DO TRABALHO DE PARTO PRÉ-TERMO [86064]

Ludmila Maria Guimarães Pereira¹, Alameda Kfoury Pereira¹, Luci Maria S. Dusse¹, Mariana de Oliveira Rezende¹, Maione Motta Teixeira¹, Antônio Carlos Vieira Cabral¹

1. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.

OBJETIVO: Avaliar a medida ultrassonográfica do colo uterino e dos níveis séricos maternos de colesterol total e frações, triglicérides e arginina dimetil, assimétrica (ADMA) como preditores de trabalho de parto pré-termo. **MÉTODOS:** Trata-se de um estudo longitudinal e prospectivo, previamente aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (CAAE: 51489715.6.0000.5149), que avaliou as correlações entre as variáveis estudadas e a idade gestacional ao nascimento ($< \text{ou} > = 37$ semanas). Entre 2015 e 2016, 165 gestantes com fatores de risco para trabalho de parto pré-termo, entre 20 e 24 semanas de gestação, foram avaliadas por meio da medida ultrassonográfica do colo uterino e dos níveis séricos dos biomarcadores. A curva ROC foi utilizada para determinar a acurácia das variáveis. A sensibilidade e a especificidade foram calculadas para a variável que foi considerada preditiva para o parto pré-termo, com diferentes pontos de corte. A análise estatística foi realizada empregando-se o software SPSS versão 20,0, e um valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo. **RESULTADOS:** O comprimento do colo uterino revelou uma área sob a curva ROC de 0,698 (IC 0,543; 0,856). Os biomarcadores apresentaram baixos valores da área sob a curva ROC, e nenhuma correlação significativa com o trabalho de parto pré-termo foi observada. **CONCLUSÃO:** Apenas o colo uterino abaixo de 2,5 cm, medido por ultrassom, entre 20 e 24 semanas de gestação, associou-se à ocorrência de trabalho de parto pré-termo em gestantes portadoras de fatores de risco, com especificidade de 98%.

PALAVRAS-CHAVE: PARTO PRÉ-TERMO; AVALIAÇÃO DE RISCO; COLO UTERINO