

DANIEL LORBER ROLNIK¹

ROBERTO EDUARDO BITTAR²

MÁRIO HENRIQUE BURLACCHINI DE CARVALHO²

MARCELO ZUGAIB²

ROSSANA PULCINELLI VIEIRA FRANCISCO²

Predição do parto prematuro: avaliação sequencial do colo uterino e do teste para proteína-1 fosforilada ligada ao fator de crescimento insulina-símile

Preterm birth prediction: sequential evaluation of the cervix and the test for phosphorylated protein-1 linked to insulin-like growth factor

Artigo Original

Palavras-chave

Nascimento prematuro/diagnóstico
Medição de risco/métodos
Colo do útero/ultrassonografia
Medida do comprimento cervical
Proteína-1 de ligação a fator de crescimento insulina-símile
Marcadores biológicos

Keywords

Premature birth/diagnosis
Risk assessment/methods
Cervix /ultrasonography
Cervical length measurement
Insulin-like growth factor binding protein-1
Biological markers

Resumo

OBJETIVOS: Averiguar a utilidade da medida do comprimento do colo uterino e do teste para proteína-1 fosforilada ligada ao fator de crescimento insulina-símile (*phlGFBP-1*), realizados de maneira sequencial, na predição do parto prematuro e a existência de correlação entre os testes. **MÉTODOS:** Foram submetidos a análise secundária os dados de 101 gestantes assintomáticas com antecedente de prematuridade. A medida ultrassonográfica do comprimento do colo e o teste para *phlGFBP-1* foram realizados em paralelo a cada três semanas, entre a 24ª e a 34ª semana. O melhor valor de corte do colo uterino para cada avaliação foi estabelecido por meio de curva ROC, e ambos os testes foram comparados entre si por meio de testes não paramétricos. Foram obtidas a sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos de cada teste e da associação dos exames para a ocorrência de parto antes de 37 semanas. **RESULTADOS:** Houve 25 partos prematuros (24,8%). O comprimento do colo apresentou maior sensibilidade e foi capaz de prever o parto prematuro em todas as avaliações, com acurácia semelhante em diferentes idades gestacionais. O teste para *phlGFBP-1* não foi útil na 24ª semana, porém foi capaz de prever independentemente a prematuridade na 27ª à 30ª e 33ª semana. A associação dos exames elevou a sensibilidade (81,8%) e o valor preditivo negativo (93,7%) quando comparada à utilização isolada dos testes. O comprimento cervical médio foi menor em gestantes com teste positivo. **CONCLUSÕES:** Tanto o comprimento cervical quanto o teste para *phlGFBP-1* foram capazes de prever independentemente o parto prematuro, e a associação sequencial de ambos os exames apresentou elevada sensibilidade e alto valor preditivo negativo.

Abstract

PURPOSE: To investigate the usefulness of the measurement of cervical length and of the test for phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 (*phlGFBP-1*) performed sequentially in the prediction of preterm birth and the correlation between tests. **METHODS:** We analyzed data from 101 asymptomatic pregnant women with a history of premature delivery. The ultrasound measurement of cervical length and *phlGFBP-1* test were performed in parallel every three weeks, between 24 and 34 week. The best cutoff value for each cervical evaluation was established by the ROC curve, and the two tests were compared using nonparametric tests. We determined the sensitivity, specificity and predictive values of each test and of the association of the exams for the occurrence of delivery before the 37th weeks. **RESULTS:** There were 25 preterm births (24.8%). The cervix length showed the highest sensitivity and was able to predict preterm birth in all evaluations, with similar accuracy at different gestational ages. The test for *phlGFBP-1* was not helpful at 24 weeks, but was able to predict prematurity when performed at 27, 30 and 33 weeks. The combination of tests increased the sensitivity (81.8%) and negative predictive value (93.7%) when compared to the separate use of each test. The mean cervical length was lower in women with a positive test. **CONCLUSIONS:** Both cervical length and the test for *phlGFBP-1* were able to predict premature delivery, and sequential combination of both tests showed a high sensitivity and high negative predictive value.

Correspondência

Daniel Lorber Rolnik
Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255, 10º andar
CEP: 05403-000
São Paulo (SP), Brasil

Recebido

10/09/2013

Aceito com modificações

30/09/2013

Trabalho realizado na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

¹Ambulatório de Obstetrícia da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

²Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil. Conflito de interesses: não há.

Introdução

A prematuridade, definida como nascimento em idade gestacional inferior a 37 semanas completas (ou 259 dias), constitui a principal causa de morbidade e mortalidade neonatal em todo o mundo. Suas complicações são responsáveis por grande número de óbitos e sequelas tanto em países desenvolvidos quanto naqueles em desenvolvimento^{1,2}. Em todo o mundo, cerca de 15 milhões de crianças nascem prematuras anualmente^{3,4}, e estima-se que, a cada ano, cerca de um milhão de mortes ocorram em todo o mundo em decorrência de complicações da prematuridade^{4,5}. Em estudo realizado em 2008 nos Estados Unidos da América (EUA), Goldenberg et al.⁶ demonstraram que, naquele país, a incidência da prematuridade é de aproximadamente 12%.

Em ampla avaliação realizada com dados sobre óbitos de crianças menores que cinco anos de idade, de 186 países, entre os anos de 1970 e 2009, os autores observaram que a prematuridade e suas complicações são responsáveis por aproximadamente um terço dos óbitos neonatais, constituindo grave problema de saúde pública⁷.

Além disso, a prematuridade associa-se a elevados custos financeiros, e quanto menor o peso ao nascer, maiores os custos. Em 2005, nos EUA, os custos da prematuridade atingiram US\$ 26 bilhões, com gasto médio de US\$ 52 mil por recém-nascido^{6,8}.

Cerca de 75% dos partos prematuros são espontâneos, ao passo que um quarto dos nascimentos prematuros decorrem da interrupção eletiva da gestação antes da 37ª semana devido a intercorrências clínicas maternas e/ou fetais^{9,10}. Em um centro de referência do estado de São Paulo para acompanhamento de gestações de alto risco, metade dos nascimentos abaixo da 37ª semana decorrem da prematuridade eletiva^{10,11}.

A fisiopatologia do parto prematuro é complexa e multifatorial, o que torna a prevenção primária limitada¹². O antecedente de parto prematuro espontâneo em gestação anterior tem sido considerado por muitos autores como o principal e mais importante fator de risco clínico, visto que cerca de 25% das pacientes que tiveram parto prematuro apresentarão recorrência da prematuridade¹¹. Contudo, é fundamental ressaltar que a maioria das gestantes que tiveram filho prematuro em gestação anterior terá parto a termo.

Assim, a prevenção secundária consiste na pesquisa de indicadores de maior risco, tais como colo curto e alteração de marcadores bioquímicos¹³, com o objetivo não só de identificar os casos que evoluirão para parto prematuro, como também de excluir o risco quando ele não existe. Na década de 1980, alguns autores¹⁴⁻²⁰ passaram a sugerir que a medida ultrassonográfica do comprimento do colo uterino apresentava relação direta com o parto prematuro.

de Carvalho et al.²¹, em 2005, avaliaram 1.958 gestantes entre a 21ª e a 24ª semana, e observaram que a média do comprimento do colo é menor nas pacientes com antecedente de parto prematuro (30,1 mm) do que naquelas sem este antecedente (35,8 mm), e que pacientes com comprimento cervical menor que 20 mm apresentavam elevado risco de parto prematuro. Entretanto, o valor de corte é variável nos diferentes estudos.

No que se refere aos marcadores bioquímicos, duas destas substâncias têm sido muito estudadas nos últimos anos e se destacaram por apresentarem altos valores preditivos negativos, além de razoáveis sensibilidades, especificidades e valores preditivos positivos: o teste qualitativo para proteína-1 fosforilada ligada ao fator de crescimento insulina-símile (*pbIGFBP-1* (do inglês *phosphorylated insulin-like growth factor binding protein 1*) e o teste da fibronectina fetal.

A *pbIGFBP-1* é uma proteína produzida pela decídua humana²²⁻²⁴ que normalmente não é detectada na secreção endocervical entre a 24ª e a 34ª semana de gestação e, se estiver presente neste intervalo, denota maior risco para parto prematuro^{11,25-28}.

A hipótese do presente estudo é a de que exista correlação entre os resultados da avaliação do colo uterino e do teste para *pbIGFBP-1*, e que a utilização de ambos em associação possa prever a ocorrência de parto prematuro com maior sensibilidade. Há, ainda, a necessidade de determinação do melhor momento para a realização destes exames.

O objetivo primário deste estudo foi averiguar a utilidade da medida do comprimento do colo e do teste para *pbIGFBP-1*, isoladamente e em conjunto, para a predição do parto prematuro antes da 37ª e da 34ª semana. Foram objetivos secundários: determinar o melhor valor de corte da medida do comprimento do colo para a predição do parto prematuro em diferentes idades gestacionais, verificar se o teste positivo para *pbIGFBP-1* apresenta relação com o encurtamento progressivo do colo uterino, e determinar o melhor momento para a realização de cada um dos exames em gestações de alto risco, além da melhor forma de combiná-los.

Métodos

Realizou-se estudo observacional analítico longitudinal, do tipo coorte, com análise secundária dos dados de 114 gestantes com antecedente de parto(s) prematuro(s) espontâneo(s), que foram acompanhadas no pré-natal no Setor de Baixo Peso Fetal (BPF) da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), no período compreendido entre abril de 2003 e março de 2008.

Foram selecionados prontuários de gestantes que haviam sido submetidas, na ocasião de seu acompanhamento

pré-natal e de forma seriada, à ultrassonografia transvaginal para medida do comprimento do colo e ao teste para detecção qualitativa de proteína-1 fosforilada ligada ao fator de crescimento insulina-símile na secreção endocervical, a intervalos de três semanas, a partir da 24^a e da 34^a semana de gestação, totalizando quatro momentos transversais de avaliação, com 24^a, 27^a, 30^a e 33^a semana (denominados, respectivamente, M1, M2, M3 e M4).

Foram utilizados como critérios de inclusão: gestação tópica e única, com idade gestacional confiável, ausência de malformações fetais, antecedente de parto prematuro espontâneo, ausência de sinais de trabalho de parto até 24^a semana, e início do pré-natal até 20^a semana. Foram excluídas as pacientes que tiveram parto prematuro eletivo, que utilizaram progesterona natural para prevenção de parto prematuro, aquelas submetidas a tocólise seguida de parto a termo, e as submetidas a menos do que três das quatro avaliações.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HC-FMUSP, e por se tratar de análise secundária e retrospectiva de dados, não houve a necessidade de termo de consentimento.

Todas as gestantes foram submetidas a pesquisa de infecções vaginais que pudessem levar a resultados falsos-positivos do teste para *pbIGFBP-1* antes da 24^a semana, por meio de bacterioscopia do conteúdo vaginal, imunofluorescência para *Chlamydia trachomatis* e cultura para *Neisseria* sp. na secreção cervical. Foi realizado tratamento quando houve necessidade e conforme o agente infeccioso.

O teste rápido para *pbIGFBP-1* foi realizado na 24^a semana no momento da consulta pré-natal, antes do exame de toque vaginal, e seguido de exame de ultrassonografia transvaginal para medida do comprimento cervical, realizado por operador diferente e que desconhecia o resultado do teste. Os exames foram repetidos a cada três semanas, até a 34^a semana.

Os valores de corte do comprimento do colo uterino em diferentes idades gestacionais foram definidos em análise por curva de características operacionais (ROC), adotando-se o valor de maior sensibilidade e maior especificidade. As variáveis demográficas e os resultados dos testes em cada momento foram analisados entre si e contra o desfecho de parto prematuro e de parto com 34 semanas ou menos. As variáveis categóricas foram analisadas por meio dos testes do qui-quadrado e exato de Fischer, enquanto as contínuas foram submetidas ao teste não paramétrico de Mann-Whitney U e à análise de variância de medidas repetidas (ANOVA). Para as diferenças de médias, utilizou-se o teste *t* de Student. Adotou-se nível de significância estatística de 5%.

Resultados

Do total de 114 pacientes elegíveis para o estudo, 13 foram excluídas (quatro pacientes tiveram parto prematuro realizado de forma eletiva devido a complicações maternas e/ou fetais, quatro foram submetidas a menos que três avaliações, duas pacientes foram submetidas a tocólise devido a trabalho de parto prematuro e evoluíram para parto a termo, e três tiveram diagnóstico de malformação fetal). Desta forma, foram analisados os dados de 101 gestantes, das quais 76 (75,2%) tiveram parto a termo e 25 (24,8%) evoluíram para parto prematuro espontâneo.

A idade gestacional média da ocorrência do parto foi de $37,5 \pm 2,1$ semanas, e a média de idade da população estudada foi de $27,7 \pm 4,91$ anos.

Não houve diferença significativa ($p=0,05$) entre as médias de idade das gestantes que tiveram parto a termo ($28,2 \pm 4,8$ anos) e daquelas que tiveram parto antes da 37^a semana ($26,0 \pm 5,0$ anos). Não houve relação entre a raça ou o número de partos prematuros anteriores e a ocorrência de parto prematuro.

Ao todo, 30 gestantes (29,7%) apresentaram teste positivo para *pbIGFBP-1* em ao menos um dos quatro momentos de avaliação, enquanto 71 delas (70,3%) não apresentaram nenhum teste positivo. O achado de ao menos um teste alterado nas quatro avaliações relacionou-se com o nascimento antes da 37^a semana e com o parto em idade gestacional inferior ou igual a 34 semanas, e o maior número de exames alterados por gestante relacionou-se à maior probabilidade de parto prematuro ($p<0,001$).

O teste positivo para *pbIGFBP-1* relacionou-se ao nascimento antes da 37^a semana na segunda, terceira e quarta avaliações, mas não houve relação entre o primeiro teste e a ocorrência de parto prematuro. A Figura 1 demonstra que o comprimento cervical médio apresentou decaimento linear efetivo com o avançar da gestação tanto em gestantes que tiveram todos os testes negativos quanto naquelas que tiveram um teste positivo ou mais. Entretanto, as linhas foram paralelas e, no segundo grupo, o comprimento cervical médio foi menor em todas as idades gestacionais.

Quanto à medida do comprimento do colo, os valores de corte para predição de parto prematuro foram de 22, 21, 20 e 16 mm na 24^a, 27^a, 30^a e 33^a semana, respectivamente. A medida do comprimento cervical esteve sempre relacionada à ocorrência de parto prematuro, com área sob a curva acima de 0,8 em todos os momentos (Figura 1).

Ambos os testes foram capazes de predizer de forma independente o parto prematuro com 27, 30 e 33 semanas, mas com 24 semanas apenas a medida do comprimento do colo foi útil para predizer o parto prematuro. A sensibilidade, a especificidade e os valores preditivos para predição de parto prematuro estão demonstrados na Tabela 1.

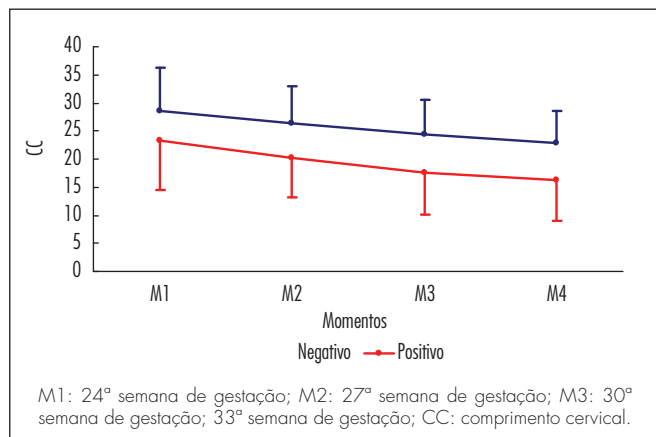


Figura 1. Comprimento cervical médio das gestantes com todos os testes negativos (em azul) com algum teste positivo (em vermelho) para pHIGFBP-1, nos momentos M1, M2, M3 e M4

Tabela 1. Sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo, valor preditivo negativo da medida do comprimento cervical e do teste para pHIGFBP-1 para a predição do parto prematuro, quando utilizados isoladamente e em associação

| Idade gestacional | TESTE | S % | E % | VPP % | VPN % |
|--|-----------------|------|------|-------|-------|
| 24ª semana | CC ≤ 22 mm | 72,0 | 84,7 | 62,0 | 89,7 |
| | pHIGFBP-1 | 4,0 | 93,0 | 16,6 | 73,6 |
| | CC ou pHIGFBP-1 | 72,0 | 77,7 | 52,9 | 88,8 |
| 27ª semana | CC ≤ 21 mm | 77,3 | 82,7 | 56,6 | 92,5 |
| | pHIGFBP-1 | 40,9 | 90,6 | 56,2 | 83,9 |
| | CC ou pHIGFBP-1 | 90,9 | 77,3 | 54,0 | 96,6 |
| 30ª semana | CC ≤ 20 mm | 84,0 | 77,3 | 55,2 | 93,5 |
| | pHIGFBP-1 | 56,0 | 90,6 | 66,6 | 86,0 |
| | CC ou pHIGFBP-1 | 92,0 | 73,3 | 53,4 | 92,7 |
| 33ª semana | CC ≤ 16 mm | 70,0 | 91,9 | 70,0 | 91,9 |
| | pHIGFBP-1 | 65,0 | 94,5 | 76,4 | 90,9 |
| | CC ou pHIGFBP-1 | 85,0 | 87,8 | 65,3 | 95,5 |
| 24ª semana (colo) + 27ª semana (pHIGFBP-1) | CC ≤ 22 mm | 72,0 | 84,7 | 62,0 | 89,7 |
| | pHIGFBP-1 | 40,9 | 90,6 | 56,2 | 83,9 |
| | CC ou pHIGFBP-1 | 95,4 | 77,4 | 56,7 | 98,2 |

S: sensibilidade; E: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; CC: comprimento cervical.

A associação foi considerada positiva quando ao menos um dos testes estivesse alterado, e negativa quando ambos estivessem normais.

A utilização em conjunto da medida do colo uterino na 24ª semana e do teste para pHIGFBP-1 na 27ª semana elevou a sensibilidade de 72%, quando utilizada apenas a medida do colo uterino, para 95,4%, e o valor preditivo negativo foi de 89,7 para 98,2%. O risco relativo e as taxas de ocorrência de parto prematuro para diferentes combinações dos testes estão demonstrados na Tabela 2.

A probabilidade de ocorrência de parto prematuro para diferentes valores de comprimento cervical está representada na Figura 2 e pode ser calculada pela fórmula $P = 1/1 + e^{-(EQ)}$,

Tabela 2. Ocorrência de parto prematuro de acordo com as possíveis combinações da medida do colo na 24ª semana e do teste para pHIGFBP-1 na 27ª semana

| CC ≤ 22 mm | pHIGFBP-1 positivo | n | Parto prematuro n (%) | Risco relativo (IC95%) |
|------------|--------------------|----|-----------------------|------------------------|
| Não | Não | 56 | 1 (1,7) | 0,01 (0–0,1) |
| Não | Sim | 9 | 4 (44,4) | 44,0 (4,0–472,9) |
| Sim | Não | 21 | 12 (57,1) | 73,3 (8,4–634,8) |
| Sim | Sim | 7 | 5 (71,4) | 137,5 (10,5–1794,9) |

CC: comprimento cervical.

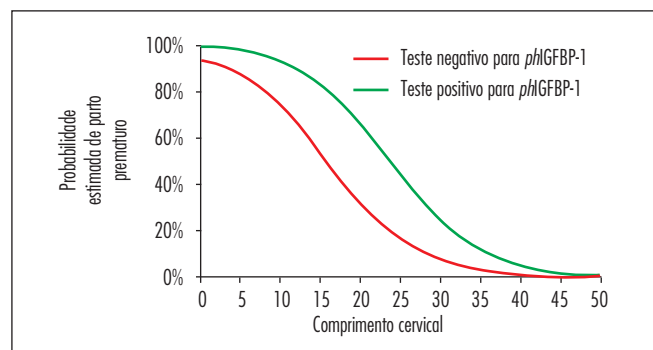


Figura 2. Probabilidade estimada de parto prematuro de acordo com o comprimento cervical encontrado na 24ª semana de gestação e do resultado do teste para pHIGFBP-1 com 27 semanas

onde e é a base do logaritmo neperiano e EQ é a equação obtida pela regressão logística em cada momento avaliado. Para a associação da medida do comprimento cervical na 24ª e do teste bioquímico na 27ª semana, a equação foi $2,8 + [(1,428 \times pHIGFBP-1) - (0,178 \times \text{Colo})]$, devendo a variável “pHIGFBP-1” ser substituída por 0 quando o teste for negativo, e por 1 quando o teste for positivo, e a variável “Colo” pela medida do comprimento cervical em milímetros. Observa-se que as curvas se distanciaram, principalmente quando o colo uterino esteve entre 10 e 30 mm, e portanto a maior utilidade do teste bioquímico foi evidenciada nesta faixa de comprimento cervical.

Discussão

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

Este trabalho confirmou que a avaliação ultrassonográfica do comprimento do colo uterino constitui bom marcador de risco em pacientes com antecedente de parto prematuro, com área sob a curva ROC acima de 0,8 em todas as idades gestacionais avaliadas. Ocorre encurtamento fisiológico do colo à medida que a gestação avança,

razão pela qual devem ser utilizados diferentes valores de corte em idades gestacionais distintas. Entretanto, a sensibilidade e a acurácia semelhantes da medida do comprimento cervical nos diferentes momentos avaliados sugerem que o exame deve ser feito precocemente, e que a repetição sequencial não traz benefícios em relação ao exame único. Da mesma forma, Dilek et al.²⁹ evidenciaram que a acurácia de uma única medida do comprimento cervical na 24ª semana é a mesma de quando realizadas múltiplas medidas e é avaliado o encurtamento progressivo do colo uterino. O melhor valor de corte para a avaliação da medida ultrassonográfica do comprimento do colo uterino com 24 semanas, neste estudo, foi de 22 mm, o qual apresentou 72% de sensibilidade e taxa aceitável de falso-positivo (15,3%). Entretanto, outros autores adotaram valores distintos. Embora a utilização do valor de corte de 25 mm seja a mais frequentemente encontrada na literatura, na amostra estudada a utilização deste limite acarretaria taxas de falso-positivo tão altas quanto 33% para parto antes da 37ª semana e 39% para parto na 34ª semana ou menos. Valores mais restritivos, como 15 mm, teriam baixa sensibilidade (24%). Paternoster et al.³⁰, num estudo que incluiu 210 gestantes com contrações uterinas documentadas, sugerem que o melhor valor de corte para a medida do comprimento do colo uterino naquela população foi de 26 mm e, assim como neste trabalho, evidenciam que a medida do comprimento do colo mostra maior poder de predição do que a presença de teste positivo para *pbIGFBP-1* isolada.

Assim como demonstrado previamente por Bittar et al.¹¹ e por Khambay et al.³¹ em gestantes de alto risco, neste trabalho o teste para *pbIGFBP-1* não foi capaz de prever a ocorrência de parto prematuro quando realizado na 24ª semana, mas apresenta bons resultados quando realizado com 27, 30 e 33 semanas de gestação. Em revisão sistemática, Honest et al.³² demonstram ser o teste para *pbIGFBP-1* útil para a predição do parto prematuro tanto em gestantes sintomáticas quanto naquelas assintomáticas e de alto risco. Outro benefício da associação foi o alto valor preditivo negativo (93,7%), em estando ambos os testes normais, dado que permite tranquilizar gestantes que apresentem esses resultados e evitar a instituição de medidas terapêuticas desnecessárias.

Embora a avaliação do colo uterino tenha apresentado maior sensibilidade (72%) do que o teste bioquímico, sua utilização isolada não foi capaz de detectar 28% das gestantes que evoluíram para parto prematuro, de forma que o desempenho da associação dos testes é bastante mais sensível. Os achados sugerem que este modelo de avaliação possa ser utilizado de forma rotineira no pré-natal de gestantes com antecedente de parto prematuro, assim

como para indicar redução ou modificação das atividades laborais nas gestantes de maior risco, além de facilitar a detecção precoce de eventual trabalho de parto prematuro e permitir a instituição precoce de medidas de prevenção terciária comprovadamente benéficas, como a tocólise e a administração de corticosteroides. Embora todas as gestantes com antecedente de parto prematuro devam utilizar progesterona, de acordo com as recomendações do Colégio Americano de Obstetras e Ginecologistas (ACOG)³³, é possível que a redução da carga de trabalho nos casos com testes preditivos alterados reduza ainda mais o risco de prematuridade.

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

Em estudo de metanálise e revisão sistemática realizado recentemente, Conde-Agudelo et al.³⁵ não conseguiram demonstrar redução das taxas de parto prematuro com a pesquisa de marcadores bioquímicos no sangue materno ou nas secreções genitais, entre os quais a *pbIGFBP-1*. Entretanto, faz-se mister ressaltar que os estudos incluídos foram heterogêneos, e que não se fez distinção entre estudos que tenham incluído medidas preventivas como utilização de progesterona natural ou redução da carga de trabalho e aqueles que não o tenham feito. Cabe reiterar que a utilidade clínica de qualquer marcador só pode ser medida à luz dos resultados perinatais após possíveis intervenções terapêuticas.

As principais limitações deste trabalho foram a ausência de um Grupo Controle composto por gestantes normais e a análise retrospectiva dos dados. Entretanto, cabe ressaltar que os estudos envolvendo a associação de marcadores preditivos apenas em gestantes com antecedente de parto prematuro são escassos na literatura, e que é de grande importância a tentativa de prever a recorrência da prematuridade nesta população de alto risco.

Este estudo demonstrou que a associação de um marcador biofísico (comprimento cervical) com um marcador bioquímico (teste para *pbIGFBP-1*) foi capaz de prever com alta sensibilidade a ocorrência de parto prematuro, e que na presença de ambos os testes normais o risco de ocorrência de parto prematuro é baixo. Mais estudos são necessários para determinar a melhor forma de avaliar o risco em gestantes com antecedente de parto prematuro, e as medidas terapêuticas mais eficazes para evitar a recorrência e as complicações da prematuridade.

Referências

- Copper RL, Goldenberg RL, Creasy RK, DuBard MB, Davis RO, Entman SS, et al. A multicenter study of preterm birth weight and gestational age-specific neonatal mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 1993;168(1 Pt 1):78-84.
- Lembet A, Eroglu D, Ergin T, Kuscü E, Zeyneloglu H, Batioglu S, et al. New rapid bed-side test to predict preterm delivery: phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical secretions. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81(8):706-12.
- Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet.* 2012;379(9832):2162-72.
- Gravett MG, Rubens CE. Global Alliance to Prevent Prematurity and Stillbirth Technical Team. A framework for strategic investments in research to reduce the global burden of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;207(5):368-73.
- Rubens CE, Gravett MG, Victora CG, Nunes TM, GAPPS Review Group. Global report on preterm birth and stillbirth (7 of 7): mobilizing resources to accelerate innovative solutions (Global Action Agenda). *BMC Pregnancy Childbirth.* 2010;10 Suppl 1:S7.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008;371(9606):75-84.
- Rajaratnam JK, Marcus JR, Flaxman AD, Wang H, Levin-Rector A, Dwyer L, et al. Neonatal, postneonatal, childhood, and under-5 mortality for 187 countries, 1970-2010: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 4. *Lancet.* 2010;375(9730):1988-2008.
- Ananth CV, Joseph KS, Oyelese Y, Demissie K, Vintzileos AM. Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000. *Obstet Gynecol.* 2005;105(5 Pt 1):1084-91.
- Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Moawad AH, Miodovnik M, et al. The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births. Maternal-Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178(3):562-7.
- Rades E, Bittar RE, Zugaib M. [Direct determinants of elective preterm birth and neonatal results]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2004;26(8):655-62. Portuguese.
- Bittar RE, da Fonseca EB, de Carvalho MH, Martinelli S, Zugaib M. Predicting preterm delivery in asymptomatic patients with prior preterm delivery by measurement of cervical length and phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(5):562-7.
- Khan KS, Honest H. Risk screening for spontaneous preterm labour. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007;21(5):821-30.
- Norman JE. Preterm labour. Cervical function and prematurity. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2007;21(5):791-806.
- Andersen HF, Nugent CE, Wanty SD, Hayashi RH. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(3):859-67.
- Ayers JW, DeGroot RM, Compton AA, Barclay M, Ansbacher R. Sonographic evaluation of cervical length in pregnancy: diagnosis and management of preterm cervical effacement in patients at risk for premature delivery. *Obstet Gynecol.* 1988;71(6 Pt 1):939-44.
- Bartolucci L, Hill WC, Katz M, Gill PJ, Kitzmiller JL. Ultrasonography in preterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1984;149(1):52-6.
- Brook I, Feingold M, Schwartz A, Zakut H. Ultrasonography in the diagnosis of cervical incompetence in pregnancy-a new diagnostic approach. *Br J Obstet Gynaecol.* 1981;88(6):640-3.
- Okitsu O, Mimura T, Nakayama T, Aono T. Early prediction of preterm delivery by transvaginal ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1992;2(6):402-9.
- Varma TR, Patel RH, Pillai U. Ultrasonic assessment of cervix in normal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1986;65(3):229-33.
- Varma TR, Patel RH, Pillai U. Ultrasonic assessment of cervix in 'at risk' patients. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1986;65(2):147-52.
- de Carvalho MH, Bittar RE, Brizot ML, Bicudo C, Zugaib M. Prediction of preterm delivery in the second trimester. *Obstet Gynecol.* 2005;105(3):532-6.
- Kekki M, Kurki T, Karkkainen T, Hiilesmaa V, Paavonen J, Rutanen EM. Insulin-like growth factor-binding protein-1 in cervical secretion as a predictor of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2001;80(6):546-51.
- Martina NA, Kim E, Chitkara U, Wathen NC, Chard T, Giudice LC. Gestational age-dependent expression of insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1) phosphoisoforms in human extraembryonic cavities, maternal serum, and decidua suggests decidua as the primary source of IGFBP-1 in these fluids during early pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(6):1894-8.
- Nuutila M, Hiilesmaa V, Karkkainen T, Ylikorkala O, Rutanen EM. Phosphorylated isoforms of insulin-like growth factor binding protein-1 in the cervix as a predictor of cervical ripeness. *Obstet Gynecol.* 1999;94(2):243-9.
- Akercan F, Kazandi M, Sendag F, Cirpan T, Mgoyi L, Terek MC, et al. Value of cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in the prediction of preterm labor. *J Reprod Med.* 2004;49(5):368-72.
- Azlin MI, Bang HK, An LJ, Mohamad SN, Mansor NA, Yee BS, et al. Role of pHIGFBP-1 and ultrasound cervical length in predicting pre-term labour. *J Obstet Gynaecol.* 2010;30(5):456-9.
- Balic D, Latifagic A, Hudic I. Insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1) in cervical secretions as a predictor of preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008;21(5):297-300.
- Paternoster DM, Muresan D, Vitulo A, Serena A, Battagliarin G, Dell'Avanzo M, et al. Cervical pHIGFBP-1 in the evaluation of the risk of preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2007;86(2):151-5.
- Dilek TU, Yazici G, Gurbuz A, Tasdelen B, Gulhan S, Dilek B, et al. Progressive cervical length changes versus single cervical length measurement by transvaginal ultrasound for prediction of preterm delivery. *Gynecol Obstet Invest.* 2007;64(4):175-9.
- Paternoster D, Riboni F, Vitulo A, Plebani M, Dell'Avanzo M, Battagliarin G, et al. Phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical secretions and sonographic cervical length in the prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(4):437-40.
- Khambay H, Bolt LA, Chandiramani M, De Greeff A, Filmer JE, Shennan AH. The Actim Partus test to predict pre-term birth in asymptomatic high-risk women. *J Obstet Gynaecol.* 2012;32(2):132-4.

32. Honest H, Forbes CA, Duree KH, Norman G, Duffy SB, Tsourapas A, et al. Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health Technol Assess.* 2009;13(43):1-627.
33. Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, The American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2012;120(4):964-73.
34. Brik M, Hernández AI, Pedraz CC, Perales A. Phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 and cervical measurement in women with threatening preterm birth. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2010;89(2):268-74.
35. Conde-Agudelo A, Papageorgiou AT, Kennedy SH, Villar J. Novel biomarkers for the prediction of the spontaneous preterm birth phenotype: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2011;118(9):1042-54.