

U. PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Mestrado Integrado em Medicina

2013/2014

Marcadores Bioquímicos do Parto Pré-termo

Artigo de Revisão Bibliográfica

Tania Dalila Mendes Serrão

U.PORTO



INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOMÉDICAS ABEL SALAZAR
UNIVERSIDADE DO PORTO

Mestrado Integrado em Medicina

2013/2014

Marcadores Bioquímicos do Parto Pré-termo

Artigo de Revisão Bibliográfica

Tania Dalila Mendes Serrão

Aluna do Mestrado Integrado em Medicina | 6º Ano Profissionalizante

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar | Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto, Portugal

Dr. Joaquim Jesus Gonçalves

Professor Auxiliar da Unidade Curricular de Obstetrícia do Instituto de Ciências Biomédicas
Abel Salazar

Assistente Graduado de Obstetrícia, Subespecialista em Medicina Materno Fetal e
Subespecialista em Medicina da Reprodução

Centro Hospitalar do Porto | Unidade Maternidade de Júlio Dinis

Largo do Professor Abel Salazar, 4099-001 Porto, Portugal

Agradecimentos

Ao meu Orientador, Dr. Joaquim Gonçalves, pela colaboração e compreensão,

À minha família, pela paciência e pelo apoio incondicional, em especial à minha irmã e ao André Soares pela ajuda na revisão deste trabalho,

Aos meus amigos, por partilharem comigo este percurso,

Ao Pedro Nogueira e ao Luís Teófilo pela sua preciosa ajuda na revisão e formatação desta monografia,

A todos, muito obrigada.

Resumo

Introdução | O parto pré-termo constitui um grave problema de saúde pública, com incidência crescente em países desenvolvidos, fruto da progressiva intervenção médica na reprodução humana. A prematuridade implica mortalidade e morbidade neonatais assim como, encargos económicos. Com o intuito de prever o parto prematuro, diversos marcadores bioquímicos têm sido sugeridos na literatura, embora muitos não se apliquem na prática.

Objectivo | Abordar a problemática do parto pré-termo e rever alguns dos seus marcadores bioquímicos de modo a comparar a sua eficácia em mulheres sintomáticas e assintomáticas.

Métodos | Elaboração de um artigo de revisão bibliográfica baseado em literatura das últimas duas décadas, presente no arquivo científico biomédico - *pubmed*.

Desenvolvimento | Os marcadores de parto pré-termo apresentam diferentes desempenhos conforme são usados na predição de parto pré-termo em mulheres sintomáticas ou assintomáticas. A fibronectina fetal, a proteína-1 fosforilada ligada ao fator de crescimento insulina-*like* assim como, as interleucinas são mais assertivas no diagnóstico a curto prazo nas mulheres sintomáticas. O estriol, a α -fetoproteína e a gonodotrofina coriónica humana β têm boa performance na avaliação de mulheres assintomáticas. Alguns dos marcadores apresentam melhores resultados quando estão associados ao comprimento do colo do útero ou quando são estudados em várias amostras sucessivas.

Conclusão | Em mulheres sintomáticas, os marcadores bioquímicos com mais utilidade na prática clínica são, a fibronectina fetal, a proteína-1 fosforilada ligada ao fator de crescimento insulina-*like* e as interleucinas. Na avaliação de mulheres assintomáticas, a α -fetoproteína e a gonodotrofina coriónica humana β são marcadores amplamente associados a prematuridade. A proteína C reativa, obtida no segundo trimestre da gestação, e o estriol, também têm capacidade de rastrear estas mulheres. Os testes da fibronectina fetal revelaram ter uma boa relação custo-benefício quando os médicos têm em consideração os seus valores.

Palavras-chave | Parto pré-termo; marcadores bioquímicos; fibronectina fetal; estriol; hormona libertadora de corticotropina; α -fetoproteína; Gonodotrofina Coriónica Humana β ; Proteína-1 Fosforilada Ligada ao Fator de Crescimento Insulina-*Like*; Interleucinas; proteína C reativa;

Abstract

Introduction | Preterm delivery constitutes a severe public health issue with a rising incidence in developed countries due to the progressive medical intervention in human reproduction. This prematurity leads to neonatal mortality and morbidity, as well as certain economic burdens. In the attempt to predict premature delivery, several biochemical markers have been suggested in the related literature, although many of these have not yet found their way to practical applications.

Objective | Approach the preterm parturition issue and review some of the aforementioned biochemical markers in order to compare its effectiveness in both symptomatic and asymptomatic women.

Methods | Preparation of a state of the art review grounded on a bibliographical sample ranging from the two past decades to the present, obtained from the biomedical scientific archive – *pubmed*.

Discussion | Preterm parturition markers present varying levels of performance depending on their usage in predicting preterm delivery in symptomatic or asymptomatic women. Fetal fibronectin, phosphorylated 1-protein connected to the insulin-like growth rate, as well as interleukins are more assertive in the short-term diagnose on symptomatic women. Estriol, the α -fetoprotein and human chorionic gonadotropin β present a sound performance in the evaluation of asymptomatic women. Some markers present better results when associated with the cervical length, or when studied over several successive samples.

Conclusion | In symptomatic women, the biochemical markers presenting the highest utility in clinical practice are: fetal fibronectin, insulin-like growth factor binding protein-1, and interleukins. Regarding the evaluation of asymptomatic women, α -fetoprotein and human β chorionic gonadotropin are markers amply associated with prematurity. The reactive C protein, obtained during the second gestation trimester, and estiol also present the ability to track these women. Fetal fibronectin tests have revealed a good cost-benefit trade-off when physicians take their strengths into consideration.

Keywords | Preterm delivery; biomarkers; fetal fibronectin; estriol; corticotropin releasing hormone; α -fetoprotein; Human Chorionic Gonadotropin; insulin-like growth factor binding protein-1; interleukins; reactive C protein.

Índice

LISTA DE ABREVIATURAS.....	7
INTRODUÇÃO	8
MÉTODOS.....	11
MARCADORES BIOQUÍMICOS DE PTT ESPONTÂNEO EM GESTANTES SINTOMÁTICAS	12
FIBRONECTINA FETAL	12
ESTRIOL.....	16
HORMONA LIBERTADORA DE CORTICOTROPINA	17
GONODOTROFINA CORIÓNICA HUMANA B	18
PROTEÍNA-1 FOSFORILADA LIGADA AO FATOR DE CRESCIMENTO INSULINA- <i>LIKE</i>	18
MEDIADORES DE INFLAMAÇÃO.....	20
MARCADORES BIOQUÍMICOS DE PTT ESPONTÂNEO EM GESTANTES ASSINTOMÁTICAS	22
FIBRONECTINA FETAL	22
<i>Gestantes de Alto Risco</i>	22
<i>Gestantes de Baixo Risco</i>	24
ESTRIOL.....	24
HORMONA LIBERTADORA DE CORTICOTROPINA	26
A-FETOPROTEÍNA E GONODOTROFINA CORIÓNICA HUMANA B	27
PROTEÍNA-1 FOSFORILADA LIGADA AO FATOR DE CRESCIMENTO INSULINA- <i>LIKE</i>	27
MEDIADORES DE INFLAMAÇÃO.....	28
CUSTO-BENEFÍCIO DO USO DA FNF NA PREDIÇÃO DO PPT	30
CONCLUSÃO	31
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33

Lista de Abreviaturas

α -FP - α -Fetoproteína

β -hCG - Gonodotrofina coriônica humana

CRH - Hormona libertadora de corticotropina

E3 - Estriol

ELISA - *Enzyme-linked immunosorbent assay*

FNf - Fibronectina fetal

IC - Intervalo de confiança

IG - Idade gestacional

IGFBP-1 - proteína-1 ligada ao fator de crescimento insulina-*like*

IL - Interleucina

LR - *Likelihood ratio*

MB - Marcadores bioquímicos

MCDs - meios complementares de diagnóstico

MoM - Múltiplos da mediana

OR - *Odds ratio*

P - Valor de significância

PCR - Proteína C reativa

PhIGFBP-1 - Proteína-1 fosforilada ligada ao fator de crescimento insulina-*like*

PT - Parto de termo

PPT - Parto pré-termo

RP - Razão de prevalências

RR - Risco relativo

TNF- α - Fator de necrose tumoral α

VPN - Valor preditivo negativo

VPP - Valor preditivo positivo

Introdução

O parto pré-termo é definido como o nascimento antes das 37 semanas e 0 dias.¹⁻⁴ Tendo em conta os diferentes prognósticos é relevante destacar o parto pré-termo tardio, que ocorre entre as 34 semanas completas e as 36 semanas e 7 dias, e o parto pré-termo extremo que acontece antes do término das 28 semanas de gestação.⁵ Os nascimentos podem ainda ser categorizados segundo o peso à nascença, sendo este considerado baixo quando inferior a 2500 gramas e baixo peso extremo quando o neonato não atinge as 1000 gramas.⁶

Atualmente, a incidência mundial de partos pré-termo ronda os 11%, sendo estimados 15 milhões de nascimentos prematuros, a cada ano.^{5,7} A sua maioria ocorre de forma espontânea (65-75%).^{8,9} Nas últimas décadas, esta complicação obstétrica aumentou nos países desenvolvidos,¹⁰⁻¹⁴ sendo a principal causa de morte perinatal,^{12,14,15} com valores de 70%.¹⁶ Este, que deve ser considerado um problema de saúde pública global, é responsável por 27% das mortes neonatais em todo o mundo,^{5,17} traduzindo-se em cerca de um milhão de mortes anuais.^{5,12,14,15,17} A procriação medicamente assistida é, claramente a grande responsável pelo aumento das taxas de parto pré-termo.¹⁸

Para além do seu papel na mortalidade, a prematuridade é responsável por morbilidade neonatal preponderante e sequelas a longo prazo,^{12,19-27} incluindo défices no neurodesenvolvimento (paralisia cerebral, dificuldades de aprendizagem, distúrbios visuais)^{22,25,26} e aumento do risco de patologias na vida adulta.^{12,22-24} Segundo estatísticas da Organização Mundial de Saúde, publicadas em 2014, a maioria das mortes de crianças com idade inferior a 5 anos correspondem às nascidas prematuramente.²⁸

A prematuridade configura um problema de saúde mundial que tem implicações não só físicas,²⁹ psicológicas e emocionais, como financeiras, não apenas para as famílias como para os sistemas de saúde.³⁰ O PPT e a morbilidade neonatal associada custam ao sistema de saúde dos Estados Unidos da América 26 biliões de dólares anualmente.^{26,31-33} Estudos realizados na Irlanda e no Reino Unido demonstraram que, nos 10 primeiros anos de vida, os custos associados a internamentos hospitalares de crianças prematuras são o dobro dos das crianças de termo.³⁰ Por outro lado, há evidência que, 50% das gestantes internadas por suspeita de parto pré-termo tiveram parto de termo,³⁴⁻³⁶ o que implica custos desnecessários. A redução dos custos dos cuidados neonatais, assim como da mortalidade e morbilidade pediátricas dependem da diminuição da proporção de partos pré-termo.^{37,38}

Embora o fenótipo desta complicação obstétrica seja perfeitamente reconhecido, a sua etiologia não está esclarecida.³⁹⁻⁴¹ O parto prematuro pode resultar de trabalho de parto pré-termo espontâneo (40-45%), ruptura prematura de membranas espontânea (25-30%) ou de indicação médica (30-35%).^{8,9} A etiologia do PPT é variada culminando em alterações dos mecanismos responsáveis por preservar quiescência uterina.^{42,43} Estão descritos quatro processos patogênicos: distensão uterina patológica, infecção tecidual (corioamnionite), ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal materno-fetal e hemorragia decidual. Independentemente do processo fisiopatológico envolvido, a consequência final é a degradação da matriz extracelular cervical e das membranas fetais, aumento da atividade miometrial, maturação do colo, ruptura prematura de membranas e contração uterina.⁴³

Múltiplas são as publicações de diferentes autores com o propósito de identificar os fatores de risco de PPT.^{9,12,14,16} O mais preponderante é a história de parto prematuro anterior.^{1,44-47} Outros fatores obstétricos como aborto induzido prévio,⁴⁸ ou gravidez múltipla,⁴⁹ também estão relacionados. Muitas características maternas aparecem associadas a risco de parto pré-termo espontâneo: baixo índice de massa corporal, idade avançada, curto intervalo entre gestações, tabagismo e consumo de álcool.^{8,50}

A elaboração de uma história clínica detalhada, com o intuito de rastrear estes fatores, permite definir grupos de risco. Contudo, este modo de prevenção tem-se revelado deficiente, uma vez que, 70%^{27,51} a 75%⁴³ das mulheres com fatores de risco reconhecidos atingem o termo da gestação. A alteração de fatores de risco modificáveis em gestantes assintomáticas, tais como manutenção de um trato urinário saudável, cessação tabágica ou cerclage, constitui a prevenção primária do parto pré-termo. A prevenção secundária consiste em medidas para a reversão do trabalho de parto precocemente, nomeadamente tocólise profilática. Por sua vez, a prevenção terciária refere-se à administração pré-natal de corticosteróides de modo a evitar complicações neonatais.⁵²⁻⁵⁴

O impacto desta complicação obstétrica tem gerado esforços no sentido do esclarecimento da patogenia desta condição e na procura de medidas preventivas.¹⁰⁻¹³ Os cuidados intensivos neonatais têm evoluído melhorando o prognóstico dos neonatos, todavia, o sucesso das estratégias preventivas não é paralelo.¹⁰⁻¹³

Os marcadores bioquímicos isolados ou em associação poderão ser úteis na distinção entre o estado fisiológico e o patológico.^{39,55} Com base nos fatores de risco e nos mecanismos fisiopatológicos que levam à prematuridade, diversos biomarcadores têm sido testados na tentativa de prever o parto pré-termo espontâneo.⁵⁵ Por vezes, as concentrações de certas moléculas encontram-se elevadas ou diminuídas, semanas a meses, antes da manifestação das

alterações fenotípicas.³⁹ Os marcadores bioquímicos mais usados na clínica são a fibronectina fetal e o IGFBP-I (*“Insulin-like Growth Factor Binding Protein-I”*). Outros marcadores bioquímicos como, estriol salivar, hormona libertadora de corticotrofinas, α -fetoproteína, gonodotrofina coriônica humana β e mediadores inflamatórios, apesar de frequentemente citados na literatura, raramente são utilizados na prática clínica.⁴³ Para que os marcadores sejam utilizados de forma eficiente devem reunir um conjunto de características. Deverão apresentar alto valor preditivo positivo e boas especificidade e sensibilidade. As amostras devem ser colhidas de forma não invasiva (*e.g.* sangue, saliva ou secreções vaginais/cervicais), e a realização do teste deve ser custo-efetiva. Um bom marcador deverá ser ainda detetável nas fases iniciais da gravidez de maneira a permitir uma intervenção atempada. Finalmente, os marcadores bioquímicos devem ser reprodutíveis, inclusive na população de baixo risco, e assim integrar a prática clínica.²⁶ Todos os marcadores bioquímicos de parto pré-termo podem ser medidos tanto em gestantes assintomáticas quanto nas sintomáticas.

O objetivo desta revisão é realçar a problemática do parto pré termo e rever alguns dos marcadores bioquímicos que têm sido estudados neste âmbito. Apesar de haver extensa literatura referente ao parto prematuro são poucas as revisões que compararam a utilidade dos marcadores em duas categorias distintas: gestantes sintomáticas e gestantes assintomáticas. Esta revisão pretende, ainda abordar o custo-benefício do uso da fibronectina fetal, uma vez que é o marcador mais estudado e conhecido na prática clínica.

Métodos

Com base no arquivo científico biomédico - *Pubmed* investigaram-se artigos de estudos primários, revisões sistemáticas e metaanálises utilizando os seguintes conceitos chave: *“Preterm delivery biomarkers”*; *“Fetal fibronectin”*; *“Salivary estriol”*; *“Corticotropin releasing hormone and preterm delivery”*; *“phIGFBP-1 and preterm delivery”*; *“inflammatory markers of preterm delivery”*; *“ α -fetoprotein and human chorionic gonadotropin in preterm delivery”*. Da literatura encontrada foram triadas as publicações escritas na língua portuguesa, inglesa e espanhola, das últimas duas décadas. Após leitura integral de alguns artigos e de alguns resumos foram escolhidas as publicações com maior interesse. Foi adicionada bibliografia adicional conforme necessidade de estudar os artigos primários referidos nas revisões e nas metaanálises, num total de 179 artigos.

Marcadores Bioquímicos de PTT Espontâneo em Gestantes Sintomáticas

Identificar gestantes propensas a PTT com base na história clínica obstétrica, nos fatores de risco ou sintomas, carece de sensibilidade e especificidade.⁵⁶⁻⁵⁸ Diversos autores têm avaliado e sugerido marcadores bioquímicos para antever o PPT em mulheres com ameaça de PPT (*e.g.* contrações uterinas regulares).

Fibronectina Fetal

O marcador bioquímico mais aplicado na investigação de PPT é a fibronectina fetal, que é mensurada nas secreções cervico-vaginais^{53,59-68} através da imunocromatografia.⁶⁸

A FNf é uma glicoproteína estável produzida pelas membranas fetais e está presente no líquido amniótico, no tecido placentário e no componente extracelular da decídua basal adjacente ao espaço intervilositário. Acredita-se que esta molécula promove a adesão celular nas interfaces útero-placenta e decidua-corião⁶⁹⁻⁷¹ e é libertada nas secreções cervico-vaginais, antes do parto, após dano inflamatório ou mecânico das membranas ou da placenta.^{72,73}

A presença de FNf nas secreções cervico-vaginais entre as 24 e 34 semanas tem sido associada ao PPT.^{74,75} Esta fibronectina encontra-se sempre no líquido amniótico e nas secreções cervico-vaginais, antes das 20/22 semanas.⁷⁶ Deste modo, provas efetuadas após rutura das membranas amnióticas ou antes deste tempo gestacional não são úteis. Outras condições motivadoras de falsos positivos ou negativos (*e.g.* dilatação cervical >3 cm, manipulação cervical, fármacos intravaginais, lubrificantes ou relação sexual nas 24 horas precedentes)⁷⁷ são geralmente controladas nos estudos. Esta molécula tem sido objeto de múltiplos estudos para estimar a probabilidade de parto pré-termo, tanto em mulheres sintomáticas quanto assintomáticas.

Os testes de FNf mais utilizados para estratificar as gestantes sintomáticas são os qualitativos rápidos (Rapid Ffn TLI_Q; Hologic; Marlborough; MA).⁷² Embora atualmente não sejam usados com tanta frequência, os testes baseados no método ELISA também são fiáveis, porém mais morosos. Ambos exprimem resultados positivos ou negativos baseados no limiar de 50 ng/mL.⁵⁹

Dados iniciais acerca da FNf defendiam que era um marcador sensível, de maneira que, a sua ausência nas secreções cervico-vaginais era um instrumento muito útil na exclusão de PPT nas semanas seguintes.^{59,69,70}

Em 1993, Morrison *et al.*, num estudo prospetivo, observaram uma sensibilidade de 90%, especificidade de 72% e VPN de 94%, para o teste da FNf como preditor de PPT.⁶⁰

Um estudo multicêntrico, com critérios de seleção restritos, mostrou que a medição da FNf era importante para a predição do PPT nos 7 dias seguintes, com sensibilidade de 93%, especificidade de 82% e VPN de 99,3%. Aos 14 dias os resultados não foram tão expressivos (sensibilidade: 69%; especificidade: 84%; VPN: 95%). O VPP foi baixo em ambos (<7 dias: 29%; <14 dias: 40%)⁶². Um extenso estudo (n=763), alcançou resultados semelhantes (VPN <7dias: 99,5%; VPN <14 dias: 99,2%)⁶³ porém, o elevado VPN reflete parcialmente a reduzida prevalência de PPT aos 7 dias, na população estudada (≈3%).

Diversas publicações vão de encontro a estes valores de VPN. Mais de 95% das mulheres sintomáticas com um teste negativo não terão PPT nos 7 dias seguintes.⁷⁸⁻⁸²

Vários estudos e análises indicam que a FNf é mais rigorosa na antecipação de PPT a curto prazo (<7-14 dias) que na previsão antes das 37 semanas.^{62,65,83,84}

Uma metaanálise que englobou 40 estudos, publicados entre 1996 e 2002, mostrou que o teste da FNf tinha uma sensibilidade moderada (54%, IC: 95%) e boa especificidade (85%, IC: 95%) para prever PPT antes das 37 semanas, em mulheres sintomáticas. Para a previsão de PPT antes das 34 semanas, a sensibilidade foi ligeiramente superior (63%, IC: 95%) e a especificidade mostrou-se quase sobreponível (86%, IC: 95%). Leitch *et al.* analisaram, ainda, a utilidade do teste na investigação de PPT antes dos 7, 14 e 21 dias após colheita das amostras. Os resultados foram muito semelhantes entre si, mostrando <7 dias: sensibilidade de 77% e especificidade de 87%; <14 dias: sensibilidade de 74% e especificidade de 87%; <21 dias: sensibilidade de 70% e especificidade de 90%.⁶⁷ Um estudo canadense obteve resultados sobreponíveis para PPT <34 semanas. Este trabalho exibiu dados animadores: a FNf conseguiu identificar 80% dos PPT aos 7 dias e um teste positivo aumentou moderadamente a probabilidade de PPT aos 7 dias e antes das 34 semanas (*likelihood ratio* + <7 dias: 5,360; *likelihood ratio* + <34 semanas: 5,079).⁸¹

Honest e seus colegas, após análise de 40 estudos primários de gestantes sintomáticas, inferiram que um teste positivo pouco aumentaria a probabilidade de PPT antes das 34 (LR+: 3,64) e 37 semanas (LR+: 3,27) e ampliaria moderadamente a possibilidade de PPT aos 7-10 dias (LR+: 5,42). Um teste negativo foi menos útil na diminuição da probabilidade de PPT, mesmo restringindo os resultados aos quatro estudos de maior qualidade (*likelihood ratio* -

para PPT aos 7-10: 0,32). A sensibilidade (23-82%) e o VPP (45-83%), para prever PPT <37 semanas, embora estatisticamente significativos, apresentaram-se baixos. A especificidade e VPN variaram entre 81-96% e 76-92%, respetivamente.⁶⁸

As metaanálises de Sanchez-Ramos *et al.* e Boots *et al.* exibiram sensibilidades e especificidades satisfatórias e semelhantes (tabela 1). Todavia, os *likelihood ratios* de um teste positivo e negativo pouco acrescentam à probabilidade de parto pré-termo ou de termo, respetivamente.^{85,86} Os resultados de Sanchez-Ramos *et al.*, para PPT antes das 48 horas, obtidos com base na análise de quatro estudos, mostraram que a FNf foi ainda menos precisa.⁸⁵ Estes dados são corroborados por Boots *et al.*⁸⁶ Uma publicação de 2011, obteve LR + sobreponíveis.⁸⁷ Em 2012, Honest *et al.* apontaram dados mais favoráveis (LR +: 7,97 e LR -: 0,129).¹⁹

Sanchez-Ramos *et al.* constatou que os estudos cegos e aqueles publicados antes de 2002 são os mais rigorosos.⁸⁵

Tabela 1. Fibronectina Fetal como marcador preditor de PPT antes dos 7 dias pós-teste em mulheres sintomáticas; Resultados das metaanálises de Sanchez-Ramos *et al.*⁸⁵ e Boots *et al.*⁸⁶

	Sensibilidade (%) IC 95%	Especificidade (%) IC 95%	LR + IC 95%	LR - IC 95%
Sanchez-Ramos <i>et al.</i>	76	82	4,20	0,29
Boots <i>et al.</i>	75	79	3,6	0,31

Um estudo prospetivo cego recente reportou que a análise quantitativa da FNf acrescentava valor a este marcador bioquímico, constatando que níveis crescentes de FNf estão associados a maior probabilidade de PPT (tabela 2).⁷²

Assim como nas gestações únicas, nas gemelares, a FNf é mais exata na antecipação de PPT a curto prazo (7 dias)⁸⁸ e a sua utilização pode ser útil pelo seu elevado VPN.⁸⁹ Num estudo realizado em 2007, o VPN do teste da FNf para PPT dentro de 14 dias, em gestações gemelares, foi apenas 2% inferior (97%) ao das gestações únicas.⁹⁰

Um estudo comparativo evidenciou que a prova com a FNf obteve um desempenho superior aos critérios clínicos habituais (dilatação cervical >1 cm e frequência das contracções uterinas) na previsão de PPT.⁶²

Tabela 2. Fibronectina Fetal como marcador preditor de PPT antes dos 14 dias e 34 semanas de gestação em mulheres sintomáticas; Resultados de Abbott et al..⁷²

	Pontos de Corte dos Níveis de FNf			
	10 ng/mL	50 ng/mL	200 ng/mL	500 ng/mL
PPT <14 Dias				
Sensibilidade (%) P <0,01	82,4	76,5	58,8	35,3
Especificidade (%) P <0,01	59,3	81,1	93,9	97,5
VPN (%) P <0,01	98,2	98,3	97,4	96,1
VPP (%) P <0,01	10,9	19,7	37,0	46,2
LR + P <0,01	2,20	4,04	9,69	14,12
LR - P <0,01	0,30	0,29	0,44	0,66
PPT <34 Semanas				
Sensibilidade (%) P <0,01	90,0	70,0	55,0	45,0
Especificidade (%) P <0,01	64,0	85,7	96,7	98,6
VPN (%) P <0,01	98,5	96,8	95,8	95,0
VPP (%) P <0,01	19,4	31,8	61,1	75,0
LR + P <0,01	2,52	4,90	16,5	31,5
LR - P <0,01	0,16	0,35	0,47	0,56

A FNf pode ser usada em conjunto com o comprimento do colo do útero.⁹¹⁻⁹³

Gomez *et al.* constataram que, a avaliação da FNf só acrescentava valor preditivo à ultrassonografia quando a altura do colo do útero era inferior a 30 mm.⁹²

Existe evidência que, a especificidade e o VPN para PPT precoce é superior nas estratégias combinadas (93% e 82%, respectivamente)⁹⁴ e nas estratégias contingentes (92% e 94%, respectivamente)⁹⁵, relativamente à aplicação singular do comprimento do colo do útero (58% e 87%, respectivamente) ou do teste da FNf (85% e 85%, respectivamente).⁹⁶ Uma

publicação de 2006 revelou que este marcador bioquímico, usado isoladamente ou em associação com o comprimento do colo do útero, tem alto VPN para PPT nos 7 dias consecutivos ao teste (99%) e <35 semanas (94%),⁹¹ em todas as gestantes ou em mulheres sintomáticas. Este estudo prospectivo cego acrescenta que, em gestantes sintomáticas com um comprimento do colo do útero entre 16 e 30 mm, a FNf aumenta o poder diagnóstico.⁹¹ Outros autores propuseram uma prova em duas fases, em que a prova da FNf era afetuada apenas em gestantes com comprimento do colo do útero entre 21 e 31 mm. Para PPT aos 28 dias, a sensibilidade, especificidade e VPP e VPN foram de 86, 90, 63 e 97%, respetivamente.⁹⁷ Audibert *et al.*, com um intervalo de contingência distinto (16 – 30 mm), obteve sensibilidade (80%) e VPN (97%) idênticos mas especificidade (61%) e VPP (17%) menores (PPT <2semanas).⁹⁶ Muito recentemente, van Baaren *et al.* foram ao encontro destes achados afirmando que o teste da FNf, em mulheres com colo do útero de 15 a 30 mm, contribui para a identificação de gestantes com baixo risco de PPT no prazo de 7 dias.⁹⁸

Embora a conjugação de um teste de FNf com o comprimento do colo do útero seja eficaz no reconhecimento de gestações de término prematuro, o seu uso rotineiro na clínica não demonstra um prolongamento relevante do tempo gestacional em gestações gemelares.⁹⁹

Apesar da investigação deste MB de PPT não ser perfeitamente consensual, a utilização da FNf para rastreio de PPT em mulheres sintomáticas está preconizada nas diretrizes do *American College of Obstetricians and Gynecologist*.¹⁰⁰

Estriol

Os esteróides parecem ser um dos componentes do desenvolvimento do trabalho de parto.⁷¹ O aumento dos níveis de cortisol e estrogénio relacionam-se com a produção de certas proteínas implicadas na contração uterina: receptores da oxitocina no miométrio e *gap junctions* entre as células miometriais.¹⁰¹ Este efeito promove, não só o efeito estimulante da oxitocina, como das prostaglandinas.¹⁰²

O estriol é o principal estrogénio presente durante a gravidez, embora o estradiol e a estrona também estejam presentes.¹⁰³ O estriol é geralmente medido a partir de amostras de saliva. Estas amostras são facilmente colhidas e são representativas dos níveis desde estrogénio no soro materno.¹⁰⁴ Os testes com o estriol salivar devem ter em conta o seu padrão circadiano: níveis maiores à noite e inferiores durante o dia. As amostras devem ser obtidas no período diurno (8-20 horas).¹⁰⁵

Os níveis destas hormonas sobem ao longo do tempo gestacional e a partir da 34ª semana o estriol aumenta exponencialmente.^{103,106} Existe evidência que este incremento

ocorre 2 a 4 semanas antes do parto de termo¹⁰⁶ e que pode estar ausente em gestantes com parto induzido às 42 semanas.¹⁰⁷

Atualmente existem poucos estudos que avaliem a relação do E3 com o PPT em mulheres sintomáticas.

Heine *et al.* mostraram que, em mulheres sintomáticas, o E3 salivar tinha uma sensibilidade moderada (61%) para PPT <2 semanas, utilizando um limiar de 1,4 ng/mL.¹⁰⁸ Com um limiar de 2,1 ng/mL, modifica pouco a probabilidade pré-teste de PPT pois, segundo a Honest e seus colegas, apresenta valores de LR+ de 2,31 (1,64 - 3,24; IC: 95%) e LR - de 0,398 (0,200 - 0,794; IC: 95%).^{19,109}

Hormona Libertadora de Corticotropina

A CRH é produzida, não só no hipotálamo, como nas membranas fetais e na placenta.¹¹⁰ Os níveis séricos de CRH começam a aumentar a partir da segunda metade da gravidez⁴³ e atingem o valor máximo no 3º trimestre.¹¹⁰ Simultaneamente, as concentrações da proteína que se liga à CRH diminuem.⁴³ A CRH livre promove a produção de prostaglandinas e exerce uma ação direta na contração do miométrio.⁴³

A elevação desta hormona, no 2º trimestre, pode ser um indício de parto antes das 34 semanas.¹¹¹ Mclean *et al.* verificaram que em gestantes com PPT, as concentrações de CRH, no 2º trimestre, apresentavam-se elevadas 6 semanas antes, relativamente a mulheres com PT.¹¹²

Em 1998, Korebrits e seus colegas avaliaram 233 mulheres com gestações únicas, entre as 24 e 36 semanas, com contrações uterinas. Observaram que, os níveis de CRH eram expressivamente superiores nas gestantes que tiveram PPT nas 24 horas seguintes à avaliação (1343,3 ± 143,9 pg/mL; n=81) em relação às que sofreram PPT após 24 horas (714,5 ± 64,8 pg/mL; n=144) e às que tiveram um parto de termo (445,3 ± 41 pg/mL; n=28). Estes resultados mantiveram o seu significado para 2 subgrupos (28-32 e 32-36 semanas) mas não para o subgrupo de mulheres com 24 a 28 semanas de gestação.¹¹³

Coleman *et al.* concluíram que, enquanto marcador de PPT, a CRH apresenta: sensibilidade 39%; especificidade 90%; RP + de 3,9; RP - de 0,7; 10% de falsos positivos.¹¹⁴

Recentemente, uma análise de Honest *et al.* mostra que a CRH (>percentil 90) acrescenta pouco à probabilidade pré-teste de PPT (LR+: 2,310; LR-: 0,398; IC: 95%) e não é muito útil na previsão aos 7 dias (LR+: 3,12; LR-: 0,63; IC: 95%).¹⁹

Gonodotrofina Coriônica Humana β

A gonodotrofina coriônica humana β é produzida por um dos componentes do ovo sinciotrofoblasto.¹¹⁵

Existe evidência que testes qualitativos e quantitativos de β -hCG cervico-vaginal podem ser instrumentos úteis como marcadores de PPT em gestantes sintomáticas. Os resultados do teste qualitativo podem ser obtidos em minutos.¹¹⁶

Gurbuz *et al.* avaliaram as concentrações de β -hCG cervico-vaginal em mulheres sintomáticas e observaram uma forte correlação com o PPT (sensibilidade <7 dias e <14 dias $\geq 89\%$).¹¹⁷

Uma avaliação, fundamentada nos valores de *likelihood ratio*, indica que concentrações cervico-vaginais de β -hCG >30 mIU/mL aumentam moderadamente a hipótese de PPT nos 7 dias consecutivos, em mulheres sintomáticas (LR+: 6,07; IC: 95%). Para PPT <37 semanas, os níveis cervico-vaginais de β -hCG >25 mIU/mL são menos relevantes (LR+: 2,19; LR-: 0,505; IC: 95%).¹⁹

Proteína-1 Fosforilada Ligada ao Fator de Crescimento Insulina-Like

A proteína-1 fosforilada ligada ao fator de crescimento insulina-like faz parte da grande família das proteínas ligadas a este fator de crescimento. O teste imunoenzimático usado para detectar a *phIGFBP-1* depende do anticorpo monoclonal 6303. Este anticorpo é específico para forma fosforilada da IGFBP-1, que está presente em elevadas concentrações na interface corio-decidual.¹¹⁸ O teste não é afetado pela urina ou pelo líquido seminal¹¹⁹ mas o sangue materno pode interferir, uma vez que, neste a isoforma fosforilada da IGFBP-1 também está presente.¹²⁰

Lembet *et al.*, num estudo prospectivo de 36 mulheres sintomáticas com 20 a 36 semanas de gestação, mostraram que a presença desta proteína no fluido cervico-vaginal é preditiva de PPT: sensibilidade 89,5%; especificidade 94,1%; VPP 94,4% e VPN 88,9%.¹²¹ Kekki *et al.* também associaram a presença de *phIGFBP-1* nas secreções cervico-vaginais ao PPT.¹²²

Em grávidas sintomáticas com gestações únicas, a sensibilidade e a especificidade do teste rápido da *phIGFBP-1* variam entre 52,9-100% e 64,1-94,1%, respetivamente. Por sua vez, o VPP situa-se entre 16,1% e 94,4% e o VPN oscila entre 88% e 100%.^{118,121,123-131}

A revisão de Honest *et al.* apresentou o cálculo dos *likelihood ratio* para PPT <48 horas, <7 dias, <34 semanas e <37 semanas. Um teste de *phIGFBP-1* positivo foi mais útil na previsão de PPT <34 semanas (LR+ 4,15; 1,44-11,99), contudo pouco aumentou a probabilidade prévia de PPT. Com um resultado negativo, a probabilidade pré-teste de PPT teve uma diminuição mínima a pequena.¹⁹

Ting *et al.* recolheram amostras de secreções cervico-vaginais de gestantes com sintomas de PPT entre as 24ª e 34ª semanas de gestação e realizaram os testes rápidos da fibronectina e da *phIGFBP-1*. O estudo revelou que a *phIGFBP-1* tem VPN superior à fibronectina na previsão de PPT às 48h, 7 dias e 14 dias (100%, 92%, 92% e 97%, 89%, 89%, respetivamente). A sensibilidade da *phIGFBP-1* (100%) para indicar PPT nas 48 horas seguintes é muito superior à da fibronectina. Estes dados destacam-se por serem cruciais na decisão acerca da corticoterapia (tabela 3).¹¹⁸ Cooper *et al.* obtiveram VPN semelhantes para ambos os marcadores.¹³²

Tabela 3. Proteína-1 Fosforilada Ligada ao Fator de Crescimento Insulina-Like e Fibronectina Fetal como marcadores preditores de PPT às 48 horas, 7 dias e 14 dias em mulheres sintomáticas; Resultados de Ting *et al.*.¹¹⁸

	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)
Teste rápido <i>phIGFBP-1</i>				
48 horas	100	74	18	100
7 dias	69	78	39	92
14 dias	72	80	46	92
Teste rápido FNf				
8 horas	60	72	11	97
7 dias	56	76	32	89
14 dias	61	78	39	89

O custo do teste da *phIGFBP-1* é inferior ao custo do teste da FNf.^{123,124} Apesar disto, é desconhece-se qual a melhor estratégia para os serviços de saúde em termos de custo-benefício.

Mediadores de Inflamação

A infecção uterina é um dos mecanismos responsáveis pelo parto pré-termo.¹³³ A invasão bacteriana do espaço corio-decidual desencadeia a produção de várias citocinas (IL-1, -2, -6, -8; TNF- α) e da proteína C reativa.¹³⁴

As citocinas são geralmente categorizadas em anti-inflamatórias (IL-4, -10, -13) e pro-inflamatórias (IL-1, -2, -3, -6, -8; TNF- α).^{8,52} A desigualdade entre os componentes anti e pro-inflamatório da resposta imune tem sido relacionada à patogênese do PPT.¹³⁵ Durante a gravidez as citocinas estimulam a produção de prostaglandinas, induzindo assim, as contrações uterinas. Estas moléculas também estão associadas à ruptura prematura de membranas e à maturação do colo uterino.^{8,14,52,133}

A interleucina 6 é constitui o principal elemento da resposta imune do hospedeiro perante inflamação ou infecção. A IL-6 é a interleucina mais referida na literatura e assim como outras citocinas pode ser analisada no soro ou nas secreções cervico-vaginais.¹³⁴

Park *et al.* inferiram que a concentração TNF- α está aumentada em mulheres em trabalho de parto prematuro com infecção intraamniótica. O TNF- α aliado à IL-1 estimulam a produção de IL-6. As três citocinas atuam de modo sinérgico na produção e libertação da prostaglandina E2. Assim como a IL-6, a IL-8 é regulada pela IL-1 e TNF- α . A IL-8 encontra-se elevada em casos de PPT, sobretudo perante infecção intra-amniótica, concomitante.¹³⁶

Honest *et al.* investigaram o papel das interleucinas na antecipação de parto prematuro. A IL-8 (líquido amniótico - 15 ng/mL) revelou-se praticamente, um determinante de PPT <48 horas (LR+ 36,00; IC: 95%) e <7 dias (LR+ 28,50; IC: 95%), assim como a IL-6 para PPT <37 semanas (LR+ 28,62; IC: 95%).¹⁹

A proteína C reativa é produzida pelos hepatócitos em resposta à libertação de citocinas.⁴³ Esta proteína é um marcador inflamatório materno de fase aguda, associado à presença de infecções sistémicas e corioamnionite que pode indicar risco de PPT.¹³⁴

As concentrações deste marcador são facilmente obtidas no soro contudo, não existem valores padrão preconizados durante a gravidez. Alguns autores definiram o limite superior da PCR, em gestações sem intercorrências, entre 8 e 20 mg/L.^{137,138}

Elevados níveis séricos de PCR de mulheres sintomáticas são capazes de excluir PPT (especificidade 94%) contudo, não constituem um método sensível (sensibilidade 38%) de previsão de parto prematuro <34 semanas.¹³⁹

Segundo os valores de *likelihood ratio*, a PCR (concentração sérica >12,5 ng) é muito útil no reconhecimento de PPT nos 7 dias seguintes (LR+ 34,36; IC:95%) todavia, altera mínima a moderadamente a probabilidade de PPT <34 e <37 semanas.¹⁹

Marcadores Bioquímicos de PTT Espontâneo em Gestantes Assintomáticas

Fibronectina Fetal

Lockwood e colegas, há 23 anos, indicaram que a FNf tinha sensibilidade (81,7%) e especificidade (82,7%) elevadas para prever PPT em gestantes assintomáticas.⁵⁹ Todavia, o estudo “*The Preterm Prediction Study*” demonstrou que a FNf tinha uma sensibilidade menor (63% - PPT <28 semanas) e um VPP (PPT <34 semanas) entre 17% e 25%. Neste estudo, o risco relativo de PPT variou conforme a idade gestacional mas manteve-se sempre superior a 4. Goldenberg *et al.*, afirmaram ainda, que a FNf era mais assertiva na previsão a curto prazo e na previsão de PPT precoce.¹⁴⁰ Um estudo relacionado acrescentou que, quantos mais testes de FNf forem positivos, maior é o risco de PPT.¹⁴¹

Uma análise de 28 estudos primários de gestantes assintomáticas, com diferentes espectros de risco, concluiu que um teste positivo pouco aumentaria a probabilidade de PPT antes das 34 (LR+: 4,01) e 37 semanas (LR+: 2,97) e que um teste negativo diminuiu minimamente a hipótese de PPT (LR- para PPT <34 semanas: 0,78; LR- para PPT <37 semanas: 0,52).⁶⁸

Gestantes de Alto Risco

Leitch e Kaider, na sua metaanálise, relataram que a FNf, enquanto indicadora de PPT nos 7, 14 e 21 dias seguintes à execução do teste, embora tenha ótima especificidade (97, 96 e 96%, respetivamente), tem uma sensibilidade modesta (63, 51 e 44%, respetivamente). Esta análise exaustiva também demonstra a capacidade da FNf prever o PPT antes das 34 e 37 semanas de gestação. Concluiu-se que, a FNf é mais sensível na previsão de PPT < 34 semanas, quando avaliada em mulheres de alto risco com amostras seriadas (tabela 4).⁶⁷

Um estudo publicado em 1996 (“*The Preterm Prediction Study*”)¹⁴² e um estudo de coorte retrospectivo de 2004,¹⁴³ referentes a gestações gemelares, não encontraram associação entre um teste de FNf positivo às 24 semanas de gravidez e PPT. Por outro lado, em 2009, foi descrito um *odds ratio* de 6,8 (IC: 95%) para um teste de FNf positivo em mulheres assintomáticas, com gestações gemelares e um comprimento cervical normal.¹⁴⁴

Tabela 4. Fibronectina Fetal como marcador preditor de PPT antes das 37 e 34 semanas de gestação em mulheres assintomáticas de alto risco ou com gestações múltiplas; Resultados da metaanálise de Leitich e Kaider.⁶⁷

Mulheres Assintomáticas	PPT <37 Semanas		PPT <34 Semanas	
	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
	IC 95%	IC 95%	IC 95%	IC 95%
Amostra única	26	90	41	94
Amostras seriadas	71	76	78	57
♀ Alto risco, amostra única	-----	-----	23	94
♀ Alto risco, amostras seriadas	78	78	92	59
Gestações múltiplas, amostra única	49	85	46	86
Gestações múltiplas, amostras seriadas	72	63	68	55

A revisão sistemática de Conde-Agudelo e Romero evidenciou que a FNf tem um poder limitado na previsão de PPT em mulheres assintomáticas com gestações múltiplas ou apenas gemelares (tabela 5). Os valores de LR+ e LR- alteraram mínima a moderadamente a probabilidade pré-teste. O teste foi mais assertivo na previsão de PPT antes das 32 semanas.⁸⁸

Uma investigação quantitativa da FNf evidenciou que, em mulheres assintomáticas de alto risco, concentrações maiores de FNf, significam mais hipóteses de PPT e partos em IG mais precoce.⁷²

Numa das publicações do “*The Preterm Prediction Study*”, observou-se que a FNf (RR: 14,1; IC: 95%) era melhor marcador de PPT <32 semanas, que o comprimento do colo do útero (<25 mm) (RR: 7,7; IC: 95%).¹⁴⁵

Um estudo de coorte indicou que um teste positivo de FNf e um comprimento do colo do útero curto, entre as 22 e 32 semanas, estão significativamente associados a PPT em mulheres com gestações gemelares sem sintomas. A combinação de ambos consegue resultados mais satisfatórios e aparentou ser mais vantajosa às <28, <30 e <32 semanas.¹⁴⁴

Gestantes de Baixo Risco

A investigação da FNf no rastreio de gestantes de baixo risco é escassa. Muitos dos estudos publicados referentes à FNf como marcador de PPT em mulheres sem sintomas englobam amostras de grupos de alto risco ou com vários níveis de risco.⁶⁸

Tabela 5. Fibronectina Fetal como marcador preditor de PPT antes das 32, 34 e 36 semanas de gestação em mulheres assintomáticas com gestações múltiplas ou apenas gemelares; Resultados de Conde-Agudelo e Romero.⁸⁸

	Sensibilidade (%) IC 95%	Especificidade (%) IC 95%	LR + P <0,01	LR - P <0,01
Gestações Múltiplas				
PPT <32 Semanas	35 (17-59)	94 (86-97)	5,5 (2,8-11,1)	0,69 (0,47-1,06)
PPT <34 Semanas	45 (35-57)	81 (76-86)	2,4 (1,6-3,2)	0,68 (0,55-0,85)
PPT <36 Semanas	40 (32-52)	85 (78-83)	2,7 (1,5-4,9)	0,71 (0,55-0,85)
Gestações Gemelares				
PPT <32 Semanas	33 (14-60)	94 (85-97)	5,1 (2,7-10,0)	0,71 (0,41-1,27)
PPT <34 Semanas	39 (29-51)	80 (74-86)	2,0 (1,2-2,8)	0,76 (0,52-1,06)
PPT <36 Semanas	33 (25-45)	87 (80-94)	2,6 (1,4-7,1)	0,76 (0,47-0,93)

Existe evidência que, a sensibilidade dos testes de fibronectina na previsão de PPT, em gestantes assintomáticas de baixo risco ou com gestações únicas, é reduzida. Contudo, a especificidade deste teste, neste grupo de mulheres é satisfatória (tabela 6).⁶⁷

Estriol

Diversos autores pesquisaram a capacidade do estriol salivar enquanto marcador de PPT em mulheres assintomáticas.^{108,146,147}

Uma análise prospectiva de McGregor *et al.* revelou que, a elevação precoce do estriol ou de um aumento $\geq 2,3$ ng/mL podem associar-se a mulheres com risco elevado para PPT e trabalho de parto pré-termo (sensibilidade: 71%; especificidade: 77% e VPP: 93%). Em comparação à avaliação clínica, este teste demonstrou maior assertividade na predição de PPT. McGregor *et al.*, com uma amostra razoável (n=241), composta por mulheres com vários níveis de risco, observaram uma elevação das concentrações deste MB 3 semanas antes do

nascimento, indo de encontro a resultados alcançados em estudos prévios. Nos casos de PPT, as gestantes apresentaram, consistentemente, níveis superiores de estriol entre as 24 e 34 semanas, relativamente aos casos de PT.¹⁴⁷

Tabela 6. *Fibronectina Fetal como marcador preditor de PPT antes das 37 e 34 semanas de gestação em mulheres assintomáticas de baixo risco e em gestações únicas; Resultados da meta-análise de Leitich e Kaider.*⁶⁷

Mulheres Assintomáticas	PPT <37 Semanas		PPT <34 Semanas	
	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)
	IC 95%	IC 95%	IC 95%	IC 95%
Amostra única	26	90	41	94
Amostras seriadas	71	76	78	57
♀ Baixo risco, amostra única	26	90	40	94
♀ Baixo risco, amostras seriadas	67	77	68	55
Gestações únicas, amostra única	15	89	20	96
Gestações únicas, amostras seriadas	74	85	92	59

Num outro estudo, um teste positivo singular (E3 $\geq 2,1$ ng/mL) previu um aumento do risco de PPT na população total (RR: 4,0; P <0,005) e nos grupos de baixo (RR: 4,0; P $\leq 0,05$) e alto risco (RR: 3,4; P=0,05). Dois testes consecutivos aumentam significativamente o RR (5,8 a 8,5) em todos os grupos estudados, com uma melhoria relevante da especificidade, do VPP com uma modesta diminuição da sensibilidade. O E3, em amostra única, é melhor na predição de PPT num prazo mais longo por outro lado, duas provas positivas sucessivas também apresentam bons resultados a curto prazo (tabela 7).¹⁰⁸ Com base no valor de LR + desta investigação (5,4; IC: 95%), numa população de baixo risco, um resultado positivo para o E3 salivar aumenta moderadamente a probabilidade de PPT.¹⁰⁸ Outros autores encontraram LR+ semelhantes para testes de E3 seriados.^{19,109}

Tendo em conta que na investigação atual, este MB é mais eficaz na previsão de PPT tardio em gestações únicas, não é provável que a sua utilização em gestações múltiplas e em mulheres com risco elevado de parto mais precoce, seja correta. Assim, a FDA aprova o estriol salivar, como MB de PPT, somente em mulheres com gestações únicas.⁷¹

Tabela 7. Estriol Salivar como marcador preditor de PPT antes do final das 1ª, 2ª e 3ª semanas após realização do teste em mulheres com gestações únicas, assintomáticas; Resultados de Heine et al.¹⁰⁸

	VPP (%) de teste positivo único	VPP (%) de dois testes positivos consecutivos
1ª Semana	23	70
2ª Semana	54	90
3ª Semana	85	100

Hormona Libertadora de Corticotropina

Embora Berkowitz *et al.* não tenham encontrado nenhuma associação entre o aumento dos níveis de CRH e o PPT, em gestantes assintomáticas,¹⁴⁸ outros autores associaram a CRH ao PPT.¹⁴⁹⁻¹⁵¹

Mclean *et al.* avaliaram a CRH enquanto MB de PPT e obtiveram uma baixa sensibilidade (39%), 13% de falsos positivos e RP+ de 3,0.¹¹² No mesmo ano, surgiram resultados mais animadores (PPT <34 semanas): RP+ 3,4; sensibilidade 72,7%; especificidade 78,4%; VPP 3,6%; VPN 99,6%.¹¹¹

Moawad *et al.*, num estudo caso-controlado, concluíram que níveis séricos maternos de CRH >percentil 90, às 28 semanas, estão relacionados com PPT <35 semanas (OR=3,5; CI: 95%). Contudo, não verificaram a associação entre a elevação da CRH às 24-28 semanas e PPT <32 e <37 semanas.¹⁵¹

Um estudo de coorte mostrou concentrações de CRH (às 33 semanas) significativamente superiores nas gestantes com PPT ($215 \pm 31,5$ pg/mL) relativamente às que tiveram PT ($139 \pm 11,7$ pg/mL). Em gestantes com alto risco de PPT os níveis desta hormona foram superiores relativamente às de baixo risco ($193,7 \pm 22,3$; $118,9 \pm 10,9$ - respetivamente).¹⁴⁹

Honest *et al.* (2012), mostra que a CRH (1,9MoM), em mulheres assintomáticas, modifica pouco a probabilidade pré-teste de PPT <34 semanas (LR+: 3,36; LR-: 0,35; IC: 95%) e ainda menos a probabilidade pré-teste de PPT <37 semanas (LR+: 1,43; LR-: 0,89; IC: 95%).¹⁹

Para além dos dados serem díspares, este MB apresenta uma limitação importante ao seu uso na predição de PPT. As concentrações de CRH no início da gravidez têm grande variabilidade individual⁵².

α -Fetoproteína e Gonodotrofina Coriônica Humana β

A α -fetoproteína é essencialmente produzida pelo fígado fetal e geralmente integra o rastreio de defeitos do tubo neural.^{152,153}

Várias são as publicações que associam o aumento das concentrações de α FP e β -hCG nas secreções cervico-vaginais ao PPT em gestantes assintomáticas.^{116,154,155} Estudos iniciais permitiram verificar que elevações séricas de α FP e β -hCG, não atribuíveis a espinha bífida ou outras causas, podem estar relacionadas com PPT.¹⁵⁶⁻¹⁵⁸

Wenstrom *et al.* confirmou que a α FP, medida no líquido amniótico ($\geq 2,0$ MoM) ou no soro materno ($\geq 2,5$ MoM), está associada a PPT. Valores elevados de α FP simultaneamente, em ambas as amostras, também contribuem para a previsão de PPT (RR: 4,0, IC: 95%).¹⁵⁹

Um estudo de coorte prospectivo que foi realizado com amostras cervico-vaginais de gestantes assintomáticas de alto risco entre as 20 e 28 semanas de gestação revelou que a β -hCG $>77,8$ mIU/mL era muito sensível e específica como marcador de PPT <34 semanas (sensibilidade: 87,5%; especificidade: 97%; OR: 20,0; IC: 95%).¹⁶⁰

Um dos estudos pertencentes ao “*The Preterm Prediction Study*” descreveu a relação entre as α FP e β -hCG séricas e subsequente parto prematuro em grávidas assintomáticas. Para a α FP mensurada às 24 semanas, o OR de PPT <32 semanas foi de 8,3 (2,2-30,9) e para PPT <35 semanas foi de 3,5 (1,8-6,7). Quando medida às 28 semanas, a α FP também estava associada a PPT mas de forma menos significativa. A β -hCG só apresentou relação com PPT <35 semanas quando foi pesquisada às 28 semanas de gestação (OR: 3,4; 1,0-10,9).¹⁵¹

Honest *et al.* analisaram vários MB de PPT segundo os valores de *likelihood ratio*. Conforme estes valores, a execução de testes com α FP ou β -hCG fazem variar pouco a probabilidade pré-teste de PPT (tabela 8).¹⁹

Proteína-1 Fosforilada Ligada ao Fator de Crescimento Insulina-Like

Em gestantes assintomáticas de baixo risco, o VPN da *phIGFBP-1* equipara-se ao das mulheres sintomáticas quando testadas entre as 20 e as 37 semanas de gestação.^{122,126,130,161,162}

Rolnik *et al* (2013) averiguaram a utilidade da *phIGFBP-1* na predição de PPT em gestantes de alto risco (antecedentes de PPT). O teste para esta proteína não foi útil na 24ª semana (sensibilidade 4%) porém, nas 27ª, 30ª e 33ª semanas os resultados foram mais satisfatórios (sensibilidade 40,9%; 56,0%; 65,0% respetivamente). Este mesmo estudo provou

que a associação sequencial da medição do colo do útero (24 semanas) e o teste da *phIGFBP-1* (27 semanas) tem valores elevados de sensibilidade (95,4%) e VPN (98,8%).¹⁶³

Tabela 8. *α-Fetoproteína e Gonodotrofina Coriônica Humana β como marcadores preditores de PPT antes das 24 e 37 semanas de gestação em mulheres assintomáticas; Resultados de Honest et al..¹⁹*

	LR + IC 95%	LR - IC 95%
PPT <24 semanas		
αFP (2,5 MoM)	4,99	0,95
PPT <37 semanas		
αFP (2,5 MoM)	2,63	0,99
β-hCG (percentil 10)	2,77	0,98
β-hCG (2,0 MoM)	0,92	1,30

Mulheres com gestações gemelares constituem também, um grupo de risco. Recentemente, Fichera *et al.* analisaram o valor preditivo deste marcador para PPT <28, <30, <32 e <34 semanas de gestação e concluíram que este teste tem um desempenho pouco robusto (PPT <34 semanas: sensibilidade 14%; especificidade 92%; VPP 17%; VPN 90%; LR+ 1,79; LR- 0,93; IC: 95%).¹⁶⁴

Mediadores de Inflamação

Goepferd *et al.*, no “*The Preterm Prediction Study*”, inferiram que a concentração de IL-6 nas secreções cervico-vaginais era superior em mulheres com PPT <32 semanas (247 ± 365 versus 84 ± 129 pg/mL) e <35 semanas (212 ± 365 versus 111 ± 186 pg/mL) relativamente àquelas que tiveram PT.¹⁶⁵ Outras publicações associam os níveis cervico-vaginais elevados de IL-6 ao parto pré-termo em gestantes assintomáticas, com valores de *odds ratio* (IC: 95%): >3,1 para PPT <37 semanas;^{38,166} 5,4 para PPT <35 semanas e 4,3 para PPT <32 semanas.¹⁶⁶

Atualmente, não existe evidência de uma relação vantajosa entre a IL-6 sérica e o PPT, em gestantes sem sintomas. Goldenberg *et al.* observou uma estreita associação entre a IL-6 sérica mensurada às 24 semanas e PPT <35 e <32 semanas (OR: 1,1 e 1,3 - respetivamente).¹⁵⁵ Outras duas publicações não encontram qualquer relação entre a concentração sérica de IL-6 e PPT <24 semanas.^{166,167}

As concentrações séricas de PCR, quando obtidas no primeiro trimestre, não parecem estar associadas a PPT.^{168,169}

Hvilsom *et al.* notaram que as concentrações séricas de PCR >percentil 85, mensuradas no início do segundo trimestre (14-18 semanas), aumentavam a probabilidade de PPT (OR: 2,0; IC: 95%).¹⁷⁰ Mais recentemente, Catov *et al.* obtiveram *odds ratio* de 2,6 (PCR sérica >8 µg/mL às <21 semanas)¹⁷¹ e Riboni *et al.* revelaram OR de 3,1 (PCR sérica >8,4 µg/mL no 2º trimestre).¹⁷²

Segundo a análise de Honest *et al.* (2012), variações da PCR ou das IL-6 e -8, não contribuem de forma importante para a previsão de PPT em mulheres assintomáticas.¹⁹ Numa população de baixo risco a sua utilidade é ainda menor (LR+ IL-2 sérica: 1,0; LR+ IL-6 sérica: 1,2; LR+ PCR sérica: 1,2).⁸⁷

Custo-benefício do Uso da FNf na Predição do PPT

Segundo a pesquisa de Mozurkewich *et al.*, a avaliação do risco de PPT apoiada no teste da FNf ou na mensuração do comprimento do colo do útero pode resultar em poupança significativa relativamente à opção de tratar todas as mulheres sintomáticas.¹⁷³

O *APOSTEL-I trial*, tendo em conta os custos médicos diretos (pré-natais, do parto e pós-natais), diretos não médicos e indirectos, forneceu evidência que o teste da FNf é um método seguro e custo-efetivo para a triagem das ameaças de PPT <32 semanas.¹⁷⁴

Em 2010, um estudo chegou à conclusão que uma estratégia combinada (teste de FNf e medição ecográfica do comprimento do colo do útero) era custo-efetiva.¹⁷⁵ Isto deve-se, provavelmente, a menor taxa de internamentos por PPT¹⁷⁵ e menor dispêndio de MCDs e intervenção em grupos de baixo risco. Van Barren *et al.* confrontaram três estratégias para a gestão de ameaça de PPT entre as 24-34 semanas: tratar todas as mulheres, tratar aquelas com comprimento do colo do útero entre 10 e 30 mm e tratar as que tinham este comprimento do colo do útero e um teste positivo da FNf. A estratégia mais custo-efetiva foi a terceira.¹⁷⁶

Um estudo com gestantes com sintomas de PPT, entre as 24 e 34 semanas, comparou os custos em dois grupos: valores de FNf conhecidos pelo médico e valores não conhecidos. Verificou-se que a noção do resultado não reduzia significativamente as admissões (28% versus 26%), a tocolise (18% versus 16%) ou os custos de saúde implicados. Os autores concluíram que a FNf é custo-efetiva apenas quando os profissionais estão confortáveis em basear as suas decisões no resultado da fibronectina fetal.¹⁷⁷

Mulheres com teste de FNf negativo têm menor probabilidade de serem internadas (46% versus 49%) e taxas de permanência hospitalar inferiores, sem prejuízo acrescido do prognóstico materno-fetal.¹⁷⁸

Joffe *et al.* também tinham analisado o impacto da FNf na proporção admissões hospitalares por PPT e revelaram que este MB diminuía em 50% os gastos associados.¹⁷⁹

Conclusão

Considerando a elevada prevalência de prematuridade e o seu contínuo aumento, particularmente nos países desenvolvidos, este problema de saúde pública merece estratégias preventivas. Apesar dos cuidados neonatais serem de grande qualidade nestes países, a mortalidade e morbidade derivadas de parto pré-termo permanecem excessivas. A par do mau prognóstico neonatal, os custos a ele associados são consideráveis. Investigar possíveis marcadores bioquímicos de parto prematuro é uma das medidas que poderão objetivar quais os grupos de maior risco, de modo a aplicar vigilância apropriada, e quais os casos de PPT iminente para que seja instituída terapêutica em tempo útil.

Para a predição de PPT em mulheres sintomáticas, a FNf apresentou resultados variáveis. De uma forma geral é mais útil na previsão de PPT a curto prazo. Apesar de possuir sensibilidade aquém do desejável, a FNf está preconizada nas directrizes do ACOG para o rastreio de PPT em mulheres sintomáticas. A sua ampla disseminação na prática clínica está sobretudo ligada ao seu elevado valor preditivo negativo, pois permite evitar internamentos desnecessários, minimizando a utilização de recursos de saúde e a intervenção terapêutica inadequada. Existe evidência que a combinação da FNf com a medição do comprimento do colo do útero parece aumentar o poder diagnóstico de cada uma das estratégias independentes.

Com base na revisão efetuada, a aplicação da FNf revelou ser vantajosa, em termos económicos, face aos gastos e internamentos que previne.

A *phIGFBP-1* demonstrou resultados pertinentes, revelando-se muito mais sensível que a FNf enquanto marcador de PPT em gestantes sintomáticas. Dados sugerem que este é mais barato que o da FNf, assim, a elaboração de estudos comparativos, em termos de custo-benefício, seria útil na escolha do método.

Na literatura não existe evidência convincente acerca do estriol, da CRH e da β -hCG, que permita, para já, o seu uso na prática clínica. Por sua vez, um aumento das concentrações de citocinas pró-inflamatórias eleva amplamente a probabilidade de PPT.

A FNf não é aconselhada pelo ACOG na previsão de PPT em mulheres assintomáticas. Porém, apesar de ter sensibilidade modesta quando analisada em amostras singulares, uma estratégia baseada em amostras seriadas pode ser uma hipótese futura para definir grupos de risco.

A α -FP, a β -hCG, o estriol, as interleucinas (em amostras cervico-vaginais) e a PCR, mensurada no 2º trimestre, revelaram estar associados a PPT em mulheres assintomáticas.

Apesar de existirem inúmeras publicações inseridas neste tema, a aplicabilidade de marcadores bioquímicos na abordagem do PPT, mais especificamente na vigilância de gestantes assintomáticas e tratamento oportuno das mulheres sintomáticas, não está bem esclarecida. Assim sendo, é fulcral que a investigação prossiga. Fazem falta estudos comparativos que envolvam, não só MB, mas também o comprimento do colo do útero e ou parâmetros clássicos de avaliação. A realização de estudos com escrutínio de várias amostras sucessivas ou com uma apreciação quantitativa dos MB, pode ser útil para certos marcadores.

É preciso, não só identificar marcadores confiáveis, com testes facilmente reprodutíveis, como analisar a pertinência de determinado rastreio face à probabilidade de PPT na população e ao seu custo-benefício.

Referências Bibliográficas

- (1) Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. *Obstetrics and gynecology* 2012, 120, 964-973.
- (2) The American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice Society for Maternal-Fetal Medicine. Committee Opinion No 579: Definition of term pregnancy. *Obstetrics and gynecology* 2013, 122, 1139-1140.
- (3) Spong, C. Y. Defining "term" pregnancy: recommendations from the Defining "Term" Pregnancy Workgroup. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2013, 309, 2445-2446.
- (4) World Health Organization. ICD-10: International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision. 2004, *Volume 2. 2nd ed. Geneva: WHO.*
- (5) WHO, Marche of Dimes, Partnership for Maternal, Newborn & Child Health, Save the Children Born too soon: the global action report on preterm birth. http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/born_too_soon/en/ (Consultado em abril de 2014).
- (6) WHO Statistical Information System (WHOSIS). Low birthweight newborns. <http://www.who.int/whosis/whostat2006NewbornsLowBirthWeight.pdf?ua=1> (Consultado em Maio 2014).
- (7) Blencowe, H.; Cousens, S.; Oestergaard, M. Z.; Chou, D.; Moller, A. B.; Narwal, R.; Adler, A.; Vera Garcia, C.; Rohde, S.; Say, L.; Lawn, J. E. 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, 2162-2172.
- (8) Goldenberg, R. L.; Culhane, J. F.; Iams, J. D.; Romero, R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008, 371, 75-84.
- (9) Ananth, C. V.; Vintzileos, A. M. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet* 2006, 19, 773-782.

- (10) Demissie, K.; Rhoads, G.-G.; Ananth, C.-V.; Alexander, G.-R.; Kramer, M.-S.; Kogan, M.-D.; Joseph, K. S.; Department of, E.; Community Medicine. University of, M.; Dentistry of New Jersey. Robert Wood Johnson Medical School. Piscataway, N. U. Trends in preterm birth and neonatal mortality among Blacks and Whites in the United States from 1989 to 1997. *AMERICAN JOURNAL OF EPIDEMIOLOGY* 2001, *154*, 307-315.
- (11) Schaaf, J. M.; Mol, B. W.; Abu-Hanna, A.; Ravelli, A. C. Trends in preterm birth: singleton and multiple pregnancies in the Netherlands, 2000-2007. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2011, *118*, 1196-1204.
- (12) Schaaf, J. M.; Ravelli, A. C.; Mol, B. W.; Abu-Hanna, A. Development of a prognostic model for predicting spontaneous singleton preterm birth. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2012, *164*, 150-155.
- (13) Ananth, C. V.; Joseph, K. S.; Oyelese, Y.; Demissie, K.; Vintzileos, A. M. Trends in preterm birth and perinatal mortality among singletons: United States, 1989 through 2000. *Obstetrics and gynecology* 2005, *105*, 1084-1091.
- (14) Slattery, M. M.; Morrison, J. J. Preterm delivery. *Lancet* 2002, *360*, 1489-1497.
- (15) Simmons, L. E.; Rubens, C. E.; Darmstadt, G. L.; Gravett, M. G. Preventing preterm birth and neonatal mortality: exploring the epidemiology, causes, and interventions. *Seminars in perinatology* 2010, *34*, 408-415.
- (16) Wen, S. W.; Smith, G.; Yang, Q.; Walker, M. Epidemiology of preterm birth and neonatal outcome. *Seminars in fetal & neonatal medicine* 2004, *9*, 429-435.
- (17) Lawn, J. E.; Gravett, M. G.; Nunes, T. M.; Rubens, C. E.; Stanton, C. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, description of the burden and opportunities to improve data. *BMC pregnancy and childbirth* 2010, *10 Suppl 1*, S1.
- (18) Kiely, J. L. What is the population-based risk of preterm birth among twins and other multiples? *Clinical obstetrics and gynecology* 1998, *41*, 3-11.
- (19) Honest, H.; Hyde, C. J.; Khan, K. S. Prediction of spontaneous preterm birth: no good test for predicting a spontaneous preterm birth. *Current opinion in obstetrics & gynecology* 2012, *24*, 422-433.
- (20) Halvorsen, T.; Skadberg, B. T.; Eide, G. E.; Roksund, O.; Aksnes, L.; Oymar, K. Characteristics of asthma and airway hyper-responsiveness after premature birth. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 2005, *16*, 487-494.

(21) Mikkola, K.; Ritari, N.; Tommiska, V.; Salokorpi, T.; Lehtonen, L.; Tammela, O.; Paakkonen, L.; Olsen, P.; Korkman, M.; Fellman, V. Neurodevelopmental outcome at 5 years of age of a national cohort of extremely low birth weight infants who were born in 1996-1997. *Pediatrics* 2005, *116*, 1391-1400.

(22) Mwaniki, M. K.; Atieno, M.; Lawn, J. E.; Newton, C. R. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet* 2012, *379*, 445-452.

(23) Haram, K.; Mortensen, J. H.; Wollen, A. L. Preterm delivery: an overview. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2003, *82*, 687-704.

(24) Iams, J. D. The epidemiology of preterm birth. *Clinics in perinatology* 2003, *30*, 651-664.

(25) Marche of Dimes website. Help Reduce Cost: The Economics Costs. Consultado em maio 2012. www.marchofdimes.com/prematurity/21198_10734.asp.

(26) Hanna, N.; Kiefer, D. A translational view of biomarkers in preterm labor. *American journal of reproductive immunology (New York, N.Y. : 1989)* 2012, *67*, 268-272.

(27) Woodward, L. J.; Moor, S.; Hood, K. M.; Champion, P. R.; Foster-Cohen, S.; Inder, T. E.; Austin, N. C. Very preterm children show impairments across multiple neurodevelopmental domains by age 4 years. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 2009, *94*, F339-344.

(28) WHO, World Health Statistics 2014.
<http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/world-health-statistics-2014/en/>
(Consultado em maio 2014).

(29) Huddy, C. L.; Johnson, A.; Hope, P. L. Educational and behavioural problems in babies of 32-35 weeks gestation. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition* 2001, *85*, F23-28.

(30) Petrou, S. The economic consequences of preterm birth during the first 10 years of life. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2005, *112 Suppl 1*, 10-15.

(31) Marche of Dimes website. Help Reduce Cost: The Economics Costs. www.marchofdimes.com/prematurity/21198_10734.asp (consultado em abril 2014).

(32) Stout, M. J.; Goetzinger, K. R.; Tuuli, M. G.; Cahill, A. G.; Macones, G. A.; Odibo, A. O. First trimester serum analytes, maternal characteristics and ultrasound markers to predict pregnancies at risk for preterm birth. *Placenta* 2013, *34*, 14-19.

(33) Institute of Medicine Committee on Understanding Premature, B.; Assuring Healthy, O.: The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. In *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*; Behrman, R. E., Butler, A. S., Eds.; National Academies Press (US)

National Academy of Sciences: Washington (DC), 2007.

(34) Gazmararian, J. A.; Petersen, R.; Jamieson, D. J.; Schild, L.; Adams, M. M.; Deshpande, A. D.; Franks, A. L. Hospitalizations during pregnancy among managed care enrollees. *Obstetrics and gynecology* 2002, *100*, 94-100.

(35) Scott, C. L.; Chavez, G. F.; Atrash, H. K.; Taylor, D. J.; Shah, R. S.; Rowley, D. Hospitalizations for severe complications of pregnancy, 1987-1992. *Obstetrics and gynecology* 1997, *90*, 225-229.

(36) McPheeters, M. L.; Miller, W. C.; Hartmann, K. E.; Savitz, D. A.; Kaufman, J. S.; Garrett, J. M.; Thorp, J. M. The epidemiology of threatened preterm labor: a prospective cohort study. *American journal of obstetrics and gynecology* 2005, *192*, 1325-1329; discussion 1329-1330.

(37) El-Bastawissi, A. Y.; Williams, M. A.; Riley, D. E.; Hitti, J.; Krieger, J. N. Amniotic fluid interleukin-6 and preterm delivery: a review. *Obstetrics and gynecology* 2000, *95*, 1056-1064.

(38) Wei, S. Q.; Fraser, W.; Luo, Z. C. Inflammatory cytokines and spontaneous preterm birth in asymptomatic women: a systematic review. *Obstetrics and gynecology* 2010, *116*, 393-401.

(39) Bastek, J. A.; Elovitz, M. A. The role and challenges of biomarkers in spontaneous preterm birth and preeclampsia. *Fertility and sterility* 2013, *99*, 1117-1123.

(40) Menon, R. Spontaneous preterm birth, a clinical dilemma: etiologic, pathophysiologic and genetic heterogeneities and racial disparity. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2008, *87*, 590-600.

(41) Menon, R.; Torloni, M. R.; Voltolini, C.; Torricelli, M.; Merialdi, M.; Betran, A. P.; Widmer, M.; Allen, T.; Davydova, I.; Khodjaeva, Z.; Thorsen, P.; Kacerovsky, M.; Tambor, V.; Massinen, T.; Nace, J.; Arora, C. Biomarkers of spontaneous preterm birth: an overview of the

literature in the last four decades. *Reproductive sciences (Thousand Oaks, Calif.)* 2011, *18*, 1046-1070.

(42) Tucker, J. M.; Goldenberg, R. L.; Davis, R. O.; Copper, R. L.; Winkler, C. L.; Hauth, J. C. Etiologies of preterm birth in an indigent population: is prevention a logical expectation? *Obstetrics and gynecology* 1991, *77*, 343-347.

(43) Cristina de Fátima Lucio, L. C. G. d. S., Silvio Martinelli, Roberto Eduardo Bittar, Marcelo Zugaib. Evidências atuais de marcadores bioquímicos preditivos para o parto prematuro: estriol salivar, hormônio liberador de corticotrofinas, metaloproteinases, citocinas e proteína C reativa *Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo* 2007.

(44) Spong, C. Y. Prediction and prevention of recurrent spontaneous preterm birth. *Obstetrics and gynecology* 2007, *110*, 405-415.

(45) Bloom, S. L.; Yost, N. P.; McIntire, D. D.; Leveno, K. J. Recurrence of preterm birth in singleton and twin pregnancies. *Obstetrics and gynecology* 2001, *98*, 379-385.

(46) Esplin, M. S.; O'Brien, E.; Fraser, A.; Kerber, R. A.; Clark, E.; Simonsen, S. E.; Holmgren, C.; Mineau, G. P.; Varner, M. W. Estimating recurrence of spontaneous preterm delivery. *Obstetrics and gynecology* 2008, *112*, 516-523.

(47) Bhattacharya, S.; Raja, E. A.; Mirazo, E. R.; Campbell, D. M.; Lee, A. J.; Norman, J. E.; Bhattacharya, S. Inherited predisposition to spontaneous preterm delivery. *Obstetrics and gynecology* 2010, *115*, 1125-1133.

(48) Shah, P. S.; Zao, J. Induced termination of pregnancy and low birthweight and preterm birth: a systematic review and meta-analyses. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2009, *116*, 1425-1442.

(49) ACOG Practice Bulletin #56: Multiple gestation: complicated twin, triplet, and high-order multifetal pregnancy. *Obstetrics and gynecology* 2004, *104*, 869-883.

(50) Muglia, L. J.; Katz, M. The Enigma of Spontaneous Preterm Birth. *New England Journal of Medicine* 2010, *362*, 529-535.

(51) Tsiartas, P.; Holst, R. M.; Wennerholm, U. B.; Hagberg, H.; Hougaard, D. M.; Skogstrand, K.; Pearce, B. D.; Thorsen, P.; Kacerovsky, M.; Jacobsson, B. Prediction of spontaneous preterm delivery in women with threatened preterm labour: a prospective cohort study of multiple proteins in maternal serum. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2012, *119*, 866-873.

- (52) Vogel, I.; Thorsen, P.; Curry, A.; Sandager, P.; Uldbjerg, N. Biomarkers for the prediction of preterm delivery. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2005, *84*, 516-525.
- (53) Iams, J. D.; Romero, R.; Culhane, J. F.; Goldenberg, R. L. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet* 2008, *371*, 164-175.
- (54) Holst, R. M.; Hagberg, H.; Wennerholm, U. B.; Skogstrand, K.; Thorsen, P.; Jacobsson, B. Prediction of spontaneous preterm delivery in women with preterm labor: analysis of multiple proteins in amniotic and cervical fluids. *Obstetrics and gynecology* 2009, *114*, 268-277.
- (55) Conde-Agudelo, A.; Papageorghiou, A. T.; Kennedy, S. H.; Villar, J. Novel biomarkers for the prediction of the spontaneous preterm birth phenotype: a systematic review and meta-analysis. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2011, *118*, 1042-1054.
- (56) Newman, R. B.; Gill, P. J.; Wittreich, P.; Katz, M. Maternal perception of prelabor uterine activity. *Obstetrics and gynecology* 1986, *68*, 765-769.
- (57) Lockwood, C. J.; Dudenhausen, J. W. New approaches to the prediction of preterm delivery. *Journal of perinatal medicine* 1993, *21*, 441-452.
- (58) Copper, R. L.; Goldenberg, R. L.; Davis, R. O.; Cutter, G. R.; DuBard, M. B.; Corliss, D. K.; Andrews, J. B. Warning symptoms, uterine contractions, and cervical examination findings in women at risk of preterm delivery. *American journal of obstetrics and gynecology* 1990, *162*, 748-754.
- (59) Lockwood, C. J.; Senyei, A. E.; Dische, M. R.; Casal, D.; Shah, K. D.; Thung, S. N.; Jones, L.; Deligdisch, L.; Garite, T. J. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *The New England journal of medicine* 1991, *325*, 669-674.
- (60) Morrison, J. C.; Allbert, J. R.; McLaughlin, B. N.; Whitworth, N. S.; Roberts, W. E.; Martin, R. W. Oncofetal fibronectin in patients with false labor as a predictor of preterm delivery. *American journal of obstetrics and gynecology* 1993, *168*, 538-542.
- (61) Bittar, R. E.; Yamasaki, A. A.; Sasaki, S.; Zugaib, M. Cervical fetal fibronectin in patients at increased risk for preterm delivery. *American journal of obstetrics and gynecology* 1996, *175*, 178-181.

(62) Iams, J. D.; Casal, D.; McGregor, J. A.; Goodwin, T. M.; Kreaden, U. S.; Lowensohn, R.; Lockitch, G. Fetal fibronectin improves the accuracy of diagnosis of preterm labor. *American journal of obstetrics and gynecology* 1995, *173*, 141-145.

(63) Peaceman, A. M.; Andrews, W. W.; Thorp, J. M.; Cliver, S. P.; Lukes, A.; Iams, J. D.; Coultrip, L.; Eriksen, N.; Holbrook, R. H.; Elliott, J.; Ingardia, C.; Pietrantonio, M. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patients with symptoms: a multicenter trial. *American journal of obstetrics and gynecology* 1997, *177*, 13-18.

(64) Rozenberg, P.; Goffinet, F.; Malagrida, L.; Giudicelli, Y.; Perdu, M.; Houssin, I.; Safe, F.; Nisand, I. Evaluating the risk of preterm delivery: a comparison of fetal fibronectin and transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length. *American journal of obstetrics and gynecology* 1997, *176*, 196-199.

(65) Bartnicki, J.; Casal, D.; Kreaden, U. S.; Saling, E.; Vetter, K. Fetal fibronectin in vaginal specimens predicts preterm delivery and very-low-birth-weight infants. *American journal of obstetrics and gynecology* 1996, *174*, 971-974.

(66) Parker, J.; Bell, R.; Brennecke, S. Fetal fibronectin in the cervicovaginal fluid of women with threatened preterm labour as a predictor of delivery before 34 weeks' gestation. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology* 1995, *35*, 257-261.

(67) Leitich, H.; Kaider, A. Fetal fibronectin--how useful is it in the prediction of preterm birth? *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2003, *110 Suppl 20*, 66-70.

(68) Honest, H.; Bachmann, L. M.; Gupta, J. K.; Kleijnen, J.; Khan, K. S. Accuracy of cervicovaginal fetal fibronectin test in predicting risk of spontaneous preterm birth: systematic review. *BMJ (Clinical research ed.)* 2002, *325*, 301.

(69) Feinberg, R. F.; Kliman, H. J.; Lockwood, C. J. Is oncofetal fibronectin a trophoblast glue for human implantation? *The American journal of pathology* 1991, *138*, 537-543.

(70) Lockwood, C. J.; Wein, R.; Lapinski, R.; Casal, D.; Berkowitz, G.; Alvarez, M.; Berkowitz, R. L. The presence of cervical and vaginal fetal fibronectin predicts preterm delivery in an inner-city obstetric population. *American journal of obstetrics and gynecology* 1993, *169*, 798-804.

(71) John D. Yeast, G. L. Marcadores bioquímicos para la predicción del parto prematuro. *Clínicas Obstétricas y Ginecológicas de Norteamérica* 2005.

(72) Abbott, D. S.; Radford, S. K.; Seed, P. T.; Tribe, R. M.; Shennan, A. H. Evaluation of a quantitative fetal fibronectin test for spontaneous preterm birth in symptomatic women. *American journal of obstetrics and gynecology* 2013, *208*, 122.e121-126.

(73) Genc, M. R.; Ford, C. E. The clinical use of inflammatory markers during pregnancy. *Current opinion in obstetrics & gynecology* 2010, *22*, 116-121.

(74) Meis, P. J.; Goldenberg, R. L.; Mercer, B. M.; Iams, J. D.; Moawad, A. H.; Miodovnik, M.; Menard, M. K.; Caritis, S. N.; Thurnau, G. R.; Bottoms, S. F.; Das, A.; Roberts, J. M.; McNellis, D. The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births. Maternal-Fetal Medicine Units Network of the National Institute of Child Health and Human Development. *American journal of obstetrics and gynecology* 1998, *178*, 562-567.

(75) Goldenberg, R. L.; Iams, J. D.; Das, A.; Mercer, B. M.; Meis, P. J.; Moawad, A. H.; Miodovnik, M.; VanDorsten, J. P.; Caritis, S. N.; Thurnau, G. R.; Dombrowski, M. P.; Roberts, J. M.; McNellis, D. The Preterm Prediction Study: sequential cervical length and fetal fibronectin testing for the prediction of spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *American journal of obstetrics and gynecology* 2000, *182*, 636-643.

(76) Gaucherand, P.; Guibaud, S.; Awada, A.; Rudigoz, R. C. Comparative study of three amniotic fluid markers in premature rupture of membranes: fetal fibronectin, alpha-fetoprotein, diamino-oxydase. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 1995, *74*, 118-121.

(77) McKenna, D. S.; Chung, K.; Iams, J. D. Effect of digital cervical examination on the expression of fetal fibronectin. *The Journal of reproductive medicine* 1999, *44*, 796-800.

(78) Revah, A.; Hannah, M. E.; Sue, A. Q. A. K. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth: an overview. *American journal of perinatology* 1998, *15*, 613-621.

(79) Roman, A. S.; Koklanaris, N.; Paidas, M. J.; Mulholland, J.; Levitz, M.; Rebarber, A. "Blind" vaginal fetal fibronectin as a predictor of spontaneous preterm delivery. *Obstetrics and gynecology* 2005, *105*, 285-289.

(80) Roman, A. S.; Rebarber, A.; Lipkind, H.; Mulholland, J.; Minior, V.; Roshan, D. Vaginal fetal fibronectin as a predictor of spontaneous preterm delivery after multifetal pregnancy reduction. *American journal of obstetrics and gynecology* 2004, *190*, 142-146.

(81) Skoll, A.; St Louis, P.; Amiri, N.; Delisle, M. F.; Lalji, S. The evaluation of the fetal fibronectin test for prediction of preterm delivery in symptomatic patients. *Journal of*

obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC 2006, 28, 206-213.

(82) Cheung, K. W.; Ngu, S. F.; Lee, C. P. Fetal fibronectin test on Chinese women with symptoms of preterm labour: a pilot study. *Hong Kong medical journal = Xianggang yi xue za zhi / Hong Kong Academy of Medicine* 2013, 19, 424-428.

(83) Gao, L.; Zhang, J. P.; Chen, H.; Guo, Z. J.; Chen, L. B.; Tan, J. P.; Wang, Y. H.; Zhang, R.; Liu, Y. L.; Cai, W. B. Fetal fibronectin detection for preterm birth prediction. *Genetics and molecular research : GMR* 2014, 13, 1323-1328.

(84) Deshpande, S. N.; van Asselt, A. D.; Tomini, F.; Armstrong, N.; Allen, A.; Noake, C.; Khan, K.; Severens, J. L.; Kleijnen, J.; Westwood, M. E. Rapid fetal fibronectin testing to predict preterm birth in women with symptoms of premature labour: a systematic review and cost analysis. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2013, 17, 1-138.

(85) Sanchez-Ramos, L.; Delke, I.; Zamora, J.; Kaunitz, A. M. Fetal fibronectin as a short-term predictor of preterm birth in symptomatic patients: a meta-analysis. *Obstetrics and gynecology* 2009, 114, 631-640.

(86) Boots, A. B.; Sanchez-Ramos, L.; Bowers, D. M.; Kaunitz, A. M.; Zamora, J.; Schlattmann, P. The short-term prediction of preterm birth: a systematic review and diagnostic metaanalysis. *American journal of obstetrics and gynecology* 2014, 210, 54.e51-54.e10.

(87) Hee, L. Likelihood ratios for the prediction of preterm delivery with biomarkers. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2011, 90, 1189-1199.

(88) Conde-Agudelo, A.; Romero, R. Cervicovaginal fetal fibronectin for the prediction of spontaneous preterm birth in multiple pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet* 2010, 23, 1365-1376.

(89) Brubaker, S. G.; Gyamfi, C. Prediction and prevention of spontaneous preterm birth in twin gestations. *Seminars in perinatology* 2012, 36, 190-194.

(90) Singer, E.; Pilpel, S.; Bsat, F.; Plevyak, M.; Healy, A.; Markenson, G. Accuracy of fetal fibronectin to predict preterm birth in twin gestations with symptoms of labor. *Obstetrics and gynecology* 2007, 109, 1083-1087.

(91) Schmitz, T.; Maillard, F.; Bessard-Bacquaert, S.; Kayem, G.; Fulla, Y.; Cabrol, D.; Goffinet, F. Selective use of fetal fibronectin detection after cervical length measurement to

predict spontaneous preterm delivery in women with preterm labor. *American journal of obstetrics and gynecology* 2006, *194*, 138-143.

(92) Gomez, R.; Romero, R.; Medina, L.; Nien, J. K.; Chaiworapongsa, T.; Carstens, M.; Gonzalez, R.; Espinoza, J.; Iams, J. D.; Edwin, S.; Rojas, I. Cervicovaginal fibronectin improves the prediction of preterm delivery based on sonographic cervical length in patients with preterm uterine contractions and intact membranes. *American journal of obstetrics and gynecology* 2005, *192*, 350-359.

(93) DeFranco, E. A.; Lewis, D. F.; Odibo, A. O. Improving the screening accuracy for preterm labor: is the combination of fetal fibronectin and cervical length in symptomatic patients a useful predictor of preterm birth? A systematic review. *American journal of obstetrics and gynecology* 2013, *208*, 233.e231-236.

(94) Asakura, H.; Fukami, T.; Kurashina, R.; Tateyama, N.; Doi, D.; Takeshita, T. Significance of cervical gland area in predicting preterm birth for patients with threatened preterm delivery: comparison with cervical length and fetal fibronectin. *Gynecologic and obstetric investigation* 2009, *68*, 1-8.

(95) Ness, A.; Visintine, J.; Ricci, E.; Berghella, V. Does knowledge of cervical length and fetal fibronectin affect management of women with threatened preterm labor? A randomized trial. *American journal of obstetrics and gynecology* 2007, *197*, 426.e421-427.

(96) Audibert, F.; Fortin, S.; Delvin, E.; Djemli, A.; Brunet, S.; Dube, J.; Fraser, W. D. Contingent use of fetal fibronectin testing and cervical length measurement in women with preterm labour. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC* 2010, *32*, 307-312.

(97) Hincz, P.; Wilczynski, J.; Kozarzewski, M.; Szaflik, K. Two-step test: the combined use of fetal fibronectin and sonographic examination of the uterine cervix for prediction of preterm delivery in symptomatic patients. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2002, *81*, 58-63.

(98) van Baaren, G. J.; Vis, J. Y.; Wilms, F. F.; Oudijk, M. A.; Kwee, A.; Porath, M. M.; Oei, G.; Scheepers, H. C.; Spaanderman, M. E.; Bloemenkamp, K. W.; Haak, M. C.; Bolte, A. C.; Bax, C. J.; Cornette, J. M.; Duvekot, J. J.; Nij Bijvanck, B. W.; van Eyck, J.; Franssen, M. T.; Sollie, K. M.; Vandenbussche, F. P.; Woiski, M.; Grobman, W. A.; van der Post, J. A.; Bossuyt, P. M.; Opmeer, B. C.; Mol, B. W. Predictive value of cervical length measurement and fibronectin testing in threatened preterm labor. *Obstetrics and gynecology* 2014, *123*, 1185-1192.

(99) Gyamfi, C.; Lerner, V.; Holzman, I.; Stone, J. L. Routine cervical length in twins and perinatal outcomes. *American journal of perinatology* 2007, 24, 65-69.

(100) ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologist. Number 43, May 2003. Management of preterm labor. *Obstetrics and gynecology* 2003, 101, 1039-1047.

(101) Garfield, R. E.; Blennerhassett, M. G.; Miller, S. M. Control of myometrial contractility: role and regulation of gap junctions. *Oxford reviews of reproductive biology* 1988, 10, 436-490.

(102) Norwitz, E. R.; Robinson, J. N.; Challis, J. R. The control of labor. *The New England journal of medicine* 1999, 341, 660-666.

(103) Goodwin, T. M. A role for estriol in human labor, term and preterm. *American journal of obstetrics and gynecology* 1999, 180, S208-213.

(104) Voss, H. F. Saliva as a fluid for measurement of estriol levels. *American journal of obstetrics and gynecology* 1999, 180, S226-231.

(105) McGregor, J. A.; Hastings, C.; Roberts, T.; Barrett, J. Diurnal variation in saliva estriol level during pregnancy: a pilot study. *American journal of obstetrics and gynecology* 1999, 180, S223-225.

(106) Darne, J.; McGarrigle, H. H.; Lachelin, G. C. Saliva oestriol, oestradiol, oestrone and progesterone levels in pregnancy: spontaneous labour at term is preceded by a rise in the saliva oestriol:progesterone ratio. *British journal of obstetrics and gynaecology* 1987, 94, 227-235.

(107) Moran, D. J.; McGarrigle, H. H.; Lachelin, G. C. Lack of normal increase in saliva estriol/progesterone ratio in women with labor induced at 42 weeks' gestation. *American journal of obstetrics and gynecology* 1992, 167, 1563-1564.

(108) Heine, R. P.; McGregor, J. A.; Goodwin, T. M.; Artal, R.; Hayashi, R. H.; Robertson, P. A.; Varner, M. W. Serial salivary estriol to detect an increased risk of preterm birth. *Obstetrics and gynecology* 2000, 96, 490-497.

(109) Honest, H.; Forbes, C. A.; Duree, K. H.; Norman, G.; Duffy, S. B.; Tsourapas, A.; Roberts, T. E.; Barton, P. M.; Jowett, S. M.; Hyde, C. J.; Khan, K. S. Screening to prevent spontaneous preterm birth: systematic reviews of accuracy and effectiveness literature with economic modelling. *Health technology assessment (Winchester, England)* 2009, 13, 1-627.

(110) Yeast, J. D.; Lu, G. Biochemical markers for the prediction of preterm labor. *Obstetrics and gynecology clinics of North America* 2005, *32*, 369-381.

(111) Leung, T. N.; Chung, T. K.; Madsen, G.; McLean, M.; Chang, A. M.; Smith, R. Elevated mid-trimester maternal corticotrophin-releasing hormone levels in pregnancies that delivered before 34 weeks. *British journal of obstetrics and gynaecology* 1999, *106*, 1041-1046.

(112) McLean, M.; Bisits, A.; Davies, J.; Walters, W.; Hackshaw, A.; De Voss, K.; Smith, R. Predicting risk of preterm delivery by second-trimester measurement of maternal plasma corticotropin-releasing hormone and alpha-fetoprotein concentrations. *American journal of obstetrics and gynecology* 1999, *181*, 207-215.

(113) Korebrits, C.; Ramirez, M. M.; Watson, L.; Brinkman, E.; Bocking, A. D.; Challis, J. R. Maternal corticotropin-releasing hormone is increased with impending preterm birth. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1998, *83*, 1585-1591.

(114) Coleman, M. A.; France, J. T.; Schellenberg, J. C.; Ananiev, V.; Townend, K.; Keelan, J. A.; Groome, N. P.; McCowan, L. M. Corticotropin-releasing hormone, corticotropin-releasing hormone-binding protein, and activin A in maternal serum: prediction of preterm delivery and response to glucocorticoids in women with symptoms of preterm labor. *American journal of obstetrics and gynecology* 2000, *183*, 643-648.

(115) Cole, L. A. New discoveries on the biology and detection of human chorionic gonadotropin. *Reproductive biology and endocrinology : RB&E* 2009, *7*, 8.

(116) Sanchez-Ramos, L.; Mentel, C.; Bertholf, R.; Kaunitz, A. M.; Delke, I.; Loge, C. Human chorionic gonadotropin in cervicovaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2003, *83*, 151-157.

(117) Gurbuz, A.; Karateke, A.; Ozturkmen, M.; Kabaca, C. Human chorionic gonadotropin assay in cervical secretions for accurate diagnosis of preterm labor. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2004, *85*, 132-138.

(118) Ting, H. S.; Chin, P. S.; Yeo, G. S.; Kwek, K. Comparison of bedside test kits for prediction of preterm delivery: phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 (pIGFBP-1) test and fetal fibronectin test. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore* 2007, *36*, 399-402.

(119) Rutanen, E. M. Insulin-like growth factors in obstetrics. *Current opinion in obstetrics & gynecology* 2000, 12, 163-168.

(120) Martina, N. A.; Kim, E.; Chitkara, U.; Wathen, N. C.; Chard, T.; Giudice, L. C. 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. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1997, 82, 1894-1898.

(121) Lembet, A.; Eroglu, D.; Ergin, T.; Kuscu, E.; Zeyneloglu, H.; Batioglu, S.; Haberal, A. New rapid bed-side test to predict preterm delivery: phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical secretions. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2002, 81, 706-712.

(122) Kekki, M.; Kurki, T.; Karkkainen, T.; Hiilesmaa, V.; Paavonen, J.; Rutanen, E. M. Insulin-like growth factor-binding protein-1 in cervical secretion as a predictor of preterm delivery. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2001, 80, 546-551.

(123) Eroglu, D.; Yanik, F.; Oktem, M.; Zeyneloglu, H. B.; Kuscu, E. Prediction of preterm delivery among women with threatened preterm labor. *Gynecologic and obstetric investigation* 2007, 64, 109-116.

(124) Kwek, K.; Khi, C.; Ting, H. S.; Yeo, G. S. Evaluation of a bedside test for phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in preterm labour. *Annals of the Academy of Medicine, Singapore* 2004, 33, 780-783.

(125) Akercan, F.; Kazandi, M.; Sendag, F.; Cirpan, T.; Mgoyi, L.; Terek, M. C.; Sagol, S. Value of cervical phosphorylated insulinlike growth factor binding protein-1 in the prediction of preterm labor. *The Journal of reproductive medicine* 2004, 49, 368-372.

(126) Altinkaya, O.; Gungor, T.; Ozat, M.; Danisman, N.; Mollamahmutoglu, L. Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in prediction of preterm delivery. *Archives of gynecology and obstetrics* 2009, 279, 279-283.

(127) Brik, M.; Hernandez, A. I.; Pedraz, C. C.; Perales, A. Phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 and cervical measurement in women with threatening preterm birth. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2010, 89, 268-274.

(128) Elizur, S. E.; Yinon, Y.; Epstein, G. S.; Seidman, D. S.; Schiff, E.; Sivan, E. Insulin-like growth factor binding protein-1 detection in preterm labor: evaluation of a bedside test. *American journal of perinatology* 2005, 22, 305-309.

(129) Tanir, H. M.; Sener, T.; Yildiz, Z. Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 for the prediction of preterm delivery in symptomatic cases with intact membranes. *The journal of obstetrics and gynaecology research* 2009, *35*, 66-72.

(130) Paternoster, D. M.; Muresan, D.; Vitulo, A.; Serena, A.; Battagliarin, G.; Dell'Avanzo, M.; Nicolini, U. Cervical pHIGFBP-1 in the evaluation of the risk of preterm delivery. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2007, *86*, 151-155.

(131) Paternoster, D.; Riboni, F.; Vitulo, A.; Plebani, M.; Dell'Avanzo, M.; Battagliarin, G.; Surico, N.; Nicolini, U. Phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 in cervical secretions and sonographic cervical length in the prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2009, *34*, 437-440.

(132) Cooper, S.; Lange, I.; Wood, S.; Tang, S.; Miller, L.; Ross, S. Diagnostic accuracy of rapid pHIGFBP-I assay for predicting preterm labor in symptomatic patients. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association* 2012, *32*, 460-465.

(133) Goldenberg, R. L.; Hauth, J. C.; Andrews, W. W. Intrauterine infection and preterm delivery. *The New England journal of medicine* 2000, *342*, 1500-1507.

(134) Chan, R. L. Biochemical markers of spontaneous preterm birth in asymptomatic women. *BioMed research international* 2014, *2014*, 164081.

(135) Genc, M. R.; Witkin, S. S.; Delaney, M. L.; Paraskevas, L. R.; Tuomala, R. E.; Norwitz, E. R.; Onderdonk, A. B. A disproportionate increase in IL-1beta over IL-1ra in the cervicovaginal secretions of pregnant women with altered vaginal microflora correlates with preterm birth. *American journal of obstetrics and gynecology* 2004, *190*, 1191-1197.

(136) Park, J. S.; Park, C. W.; Lockwood, C. J.; Norwitz, E. R. Role of cytokines in preterm labor and birth. *Minerva ginecologica* 2005, *57*, 349-366.

(137) Bek, K. M.; Nielsen, F. R.; Qvist, I.; Rasmussen, P. E.; Tobiassen, M. C-reactive protein (CRP) and pregnancy. An early indicator of chorioamnionitis. A review. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 1990, *35*, 29-33.

(138) Mazor, M.; Kassis, A.; Horowitz, S.; Wiznitzer, A.; Kuperman, O.; Meril, C.; Glezerman, M. Relationship between C-reactive protein levels and intraamniotic infection in women with preterm labor. *The Journal of reproductive medicine* 1993, *38*, 799-803.

(139) Foulon, W.; Van Liedekerke, D.; Demanet, C.; Decatte, L.; Dewaele, M.; Naessens, A. Markers of infection and their relationship to preterm delivery. *American journal of perinatology* 1995, *12*, 208-211.

(140) Goldenberg, R. L.; Mercer, B. M.; Meis, P. J.; Copper, R. L.; Das, A.; McNellis, D. The preterm prediction study: fetal fibronectin testing and spontaneous preterm birth. NICHD Maternal Fetal Medicine Units Network. *Obstetrics and gynecology* 1996, *87*, 643-648.

(141) Goldenberg, R. L.; Mercer, B. M.; Iams, J. D.; Moawad, A. H.; Meis, P. J.; Das, A.; McNellis, D.; Miodovnik, M.; Menard, M. K.; Caritis, S. N.; Thurnau, G. R.; Bottoms, S. F. The preterm prediction study: patterns of cervicovaginal fetal fibronectin as predictors of spontaneous preterm delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *American journal of obstetrics and gynecology* 1997, *177*, 8-12.

(142) Goldenberg, R. L.; Iams, J. D.; Miodovnik, M.; Van Dorsten, J. P.; Thurnau, G.; Bottoms, S.; Mercer, B. M.; Meis, P. J.; Moawad, A. H.; Das, A.; Caritis, S. N.; McNellis, D. The preterm prediction study: risk factors in twin gestations. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *American journal of obstetrics and gynecology* 1996, *175*, 1047-1053.

(143) Gibson, J. L.; Macara, L. M.; Owen, P.; Young, D.; Macauley, J.; Mackenzie, F. Prediction of preterm delivery in twin pregnancy: a prospective, observational study of cervical length and fetal fibronectin testing. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2004, *23*, 561-566.

(144) Fox, N. S.; Saltzman, D. H.; Klausner, C. K.; Peress, D.; Gutierrez, C. V.; Rebarber, A. Prediction of spontaneous preterm birth in asymptomatic twin pregnancies with the use of combined fetal fibronectin and cervical length. *American journal of obstetrics and gynecology* 2009, *201*, 313.e311-315.

(145) Goldenberg, R. L.; Iams, J. D.; Mercer, B. M.; Meis, P. J.; Moawad, A. H.; Copper, R. L.; Das, A.; Thom, E.; Johnson, F.; McNellis, D.; Miodovnik, M.; Van Dorsten, J. P.; Caritis, S. N.; Thurnau, G. R.; Bottoms, S. F. The preterm prediction study: the value of new vs standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. NICHD MFMU Network. *American journal of public health* 1998, *88*, 233-238.

(146) Heine, R. P.; McGregor, J. A.; Dullien, V. K. Accuracy of salivary estriol testing compared to traditional risk factor assessment in predicting preterm birth. *American journal of obstetrics and gynecology* 1999, *180*, S214-218.

(147) McGregor, J. A.; Jackson, G. M.; Lachelin, G. C.; Goodwin, T. M.; Artal, R.; Hastings, C.; Dullien, V. Salivary estriol as risk assessment for preterm labor: a prospective trial. *American journal of obstetrics and gynecology* 1995, *173*, 1337-1342.

(148) Berkowitz, G. S.; Lapinski, R. H.; Lockwood, C. J.; Florio, P.; Blackmore-Prince, C.; Petraglia, F. Corticotropin-releasing factor and its binding protein: maternal serum levels in term and preterm deliveries. *American journal of obstetrics and gynecology* 1996, *174*, 1477-1483.

(149) Wadhwa, P. D.; Garite, T. J.; Porto, M.; Glynn, L.; Chicz-DeMet, A.; Dunkel-Schetter, C.; Sandman, C. A. Placental corticotropin-releasing hormone (CRH), spontaneous preterm birth, and fetal growth restriction: a prospective investigation. *American journal of obstetrics and gynecology* 2004, *191*, 1063-1069.

(150) Wadhwa, P. D.; Porto, M.; Garite, T. J.; Chicz-DeMet, A.; Sandman, C. A. Maternal corticotropin-releasing hormone levels in the early third trimester predict length of gestation in human pregnancy. *American journal of obstetrics and gynecology* 1998, *179*, 1079-1085.

(151) Moawad, A. H.; Goldenberg, R. L.; Mercer, B.; Meis, P. J.; Iams, J. D.; Das, A.; Caritis, S. N.; Miodovnik, M.; Menard, M. K.; Thurnau, G. R.; Dombrowski, M.; Roberts, J. M. The Preterm Prediction Study: the value of serum alkaline phosphatase, alpha-fetoprotein, plasma corticotropin-releasing hormone, and other serum markers for the prediction of spontaneous preterm birth. *American journal of obstetrics and gynecology* 2002, *186*, 990-996.

(152) Duric, K.; Skrablin, S.; Lesin, J.; Kalafatic, D.; Kuvacic, I.; Suchanek, E. Second trimester total human chorionic gonadotropin, alpha-fetoprotein and unconjugated estriol in predicting pregnancy complications other than fetal aneuploidy. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2003, *110*, 12-15.

(153) Waller, D. K.; Lustig, L. S.; Cunningham, G. C.; Feuchtbaum, L. B.; Hook, E. B. The association between maternal serum alpha-fetoprotein and preterm birth, small for gestational age infants, preeclampsia, and placental complications. *Obstetrics and gynecology* 1996, *88*, 816-822.

(154) Goldenberg, R. L.; Goepfert, A. R.; Ramsey, P. S. Biochemical markers for the prediction of preterm birth. *American journal of obstetrics and gynecology* 2005, *192*, S36-46.

(155) Goldenberg, R. L.; Iams, J. D.; Mercer, B. M.; Meis, P. J.; Moawad, A.; Das, A.; Miodovnik, M.; Vandorsten, P. J.; Caritis, S. N.; Thurnau, G.; Dombrowski, M. P. The Preterm

Prediction Study: toward a multiple-marker test for spontaneous preterm birth. *American journal of obstetrics and gynecology* 2001, 185, 643-651.

(156) Katz, V. L.; Chescheir, N. C.; Cefalo, R. C. Unexplained elevations of maternal serum alpha-fetoprotein. *Obstetrical & gynecological survey* 1990, 45, 719-726.

(157) Gonen, R.; Perez, R.; David, M.; Dar, H.; Merksamer, R.; Sharf, M. The association between unexplained second-trimester maternal serum hCG elevation and pregnancy complications. *Obstetrics and gynecology* 1992, 80, 83-86.

(158) Onderoglu, L. S.; Kabukcu, A. Elevated second trimester human chorionic gonadotropin level associated with adverse pregnancy outcome. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 1997, 56, 245-249.

(159) Wenstrom, K. D.; Owen, J.; Davis, R. O.; Brumfield, C. G. Prognostic significance of unexplained elevated amniotic fluid alpha-fetoprotein. *Obstetrics and gynecology* 1996, 87, 213-216.

(160) Garshasbi, A.; Ghazanfari, T.; Faghieh Zadeh, S. Beta-human chorionic gonadotropin in cervicovaginal secretions and preterm delivery. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2004, 86, 358-364.

(161) Bittar, R. E.; da Fonseca, E. B.; de Carvalho, M. H.; Martinelli, S.; Zugaib, M. Predicting preterm delivery in asymptomatic patients with prior preterm delivery by measurement of cervical length and phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2007, 29, 562-567.

(162) Balic, D.; Latifagic, A.; Hudic, I. Insulin-like growth factor-binding protein-1 (IGFBP-1) in cervical secretions as a predictor of preterm delivery. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet* 2008, 21, 297-300.

(163) Rolnik, D. L.; Bittar, R. E.; de Carvalho, M. H.; Zugaib, M.; Francisco, R. P. [Preterm birth prediction: sequential evaluation of the cervix and the test for phosphorylated protein-1 linked to insulin-like growth factor]. *Revista brasileira de ginecologia e obstetricia : revista da Federacao Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetricia* 2013, 35, 394-400.

(164) Fichera, A.; Prefumo, F.; Zanardini, C.; Stagnati, V.; Frusca, T. Rapid cervical phIGFBP-1 test in asymptomatic twin pregnancies: role in mid-pregnancy prediction of spontaneous preterm delivery. *Prenatal diagnosis* 2014, *34*, 450-459.

(165) Goepfert, A. R.; Goldenberg, R. L.; Andrews, W. W.; Hauth, J. C.; Mercer, B.; Iams, J.; Meis, P.; Moawad, A.; Thom, E.; VanDorsten, J. P.; Caritis, S. N.; Thurnau, G.; Miodovnik, M.; Dombrowski, M.; Roberts, J.; McNellis, D. The Preterm Prediction Study: association between cervical interleukin 6 concentration and spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *American journal of obstetrics and gynecology* 2001, *184*, 483-488.

(166) Paternoster, D. M.; Stella, A.; Gerace, P.; Manganelli, F.; Plebani, M.; Snijders, D.; Nicolini, U. Biochemical markers for the prediction of spontaneous pre-term birth. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2002, *79*, 123-129.

(167) Kramer, M. S.; Kahn, S. R.; Platt, R. W.; Genest, J.; Chen, M. F.; Goulet, L.; Seguin, L.; Lydon, J.; McNamara, H.; Libman, M.; Dahhou, M.; Lamoureux, J.; Skogstrand, K.; Thorsen, P. Mid-trimester maternal plasma cytokines and CRP as predictors of spontaneous preterm birth. *Cytokine* 2010, *49*, 10-14.

(168) Karinen, L.; Pouta, A.; Bloigu, A.; Koskela, P.; Paldanius, M.; Leinonen, M.; Saikku, P.; Jervelin, M. R.; Hartikainen, A. L. Serum C-reactive protein and Chlamydia trachomatis antibodies in preterm delivery. *Obstetrics and gynecology* 2005, *106*, 73-80.

(169) Tikkanen, M.; Surcel, H. M.; Bloigu, A.; Nuutila, M.; Hiilesmaa, V.; Ylikorkala, O.; Paavonen, J. Prediction of placental abruption by testing for C-reactive protein and chlamydial antibody levels in early pregnancy. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2008, *115*, 486-491.

(170) Hvilsum, G. B.; Thorsen, P.; Jeune, B.; Bakketeig, L. S. C-reactive protein: a serological marker for preterm delivery? *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2002, *81*, 424-429.

(171) Catov, J. M.; Bodnar, L. M.; Ness, R. B.; Barron, S. J.; Roberts, J. M. Inflammation and dyslipidemia related to risk of spontaneous preterm birth. *Am J Epidemiol* 2007, *166*, 1312-1319.

(172) Riboni, F.; Vitulo, A.; Plebani, M.; Dell'avanzo, M.; Battagliarin, G.; Paternoster, D. Combination of biochemical markers in predicting pre-term delivery. *Archives of gynecology and obstetrics* 2012, *285*, 61-66.

(173) Mozurkewich, E. L.; Naglie, G.; Krahn, M. D.; Hayashi, R. H. Predicting preterm birth: a cost-effectiveness analysis. *American journal of obstetrics and gynecology* 2000, *182*, 1589-1598.

(174) Vis, J. Y.; Wilms, F. F.; Oudijk, M. A.; Porath, M. M.; Scheepers, H. C.; Bloemenkamp, K. W.; Bolte, A. C.; Cornette, J.; Derks, J. B.; Duvekot, J. J.; van Eyck, J.; Kwee, A.; Opmeer, B. C.; van Pampus, M. G.; Lotgering, F. K.; Scherjon, S. A.; Sollie, K. M.; Spaanderman, M. E.; Willekes, C.; van der Post, J. A.; Mol, B. W. Cost-effectiveness of fibronectin testing in a triage in women with threatened preterm labor: alleviation of pregnancy outcome by suspending tocolysis in early labor (APOSTEL-I trial). *BMC pregnancy and childbirth* 2009, *9*, 38.

(175) Rose, C. H.; McWeeney, D. T.; Brost, B. C.; Davies, N. P.; Watson, W. J. Cost-effective standardization of preterm labor evaluation. *American journal of obstetrics and gynecology* 2010, *203*, 250.e251-255.

(176) van Baaren, G. J.; Vis, J. Y.; Grobman, W. A.; Bossuyt, P. M.; Opmeer, B. C.; Mol, B. W. Cost-effectiveness analysis of cervical length measurement and fibronectin testing in women with threatened preterm labor. *American journal of obstetrics and gynecology* 2013, *209*, 436.e431-438.

(177) Grobman, W. A.; Welshman, E. E.; Calhoun, E. A. Does fetal fibronectin use in the diagnosis of preterm labor affect physician behavior and health care costs? A randomized trial. *American journal of obstetrics and gynecology* 2004, *191*, 235-240.

(178) Dutta, D.; Norman, J. E. Pilot study into the efficacy of foetal fibronectin testing in minimising hospital admissions in women presenting with symptoms of preterm labour: a randomised controlled trial of obstetric and neonatal outcomes. *Archives of gynecology and obstetrics* 2011, *284*, 559-565.

(179) Joffe, G. M.; Jacques, D.; Bemis-Heys, R.; Burton, R.; Skram, B.; Shelburne, P. Impact of the fetal fibronectin assay on admissions for preterm labor. *American journal of obstetrics and gynecology* 1999, *180*, 581-586.