



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2010/2011

Ana Rita Ribeiro Maia

Metrorragia do primeiro trimestre e risco de parto pré-termo

Abril, 2011

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Ana Rita Ribeiro Maia

Metrorragia do primeiro trimestre e risco de parto pré-termo

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Obstetrícia

Trabalho efectuado sob a Orientação de:

Dra. Teresa Margarida da Fonseca Alves Loureiro

Elaborado segundo as Normas Editoriais da Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa

Abril, 2011

FMUP

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto
2010/2011

Unidade Curricular "Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante"

Projecto de Opção do 6º ano – DECLARAÇÃO DE REPRODUÇÃO

Nome: Ana Rita Ribeiro Maia

Endereço electrónico: med05142@med.up.pt

Telemóvel: 912973892

Número do Bilhete de Identidade: 13285723

Título da Monografia: Metrorragia do primeiro trimestre e risco de parto pré-termo

Orientador: Teresa Margarida da Fonseca Alves Loureiro

Ano de conclusão: 2011

Designação da área do projecto: Obstetrícia

É autorizada a reprodução integral desta Monografia para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 18/04/2011

Assinatura:

Ana Rita Maia

Unidade Curricular "Dissertação/Monografia/Relatório de Estágio Profissionalizante"

Eu, Ana Rita Ribeiro Maia, abaixo assinado, nº mecanográfico 050801142, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter actuado com absoluta integridade na elaboração deste projecto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (acto pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 18/04/2011

Assinatura: *Ana Rita Maia*

Metrorragia do primeiro trimestre e risco de parto pré-termo

First trimester vaginal bleeding and risk of preterm delivery

Ana Rita Maia *, Teresa Loureiro **

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Hospital de S. João, Porto

* Aluna do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

** Médica Especialista em Ginecologia e Obstetrícia

Autor correspondente

Ana Rita Ribeiro Maia

Morada: Rua Padre Domingos Costa Maia, nº154, 4780-211 Santo Tirso, Portugal

Telemóvel: 00351 912973892

E-mail: med05142@med.up.pt

RESUMO

Objectivo: Explorar a associação entre metrorragia do 1º trimestre e parto pré-termo.

Métodos: Foi realizada uma revisão bibliográfica de artigos em língua Inglesa, publicados em revistas e jornais indexados no período entre 1970 a 2010 usando a base de dados da PubMed.

Resultados: Quatro estudos prospectivos encontraram uma associação entre metrorragia do 1º trimestre e parto pré-termo. Um destes estudos, com 16.506 casos encontrou um Odds Ratio (OR) de parto pré-termo de 1.3 para hemorragia ligeira e de 3.0 para hemorragia grave. O OR referido pelos artigos varia entre 1.63 a 1.8 para parto pré-termo antes das 37 semanas (95%, Intervalo de Confiança [IC]: 1.15-2.5) e de 1.04 a 1.6 (95%, IC 0.44-2.46) para parto pré-termo precoce (antes das 34 semanas). Três estudos retrospectivos com um elevado número de casos, encontraram um aumento do risco de parto pré-termo, de cerca de 2 a 3 vezes, quando ocorre hemorragia do 1º trimestre. O maior estudo retrospectivo, com 782.287 casos, encontrou um OR para parto pré-termo de 1.65 (95%, IC: 1.57-1.77) entre as 32-36 semanas de gestação, apresentando um OR de 2.98 (95%, IC: 2.5-3.54) para parto pré-termo entre a 28ª e 31ª semanas.

Conclusão: Foi demonstrada uma associação entre metrorragia do 1º trimestre e parto pré-termo. A hemorragia do 1º trimestre é um factor de risco independente para mau desfecho obstétrico, sendo directamente proporcional ao volume da hemorragia, o que poderá justificar uma alteração na vigilância pré-natal destas gravidezes.

Palavras-chave: “Uterine hemorrhage”; “Premature birth”; “Pregnancy trimester, first”; “Risk factors”; “Epidemiology”.

ABSTRACT

Objective: To study the relationship between first trimester vaginal bleeding and preterm delivery.

Methods: A literature review was performed using PubMed database, including articles written in English, published between 1970 and 2010 in indexed journals.

Results: An association between first trimester vaginal bleeding and preterm delivery was found in four prospective studies. One of them, with 16.506 cases found an Odds Ratio (OR) for preterm delivery of 1.3 after light bleeding and 3.0 after severe hemorrhage. The OR reported in the studies ranges from 1.63 to 1.8 for preterm delivery before 37 weeks (95%, Confidence Interval [CI]: 1.15-2.5) and 1.04 to 1.6 (95%, CI: 0.44 to 2.46) for early preterm delivery (before 34 weeks). Three retrospective studies with a high number of cases, found an increase on the risk of premature birth, of about 2 to 3 times, after first trimester vaginal bleeding. The largest retrospective study, with 782.287 cases, found an OR for preterm delivery of 1.65 (95%, CI: 1.57-1.77) between 32-36 weeks of gestation and an OR of 2.98 (95%, CI: 2.5-3.54) for preterm delivery between 28 and 31 weeks.

Conclusion: An association between first trimester vaginal bleeding and preterm delivery has been shown. First trimester hemorrhage is an independent risk factor for adverse obstetric outcome, directly proportional to the volume of the bleeding, which may justify a change in antenatal surveillance of these pregnancies.

Keywords: Uterine hemorrhage; Premature birth; Pregnancy trimester, first; Risk factors; Epidemiology.

ÍNDICE

Introdução	5
Métodos	6
Resultados	7
Prevalência da metrorragia do 1º trimestre	7
Etiologia da metrorragia do 1º trimestre	7
Biopatologia das metrorragias	8
Hemorragia do momento da implantação	8
Insuficiência luteínica	8
Alterações no desenvolvimento da placenta	9
Etiologia infecciosa	11
Distúrbios vasculares	13
Factores de risco para metrorragias do 1º trimestre	13
Associação entre metrorragia de 1º trimestre e parto pré-termo	15
Conclusão	20
Agradecimentos	21
Bibliografia	22
Anexo I	27

INTRODUÇÃO

Metrorragia é definida como uma hemorragia anômala de origem uterina, que neste caso ocorre durante o 1º trimestre da gravidez, ou seja, até à 14ª semana de gestação.

A metrorragia é uma complicação comum em todas as fases da gravidez, tendo sido demonstrado que surge no 1º trimestre em 27% de todas as gestações¹, e complica 2,3 a 21,5% das gravidezes que se mantêm viáveis²⁻⁷.

São diversas as etiologias da metrorragia ao longo do curso da gravidez, sendo as mais comuns no primeiro trimestre: a ameaça de abortamento, o abortamento espontâneo, a gravidez ectópica e a doença trofoblástica gestacional⁸⁻¹¹.

Estudos retrospectivos e prospectivos, mostram a associação entre metrorragia precoce no decorrer da gravidez e várias complicações perinatais, como parto pré-termo^{2-7, 12-14}, baixo peso à nascença^{5, 7, 12-14} e restrição de crescimento intra-uterino^{3, 5, 7, 12, 13}.

O parto pré-termo, definido como um parto que ocorre antes das 37 semanas de gestação, complica cerca de 10% de todas as gravidezes e é um dos principais determinantes da morbidade e mortalidade infantil^{2, 15-17}.

Apesar de alguns autores encontrarem uma associação modesta entre metrorragia no 1º trimestre e parto pré-termo⁶, o risco de parto pré-termo já foi demonstrado como sendo 2 a 3 vezes superior em mulheres com relato de metrorragia^{2, 3, 5, 7}, sendo que alguns autores referem este aumento mais pronunciado nos partos antes das 34 semanas de gestação². A associação entre hemorragia grave ou que ocorreu nas 2 metades da gravidez e parto pré-termo é ainda mais significativa^{2, 3, 6, 13, 18, 19}.

O entendimento das consequências a curto e longo prazo de complicações da gravidez precoce é, especialmente, útil para uma informação precisa e para modificar a conduta pré-natal, quando é passível alguma intervenção.

Assim, este trabalho tem o objectivo de explorar a associação entre metrorragia do 1º trimestre e parto pré-termo, através de uma revisão dos artigos mais actuais e pertinentes nesta temática, de forma a apoiar a orientação clínica nestas situações.

MÉTODOS

Foram realizadas uma série de pesquisas na base de dados da PubMed que incluíram as palavras-chave: “uterine hemorrhage”, “premature birth”, "pregnancy trimester, first", “ risk factors”, “pregnancy” e “epidemiology”. Efectuou-se, igualmente, uma extensa pesquisa bibliográfica a partir dos estudos obtidos na pesquisa inicial.

Foram incluídos artigos escritos em Inglês e publicados em revistas e jornais indexados no período entre 1970 e 2010. Utilizaram-se como critérios iniciais de exclusão as informações não adequadas ao tema do projecto, obtidas pelo título e leitura do resumo, e posteriormente a informação incluída no artigo após leitura integral, assim como a inexistência de critérios explícitos de metrorragia do 1º trimestre ou parto pré-termo.

RESULTADOS

Prevalência da metrorragia do 1º trimestre

A metrorragia é uma complicação comum em todas as fases da gravidez, tendo sido demonstrado que surge no 1º trimestre em 27% de todas as gravidezes ¹, e complica 2,3 a 21,5% das gravidezes que se mantêm viáveis ²⁻⁷.

A grande variação nas taxas relatadas de hemorragia uterina durante a gravidez, é uma consequência das diferenças na metodologia da recolha de informação e das amostras estudadas. Nalguns trabalhos a recolha da informação acerca dos episódios hemorrágicos foi retrospectiva, por vezes após o parto, o que foi apontado como uma limitação ^{1,13}. Contudo, um autor afirma que esta avaliação retrospectiva apresenta uma precisão razoável ²⁰.

Apenas, em cerca, de 20% dos casos de hemorragia uterina do primeiro trimestre numa gravidez viável, a ecografia mostrou uma hemorragia ou hematoma subcoriônico ²¹ (colecção de sangue entre o córion e o endométrio da parede uterina), sendo que nas restantes, a ecografia não objectivou a causa da hemorragia. Contudo, 70% das grávidas com hematoma subcoriônico documentado têm história de metrorragia ²².

Etiologia da metrorragia do 1º trimestre

As possíveis causas de hemorragia uterina variam durante o curso da gravidez, sendo as mais comuns no período mais precoce: a ameaça de abortamento espontâneo e abortamento espontâneo (15% de todas as gestações ⁹), sendo que 50% a 70% dos abortamentos espontâneos são devidos a alterações genéticas ^{23,24}; a gravidez ectópica (2-3% de todas as gestações ²⁵) e a doença trofoblástica gestacional (66 a 121 por 100.000 gestações ²³) ^{8,9,11,21}.

Contudo, existem outras causas não obstétricas que podem provocar hemorragia em qualquer altura da gravidez, que não devem ser ignoradas, como miomas uterinos, cervicite, lesões cervicais, pólipos ou carcinoma cervicais, trauma cervical/vaginal secundário à actividade sexual, vaginite/vaginose, e doenças sexualmente transmissíveis, incluindo doença inflamatória pélvica ^{9, 11, 14, 21, 26}.

No entanto, em cerca de metade dos episódios a causa da hemorragia não é conhecida ^{6, 27}.

Biopatologia das metrorragias

Hemorragia do momento da implantação

O processo de implantação começa, aproximadamente, seis dias após a fertilização e pode provocar hemorragia uterina, como resultado da invasão do endométrio pelo blastocisto. A hemorragia resultante é, geralmente, de pequena quantidade, mas pode ter uma aparência de cor vermelha “viva” ¹⁰. Apesar de alguns investigadores apoiarem esta teoria ^{5, 21}, Harville et al revelaram que, embora a hemorragia possa ocorrer em torno do momento em que as mulheres esperam a sua menstruação, raramente coincide com o dia da implantação ¹⁹.

A hemorragia associada a alterações da implantação parece ser mais frequente nas gravidezes após técnicas de reprodução humana assistida ²⁸.

Insuficiência luteínica

É interessante notar que o pico dos episódios hemorrágicos (6-7 semanas de gestação) coincide com o desenvolvimento de uma placenta hormonalmente funcional ^{1, 29}. Na gravidez muito precoce, o corpo lúteo produz progesterona até à 7^a-8^a semana, dando-se nesta altura a transferência da produção lútea para a produção placentária. Esta transição pode resultar numa redução temporária dos níveis de progesterona, se a placenta não estiver a produzir quantidades suficientes desta hormona. As artérias espiraladas reagem a estímulos hormonais durante o ciclo menstrual ³⁰, e portanto, alguns autores

defendem que a diminuição dos níveis de progesterona, que está associada com o início da menstruação na mulher não grávida, do mesmo modo, durante a gravidez, pode desencadear um episódio de hemorragia uterina e limitar a manutenção da gravidez ²⁹.

Corroborando esta teoria hormonal, foi referido que quando uma gravidez se torna inviável, a secreção de hormonas da placenta diminui, o que leva a uma diminuição da vascularização placentária, necrose decidual e irritabilidade do útero, que, por sua vez, resulta em hemorragias uterinas e expulsão do conteúdo uterino ²¹.

Um estudo retrospectivo realizado por Berkowitz et al em 1983, que incluiu 16.305 mulheres, revelou que o tratamento hormonal das mulheres com hemorragia ligeira parece ter um papel de protecção relativamente aos resultados obstétricos adversos, como baixo peso à nascença (Odds Ratio [OR] de baixo peso à nascença com tratamento hormonal de 1.0 e 1.8 sem tratamento), parto pré-termo (OR de 1.1 com tratamento hormonal e 1.9 sem tratamento) e restrição de crescimento fetal (OR de 0.8 com tratamento hormonal e 1.5 sem tratamento) ¹³. No entanto, os autores não esclarecem qual o tipo de tratamento hormonal efectuado.

Alterações no desenvolvimento da placenta

As vilosidades coriônicas, estruturas básicas da placenta precoce, formam-se durante a 4^a-5^a semana após a menstruação e envolvem todo o saco gestacional até à 8^a-9^a semana de gestação. Entre o 3^o e 4^o meses, as vilosidades no local da implantação tornam-se ramificadas e formam a placenta definitiva, enquanto que, as vilosidades no pólo oposto degeneram para formar as membranas da placenta.

A linhagem do trofoblasto dá origem a três tipos principais de células da placenta humana: o sinciotrofoblasto, as células citotrofoblásticas das vilosidades e o trofoblasto extraviloso ³¹.

A placentação humana também se caracteriza por uma remodelação das artérias espiraladas, em que os vasos perdem a lâmina elástica e o músculo liso e, conseqüentemente, a sua capacidade de resposta aos compostos vasoactivos. Em gestações normais, a transformação das artérias espiraladas em

artérias útero-placentárias é concluída por volta das 20 semanas de gestação. O principal objectivo destas alterações vasculares é otimizar a distribuição de sangue materno numa rede vascular uterina de baixa resistência ³¹.

Estudos anatómicos recentes *in vivo*, têm mostrado que a placentação humana não é verdadeiramente hemocorial no início da gravidez. Desde o momento da implantação, o trofoblasto extraviloso não só invade os tecidos do útero, mas também forma uma camada contínua (“escudo”) ao nível da decídua. As células desta camada fixam a placenta ao tecido materno, mas também ocluem as artérias útero-placentárias, formando uma interface labiríntica que filtra o sangue materno, permitindo uma lenta infiltração de plasma no espaço interviloso. Isto é complementado pelas secreções das glândulas uterinas, que são lançadas no espaço interviloso até pelo menos às 10 semanas de gestação ³¹.

No final do primeiro trimestre, os “tampões” trofoblásticos são progressivamente deslocados, permitindo que o sangue materno flua livremente de forma progressiva e contínua para dentro do espaço interviloso. Durante a fase de transição, entre as 10-14 semanas de gestação, dois terços da placenta primitiva desaparecem e o sangue materno flui progressivamente através de toda a placenta. Estes eventos trazem o sangue materno para próximo dos tecidos fetais, facilitando as trocas gasosas e de nutrientes entre as circulações materna e fetal ³¹.

Um episódio de hemorragia no primeiro trimestre pode ocorrer como resultado do início precoce da circulação materno-fetal ou formação anómala das membranas e da placenta ^{1, 29}. O início prematuro da circulação materno-fetal (antes das 10 semanas de gestação) pode expor a placenta e o embrião a níveis prejudiciais de stress oxidativo ^{1, 29}.

A placenta no início da gestação está pouco protegida contra os danos oxidativos, uma vez que as enzimas antioxidantes (dismutase do superóxido, catalase e peroxidase da glutatona) não são expressas pelo sinciciotrofoblasto até, aproximadamente, a 8^a-9^a semana de gestação, tornando o sinciciotrofoblasto extremamente sensível aos danos mediados pelo oxigénio ³². Um delicado equilíbrio é alcançado, entre a produção de radicais livres e a actividade antioxidante protectora, no início da gravidez. Qualquer alteração nesse equilíbrio, resultando dum aumento da formação de

radicais livres (como o influxo prematuro de sangue materno oxigenado) ou da redução dos níveis de antioxidantes locais, pode provocar o comprometimento da placentação ou outras complicações na gravidez, como abortamento, parto pré-termo por ruptura prematura de membranas ou pré-eclâmpsia. A entrada excessiva de sangue materno no interior das membranas, se localizadas perto da placenta, pode ter um efeito mecânico directo sobre o tecido das vilosidades e um efeito indirecto, pelo stress oxidativo, que contribuem para disfunção celular e lesões associadas ^{31,33}.

O comprometimento da invasão do trofoblasto e da remodelação das artérias espiraladas no início de placentação tem sido demonstrado nas gestações que terminam em abortamento e também naquelas gestações complicadas por parto prematuro, ruptura prematura das membranas, descolamento prematuro da placenta e pré-eclâmpsia. O mesmo comprometimento da placentação, pode ser o elo entre a hemorragia no primeiro trimestre e as complicações mais tardias ⁴.

O grau preciso da lesão da placenta, necessário para haver hemorragia uterina, ainda não é conhecido. Williams et al na análise das complicações de metrorragia precoce e/ou elevação da α -fetoproteína no soro materno, utilizaram a ecografia do 2º trimestre para detectar a presença ou ausência de alterações na placenta. Estes autores observaram que as alterações placentárias com tradução ecográfica eram quase inexistentes nas grávidas com metrorragia precoce, sendo por isso, este exame pouco informativo. Os mesmos, sugerem que lesões menores do que aquelas detectadas pela ecografia podem ter importância clínica e que o rompimento decíduo-placentário pode não ser anunciado por hemorragia uterina, uma vez que o sangue pode ocupar os espaços retroplacentários e subcoriônicos e não sair, necessariamente, pelo ostio cervical ¹⁴.

Etiologia infecciosa

French et al conduziram um estudo prospectivo com 1.100 mulheres, em que estudaram a associação entre infecções genitais prevalentes (incluindo vaginose bacteriana, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae*) e metrorragia do 1º trimestre, assim como o efeito

destas no parto pré-termo, que revelou que 60% das mulheres com hemorragia no 1º trimestre (11%) tiveram 1 ou mais infecções detectadas no exame inicial. Os autores para examinarem mais cuidadosamente a relação temporal entre a metrorragia e a infecção, analisaram separadamente 246 mulheres que entraram no estudo no 1º trimestre; destas 12,2% reportaram hemorragia no 1º trimestre, sendo que cerca de metade (53,3%) também tinham vaginose bacteriana. As mulheres com vaginose bacteriana no 1º trimestre tinham 2 vezes maior probabilidade de ter hemorragia uterina (18,6%) comparando com aquelas sem vaginose (8,8%)¹⁵.

Outros autores demonstraram que a hemorragia uterina inexplicável está associada a infecção intra-amniótica microbiologicamente comprovada, sendo encontrada em 14% das pacientes com relato de metrorragia³⁴.

O organismo mais frequentemente isolado foi o *Ureaplasma urealyticum*, nas pacientes que apresentaram parto pré-termo³⁴.

Os mesmos autores apresentaram previamente, que a coloração do líquido amniótico (acastanhado ou verde), recuperado de pacientes com parto prematuro e membranas intactas, está associada com invasão microbiana da cavidade amniótica³⁵. Outros estudos, também têm sugerido que a presença de "líquido amniótico pigmentado" é devido à hemoglobina e aos seus produtos catabólicos^{36, 37}.

A infecção intra-uterina provoca uma resposta inflamatória local na decídua, que pode alterar a hemostase decidual local. Estas observações, sugerem que a hemorragia uterina pode ser a manifestação clínica de infecção intra-uterina, que provoca deciduíte e hemorragia localizada³⁴,

Também a exposição fetal aos patógenos orais, nos casos de doença periodontal, foi associada a hemorragia uterina durante a gestação, quer pela disseminação sistémica destes patógenos para o tracto reprodutivo, que causa inflamação local na decídua e hemorragia ou, alternativamente, pelo rompimento da interface materno-fetal, que facilita o acesso dos patógenos orais ao compartimento fetal³⁸.

Bogges et al em 2006 num estudo prospectivo com 660 mulheres grávidas, onde 3,9% reportaram metrorragia no 1º trimestre, mostraram que estas têm um Risco Relativo (RR) de 1.7 de exposição fetal aos patogéneos orais, após ajustamento das variáveis de confundimento ³⁸.

Distúrbios vasculares

Os distúrbios vasculares também podem provocar metrorragia gestacional ^{12, 30, 39}, como a trombose, a isquemia e a necrose da decídua ³⁴, que por sua vez podem levar a infecção intrauterina, anomalias do funcionamento da placenta e restrição do crescimento intrauterino ¹². A placenta é um leito vascular, no qual o sistema de coagulação está num estado activo para prevenir a hemorragia, nomeadamente durante o parto ⁴⁰.

Factores de risco para metrorragias do 1º trimestre

Na revisão dos diferentes artigos, várias características maternas surgiram como importantes predictores de metrorragia gestacional, como a idade, a etnia, a paridade, cuidados pré-natais, o número de abortamentos espontâneos prévios, o número de partos com baixo peso à nascença prévios e tratamentos hormonais.

Mulheres com metrorragias gestacionais são na sua maioria mais velhas ^{2, 7, 11, 13, 41}, caucasianas ^{6, 18}, de um estrato socioeconómico superior ¹³, que receberam cuidados pré-natais precocemente ¹³ e conceberam durante a Primavera ou Verão ¹³.

Também existe uma associação com a história obstétrica adversa. Estas mulheres são, com maior probabilidade, primíparas ^{13 29}, com história prévia de abortamento espontâneo ou induzido ^{11-13, 29, 41}, parto prematuro ^{7, 12}, morte perinatal ^{7, 12} e recém-nascidos com baixo peso à nascença ^{7, 12, 13}.

Frequentemente estão associadas a história de infertilidade ⁷, e portanto a maior dificuldade na concepção e a tratamentos de fertilização (indução da ovulação) ¹³. Também o uso de dispositivo intra-uterino (DIU) como método contraceptivo antes da gravidez, foi associado a um maior risco de metrorragias ⁷.

Outros factores de risco incluem o trabalho durante a gravidez, e determinados problemas obstétricos, como miomas uterinos, inflamação cervical e cistos ovários ⁴¹.

Não há diferenças entre as grávidas com hemorragia ligeira e aquelas sem evidência de hemorragia no que diz respeito ao estado civil ^{2, 13}, escolaridade ^{2, 7, 13}, tipo de emprego ^{2, 7, 13}, peso materno ¹³, tipo sanguíneo materno ABO ¹³, incompatibilidade ABO ou Rh ¹³, sexo do feto ¹³, tabagismo ^{2, 7, 11, 13}, consumo de álcool ⁷, actividade física ², ou uso de anti-contraceptivos orais antes da gravidez ¹³.

A ocorrência de metrorragias não parece ser influenciada pelo tipo de actividade no trabalho (sedentário, em ortostatismo ou com esforço) ou pelo stress (físico ou mental) ⁷. Contudo, o mesmo estudo mostrou que as mulheres activas revelaram maior frequência de hemorragia gestacional que as que estão em casa, mas os grupos não diferem em termos de abundância da hemorragia. A explicação apresentada pelos autores é a de que as mulheres que trabalham reportam, mais frequentemente, as hemorragias aos técnicos de saúde para terem direito a um atestado ou baixa médica ⁷.

Embora, existam apenas especulações da flutuação sazonal do nível hormonal, é interessante, como um estudo demonstra que as mulheres com hemorragia ligeira têm maior probabilidade de terem concebido durante os meses de Primavera ou Verão (de Abril a Setembro) ¹³. No mesmo estudo o tratamento hormonal emergiu como um factor particular de protecção do efeito da hemorragia ligeira, ao revelar que as mulheres com hemorragia ligeira e tratamento hormonal não mostraram aumento no risco de complicações perinatais (baixo peso à nascença, parto pré-termo e restrição de crescimento fetal), contrariamente às que não foram sujeitas a este mesmo tratamento ¹³.

Curiosamente, as mulheres que relataram preocupação com a possibilidade de sangrar mostraram uma associação ligeiramente mais fraca entre metrorragia e parto prematuro do que as restantes ⁶.

Associação entre metrorragia do primeiro trimestre e parto pré-termo

A prematuridade é definida como um parto que ocorre antes das 37 semanas de gestação. O parto prematuro complica cerca de 10% de todas as gravidezes e é um dos principais determinantes da morbidade e mortalidade infantil ^{2, 15-17, 21}.

O parto pré-termo pode ser espontâneo, antecedido por rotura prematura das membranas ou iatrogénico, e quando ocorre antes das 34 semanas está associado a um aumento da morbidade neonatal.

Um coorte de Hossain et al que seguiu 2.678 mulheres, avaliou a associação entre metrorragia e os subtipos de parto pré-termo, revelando que 37,3% dos partos pré-termo foram espontâneos, cerca de 33,9% foram precedidos por ruptura prematura de membranas e os restantes 28,9% foram induzidos por intervenção médica ². Na mesma população 84% dos partos pré-termo ocorreram entre as 34-36 semanas de gestação (prematuros moderados). Os restantes 16% ocorreram antes de 34 semanas completas de gestação e, portanto, foram classificados como partos pré-termo precoces ².

Os mecanismos exactos do trabalho de parto prematuro são desconhecidos, mas acredita-se que incluem: (a) hemorragia decidual, por descolamento da placenta, ou devido a factores mecânicos, como hiperdistensão uterina por gestação múltipla ou polidrâmnio ^{16, 42}; (b) insuficiência cervical, constitucional, por trauma ou biópsia em cone ¹⁷; (c) anomalias uterinas, como deformação do ducto mulleriano ou mioma uterino ¹⁷; (d) corioamnionite ou infecção sistémica ^{16, 34, 42}; (e) infecção fetal ¹⁶; (f) reacção inflamatória ^{16, 17, 43}; (g) alterações hormonais, mediadas pelo stress materno ou fetal ^{16, 42}; (h) insuficiência útero-placentária, por hipertensão, diabetes insulino-dependente, abuso de drogas, tabagismo, consumo de álcool ¹⁷; e (i) factores genéticos ¹⁶.

Lockwood et al sugerem que a maioria dos partos pré-termo resulta de um de quatro processos patogénicos: activação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-supra-renal materno ou fetal, inflamação decíduo-corioamniótica ou sistémica, hemorragia decidual e distensão uterina patológica ²¹. Ainda que muitas vezes ocorram simultaneamente, cada um destes quatro processos bioquímicos

tem características únicas e um perfil epidemiológico distinto. No entanto, cada um deles converge para uma via final comum, caracterizada pela degradação da matriz extracelular do colo uterino e das membranas fetais, e pela activação miometrial, que levam à dilatação do colo do útero, ruptura de membranas e contracções uterinas ²¹.

Vários autores sugerem que as metrorragias no início da gravidez são predictoras de resultados adversos na gravidez, nomeadamente de parto pré-termo ^{2-7, 12-14}.

Em 1991 foi publicado um estudo de Williams et al do final da década de 70, com 11.444 mulheres que já mostrava que as grávidas com metrorragia limitada ao 1º trimestre (N=1174) tinham o dobro do risco de parto pré-termo, comparando com aquelas sem história de hemorragia (RRajustado=2.0; 95%, Intervalo de Confiança [IC]: 1.6-2.5). A colheita da informação foi feita retrospectivamente, na estadia hospitalar após o parto, tal como acontece em diversos estudos do género. Estes autores assim como outros, consideram que poderá haver um viés de informação, uma vez que as mulheres cuja gravidez terminou num parto pré-termo, ou qualquer outra complicação, têm maior tendência a valorizar e reportar hemorragia ou outra intercorrência, que as restantes mulheres com parto normal de termo ⁵.

Sipilä et al em 1992, num coorte prospectivo de 8.718 mulheres, também mostraram um risco 1.8 vezes superior de parto pré-termo nas mulheres com história de metrorragia no 1º trimestre (N=601) (OR=1.8, 95%, IC: 1.3-2.5) ⁷, resultados semelhantes a Hossain et al em 2007 (OR=1.4, 95%, IC: 1.04-2.00) ².

Uma associação mais modesta foi encontrada por Yang e seus colaboradores, que num coorte prospectivo de 2.829 grávidas, encontraram apenas, associação entre hemorragia vaginal no 1º trimestre e parto pré-termo antes das 34 semanas de gestação (RR=1.6, 95%, IC: 1.1-2.4) e parto pré-termo por rotura prematura de membranas (RR=1.9, 95%, IC: 1.1-3.3), apesar de revelarem uma incidência de metrorragia no 1º trimestre normal (16,8%). Os autores sugerem que estes valores podem ser resultado de um elevado número de episódios *minor* de metrorragia, que parecem estar

fracamente relacionados com o parto pré-termo, se é que existe alguma associação. A grande quantidade destes episódios *minor* poderá ter diminuído a associação entre metrorragia e parto pré-termo ⁶.

Em 2004 Weiss et al publicaram um amplo estudo multicêntrico com 16.506 mulheres que revelou um aumento significativo do risco de parto pré-termo nas mulheres com história de hemorragia ligeira (OR=1.3, 95%, IC: 1.1-1.7), mas principalmente naquelas com relato de hemorragia grave (semelhante ao período menstrual) (OR=3.0, 95%, IC: 1.9-4.5) durante o 1º trimestre de gestação. A força deste estudo não reside apenas no grande número de pacientes que foram estudados, mas também na selecção da população, que ao invés de ter sido seleccionada com base na história de hemorragia, foi inscrita num estudo de avaliação do rastreio no 1º trimestre de aneuploidia fetal. Como resultado, o viés de selecção dos pacientes foi minimizado, e os resultados deste estudo podem reflectir a população geral ³.

Mais recentemente, em 2010, foi publicado um coorte retrospectivo de Lykke et al, que estudou 782.287 mulheres na Dinamarca, entre 1978 e 2007. Este estudo revelou não só um aumento do risco de parto pré-termo, entre a 32ª e 36ª semanas de gestação, de 3,6% para 6,1% (OR=1.65, 95%, IC: 1.57-1.77) e entre a 28ª e 31ª semanas, de 0,3% para 0,9% (OR=2.98, 95%, IC: 2.50-3.54) entre as mulheres com história de metrorragia no 1º trimestre; como também mostrou um aumento do risco nestas mulheres, de recorrência da metrorragia (de 2,2% para 8,2%) e parto pré-termo (de 2,7% para 4,8%) numa segunda gravidez ⁴. Demonstrou-se que o risco de recorrência destas complicações diminui, significativamente, na gravidez seguinte, com o aumento do intervalo entre as gravidezes ⁴⁴.

A hemorragia foi mais fortemente relacionada com o parto pré-termo espontâneo (OR = 2.10), do que com a ruptura prematura de membranas (OR = 1.36) e parto pré-termo induzido (OR = 1.32), por alguns investigadores ^{2, 19}, contudo, Yang et al relataram que a hemorragia do primeiro trimestre foi mais frequente no parto prematuro devido à rotura prematura das membranas (RR = 1.9) ⁶.

A variação da magnitude das associações pode ser atribuída às diferenças na definição do volume da hemorragia, da duração da mesma, assim com a factores de confundimento não controlados. Também é possível que as variações nas proporções relativas dos subtipos de parto pré-termo entre as populações estudadas, possa ter contribuído para os resultados pouco consistentes reportados até à data ².

É possível constatar que esta a associação está relacionada com a quantidade, duração, recorrência e número de episódios de hemorragia.

A hemorragia na ameaça de parto prematuro é considerada como resultado de danos nos tecidos em torno das membranas, devido a contracções e inflamação do útero. Uma vez que a hemorragia ocorre, pensa-se que estimula a produção de prostaglandinas, iniciando um ciclo vicioso com intensificação das contracções uterinas e enfraquecimento das membranas, fazendo com que a ruptura da membrana seja mais provável. Assim, considera-se que a hemorragia durante a gravidez aumenta o risco de parto prematuro ^{3,45}.

A metrorragia e a consequente geração de trombina, levam a uma cascata proteolítica capaz de danificar as membranas fetais, que pode resultar em ruptura prematura das membranas ^{6, 18, 42, 46}. A trombina, também pode causar o encurtamento do colo uterino ⁴² e estimular as contracções uterinas, que promovem trabalho de parto prematuro ^{6, 21, 47}.

Um coorte retrospectivo de Gomez et al em 2005, reviu 114 casos de mulheres com metrorragia que foram sujeitas a amniocentese para rastreio microbiológico, e observou que maioria das pacientes com culturas positivas desenvolveu rotura prematura das membranas ³⁴.

Isto pode ser o resultado do efeito dos produtos bacterianos sobre as membranas fetais, que activam citocinas pró-inflamatórias que actuam, directamente, induzindo a apoptose, ou indirectamente, estimulando a produção de enzimas de degradação da matriz ³⁴.

A hemorragia a partir do trofoblasto e/ou da decídua pode aumentar a capacidade dos patógenos cervico-vaginais ascenderem pelo segmento inferior do aparelho reprodutivo e começar de novo uma infecção intra-uterina durante a gravidez. A hemorragia uterina pode detiorar as defesas maternas, como a produção de mucina, ou favorecer o crescimento microbiano, aumentando a disponibilidade de ferro e outros nutrientes microbianos ¹⁵.

Um mecanismo alternativo relacionado com a hemorragia, infecção e parto prematuro poderia ser a aquisição de patógenos relativamente mais virulentos durante a gravidez. Exemplos de tais mecanismos incluem, a contracção de uma infecção sexualmente transmissível e o desenvolvimento ou recorrência de vaginose bacteriana. Tais microrganismos podem ultrapassar as defesas cervicais do hospedeiro e mediar directamente a necrose e hemorragia dentro do útero ¹⁵.

Uma outra teoria refere-se à hemossiderina, um composto de ferro produzido durante a decomposição de sangue, que pode exercer efeitos irritantes para o tecido e efeitos pró-inflamatórios que contribuem para o parto pré-termo ⁴⁸. Apesar desta relação, Salafila et al não encontraram uma associação significativa entre a presença de hemossiderina decidual e história de metrorragia. Estes autores concluíram que a hemorragia na placa basal está relacionada com evidências histológicas de alterações patológicas vasculares crónicas uteroplacentárias, que nos casos de prematuridade pode estar associada com hemorragia decidual e, ocasionalmente, se pode manifestar por hemorragia gestacional ⁴⁸.

Tal como estão relacionados com a metrorragia gestacional, os distúrbios vasculares da placenta também se relacionam com o parto pré-termo, como a falha da transformação fisiológica das artérias espiraladas e as vasculopatias deciduais (necrose fibrinóide ou a trombose dos vasos deciduais) ⁴⁹. Biomarcadores como a trombina, tirosina-cinase fms-like 1, factor de crescimento vascular endotelial e o factor de crescimento da placenta, são mediadores comuns das metrorragias e parto pré-termo, associados a múltiplas complicações vasculares durante gravidez ³⁹.

CONCLUSÃO

Relativamente à associação entre metrorragia do 1º trimestre e parto pré-termo existem algumas ilações que se poderão retirar desta revisão bibliográfica.

A prevalência da metrorragia no 1º trimestre é de 27% em todas as gravidezes e varia entre 2,3 a 21,5 % nas gravidezes evolutivas.

A importância da hemorragia gestacional é dada não só pela sua elevada prevalência mas também, pelo risco associado de resultados adversos.

Foi demonstrado por 3 estudos retrospectivos, um risco de parto pré-termo 2 a 3 vezes superior nas gravidezes complicadas por metrorragia do 1º trimestre.

As hipóteses de mecanismos etiológicos do parto pré-termo relacionados com a metrorragia do 1º trimestre têm por base alterações no desenvolvimento da placenta, etiologia infecciosa, distúrbios vasculares e até mesmo hormonais.

Embora os dados disponíveis sugiram hipóteses biológica e clinicamente relevantes para a associação entre metrorragia e parto pré-termo, mais estudos são necessários para identificar as causas precisas da hemorragia uterina na gestação. Aconselhamento e opções terapêuticas, baseadas na evidência, para tratar estas mulheres com hemorragia uterina idiopática no início da gravidez, poderão surgir a partir de tais estudos.

Isto pode justificar uma alteração na vigilância pré-natal das gravidezes em que surge esta intercorrência, levando os clínicos a encaminhar atempadamente estes casos para os cuidados obstétricos, permitindo identificar as mulheres com risco de parto pré-termo. Desta forma, poderá ser possível prevenir e diminuir a taxa de complicações da prematuridade, assim como os custos a ela associados. Também é necessário reforçar a sensibilização das mulheres grávidas para a necessidade de vigilância, a fim de minimizar a taxa de complicações obstétricas.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de demonstrar o meu profundo apreço e agradecer à Dra. Teresa Loureiro pelo tempo disponibilizado, apoio, orientação e contribuição na realização deste projecto e a todos aqueles que, de forma directa ou indirecta, permitiram e ajudaram na sua concepção.

BIBLIOGRAFIA

1. Hasan R, Baird DD, Herring AH, Olshan AF, Jonsson Funk ML, Hartmann KE. Association between first-trimester vaginal bleeding and miscarriage. *Obstet Gynecol.* 2009 Oct;114(4):860-7.
2. Hossain R, Harris T, Lohsoonthorn V, Williams MA. Risk of preterm delivery in relation to vaginal bleeding in early pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007 Dec;135(2):158-63.
3. Weiss JL, Malone FD, Vidaver J, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Hankins GD, Berkowitz RL, Gross SJ, Dugoff L, Timor-Tritsch IE, D'Alton ME. Threatened abortion: A risk factor for poor pregnancy outcome, a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol.* 2004 Mar;190(3):745-50.
4. Lykke JA, Dideriksen KL, Lidegaard O, Langhoff-Roos J. First-trimester vaginal bleeding and complications later in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2010 May;115(5):935-44.
5. Williams MA, Mittendorf R, Lieberman E, Monson RR. Adverse infant outcomes associated with first-trimester vaginal bleeding. *Obstet Gynecol.* 1991 Jul;78(1):14-8.
6. Yang J, Hartmann KE, Savitz DA, Herring AH, Dole N, Olshan AF, Thorp JM, Jr. Vaginal bleeding during pregnancy and preterm birth. *Am J Epidemiol.* 2004 Jul 15;160(2):118-25.
7. Sipila P, Hartikainen-Sorri AL, Oja H, Von Wendt L. Perinatal outcome of pregnancies complicated by vaginal bleeding. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992 Dec;99(12):959-63.
8. Towers CV, Burkhart AE. Pregnancy outcome after a primary antenatal hemorrhage between 16 and 24 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Jun;198(6):684 e1-5; discussion e5.
9. Allan A. Vaginal bleeding in early pregnancy. *Practitioner.* 1994 Apr;238(1537):310-5.
10. Snell BJ. Assessment and management of bleeding in the first trimester of pregnancy. *J Midwifery Womens Health.* 2009 Nov-Dec;54(6):483-91.

11. Yang J, Savitz DA, Dole N, Hartmann KE, Herring AH, Olshan AF, Thorp JM, Jr. Predictors of vaginal bleeding during the first two trimesters of pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2005 Jul;19(4):276-83.
12. Funderburk SJ, Guthrie D, Meldrum D. Outcome of pregnancies complicated by early vaginal bleeding. *Br J Obstet Gynaecol*. 1980 Feb;87(2):100-5.
13. Berkowitz GS, Harlap S, Beck GJ, Freeman DH, Baras M. Early gestational bleeding and pregnancy outcome: a multivariable analysis. *Int J Epidemiol*. 1983 Jun;12(2):165-73.
14. Williams MA, Hickok DE, Zingheim RW, Mittendorf R, Kimelman J, Mahony BS. Low birth weight and preterm delivery in relation to early-gestation vaginal bleeding and elevated maternal serum alpha-fetoprotein. *Obstet Gynecol*. 1992 Nov;80(5):745-9.
15. French JI, McGregor JA, Draper D, Parker R, McFee J. Gestational bleeding, bacterial vaginosis, and common reproductive tract infections: risk for preterm birth and benefit of treatment. *Obstet Gynecol*. 1999 May;93(5 Pt 1):715-24.
16. Mattison DR, Damus K, Fiore E, Petrini J, Alter C. Preterm delivery: a public health perspective. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2001 Jul;15 Suppl 2:7-16.
17. Ross MG, Eden RD. Preterm Labor. 2010 [updated 2010]; Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/260998-overview>.
18. Yang J, Savitz DA. The effect of vaginal bleeding during pregnancy on preterm and small-for-gestational-age births: US National Maternal and Infant Health Survey, 1988. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2001 Jan;15(1):34-9.
19. Harville EW, Wilcox AJ, Baird DD, Weinberg CR. Vaginal bleeding in very early pregnancy. *Hum Reprod*. 2003 Sep;18(9):1944-7.
20. Hasan R, Funk ML, Herring AH, Olshan AF, Hartmann KE, Baird DD. Accuracy of reporting bleeding during pregnancy. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2010 Jan;24(1):31-4.

21. Thorstensen KA. Midwifery management of first trimester bleeding and early pregnancy loss. *J Midwifery Womens Health*. 2000 Nov-Dec;45(6):481-97.
22. Ball RH, Ade CM, Schoenborn JA, Crane JP. The clinical significance of ultrasonographically detected subchorionic hemorrhages. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 Mar;174(3):996-1002.
23. Altieri A, Franceschi S, Ferlay J, Smith J, La Vecchia C. Epidemiology and aetiology of gestational trophoblastic diseases. *Lancet Oncol*. 2003 Nov;4(11):670-8.
24. Dighe M, Cuevas C, Moshiri M, Dubinsky T, Dogra VS. Sonography in first trimester bleeding. *J Clin Ultrasound*. 2008 Jul-Aug;36(6):352-66.
25. Casanova BC, Sammel MD, Chittams J, Timbers K, Kulp JL, Barnhart KT. Prediction of outcome in women with symptomatic first-trimester pregnancy: focus on intrauterine rather than ectopic gestation. *J Womens Health (Larchmt)*. 2009 Feb;18(2):195-200.
26. Peckham CH. Uterine bleeding during pregnancy. I. When not followed by immediate termination of pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1970 Jun;35(6):937-41.
27. Chan CC, To WW. Antepartum hemorrhage of unknown origin--what is its clinical significance? *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1999 Mar;78(3):186-90.
28. De Sutter P, Bontinck J, Schutysers V, Van der Elst J, Gerris J, Dhont M. First-trimester bleeding and pregnancy outcome in singletons after assisted reproduction. *Hum Reprod*. 2006 Jul;21(7):1907-11.
29. Hasan R, Baird DD, Herring AH, Olshan AF, Jonsson Funk ML, Hartmann KE. Patterns and predictors of vaginal bleeding in the first trimester of pregnancy. *Ann Epidemiol*. 2010 Jul;20(7):524-31.
30. Eskes TK. Abruption placentae. A "classic" dedicated to Elizabeth Ramsey. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1997 Dec;75(1):63-70.

31. Jauniaux E, Poston L, Burton GJ. Placental-related diseases of pregnancy: Involvement of oxidative stress and implications in human evolution. *Hum Reprod Update*. 2006 Nov-Dec;12(6):747-55.
32. James JL, Stone PR, Chamley LW. The regulation of trophoblast differentiation by oxygen in the first trimester of pregnancy. *Hum Reprod Update*. 2006 Mar-Apr;12(2):137-44.
33. Jauniaux E, Johns J, Burton GJ. The role of ultrasound imaging in diagnosing and investigating early pregnancy failure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005 Jun;25(6):613-24.
34. Gomez R, Romero R, Nien JK, Medina L, Carstens M, Kim YM, Chaiworapongsa T, Espinoza J, Gonzalez R. Idiopathic vaginal bleeding during pregnancy as the only clinical manifestation of intrauterine infection. *J Matern Fetal Neona*. 2005 Jul;18(1):31-7.
35. Romero R, Hanaoka S, Mazor M, Athanassiadis AP, Callahan R, Hsu YC, Avila C, Nores J, Jimenez C. Meconium-stained amniotic fluid: a risk factor for microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol*. 1991 Mar;164(3):859-62.
36. Alger LS, Kisner HJ, Nagey DA. The presence of a meconium-like substance in second-trimester amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol*. 1984 Oct 15;150(4):380-5.
37. Zorn EM, Hanson FW, Greve LC, Phelps-Sandall B, Tennant FR. Analysis of the significance of discolored amniotic fluid detected at midtrimester amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol*. 1986 Jun;154(6):1234-40.
38. Boggess KA, Moss K, Murtha A, Offenbacher S, Beck JD. Antepartum vaginal bleeding, fetal exposure to oral pathogens, and risk for preterm birth at <35 weeks of gestation. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Apr;194(4):954-60.
39. Kelly R, Holzman C, Senagore P, Wang J, Tian Y, Rahbar MH, Chung H. Placental vascular pathology findings and pathways to preterm delivery. *Am J Epidemiol*. 2009 Jul 15;170(2):148-58.

40. Thachil J, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation in obstetric disorders and its acute haematological management. *Blood Rev.* 2009 Jul;23(4):167-76.
41. Strobino B, Pantel-Silverman J. Gestational vaginal bleeding and pregnancy outcome. *Am J Epidemiol.* 1989 Apr;129(4):806-15.
42. Gargano JW, Holzman CB, Senagore PK, Reuss ML, Pathak DR, Williams MA, Fisher R. Evidence of placental haemorrhage and preterm delivery. *Bjog.* 2010 Mar;117(4):445-55.
43. Larsen B, Hwang J. Mycoplasma, Ureaplasma, and adverse pregnancy outcomes: a fresh look. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2010;2010.
44. Arafa M, Abdel-Fataah M, Zeid HA, el-Khouly A. Outcomes of pregnancies complicated by early vaginal bleeding. *East Mediterr Health J.* 2000 Mar-May;6(2-3):457-64.
45. Yoneyama K, Kimura A, Kogo M, Kiuchi Y, Morimoto T, Okai T. Clinical predictive factors for preterm birth in women with threatened preterm labour or preterm premature ruptured membranes? *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2009 Feb;49(1):16-21.
46. Lockwood CJ, Kuczynski E. Markers of risk for preterm delivery. *J Perinat Med.* 1999;27(1):5-20.
47. Elovitz MA, Baron J, Phillippe M. The role of thrombin in preterm parturition. *Am J Obstet Gynecol.* 2001 Nov;185(5):1059-63.
48. Salafia CM, Lopez-Zeno JA, Sherer DM, Whittington SS, Minior VK, Vintzileos AM. Histologic evidence of old intrauterine bleeding is more frequent in prematurity. *Am J Obstet Gynecol.* 1995 Oct;173(4):1065-70.
49. Erez O, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Gotsch F, Kusanovic JP, Than NG, Mazaki-Tovi S, Vaisbuch E, Papp Z, Yoon BH, Han YM, Hoppensteadt D, Fareed J, Hassan SS, Romero R. A link between a hemostatic disorder and preterm PROM: a role for tissue factor and tissue factor pathway inhibitor. *J Matern Fetal Neona.* 2008 Oct;21(10):732-44.

ANEXO I – Normas Editoriais da Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa

ACTA OBSTETRICA E GINECOLOGICA PORTUGUESA

Órgão oficial da Federação das Sociedades Portuguesas de Obstetrícia e Ginecologia
Official journal of the Federation of Portuguese Societies of Obstetrics and Gynecology

REGRAS PARA SUBMISSÃO DE ARTIGOS

REGRAS GERAIS

1. Os artigos deverão ser **submetidos exclusivamente** à Acta Obstétrica e Ginecológica Portuguesa, não podendo estar a ser simultaneamente considerados para publicação noutra revista. Serão considerados para publicação artigos que foram previamente rejeitados noutras revistas e os autores são livres de submeter os artigos não aceites por esta revista a outras publicações.
2. Todos os artigos são submetidos à revista por iniciativa dos seus autores, excepto os artigos de revisão que poderão também ser elaborados a convite dos Editores.
3. Os dados constantes do artigo não podem ter sido previamente publicados, total ou parcialmente, noutras revistas. Deste âmbito, exclui-se a publicação sob forma de resumo em actas de reuniões científicas.
4. Os autores poderão no prazo de 3 meses re-submeter uma única vez os artigos rejeitados pela revista, os quais serão encarados como novas submissões.
5. Os **requisitos para autoria** de artigos nesta revista estão em consonância com os *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*, disponível em www.icmje.org/icmje.pdf.
6. Os autores são responsáveis pela verificação cuidadosa dos textos na primeira submissão, bem como nas eventuais versões modificadas e nas provas finais do artigo.

SUBMISSÃO ONLINE DE ARTIGOS

1. Os artigos são submetidos exclusivamente na página de submissões da revista em www.editorialmanager.com/aogp.
2. A revista aceita cinco tipos diferentes de artigos:
 - ESTUDO ORIGINAL
 - ARTIGO DE REVISÃO
 - CASO CLÍNICO
 - ARTIGO DE OPINIÃO
 - CARTA AO EDITOR
3. Todos os artigos necessitam de um **título em Inglês** que não pode exceder 150 caracteres incluindo espaços.
4. A **lista de autores** deve incluir o **primeiro** e **último(s) nome(s)** de cada um, juntamente com as funções académicas e hospitalares actuais. Para os artigos de revisão, artigos de opinião e casos clínicos não se aceitam mais do que **5** autores. Para os estudos originais são aceites até **8** autores, podendo este número ser excedido em estudos corporativos que envolvam mais de dois centros. Um dos autores é designado "responsável pela correspondência" e os seus contactos devem ser fornecidos na página de submissões da revista.
5. Os estudos originais, artigos de revisão, artigos de opinião e casos clínicos necessitam de incluir um **resumo em inglês** que não pode exceder 300 palavras. Este texto não pode incluir qualquer referência aos autores ou à instituição onde o estudo foi realizado. A estrutura é diferente de acordo com o tipo de artigo:
 - **ESTUDO ORIGINAL** – parágrafos com os títulos **Overview and Aims, Study Design, Population, Methods, Results, and Conclusions**.
 - **OUTROS** – estrutura livre.
6. Os estudos originais, artigos de revisão, artigos de opinião e casos clínicos necessitam de incluir 1 a 5 **palavras-chave**, segundo a terminologia MeSH (www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html).
7. Todos os artigos necessitam de um **título em Português** que não pode exceder 150 caracteres incluindo espaços.
8. É necessário indicar o nome e localização da(s) **instituição(ões)** onde a investigação teve lugar.
9. É da responsabilidade dos autores informar os Editores de possíveis **conflitos de interesse** relacionados com a publicação, bem como de publicações anteriores dos dados.

INFORMATION FOR AUTHORS

GENERAL RULES FOR SUBMITTING ARTICLES

1. Manuscripts should be **submitted exclusively** to Acta Obstetrica e Ginecologica Portuguesa, and may not be under simultaneous consideration for publication in other journals. Manuscripts that have been previously rejected by other journals will be considered for publication, and authors are free to submit those that have been rejected by this journal elsewhere.
2. All manuscripts are submitted to the journal on the authors' initiative, except for revision articles that may also be submitted on invitation from the Editors.
3. Data presented in the manuscript must not have been previously published, in whole or in part, in another journal. This does not include publications in the form of abstract in proceedings of scientific meetings.
4. Authors may re-submit a rejected article once, within 3 months of the decision. Re-submitted articles will be considered as new submissions.
5. **Requirements for authorship** of manuscripts in this journal are in accordance with *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals*, available at www.icmje.org/icmje.pdf.
6. Authors are responsible for carefully checking their texts before first submission, as well as with subsequent revised versions, and in the final proofs of the manuscript.

ONLINE SUBMISSION OF ARTICLES

1. Articles are submitted exclusively at the journal submission site: www.editorialmanager.com/aogp.
2. The journal accepts five different types of articles:
 - ORIGINAL STUDY
 - REVIEW ARTICLE
 - CASE REPORT
 - OPINION ARTICLE
 - LETTER TO THE EDITOR
3. All articles must contain a **title in English**, which should not exceed 150 characters in length, including spaces.
4. The **list of authors** should include their first and last name(s), together with current academic and hospital positions. No more than **5** authors are accepted for review articles, opinion articles and for case reports. For original studies up to **8** authors will be accepted, and this number may be exceeded in corporate studies involving more than two centres. One of the authors will be designated as "responsible for correspondence" and his/her contact information should be made available at the journal submission site.
5. Original studies, review articles, opinion articles and case reports must include an **abstract in English**, which should not exceed 300 words. The text must not include any reference to the authors or to the institution where research took place. The structure of the abstract varies according to the article type:
 - **ORIGINAL STUDY** – paragraphs with the headings **Overview and Aims, Study Design, Population, Methods, Results, and Conclusions**.
 - **OTHERS** – free structure.
6. Original studies, review articles, opinion articles and case reports must include 1-5 **keywords**, according to MeSH terminology (www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html).
7. All articles must include a **title in Portuguese**, which cannot exceed 150 characters in length, including spaces.
8. The names and locations of the **institution(s)** where research was conducted must be supplied.
9. It is the responsibility of authors to inform the Editors about potential **conflicts of interest** related with the publication, as well as about previous reports of the same data.

PREPARAÇÃO DO TEXTO, TABELAS E FIGURAS

1. Os ficheiros submetidos com o texto principal do artigo, tabelas e figuras não devem ter qualquer referência aos autores ou à(s) instituição(ões) onde a investigação foi realizada.

2. Todos os textos submetidos devem ter **duplo espaço entre linhas**, usando a fonte **Times New Roman** de **11 pontos**.

3. O **texto principal do artigo** tem estrutura e dimensão máxima (excluindo referências) de acordo com o tipo de artigo:

- **ESTUDO ORIGINAL** – secções divididas com os títulos: **Introdução, Métodos, Resultados e Discussão**; dimensão máxima **3000** palavras.
- **ARTIGO DE REVISÃO** – estrutura livre; dimensão máxima **5000** palavras.
- **ARTIGO DE OPINIÃO** – estrutura livre; dimensão máxima **1500** palavras.
- **CASO CLÍNICO** – secções divididas com os títulos **Introdução, Caso Clínico e Discussão**; dimensão máxima **1500** palavras.

4. As investigações que envolvem seres humanos ou animais devem incluir no texto uma declaração relativa à existência de aprovação prévia por uma **Comissão de Ética** apropriada. Com seres humanos é ainda necessário incluir uma declaração relativa à solicitação de **consentimento informado** dos participantes.

5. As **abreviaturas** devem ser empregues com moderação e definidas por extenso aquando da primeira utilização, tanto no resumo como no texto principal do artigo.

6. Devem ser sempre utilizados os nomes genéricos dos **medicamentos**, excepto quando o nome comercial é particularmente relevante. Neste caso, devem ser acompanhados do símbolo ®.

7. Os **equipamentos** técnicos, **produtos** químicos ou farmacêuticos citados no texto devem ser seguidos entre parentesis do nome do fabricante, cidade e país onde são comercializados.

8. No final do texto principal os autores podem incluir os **agradecimentos** que queiram ver expressos no artigo.

9. As **referências** deverão ser numeradas consecutivamente na ordem em que são mencionadas no texto, tabelas ou legendas de figuras, usando números arábicos em sobrescrito; exemplo ^{1,2,3}. Os artigos aceites para publicação mas ainda não publicados podem ser incluídos na lista de referências no formato habitual, usando o nome da revista seguido da expressão *in press*. As comunicações pessoais, abstracts em livros de resumos de congressos, páginas web e artigos ainda não aceites não podem ser incluídos na lista de referências.

- **ESTUDO ORIGINAL** – máximo de 50 referências.
- **ARTIGO DE REVISÃO** – máximo de 125 referências.
- **ARTIGO DE OPINIÃO** – máximo de 20 referências.
- **CASO CLÍNICO** – máximo de 20 referências.

10. A **lista des referências** deve seguir as normas do *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* www.icmje.org/icmje.pdf. Os títulos das revistas são abreviados de acordo com a lista da National Library of Medicine, disponível em <http://nmlpubs.nlm.nih.gov/online/journals/lijweb.pdf>.

Exemplo de artigos publicados em revistas:

Grant JM. The whole duty of obstetricians. *BJOG* 1997;104:387-92.

Exemplo de Capítulos de livros:

Goldenberg RL, Nelson KG. Cerebral Palsy. In: *Maternal-Fetal Medicine* (4th Edition). Creasy RK, Resnik R (eds). WB Saunders;1999:1194-214.

11. Os **quadros** são submetidos em formato digital, separadamente do texto principal. Devem ser numerados sequencialmente em numeração romana (I, II, III, IV etc.) e não apresentar linhas verticais internas; as únicas linhas horizontais a incluir são na margem superior e inferior do quadro e após os títulos das colunas. Os dados contidos nos quadros e nas legendas devem ser concisos e não devem duplicar a informação do texto. As **legendas dos quadros** devem ser submetidas nos mesmos ficheiros dos quadros.

12. As **figuras** devem ser numeradas sequencialmente na ordem que aparecem no texto, usando numeração arábica (1, 2, 3, etc.) e submetidas em formato digital, em ficheiros separados do texto principal e dos quadros. Podem ser submetidas figuras a preto e branco ou a cores. As **legendas das figuras** devem ser submetidas dentro do texto principal, numa página separada, após as referências.

13. Após aceitação de um artigo, mas antes da sua publicação, os autores deverão enviar por email à revista o **Formulário de Garantia dos Autores**, disponível em www.aogp.com.pt/authors_form.pdf, assinado por todos.

CARTAS AO EDITOR

1. As cartas ao Editor referem-se em principio a artigos publicados nos últimos dois números da revista, mas poderão ocasionalmente também ser publicadas cartas sobre outros temas de especial interesse. Se for considerado relevante o Editor Chefe solicitará uma **resposta** dos autores do artigo original.

2. As cartas ao Editor e as respostas dos autores não devem exceder **750 palavras** nem **5 referências**.

PREPARATION OF THE MANUSCRIPT, TABLES AND FIGURES

1. Uploaded files containing the main manuscript, tables and figures must not contain any reference to the authors or to the institution(s) where research was conducted.

2. All texts should be submitted **double spaced**, using an **11-point Times New Roman** font.

3. The structure and maximum dimensions (excluding references) of the **main manuscript** vary according to the type of article:

- **ORIGINAL STUDY** – separate sections with headings: **Introduction, Methods, Results and Discussion**; limit of **3000** words.
- **REVIEW ARTICLE** – free structure; limit of **5000** words.
- **OPINION ARTICLE** – free structure; limit of **1500** words.
- **CASE REPORT** – separate sections with headings: **Introduction, Case Report and Discussion**; limit of **1500** words.

4. All research involving human subjects or animals should contain a statement in the text regarding the existence of prior approval by an appropriate **Ethics Committee**. With human subjects it is also necessary to include a statement concerning the request of **informed consent** from participants.

5. **Abbreviations** should be used sparingly and written in full extent at first usage, both in the article's abstract and in the full body of the text.

6. **Drugs** should always be referred to by their generic names, except when the trade name is of particular relevance. In this case they should be accompanied by the symbol®.

7. Technical **equipments**, chemical or pharmaceutical **products** cited in the text should be followed in brackets by the name of the manufacturer, city and country where they are commercialised.

8. At the end of the main text, authors may include the **acknowledgments** that they would like published in the article.

9. **References** should be numbered consecutively in the order that they are first mentioned in the text, tables or figure legends, using arabic numbers in superscript; i.e ^{1,2,3}. Papers accepted for publication but not yet published may be cited in the reference list in the usual format, using the journal name followed by the words *in press*. Personal communications, abstracts published in congress proceedings, web pages, and articles submitted for publication but still under evaluation may not be cited as references.

- **ORIGINAL STUDY** – maximum of 50 references.
- **REVIEW ARTICLE** – maximum of 125 references.
- **OPINION ARTICLE** – maximum of 20 references.
- **CASE REPORT** – maximum of 20 references.

10. The **reference list** should follow the guidelines of the *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals* www.icmje.org/icmje.pdf. Journal titles should be abbreviated according to the National Library of Medicine list, available at <http://nmlpubs.nlm.nih.gov/online/journals/lijweb.pdf>.

Example of articles published in scientific journals:

Grant JM. The whole duty of obstetricians. *BJOG* 1997;104:387-92.

Example of Book chapters:

Goldenberg RL, Nelson KG. Cerebral Palsy. In: *Maternal-Fetal Medicine* (4th Edition). Creasy RK, Resnik R (eds). WB Saunders;1999:1194-214.

11. **Tables** are to be submitted in digital format, separately from the main manuscript. They should be numbered sequentially with roman numerals (I, II, III, IV etc.) and must not display internal vertical lines; the only horizontal lines that should appear are above and below the table, and following the column headings. Data contained in the tables should be concise and must not duplicate the information given in the text. **Table legends** should be submitted in the same files as the tables.

12. **Figures** should be numbered sequentially in the order that they appear in the text, using arabic numerals (1, 2, 3, etc.) and submitted in digital format, in separate files from those of the main manuscript and tables. Both black-and-white and colour figures may be submitted. **Figure legends** should be submitted within the main manuscript file, on a separate page, following the references.

13. After acceptance of an article, but before its publication, the authors must send to the journal by email the **Authors' Guarantee Form**, available at www.aogp.com.pt/authors_form.pdf, signed by all.

LETTERS TO THE EDITOR

1. Letters to the Editor usually refer to articles published in the last two issues of the journal, but those addressing other themes of special interest may occasionally be published. If considered relevant, the Editor-in-Chief will ask for a **reply** from the authors of the original article.

2. Letters to the Editor and replies from the authors should not exceed **750 words** nor **5 references**.