

## MARCADORES DE TRABALHO DE PARTO PREMATURO

SÍLVIA DE LUCENA SILVA ARAÚJO<sup>1</sup>; DAIANE FERREIRA ACOSTA<sup>2</sup>; DANIELE FERREIRA ACOSTA<sup>3</sup>; CELENE MARIA LONGO DA SILVA<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Universidade Federal de Pelotas – [silvialucena.araujo@gmail.com](mailto:silvialucena.araujo@gmail.com)

<sup>2</sup>Universidade Católica de Pelotas – [day-acosta@hotmail.com](mailto:day-acosta@hotmail.com)

<sup>3</sup>Universidade Federal de Rio Grande – [nieleacosta@gmail.com](mailto:nieleacosta@gmail.com)

<sup>4</sup>Universidade Federal de Pelotas, FAMED, DMI – [celene.longo@gmail.com](mailto:celene.longo@gmail.com)

### 1. INTRODUÇÃO

O parto é definido como prematuro quando antecede as 37 semanas completas de gestação e sua incidência é variável de acordo com as características populacionais. Segundo o Ministério da Saúde, no Brasil, em média 6,6% dos nascimentos são pré-termo. Embora a sobrevivência dos recém-nascidos prematuros tenha melhorado nos últimos anos, a prematuridade ainda é a principal causa de morbidade e mortalidade neonatal (BITTAR et al., 2009).

A prematuridade espontânea corresponde a 75% dos casos e decorre do trabalho de parto precoce. A etiologia é complexa e multifatorial ou desconhecida e, na maioria das vezes, a prevenção primária é difícil de ser implementada, tendo em vista que muitos dos fatores de risco não podem ser modificados antes ou durante a gestação, restando, assim, a prevenção secundária ou terciária. A prevenção secundária depende de indicadores preditivos, sendo que, até o momento, não existe nenhum teste ideal em termos de sensibilidade e valores preditivos para a detecção de trabalho de partos pré-termo (PP).

No Brasil, o exame disponibilizado em serviços públicos de saúde (SUS) para avaliação de gestante em risco de PP é a medida do colo uterino por meio de ultrassonografia transvaginal (UST) (FEBRASGO, 2012), em que o encurtamento do colo uterino ou presença de dilatação observados por meio da UST podem prever o parto prematuro espontâneo (HONEST et al., 2003). No entanto, há grande variação entre os estudos com relação à idade gestacional para realização da US, bem como a definição do ponto (medida em milímetros) de corte para avaliação da acurácia na previsão de parto prematuro espontâneo.

Dessa forma, entre os indicadores preditivos do TPP disponíveis, os de maior valor são os clínicos (gemelaridade, história prévia de PP e sangramento vaginal antes do segundo trimestre), as modificações do colo uterino detectadas pela UST (principalmente a redução de seu comprimento) e os métodos bioquímicos (BITTAR et al., 2009). Existem marcadores bioquímicos conhecidos que podem auxiliar a predição do trabalho de parto precoce, como as interleucinas 6 e 8, o hormônio liberador da corticotropina (CRH), o estriol salivar e a fibronectina fetal (FNF) (BITTAR et al., 2009). Porém, entre todos os indicadores, a FNF vem apresentando os melhores resultados para a predição do PP.

A fibronectina é uma glicoproteína produzida pelo trofoblasto, cuja função fisiológica é assegurar a aderência do blastocisto à decídua e está normalmente presente nos fluidos cérvico-vaginais durante as primeiras 20 semanas de gestação. Após a fusão do âmnio com o córion, a FNF não é mais encontrada nos fluidos cérvico-vaginais até a 35ª semana, a menos que haja ruptura de membranas ou presença de fator mecânico, infeccioso, inflamatório ou isquêmico na interface materno-fetal (BITTAR et al., 2009). Portanto, o teste de imunoensaio de membrana, que avalia a presença de FNF no canal cervical, só tem utilidade quando realizado entre a 22ª e a 34ª semana e seis dias. Para a detecção da FNF, podem ser utilizados dois tipos de teste: o quantitativo e o qualitativo.

No serviço público de Saúde do Brasil (SUS), está disponível apenas do teste rápido (qualitativo), em que o resultado é obtido em 10 minutos. A gestante é colocada em litotomia e introduz-se espéculo vaginal estéril para a coleta de conteúdo da porção posterior do colo, por meio de swab de Dacron, por 10 segundos. Posteriormente, o swab com o material coletado é introduzido em frasco com solução tampão, onde é vigorosamente agitado por 10 segundos. Em seguida, o swab é descartado e insere-se a fita de leitura na solução tampão. A partir de então, aguardam-se 10 minutos para a leitura. O teste é considerado positivo quando são formadas duas linhas róseas na fita de leitura, o que significa a presença da FNF em concentrações superiores a 50 ng/mL.

O teste da FNF pode ser utilizado em gestantes sintomáticas, em que há dúvidas em relação ao diagnóstico do trabalho de parto prematuro, ou em gestantes assintomáticas com risco para o PP espontâneo. Dessa forma, devido à dificuldade em definir se determinada gestante, assintomática ou sintomática, apresenta ou não risco de evoluir para parto pré-termo, o presente estudo procurou realizar uma revisão literária, a fim de apurar a fibronectina como método preditivo para o TPP, na determinação do risco de prematuridade.

## 2. METODOLOGIA

O presente estudo se trata de uma revisão de literatura, a qual foram revisados cerca de 4 artigos de revisão, 3 ensaios clínicos prospectivos e o Manual para a Gestação de Alto Risco de 2011, a fim de realizar um levantamento e análise do que já foi publicado sobre o tema. Toda a literatura consultada utilizou a avaliação de fibronectina pelo teste rápido (qualitativo). Os principais artigos encontrados estavam em dois periódicos nacionais: Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia e da Revista de Ciências Médicas de Campinas. As bases de dados foram o PubMed e o LILACS.

Após a leitura e exploração dos artigos selecionados obteve-se quatro categorias: Fibronectina isolada, Fibronectina comparada a outros marcadores bioquímicos, Fibronectina comparada ao comprimento do colo uterino e Fibronectina associada ao comprimento do colo uterino.

## 3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 3.1 FIBRONECTINA ISOLADA

Em 2000, OLIVEIRA, T. A.; et al., aplicou o teste de imunoensaio de membrana (teste rápido de FNF) em 107 gestantes, em três períodos diferentes: 24ª, 28ª e 32ª semanas. O teste da FNF mostrou baixos índices de sensibilidade (S) e valor preditivo positivo (VPP) para predição do parto prematuro não somente antes da 34ª semana, como também antes da 37ª semana. O valor preditivo negativo (VPN), por outro lado, foi alto para predição da prematuridade antes da 34ª semana nos três períodos analisados, embora com riscos relativos (RR) não significativos. Os resultados encontrados são semelhantes àqueles encontrados na literatura, independente do período do parto pré-termo considerado, número de amostras realizadas e grupo de risco. Os autores sugerem que o teste da FNF tem pouco valor em pacientes assintomáticas de alto risco, característica das pacientes com antecedentes de prematuridade.

BITTAR, R. E.; et al., em 2009, avaliou 40 estudos prospectivos em uma revisão sistemática e concluiu que a utilidade do teste de FNF em gestantes sintomáticas pode ser confirmada. Cerca de 80% das mulheres com PP tiveram o teste positivo para a FNF uma semana antes do nascimento, ou seja, trata-se de um teste sensível. Apenas 13% das pacientes em que não ocorreu o parto em uma semana tiveram resultado positivo do teste da FNF, ou seja, raramente é

positivo quando a gestação evolui para o termo. Considerando-se os estudos relacionados a gestantes sintomáticas, observa-se que o principal benefício do teste da FNF reside no seu elevado VPN (superior a 90%), ou seja, a probabilidade de parto a termo em mulheres com teste negativo é alta.

O estudo de BITTAR, R. E.; et al., de 1996, avaliou o aparecimento da FNF na secreção cérvico-vaginal e as contrações uterinas anormais como métodos preditivos para o PP de 72 gestantes. A coleta da secreção para detectar a presença da FNF foi realizada quinzenalmente e, as contrações uterinas foram monitoradas semanalmente, entre a 24ª e a 34ª semanas de gestação. Foi determinada a correlação entre a presença da FNF e o aparecimento de contrações uterinas anormais com o PP em gestantes assintomáticas, com risco elevado para o parto pré-termo espontâneo. Nesse grupo de mulheres, o teste de membrana para a FNF obteve sensibilidade (S) de 75%, especificidade (E) de 83,33%, VPP de 54,54% e VPN de 92,59%. Já as contrações uterinas revelaram S de 50%, E de 63,33%, VPP de 26,66% e VPN 82,60%. Dessa forma, o teste de membrana para detecção da FNF, quando realizados entre a 24ª e 34ª semanas de gravidez, em gestantes assintomáticas com elevado risco para PP, constitui melhor marcador para a prematuridade do que as contrações uterinas. E como descrito na literatura e encontrado nos outros estudos revisados, também apresentou VPN mais significativo que a sensibilidade.

### **3.2 FIBRONECTINA COMPARADA A OUTROS MARCADORES BIOQUÍMICOS**

Segundo o estudo de BITTAR, R. E.; et al. realizado em 2009, dentre todos os indicadores bioquímicos, a fibronectina é a que apresentou os melhores resultados para a predição do parto prematuro. As interleucinas, o CRH e o estriol demonstraram baixa sensibilidade e baixos VPPs e não trouxeram benefícios para a predição do parto prematuro. A fibronectina apresentou VPP relativamente baixo (inferior a 50%), mas superior aos outros marcadores bioquímicos, tais como o estriol, interleucinas e CRF. Diante do teste positivo de FNF, recomenda-se internação, corticoterapia antenatal e tocolise. Entretanto, o maior benefício do teste da fibronectina provém do seu elevado VPN (superior a 90%) e, portanto, diante de um teste negativo da FNF, pode-se evitar intervenções desnecessárias.

### **3.3 FIBRONECTINA COMPARADA AO COMPRIMENTO DO COLO UTERINO**

De acordo com estudo de OLIVEIRA, T. A.; et al. (2000), foi evidenciado que a medida do colo uterino via UST apresentou bons índices de VPN, principalmente para predição de PP antes da 34ª semana. A especificidade e VPP do exame, todavia, foram mais baixos. O comprimento cervical mostrou maior sensibilidade e melhor associação com o parto pré-termo do que a FNF. A presença de um colo curto foi associada ao PP antes da 34ª semana e também antes da 37ª semana, em todos períodos avaliados. Entretanto, o teste da FNF na 28ª semana foi mais específico que o colo curto, enquanto este foi mais sensível à previsão de PP antes da 37ª semana.

No estudo de BITTAR, R. E.; et al. (2005), foi avaliado o risco de PP em 107 gestantes nas 24ª, 28ª e 32ª semanas, com antecedentes de parto pré-termo espontâneo através do teste de imunoensaio de FNF e o da medida do colo uterino pela UST. A incidência do parto prematuro foi de 37,4% (40/107). O teste positivo da fibronectina fetal apresentou sensibilidade de 44%, especificidade de 78%, VPP entre 55% e VPN de 69%. O colo curto mostrou um risco relativo significativo para ocorrência do parto antes de 37 semanas, na 24ª, 28ª e 32ª semana. A sensibilidade variou entre 59-73%, a especificidade de 60-75%, o VPP de 48-57% e VPN de 76-81%. Dessa forma, em pacientes com antecedentes de

prematuridade espontânea, a medida do comprimento do colo uterino através da UST é melhor do que o teste da FNF para avaliar o risco de parto prematuro.

### 3.4 FIBRONECTINA ASSOCIADA AO COMPRIMENTO DO COLO UTERINO

De acordo com os estudos de OLIVEIRA, T. A.; et al. (2000) e de BITTAR, R. E.; et al. (2009), em gestantes sintomáticas e assintomáticas com antecedente de parto prematuro, o teste da FNF revelou melhores valores de sensibilidade quando em combinação com a medida do comprimento do colo uterino pela UST.

## 4. CONCLUSÕES

Embora até o momento não exista nenhum teste preditivo ideal em termos de sensibilidade e valores preditivos para avaliação de trabalho de parto precoce, a predição do PP tornou-se mais precisa com o advento da medida do comprimento do colo uterino pela ultrassonografia transvaginal e com o teste da FNF. A principal utilidade isolada do teste imunoensaio de membrana reside nos elevados VPN (acima de 90%) e não nos VPP, que são mais baixos.

Os melhores valores de predição são obtidos quando ambos os exames são aplicados simultaneamente, em gestantes sintomáticas e assintomáticas de risco, havendo aumento da sensibilidade para rastreamento e a detecção do PP. Os testes da FNF e a medida do colo, além disso, podem auxiliar o pré-natalista na orientação de medidas preventivas ou terapêuticas, sobretudo devido ao elevado VPN para ocorrência do parto antes de 34 semanas. A identificação precoce dessas pacientes possibilita orientar a administração dos corticosteróides para acelerar a maturação pulmonar fetal ou, ainda, evitar condutas desnecessárias.

## 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 5.1- SILVA, J. C. G.; CECATTI, J. G.; PIRES, H. M. B.; PASSINI, R.; PARPINELLI, M. A.; PEREIRA, B. G.; AMARAL, E. Assistência à Gestação e ao parto gemelar. **Rev. Ciências Médicas Campinas**. São Paulo, v.12, n.02, p.173-183, 2003.
- 5.2- OLIVEIRA, T. A.; CARVALHO, C. M. P.; SOUZA, E.; SANTOS, J. F. K.; GUARÉ, S. O.; NETO, M. N.; CAMANO, L. Avaliação do Risco de Parto Prematuro: Teste da Fibronectina Fetal e Medida do Colo Uterino. **Rev. Brasileira de Gin. e Obstetrícia**. Rio de Janeiro, v.22, n.10, p.633-639, 2000.
- 5.3- BITTAR, R. E.; ZUGAIB, M. Indicadores de risco para o parto prematuro. **Rev. Brasileira de Gin. e Obstetrícia**. RJ, v.31, n.04, p.203-209, 2009.
- 5.4- BITTAR, R. E.; YAMASAKI, A. A.; SASAKI, S.; GALLETTA, M. A.; 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. Brasileira de Gin. Obstetrícia**. RJ, v.18, n.02, p.165-172, 1996.
- 5.5- BITTAR, R. E.; CARVALHO, M. H. B.; ZUGAIB, M. Condutas para trabalho de parto prematuro. **Rev. Brasileira de Gin. e Obstetrícia**. Rio de Janeiro, v.27, n.09, p.561-566, 2005.
- 5.6- HONEST, H.; BACHMANN, L. M.; COOMARASAMY, A. Accuracy of cervical transvaginalsonography in predicting preterm birth: a systematic review. **Ultrasound Obstetric Gynecol**. London, v.22, n.03, p.305-322, 2003.
- 5.7- FEBRASGO. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia. **Manual para Gestação de Alto Risco**. São Paulo, 2011.
- 5.8- OLIVEIRA, T. A. **Avaliação do risco de parto prematuro através do teste da fibronectina fetal e da medida do colo uterino pela ultrassonografia transvaginal**. 1999. Tese (Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo.