

# **Marcadores Inflamatórios Séricos e Rotura Prematura de Membranas Pré-Termo**

Versão Final Após Defesa

**Carla Sofia Maciel Puig Marty**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(mestrado integrado)

Orientador: Professor Doutor José Alberto Fonseca Moutinho  
Coorientadora: Professora Doutora Sara Monteiro Morgado Dias Nunes

**julho de 2022**



# Dedicatória

Ao meu Pai.  
O nosso Sonho  
concretiza-se agora.



# Agradecimentos

Ao Prof. Doutor José Moutinho, pela orientação na elaboração desta dissertação, assim como por todos os ensinamentos transmitidos.

À Prof.<sup>a</sup> Doutora Sara Nunes, pela sua disponibilidade e apoio na análise estatística, fundamental para a realização deste estudo.

Ao meu Pai, por nunca duvidar das minhas capacidades e por acreditar que este Sonho seria possível. Obrigada por todo o apoio e força constantes ao longo destes anos, e ao longo da minha vida. Obrigada por seres um exemplo de trabalho e de ser Humano.

À minha Mãe, por todo o apoio e ajuda durante todos estes anos, por toda a dedicação e carinho ao longo da minha vida. Obrigada por me ajudares a crescer e a ser melhor pessoa.

Ao meu Padrinho e ao meu Tio, obrigada por todo o apoio ao longo destes anos e por estarem sempre presentes.

Ao Tiago, por ser o meu suporte em todos os momentos, por todo o companheirismo, carinho e força. Em particular, pelo apoio nas dúvidas e incertezas durante a elaboração desta dissertação. Obrigada por seres a pessoa que caminha de mãos dadas ao meu lado.

Ao Ricardo, por ter sido o porto de abrigo na cidade neve, pela amizade e pelos sonhos partilhados.

À FNO, pela amizade e momentos memoráveis que partilhámos.

À Covilhã, a cidade onde ficarão para sempre gravados os momentos e as histórias de seis anos felizes, onde cumpri o Sonho.



## **Prefácio**

*"Recomeça...  
Se puderes,  
Sem angústia e sem pressa.  
E os passos que deres,  
Nesse caminho duro  
Do futuro,  
Dá-os em liberdade.  
Enquanto não alcances  
Não descanses.  
De nenhum fruto queiras só metade.*

*E, nunca saciado,  
Vai colhendo  
Ilusões sucessivas no pomar.  
Sempre a sonhar  
E vendo,  
Acordado,  
O logro da aventura.  
És homem, não te esqueças!  
Só é tua a loucura  
Onde, com lucidez, te reconheças."*

Miguel Torga



## Resumo

**Introdução:** A Rotura Prematura de Membranas Pré-Termo (RPM-PT) afeta 2 a 3% das gestações, sendo responsável por aproximadamente 30 a 40% dos partos pré-termo e morbimortalidade perinatal significativa. Associa-se a diversas complicações, tais como corioamnionite, sépsis neonatal, prematuridade e hipoplasia pulmonar. Assim, torna-se oportuna a identificação precoce das grávidas em risco, de modo a proceder a uma vigilância mais apertada. Os processos inflamatórios, quer a nível local ou sistémico, têm sido apontados como um dos principais mecanismos fisiopatológicos para o surgimento desta complicação obstétrica. Contudo, o impacto de marcadores inflamatórios sistémicos na identificação precoce destas grávidas permanece pouco estudado.

**Objetivos:** Este estudo pretendeu averiguar a relação entre os marcadores inflamatórios séricos, obtidos a partir do hemograma do primeiro e segundo trimestres de gravidez, e a ocorrência de RPM-PT.

**Métodos:** Estudo observacional, transversal e retrospectivo das grávidas cujo parto ocorreu no Centro Hospitalar e Universitário Cova da Beira entre os anos 2015 e 2019. Foram excluídas grávidas com doenças prévias, gestações anteriores, gravidez gemelar ou ausência de informação sobre a gravidez. Através dos processos clínicos das grávidas, foram obtidos os valores dos hemogramas de primeiro e segundo trimestres, antecedentes pessoais, evolução da gravidez e parto. Assim, comparou-se o grupo das grávidas com RPM-PT (n=19) com um grupo de grávidas com parto de termo, eutócico e sem Rotura Prematura de Membranas (n=187). Foi efetuada uma segunda comparação entre a ocorrência de RPM-PT antes (n=12) e depois (n=7) das 34 semanas de gestação e o mesmo grupo sem rotura (n=187). A análise estatística foi realizada com recurso ao SPSS *Statistics* versão 25.0, tendo sido considerado um nível de significância de 0,05.

**Resultados:** Em 9,2% das grávidas ocorreu RPM-PT. Os rácios neutrófilos/linfócitos, neutrófilos/plaquetas, plaquetas/linfócitos e o índice inflamatório sistémico não demonstraram associação com a ocorrência de RPM-PT. Foi verificada uma correlação entre idade materna mais elevada e a ocorrência de RPM-PT antes das 34 semanas (p=0,034). A hemorragia no segundo trimestre foi mais frequente em grávidas com RPM-PT (p=0,043) e a probabilidade de RPM-PT é cerca de 11 vezes superior nas mulheres que tiveram hemorragia vaginal no segundo trimestre. No que concerne às variáveis fetais, foi

estabelecida associação entre RPM-PT e um menor índice de Apgar no primeiro ( $p=0,015$ ) e décimo ( $p=0,041$ ) minutos, menor perímetro cefálico ( $p<0,0001$ ), menor peso à nascença ( $p<0,0001$ ), menor comprimento fetal ( $p<0,0001$ ) e o sexo masculino do recém-nascido ( $p=0,041$ ).

Conclusões: Os rácios inflamatórios sistémicos no primeiro e segundo trimestres de gravidez parecem não ser úteis na previsão de um maior risco de RPM-PT. A idade materna mais elevada associou-se à ocorrência de RPM-PT mais precocemente ( $\leq 34$  semanas). A hemorragia vaginal no segundo trimestre parece ser um importante fator de risco para RPM-PT. Tal como esperado, foram detetados piores *outcomes* fetais nas mulheres com RPM-PT. Serão necessários estudos mais robustos para verificar a importância clínica dos rácios inflamatórios na previsão de RPM-PT, uma vez que através de marcadores facilmente disponíveis na prática clínica, se poderão identificar mulheres e recém-nascidos em risco.

## Palavras-chave

Rotura prematura de membranas pré-termo; Marcadores inflamatórios séricos; Primeiro e segundo trimestres; Gravidez

## Abstract

**Introduction:** Preterm Premature Rupture of Membranes (PPROM) affects 2-3% of pregnancies, being responsible for about 30-40% of preterm labors and significant perinatal morbimortality. PPRM is associated with several complications, like chorioamnionitis, neonatal sepsis, prematurity and pulmonary hypoplasia, justifying the need for an early detection of pregnant women at risk for better surveillance. Both local and systemic inflammation have been described as one of the pathophysiologic mechanisms behind PPRM, despite a low amount of studies that document this relation.

**Objetives:** The aim of this study was to investigate the relation between inflammatory markers obtained from hemograms collected in the first and second pregnancy trimesters and the occurrence of PPRM.

**Methods:** Observational, cross-sectional and retrospective study that included pregnant women whose delivery was at Centro Hospitalar e Universitário Cova da Beira, from 2015 to 2019. Women with preexisting illnesses, multigravidae, twin pregnancy or without pertinent clinical information were excluded. First and second trimesters hemogram results, clinical background and evolution of the pregnancy were obtained through the analysis of clinical patient files. A group constituted with pregnant women with PPRM (n=19) was compared with a group formed with pregnant women with eutocic delivery after 37 weeks and no Premature Rupture of Membranes (n=187). A second comparison was made between the occurrence of PPRM before (n=12) and after (n=7) 34 weeks of pregnancy and the same group without rupture (n=187). Statistical analysis was performed using SPSS Statistics version 25.0, for a p-value of 0,05.

**Results:** PPRM was documented in 9,2% of pregnant women. No association was found between the occurrence of PPRM and neutrophil/lymphocyte ratio, neutrophil/platelet ratio, platelet/lymphocyte ratio or systemic inflammatory index. A correlation was verified between a higher maternal age and occurrence of PPRM before 34 weeks of pregnancy (p=0,034). Hemorrhage in the second trimester was more frequent in patients with PPRM (p=0,043), and the probability of PPRM is about eleven times higher in women who had genital hemorrhage in the second trimester. Lower first minute (p=0,015) and ten minute (p=0,041) Apgar scores, lower cephalic perimeter (p<0,0001), lower birth

weight ( $p < 0,0001$ ), lower newborn length ( $p < 0,0001$ ) and the male gender of the newborn ( $p = 0,041$ ) were more documented in cases of PPRM.

Conclusions: Hemogram inflammatory ratios at first and second pregnancy trimesters seems not to be useful to predict a higher risk for PPRM. Higher maternal age was associated with earlier PPRM ( $\leq 34$  weeks) and a second trimester genital hemorrhage was found to be an important risk factor for PPRM. As expected, PPRM was associated with worse newborn outcomes. More robust studies are needed to verify the clinical significance of hemogram inflammatory ratios, in order to predict PPRM.

## **Keywords**

Preterm premature rupture of membranes; Serum inflammatory markers; First and second trimesters; Pregnancy

# Índice

1	Introdução .....	1
2	Objetivos .....	3
3	Material e Métodos .....	5
3.1	Tipo de estudo .....	5
3.2	População em estudo .....	5
3.3	Recolha de dados .....	5
3.4	Descrição das variáveis .....	7
3.5	Análise estatística .....	8
3.6	Considerações éticas .....	8
4	Resultados .....	9
4.1	Comparação entre CRPM-PT e SRPM .....	9
4.1.1	Caraterização sociodemográfica .....	9
4.1.2	Antecedentes ginecológicos .....	11
4.1.3	Parâmetros gestacionais .....	11
4.1.4	Hemograma .....	14
4.1.5	Marcadores Inflamatórios Séricos .....	18
4.1.6	Caraterização do parto .....	21
4.1.7	Caraterização dos recém-nascidos .....	21
4.2	Comparação das CRPM-PT $\leq 34$ semanas e $> 34$ semanas com SRPM .....	24
4.2.1	Caraterização das grávidas .....	24
4.2.2	Caraterização dos recém-nascidos .....	28
5	Discussão .....	31
6	Conclusão .....	37
7	Referências bibliográficas .....	39
8	Anexos .....	43
8.1	Parecer da Comissão de Ética do CHUCB .....	43



# Lista de Figuras

Figura 1 - Fluxograma do método de seleção da amostra .....	6
-------------------------------------------------------------	---



## Lista de Tabelas

Tabela 1 - Caracterização sociodemográfica geral.....	9
Tabela 2 - Médias das variáveis sociodemográficas (idade, peso, altura e IMC).....	10
Tabela 3 - Grávidas com antecedente de infecção pelo HPV .....	11
Tabela 4 - Aumento ponderal gestacional nas CRPM-PT e SRPM .....	11
Tabela 5 - Aumento ponderal insuficiente, normal ou excessivo das grávidas.....	12
Tabela 6 - Complicações obstétricas no decurso da gravidez.....	13
Tabela 7 - Dados relativos à realização de amniocentese .....	14
Tabela 8 - Parâmetros analíticos nas CRPM-PT vs. SRPM no 1º trimestre.....	14
Tabela 9 - Parâmetros analíticos nas CRPM-PT vs. SRPM no 2º trimestre .....	15
Tabela 10 - Marcadores inflamatórios nas CRPM-PT e SRPM no 1º trimestre.....	18
Tabela 11 - Marcadores inflamatórios nas CRPM-PT e SRPM no 2º trimestre .....	18
Tabela 12 - Caracterização da idade gestacional das CRPM-PT e SRPM .....	21
Tabela 13 - Comparação do sexo do recém nascido entre as CRPM-PT e SRPM .....	21
Tabela 14 - Biometria dos recém-nascidos à nascença.....	22
Tabela 15 - Índice de Apgar dos recém-nascidos .....	23
Tabela 16 - Idade materna, IMC e aumento ponderal das grávidas.....	24
Tabela 17 - Variáveis das CRPM-PT antes e após 34 semanas de IG vs. SRPM.....	25
Tabela 18 - Valores médios do hemograma de 1º trimestre para os três grupos.....	26
Tabela 19 - Marcadores inflamatórios do 1º trimestre nos três grupos .....	27
Tabela 20 - Valores médios do hemograma de 2º trimestre para os três grupos.....	27
Tabela 21 - Marcadores inflamatórios do 2º trimestre nos três grupos.....	28
Tabela 22 - Distribuição do sexo do RN nos três grupos.....	28
Tabela 23 - Índice de Apgar dos recém-nascidos .....	29



## Lista de Gráficos

Gráfico 1 - Distribuição das CRPM-PT e SRPM em relação ao aumento ponderal .....	12
Gráfico 2 - Dados relativos à hemorragia no 2º trimestre .....	13
Gráfico 3 - Evolução dos valores dos leucócitos entre o 1º e 2º trimestres .....	15
Gráfico 4 - Evolução dos valores dos neutrófilos entre o 1º e 2º trimestres.....	16
Gráfico 5 - Evolução dos valores dos linfócitos entre o 1º e 2º trimestres.....	16
Gráfico 6 - Evolução dos valores das plaquetas entre o 1º e 2º trimestres.....	17
Gráfico 7 - Evolução dos valores do VPM entre o 1º e 2º trimestres .....	17
Gráfico 8 - Análise da evolução do RNL entre o 1º e 2º trimestres .....	19
Gráfico 9 - Análise da evolução do RNP entre o 1º e 2º trimestres.....	19
Gráfico 10 - Análise da evolução do RPL entre o 1º e 2º trimestres .....	20
Gráfico 11 - Análise da evolução do IIS entre o 1º e 2º trimestres .....	20
Gráfico 12 - Distribuição do sexo do recém-nascido pelos dois grupos em estudo .....	22
Gráfico 13 - Evolução do APGAR entre o 1º, 5º e 10º minutos de vida do RN .....	23
Gráfico 14 - Dados relativos à hemorragia no 2º trimestre nos 3 grupos de grávidas .....	26
Gráfico 15 - Evolução do APGAR entre o 1º, 5º e 10º minutos de vida do RN .....	29



## Lista de Acrónimos

APGAR	Índice de Apgar
CRPM-PT	Grávidas Com Rotura Prematura de Membranas Pré-Termo
CRPM-PT $\leq 34s$	Grávidas Com Rotura Prematura de Membranas Pré-Termo para uma idade gestacional igual ou inferior a 34 semanas
CRPM-PT $>34s$	Grávidas Com Rotura Prematura de Membranas Pré-Termo para uma idade gestacional superior a 34 semanas
CHUCB	Centro Hospitalar e Universitário Cova da Beira
DP	Desvio Padrão
DG	Diabetes Gestacional
HG	Hipertensão Gestacional
HPV	Vírus do Papiloma Humano
IIS	Índice Inflamatório Sistémico
IC	Intervalo de Confiança
IG	Idade Gestacional
IMC	Índice de Massa Corporal
OR	<i>Odds Ratio</i>
RAI/EPD	Responsável de Acesso à Informação/ Encarregado de Proteção de Dados
RPM	Rotura Prematura de Membranas de Termo
RPM-PT	Rotura Prematura de Membranas Pré-Termo
RN	Recém Nascidos
RNL	Rácio Neutrófilos/ Linfócitos
RNP	Rácio Neutrófilos/ Plaquetas
RPL	Rácio Plaquetas/ Linfócitos
SRPM	Grávidas Sem Rotura Prematura de Membranas
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
VGM	Volume Globular Médio
VPM	Volume Plaquetário Médio



# 1 Introdução

A Rotura Prematura de Membranas Pré-Termo (RPM-PT) é definida como a ocorrência de rotura de membranas previamente ao trabalho de parto, para uma idade gestacional inferior a 37 semanas (1). Afeta 2 a 3% das gestações (1,2), sendo responsável por 30 a 40% dos partos pré-termo e morbimortalidade perinatal significativa (3).

Existe evidência de que uma história prévia de RPM-PT é fator de risco major para nova ocorrência em futura gravidez (1). Existem outros fatores de risco identificados, tais como infecções genitais (2), encurtamento do colo uterino, ocorrência de hemorragia vaginal no segundo e terceiro trimestres, baixo índice de massa corporal, baixo estatuto socioeconómico e tabagismo (1). Estudos recentes apontam a conização prévia (4), a infecção pelo vírus do papiloma humano (5) e a diabetes gestacional (6) como possíveis fatores de risco para RPM-PT.

As principais complicações maternas são a ocorrência de corioamnionite, infecção pós-parto e descolamento prematuro de placenta normalmente inserida (1). Por sua vez, as complicações mais significativas para o feto são a prematuridade, hipoplasia pulmonar, sépsis, compromisso do neurodesenvolvimento (1) e prolapso do cordão (3).

Na maioria dos casos, a RPM-PT é diagnosticada com base na história clínica e exame objetivo da grávida, com observação ao espéculo de perda de líquido amniótico (1). Torna-se fulcral a pesquisa de infecção intrauterina, através da avaliação dos sinais vitais, sintomas e análises da grávida, incluindo proteína C reativa (3), hemograma, exame bacteriológico da urina e das secreções vaginais (2), com a pesquisa do *Streptococcus* do grupo B (1). A monitorização da frequência cardíaca fetal, através da cardiotocografia, e da atividade uterina são também importantes na avaliação da RPM-PT (1,2).

Existem indicações para realização do parto, nomeadamente corioamnionite e compromisso fetal (1). Caso tal não se verifique, a abordagem depende primariamente da idade gestacional, estando preconizadas diferenças na gestão da grávida perante uma rotura antes ou depois das 34 semanas (1). A intervenção clínica é ainda limitada e, dependendo de cada caso, centra-se na maturação pulmonar, neuroproteção do feto e antibioterapia profilática (3), já que na maioria dos casos o parto ocorre até uma semana após a rotura, pretendendo-se, desta forma, melhorar o prognóstico do recém-nascido (1).

Os processos inflamatórios, quer a nível local ou sistémico (7), e diversos mecanismos de stress oxidativo (8) têm sido apontados como os principais mecanismos fisiopatológicos. A RPM-PT tem sido comumente associada à infeção intrauterina (1,7), provocada maioritariamente pela ascensão de microorganismos desde a vagina até ao útero (7,9). Perante este estímulo, desencadeia-se uma resposta inflamatória ao nível da placenta, a qual reflete a resposta inflamatória materna e fetal (7). A inflamação aguda, associada predominantemente a infiltrados de neutrófilos, é registada primeiramente a nível materno, seguida da resposta inflamatória fetal (7). Além disso, está descrita uma menor quantidade de casos em que a inflamação crónica é predominante, levando a RPM-PT por um processo semelhante à rejeição alogénica (7).

Na prática clínica são utilizados alguns marcadores para aferir o prognóstico e o estado inflamatório sistémico de doentes com diversas patologias (10–13). O seu cálculo é realizado entre diversos componentes sanguíneos, que constituem o hemograma. Alguns dos rácios mais documentados são o rácio neutrófilos/linfócitos (RNL) (12), rácio neutrófilos/plaquetas (RNP) (13), rácio plaquetas/linfócitos (RPL) (11) e o índice inflamatório sistémico (IIS), obtido através da fórmula *neutrófilos x plaquetas ÷ linfócitos* (10).

Perante a gravidade das complicações perinatais associadas à RPM-PT, é de interesse a deteção precoce das grávidas com maior risco para esta patologia, de modo a implementar medidas preventivas para reduzir *outcomes* adversos.

## 2 Objetivos

Os principais objetivos deste estudo foram:

- 1) Determinar se os marcadores inflamatórios séricos, obtidos a partir do hemograma do primeiro e segundo trimestres de gravidez, poderão prever precocemente uma RPM-PT, através do estudo de um grupo de grávidas que teve o parto no CHUCB, comparando-se:
  - a. Grávidas com Rotura Prematura de Membranas Pré-Termo (CRPM-PT) com Grávidas sem Rotura Prematura de Membranas (SRPM)
    - i. Caracterização Sociodemográfica
    - ii. Antecedentes Ginecológicos
    - iii. Parâmetros Gestacionais
    - iv. Parâmetros retirados do Hemograma
    - v. Marcadores Inflamatórios Séricos
    - vi. Características do Parto
    - vii. Características do Recém-Nascido
  - b. Grávidas com Rotura Prematura de Membranas Pré-Termo  $\leq 34$  semanas e  $>34$  semanas com Grávidas sem Rotura Prematura de Membranas (SRPM)
    - i. Caracterização das Grávidas
    - ii. Caracterização dos Recém-nascidos
- 2) Aprofundar os conhecimentos sobre a RPM-PT e comparar os resultados obtidos com os descritos na literatura.



## **3 Material e Métodos**

### **3.1 Tipo de estudo**

Estudo observacional, transversal e retrospectivo. Os dados utilizados foram recolhidos no CHUCB.

### **3.2 População em estudo**

Foram incluídas neste estudo as grávidas e respetivos recém-nascidos (RN), cujo parto ocorreu no CHUCB entre janeiro de 2015 e dezembro de 2019. Houve um total de 2593 partos. A seleção da amostra encontra-se discriminada na Figura 1.

Os fatores de exclusão aplicados foram: 1) grávidas com gestações anteriores; 2) casos de gravidez gemelar; 3) doenças prévias à gravidez; 4) ausência de informação clínica relevante; 5) partos pré-termo por outras causas; 6) partos distócicos no grupo de partos de termo e 7) rotura prematura de membranas de termo (RPM).

O grupo de controlo foi constituído por 187 grávidas com parto de termo, entre as 37 e 41 semanas, eutócico e sem RPM, o qual foi comparado face às 19 grávidas com RPM-PT, entre as 24 e 37 semanas. Adicionalmente, foi realizada uma comparação entre o grupo de controlo (n=187) e as grávidas com RPM-PT antes (n=12) e após (n=7) as 34 semanas de gestação. Assim, neste estudo foram excluídas um total de 2387 grávidas, tendo sido incluídas para análise 206 grávidas e respetivos RN.

### **3.3 Recolha de dados**

Para a recolha de dados, foi realizada uma análise da listagem de processos clínicos das grávidas que tiveram o parto entre 2015 e 2019. Posteriormente, com base no *SClínico*, foi possível obter a informação clínica das gestantes e RN. Durante todo o processo, foi sempre assegurada a confidencialidade e privacidade das grávidas e RN incluídos no estudo.

Foi ainda efetuada uma pesquisa bibliográfica de artigos publicados nos últimos 10 anos, na *PubMed*, através de palavras-chave, tais como "*inflammatory markers*" e "*preterm premature rupture of membranes*".

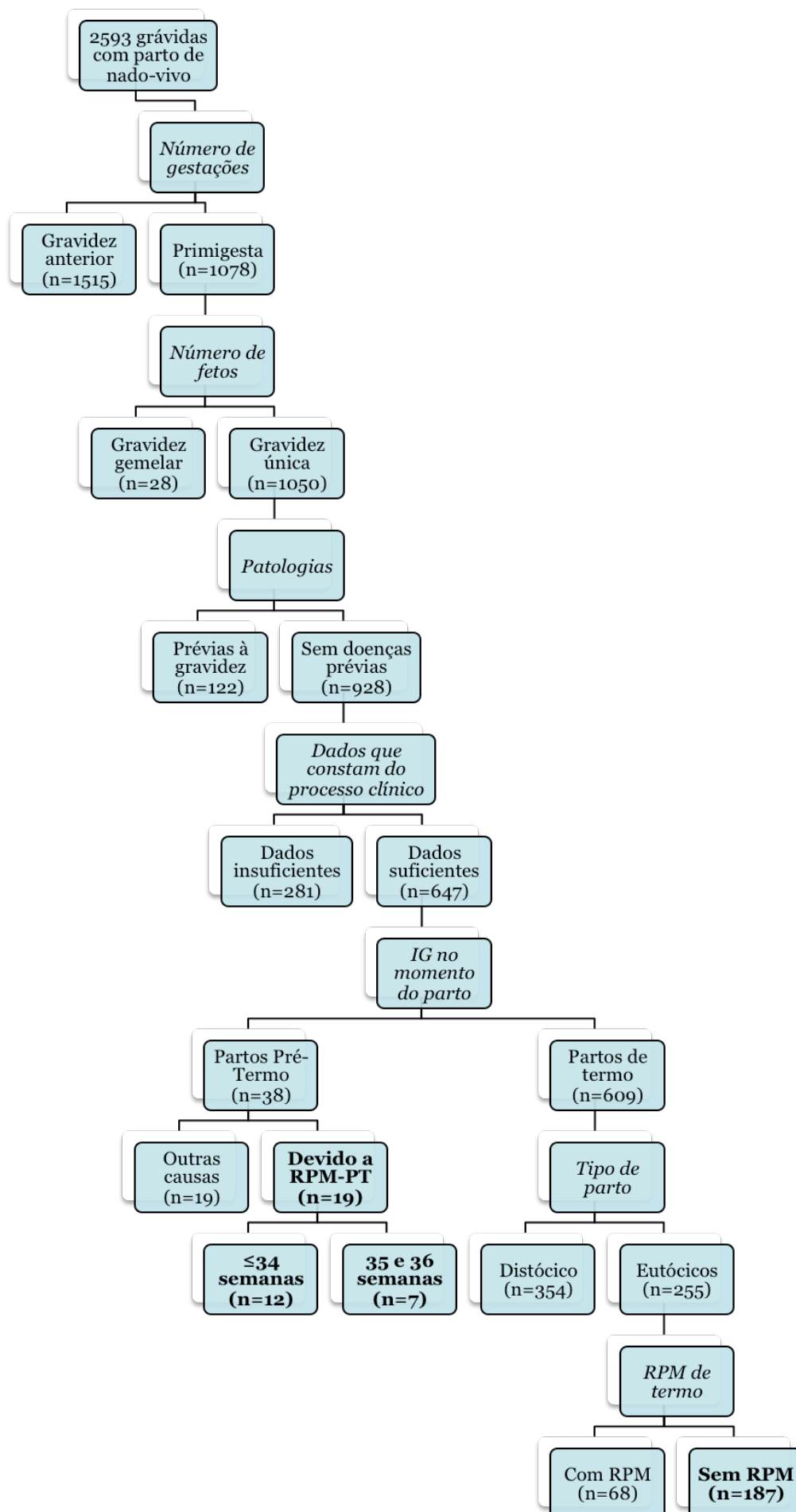


Figura 1 - Fluxograma do método de seleção da amostra

### 3.4 Descrição das variáveis

As variáveis estudadas correspondem a informações relevantes sobre antecedentes prévios, decurso da gestação e parto das mulheres e dados sobre o nascimento dos RN. Podem ser divididas de acordo com o seguinte:

- Informações sobre as grávidas:
  - Dados sociodemográficos: Ano do parto; Idade e peso da grávida na consulta do 1º trimestre; Altura; Cálculo do índice de massa corporal (IMC); Concelho de residência; Estatuto socioeconómico.
  - Dados de saúde:
    - Antecedentes pessoais: Gestações e doenças anteriores à gravidez; Infecção pelo Vírus do Papiloma Humano; Antecedentes de conização.
    - Parâmetros gestacionais: Número de fetos; Idade gestacional de ocorrência da RPM e RPM-PT; Aumento ponderal no fim da gravidez; Cálculo do aumento ponderal por semana e respetiva análise em aumento ponderal insuficiente, normal e excessivo, de acordo com a tabela de progressão ponderal do Programa Nacional para a Vigilância da Gravidez de Baixo Risco (14); Diabetes gestacional (DG); Idade gestacional de início da DG; Hipertensão gestacional (HG); Pré-eclâmpsia; Idade gestacional de início da HG; Ocorrência de infecção urinária ou vaginite no 1º ou 2º trimestres; Ocorrência de hemorragia no 2º trimestre; Realização de amniocentese.
    - Dados relativos ao parto: Idade gestacional na altura do parto; Tipo e apresentação; Motivo do parto pré-termo;
    - Parâmetros analíticos: Hemograma de 1º e 2º trimestres, com valores de hemoglobina, leucócitos, neutrófilos, linfócitos, plaquetas, volume globular médio (VGM) e volume plaquetário médio (VPM).
    - Marcadores inflamatórios: rácio neutrófilos/linfócitos (RNL), rácio neutrófilos/plaquetas (RNP), rácio plaquetas/linfócitos (RPL) e índice inflamatório sistémico (IIS).
  - Dados de hábitos de vida: Tabagismo

- Informações sobre RN:
  - Dados de saúde: Sexo; Comprimento fetal; Perímetro cefálico; Peso à nascença; Índice de Apgar (APGAR) ao 1<sup>o</sup>, 5<sup>o</sup> e 10<sup>o</sup> minutos.

### **3.5 Análise estatística**

Os dados obtidos foram analisados e comparados estatisticamente com base no software IBM SPSS *Statistics* (versão 25.0).

A caracterização da amostra foi efetuada com base numa análise descritiva. Quanto às variáveis qualitativas, foram calculadas as frequências absolutas e relativas. No que concerne às variáveis quantitativas, foram calculadas medidas de tendência central, nomeadamente média e desvio-padrão.

Posteriormente, foram executados testes de inferência estatística, com o objetivo de encontrar diferenças estatisticamente significativas entre os grupos e respetivas variáveis em estudo. Para proceder às comparações, recorreu-se aos testes não paramétricos, uma vez que permitem comparar duas amostras de dimensões díspares. Assim, no âmbito das variáveis qualitativas, foi efetuado o teste do Qui-Quadrado ou, alternativamente, o teste exato de *Fisher*. Este último foi utilizado nos casos em que, ao efetuar o teste do Qui-Quadrado, se verificou que mais de 20% das células evidenciavam uma frequência esperada inferior a 5. No que diz respeito às variáveis quantitativas, foi utilizado o teste de *Mann-Whitney* e o teste de *Kruskal-Wallis*. O nível de significância definido foi de 0,05.

### **3.6 Considerações éticas**

Com o intuito de proceder à presente investigação, foi solicitado o parecer da Comissão de Ética do CHUCB e realizados os pedidos de autorização ao Conselho de Administração do CHUCB, ao Serviço de Obstetrícia e Ginecologia do CHUCB, bem como ao Responsável de Acesso à Informação/ Encarregado de Proteção de Dados (RAI/EPD) do CHUCB. Após análise dos documentos submetidos, foi emitido um parecer favorável por parte da Comissão de Ética do CHUCB, o qual poderá ser consultado nos Anexos, tendo também havido aprovação do estudo por parte das restantes entidades supracitadas.

## 4 Resultados

### 4.1 Comparação entre CRPM-PT e SRPM

#### 4.1.1 Caracterização sociodemográfica

A amostra em estudo é constituída por 206 grávidas e respetivos RN. Quanto às grávidas, 19 inserem-se no grupo das CRPM-PT, enquanto as restantes 187 pertencem ao grupo das SRPM. Assim, 9,2% do total de grávidas teve RPM-PT.

A Tabela 1 contém a caracterização sociodemográfica geral da amostra em estudo. Relativamente ao local de residência, aferiu-se que a maioria das grávidas, em ambos os grupos, residem na Covilhã. No que diz respeito ao ano do parto, destaca-se que no ano de 2017 se registou o maior número de RPM-PT (correspondendo a 6 casos).

**Tabela 1** - Caracterização sociodemográfica geral <sup>a</sup> Teste exato de Fisher

	CRPM-PT		SRPM		<i>p-value</i>
<b>Residência</b>	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	
Covilhã	7	36,8%	100	53,5%	
Fundão	5	26,3%	45	24,1%	
Belmonte	2	10,5%	15	8,0%	
Outras localidades	5	26,3%	27	14,4%	
<b>Ano do parto</b>	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	
2015	4	21,1%	46	24,6%	
2016	3	15,8%	33	17,6%	
2017	6	31,6%	42	22,5%	
2018	2	10,5%	47	25,1%	
2019	4	21,1%	19	10,2%	
<b>Estatuto estável</b>	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	
Sim	13	86,7%	116	82,9%	1,000 <sup>a</sup>
Não	2	13,3%	24	17,1%	
<b>Tabagismo ativo</b>	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	
Sim	2	10,5%	15	8,0%	0,660 <sup>a</sup>
Não	17	89,5%	172	92,0%	

Quanto ao estatuto socioeconómico (obtido para 155 grávidas), definiu-se como estável nas situações em que ambos os membros do casal tinham trabalho remunerado. Assim, de acordo com a Tabela 1, foi apurado que em ambos os grupos, a maioria das grávidas teriam condições socioeconómicas estáveis, já que as percentagens são respetivamente de 86,7% no grupo das CRPM-PT e 82,9% no grupo das SRPM.

No que concerne ao tabagismo ativo durante a gravidez, registou-se uma percentagem ligeiramente superior de fumadoras no grupo das CRPM-PT, correspondente a 10,5%, face aos 8,00% no grupo das SRPM.

Quanto à tabela 2, destaca-se a idade materna superior no grupo das CRPM-PT, cuja idade média é de 30,05 anos, cerca de dois anos acima do grupo das SRPM (28,4 anos). A idade mínima da amostra é de 15 anos e a máxima é de 39 anos.

**Tabela 2** - Médias das variáveis sociodemográficas (idade, peso, altura e IMC) <sup>b</sup> Teste de *Mann-Whitney*

Variável	Média ± DP		p-value
	CRPM-PT	SRPM	
<b>Idade materna (anos)</b>	30,05 ± 4,61	28,40 ± 4,92	0,094 <sup>b</sup>
<b>Peso pré-concepcional (Kg)</b>	60,91 ± 10,09	61,4 ± 10,7	0,877 <sup>b</sup>
<b>Altura (metros)</b>	1,63 ± 0,09	1,63 ± 0,06	0,865 <sup>b</sup>
<b>IMC pré-concepcional (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	23,11 ± 2,66	23,05 ± 3,87	0,654 <sup>b</sup>

O peso pré-concepcional (obtido para 185 grávidas), a altura (referente a 172 grávidas) e o IMC pré-concepcional (obtido para 169 grávidas) encontram-se descritos na tabela 2, de acordo com os seus valores médios e respetivos desvios-padrão.

Em relação ao peso pré-concepcional, o peso mínimo da amostra é de 40,0Kg e o máximo é de 113Kg. No grupo das CRPM-PT registou-se um valor médio de 60,9Kg, ligeiramente inferior aos valores das SRPM.

O IMC mínimo da amostra é de 17,16 Kg/m<sup>2</sup> e o máximo de 42,53 Kg/m<sup>2</sup>. Os valores médios da altura e IMC são idênticos em ambos os grupos.

#### 4.1.2 Antecedentes ginecológicos

Quanto a antecedentes ginecológicos, foram documentadas 14 grávidas com infecção prévia pelo Vírus do Papiloma Humano (HPV), das quais apenas uma pertencente ao grupo das CRPM-PT. Não se estabeleceu relação significativa entre infecção pelo HPV e RPM-PT (tabela 3).

**Tabela 3** - Grávidas com antecedente de infecção pelo HPV <sup>a</sup> Teste exato de Fisher

Infecção pelo HPV	CRPM-PT		SRPM		<i>p-value</i>
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	
Sim	1	5,3%	13	7,0%	1,000 <sup>a</sup>
Não	18	94,7%	174	93%	

No que concerne a antecedentes de conização, não se registaram casos no grupo das CRPM-PT e existiram apenas 3 casos no grupo das SRPM.

#### 4.1.3 Parâmetros gestacionais

No que diz respeito ao aumento ponderal semanal e no final da gravidez, foi obtida informação relativa a 178 grávidas, não existindo diferenças estatisticamente significativas entre grupos (tabela 4).

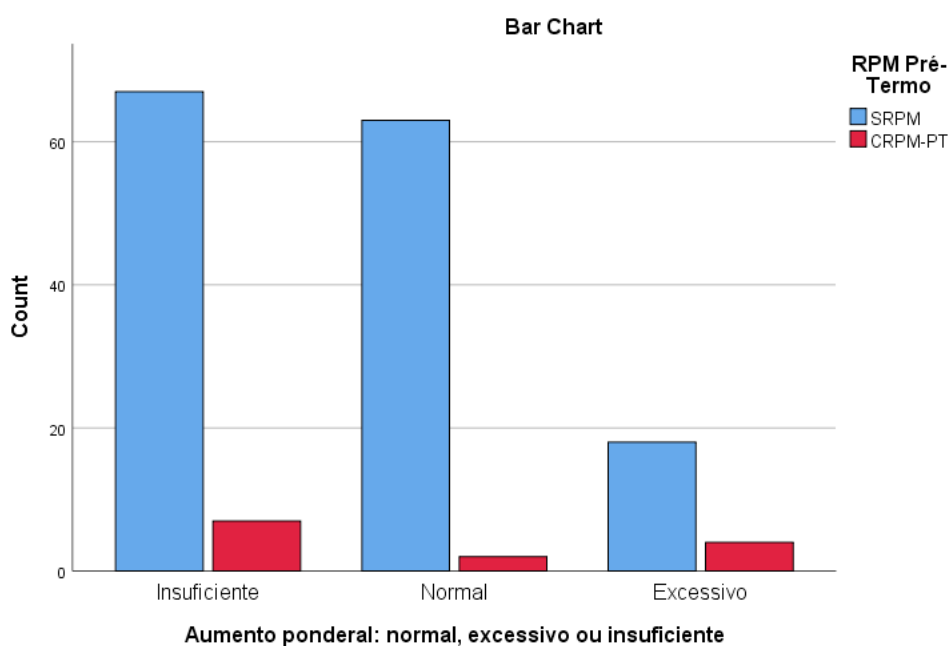
**Tabela 4** - Aumento ponderal gestacional nas CRPM-PT e SRPM <sup>b</sup> Teste de Mann-Whitney

	Aumento ponderal gestacional			
	Mínimo	Máximo	Média ± DP	<i>p-value</i>
<b>No fim da gravidez (kg)</b>				
CRPM-PT	2,00	17,00	9,97 ± 4,99	0,452 <sup>b</sup>
SRPM	1,00	29,00	10,98 ± 4,04	
<b>Por semana (kg/semana)</b>				
CRPM-PT	0,057	0,515	0,289 ± 0,144	0,848 <sup>b</sup>
SRPM	0,026	0,744	0,279 ± 0,103	

A tabela 5 reflete os valores do aumento ponderal insuficiente, normal ou excessivo, relativo a 161 grávidas. Verifica-se que o *p-value* não é estatisticamente significativo, no entanto apresenta-se marginalmente acima do valor de significância ( $p=0,067$ ). Com base na análise do gráfico 1, observa-se que proporcionalmente existe um maior número de CRPM-PT com peso excessivo, face à respetiva proporção de SRPM com peso excessivo.

**Tabela 5** - Aumento ponderal insuficiente, normal ou excessivo das grávidas <sup>c</sup> Teste do Qui-Quadrado

Aumento ponderal	CRPM-PT		SRPM		<i>p-value</i>
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	
Insuficiente	7	53,8%	67	45,3%	0,067 <sup>c</sup>
Normal	2	15,4%	63	42,6%	
Excessivo	4	30,8%	18	12,2%	

**Gráfico 1** - Distribuição das CRPM-PT e SRPM em relação ao aumento ponderal

Verificou-se a ocorrência de diabetes gestacional (DG) em 20 grávidas, sendo que foi diagnosticada no 1º trimestre em 12 grávidas e no 2º trimestre em 4 grávidas (tabela 6).

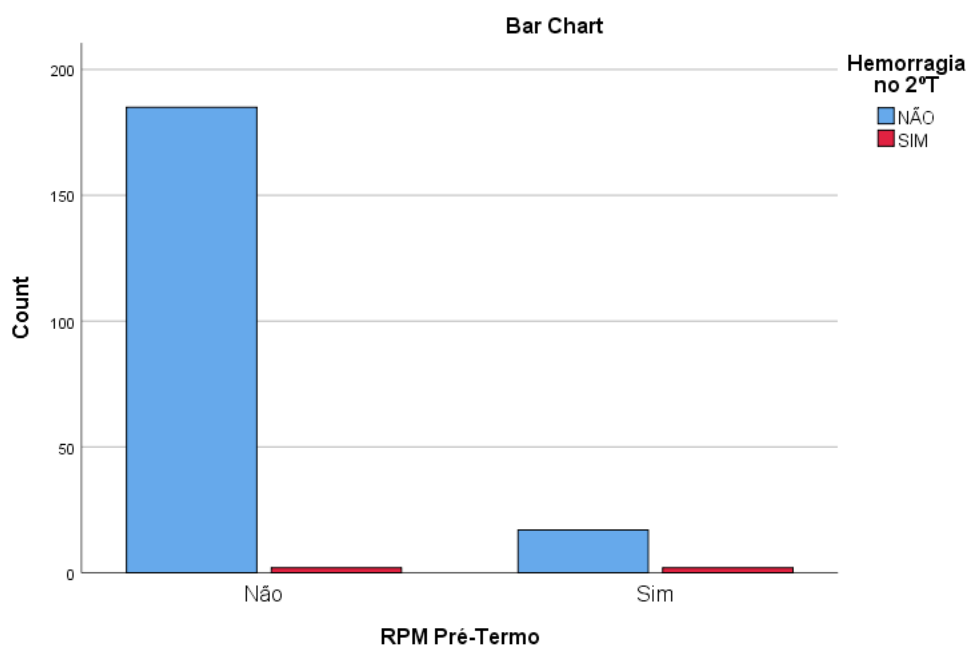
Por sua vez, detetou-se que 16 grávidas tiveram hipertensão gestacional (HG), sendo que em 3 casos se tratou de pré-eclâmpsia. Não se verificou a ocorrência de HG no 1º ou 2º trimestres.

De acordo com a tabela 6, a ocorrência de DG, HG ou pré-eclâmpsia não se correlacionam com a RPM-PT, já que não se obtiveram valores estatisticamente significativos.

**Tabela 6** - Complicações obstétricas no decurso da gravidez <sup>a</sup> Teste exato de Fisher

	CRPM-PT		SRPM		<i>p-value</i>
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	
<b>Diabetes gestacional</b>					
Sim	3	15,8%	17	9,1%	0,406 <sup>a</sup>
Não	16	84,2%	170	90,9%	
<b>Hipertensão gestacional</b>					
Sim	2	10,5%	14	8,14%	0,664 <sup>a</sup>
Não	17	89,5%	158	91,86%	
<b>Pré-eclâmpsia</b>					
Sim	1	5,3%	2	1,2%	0,271 <sup>a</sup>
Não	18	94,7%	170	98,8%	
<b>Hemorragia no 2º trimestre</b>					
Sim	2	10,5%	2	1,1%	0,043 <sup>a</sup>
Não	17	89,5%	185	98,9%	

Com base na análise da tabela 6, conclui-se que houve o mesmo número de casos de hemorragia no 2º trimestre em ambos os grupos (n=2), apesar do grupo das SRPM ser composto por um número de grávidas muito superior (gráfico 2). Assim, verificou-se que a hemorragia no 2º trimestre tem uma associação estatisticamente significativa com RPM-PT ( $p=0,043$ ). Procedeu-se ao cálculo do *odds ratio* (OR), tendo-se obtido que a probabilidade de ocorrer RPM-PT é cerca de 11 vezes superior se a mulher tiver hemorragia no 2º trimestre (OR = 10,882). Esta estimativa realizou-se com um intervalo de confiança a 95%, compreendido entre 1,441 e 82,193.

**Gráfico 2** - Dados relativos à hemorragia no 2º trimestre

No que concerne à ocorrência de infecções urinárias no 1º ou 2º trimestres, não se registraram episódios nas CRPM-PT, tendo-se evidenciado 23 casos nas SRPM. Destes, 11 ocorreram no 1º trimestre e 12 no 2º trimestre.

No que toca à ocorrência de vaginites no 1º ou 2º trimestres, não se registraram episódios nas CRPM-PT, tendo-se evidenciado 6 casos nas SRPM. Destes, 2 ocorreram no 1º trimestre e 4 no 2º trimestre.

Através da análise da tabela 7, verifica-se que a realização de amniocentese não tem relação estatisticamente significativa com a ocorrência de RPM-PT.

**Tabela 7** - Dados relativos à realização de amniocentese <sup>a</sup> Teste exato de Fisher

Realização de amniocentese	CRPM-PT		SRPM		p-value
	N	%	N	%	
Sim	3	15,8%	19	10,2%	0,435 <sup>a</sup>
Não	16	84,2%	168	89,8%	

#### 4.1.4 Hemograma

Os valores analíticos referentes ao hemograma de 1º trimestre encontram-se descritos na tabela 8. Os valores do VGM não foram obtidos para 2 grávidas sem RPM-PT e para 2 grávidas com RPM-PT. Os valores do VPM não foram obtidos para 32 grávidas sem RPM-PT e para 6 grávidas com RPM-PT. Não se evidenciaram associações estatisticamente significativas entre os valores do hemograma de 1º trimestre e a ocorrência de RPM-PT.

**Tabela 8** - Parâmetros analíticos nas CRPM-PT vs. SRPM no 1º trimestre <sup>b</sup> Teste de Mann-Whitney

1º trimestre	Grupo	Mínimo	Máximo	Média ± DP	p-value
Hemoglobina	CRPM-PT	11,9	15,0	12,94 ± 0,81	0,122 <sup>b</sup>
	SRPM	8,7	15,3	13,09 ± 0,93	
Leucócitos	CRPM-PT	5,7	13,4	8,51 ± 2,10	0,872 <sup>b</sup>
	SRPM	4,4	13,4	8,43 ± 1,81	
Neutrófilos	CRPM-PT	3,1	9,0	5,43 ± 1,66	0,683 <sup>b</sup>
	SRPM	2,1	9,9	5,52 ± 1,59	
Linfócitos	CRPM-PT	1,5	3,1	2,23 ± 0,43	0,495 <sup>b</sup>
	SRPM	1,1	4,4	2,17 ± 0,62	
Plaquetas	CRPM-PT	163	342	229,58 ± 48,46	0,274 <sup>b</sup>
	SRPM	87	354	214,44 ± 49,07	
Volume Globular Médio (VGM)	CRPM-PT	81,7	99,0	89,68 ± 3,99	0,583 <sup>b</sup>
	SRPM	61,8	98,6	88,36 ± 7,49	
Volume Plaquetário Médio (VPM)	CRPM-PT	7,1	10,2	9,04 ± 0,94	0,922 <sup>b</sup>
	SRPM	6,8	13,0	9,20 ± 1,06	

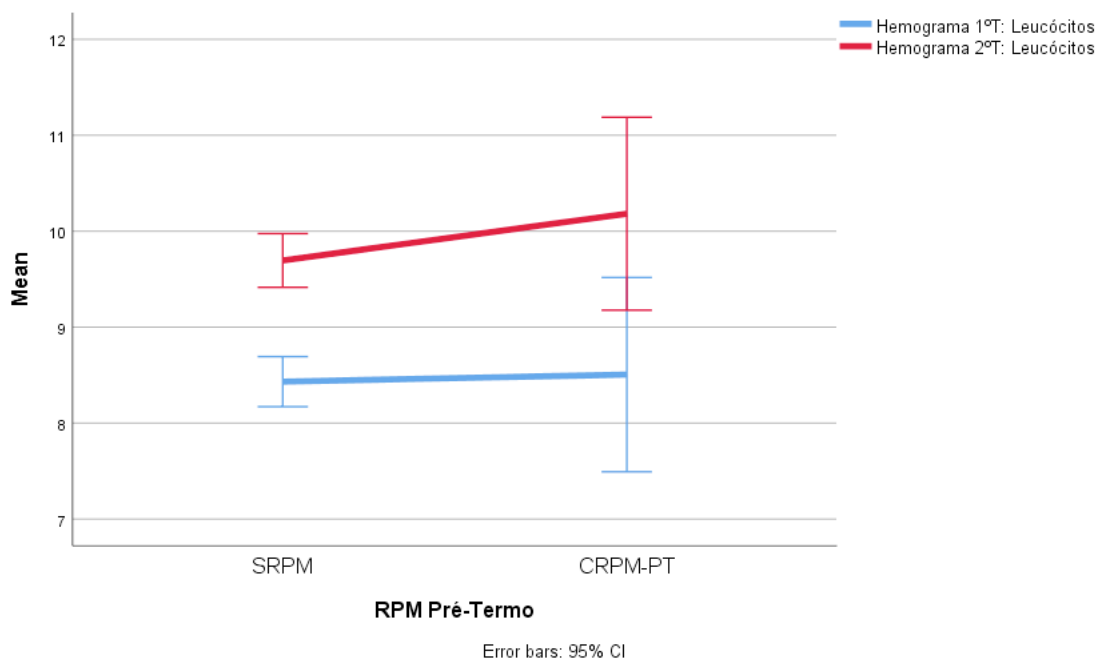
No que diz respeito à associação entre valores do hemograma de 2º trimestre e a ocorrência de RPM-PT, também não se encontraram diferenças estatisticamente significativas (tabela 9). O VPM não foi obtido para 17 grávidas sem RPM e para 2 grávidas com RPM-PT.

**Tabela 9** - Parâmetros analíticos nas CRPM-PT vs. SRPM no 2º trimestre

<sup>b</sup> Teste de *Mann-Whitney*

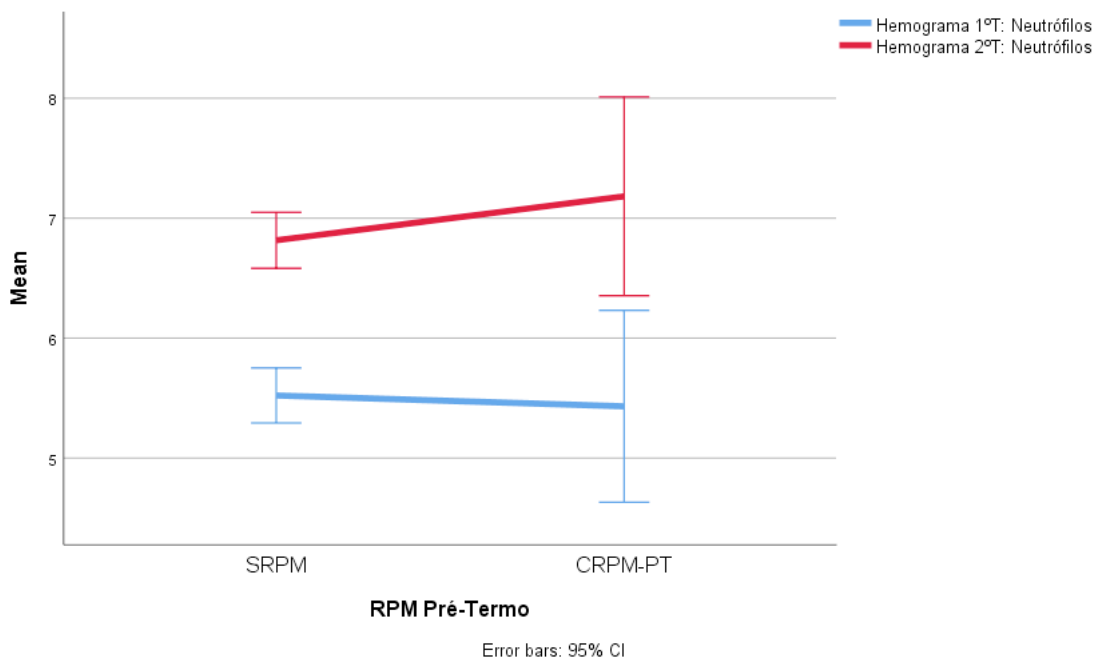
2º trimestre	Grupo	Mínimo	Máximo	Média ± DP	p-value
Hemoglobina	CRPM-PT	10,1	13,6	11,97 ± 0,97	0,349 <sup>b</sup>
	SRPM	9,3	14,7	12,20 ± 0,86	
Leucócitos	CRPM-PT	6,0	14,0	10,18 ± 2,09	0,213 <sup>b</sup>
	SRPM	5,8	15,4	9,70 ± 1,94	
Neutrófilos	CRPM-PT	3,9	9,6	7,18 ± 1,72	0,346 <sup>b</sup>
	SRPM	3,3	12,0	6,82 ± 1,62	
Linfócitos	CRPM-PT	1,3	3,3	2,14 ± 0,52	0,520 <sup>b</sup>
	SRPM	0,9	4,9	2,08 ± 0,60	
Plaquetas	CRPM-PT	167	324	215,95 ± 41,66	0,440 <sup>b</sup>
	SRPM	105	323	206,66 ± 46,97	
Volume Globular Médio	CRPM-PT	82,0	100,8	90,35 ± 4,18	0,208 <sup>b</sup>
	SRPM	78,4	101,9	91,39 ± 4,33	
Volume Plaquetário Médio	CRPM-PT	7,4	10,6	9,18 ± 0,87	0,482 <sup>b</sup>
	SRPM	6,7	13,9	9,10 ± 1,02	

Com base na análise do gráfico 3, é possível aferir um aumento dos valores médios dos leucócitos entre o 1º e 2º trimestres em ambos os grupos, sendo esse aumento mais acentuado nas CRPM-PT.



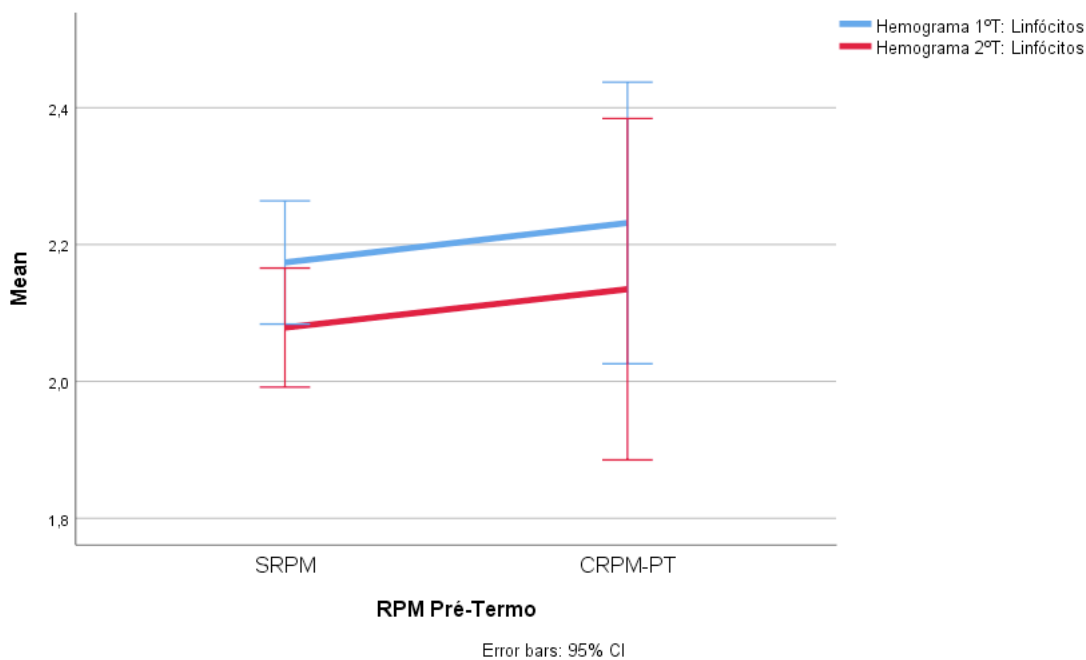
**Gráfico 3** - Evolução dos valores dos leucócitos entre o 1º e 2º trimestres

No 1º trimestre, os valores médios dos neutrófilos são ligeiramente superiores nas SRPM, o que se inverte no 2º trimestre, passando as CRPM-PT a ter valores superiores. Em ambos os grupos há aumento dos neutrófilos entre os 2 trimestres (gráfico 4).



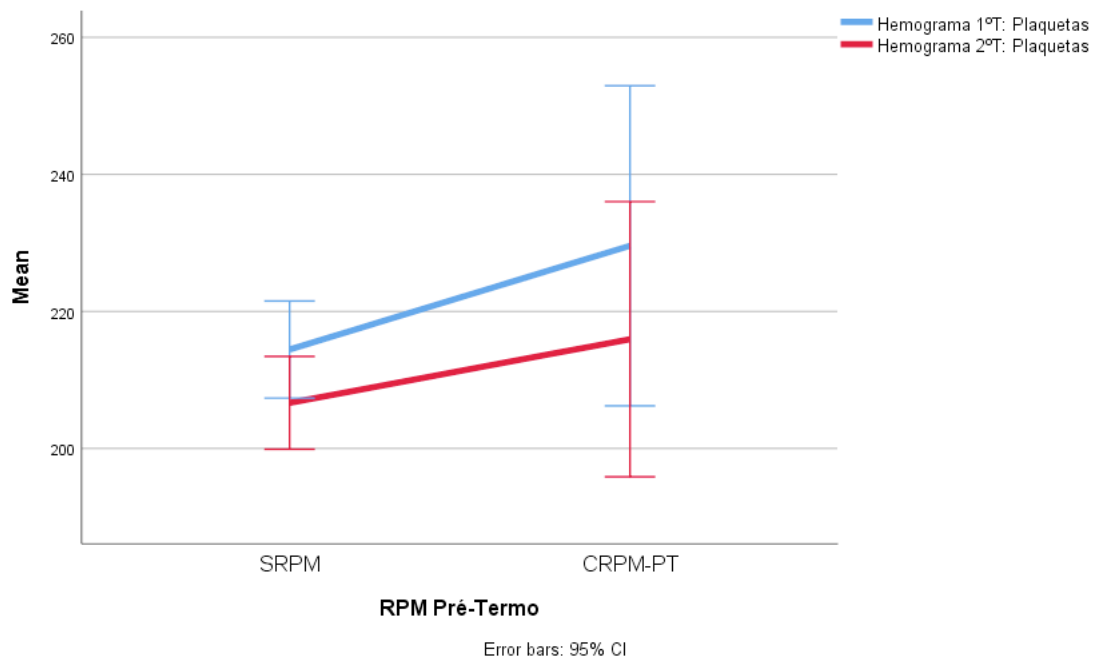
**Gráfico 4** - Evolução dos valores dos neutrófilos entre o 1º e 2º trimestres

Os valores médios dos linfócitos diminuem proporcionalmente entre o 1º e 2º trimestres em ambos os grupos, sendo superiores nas CRPM-PT (gráfico 5).



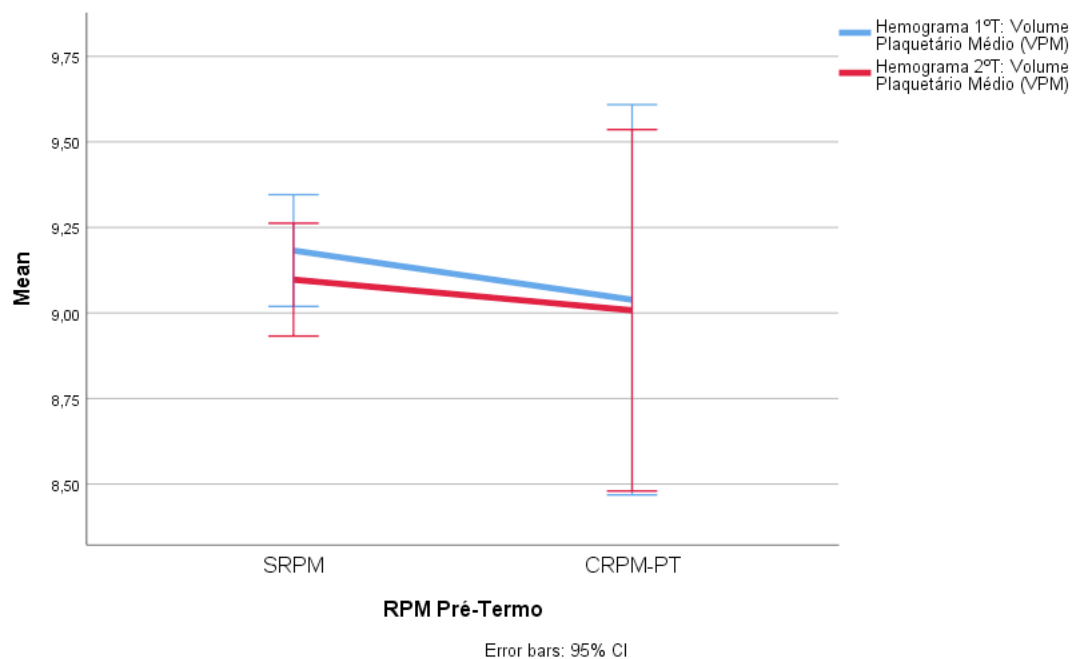
**Gráfico 5** - Evolução dos valores dos linfócitos entre o 1º e 2º trimestres

Nas SRPM, os valores médios das plaquetas de ambos os trimestres são mais baixos e mais homogêneos. Em contraposição, os valores médios das plaquetas das CRPM-PT são mais altos e têm maior dispersão entre si (gráfico 6).



**Gráfico 6** - Evolução dos valores das plaquetas entre o 1º e 2º trimestres

O VPM é mais baixo, em ambos os trimestres, nas CRPM-PT, havendo uma diminuição dos valores médios entre o 1º e 2º trimestres (gráfico 7).



**Gráfico 7** - Evolução dos valores do VPM entre o 1º e 2º trimestres

#### 4.1.5 Marcadores Inflamatórios Séricos

As comparações entre os marcadores inflamatórios das CRPM-PT com as SRPM encontram-se resumidas nas tabelas 10 e 11. No 1º trimestre, não se detetaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos (tabela 10).

**Tabela 10** - Marcadores inflamatórios nas CRPM-PT e SRPM no 1º trimestre <sup>b</sup> Teste de *Mann-Whitney*

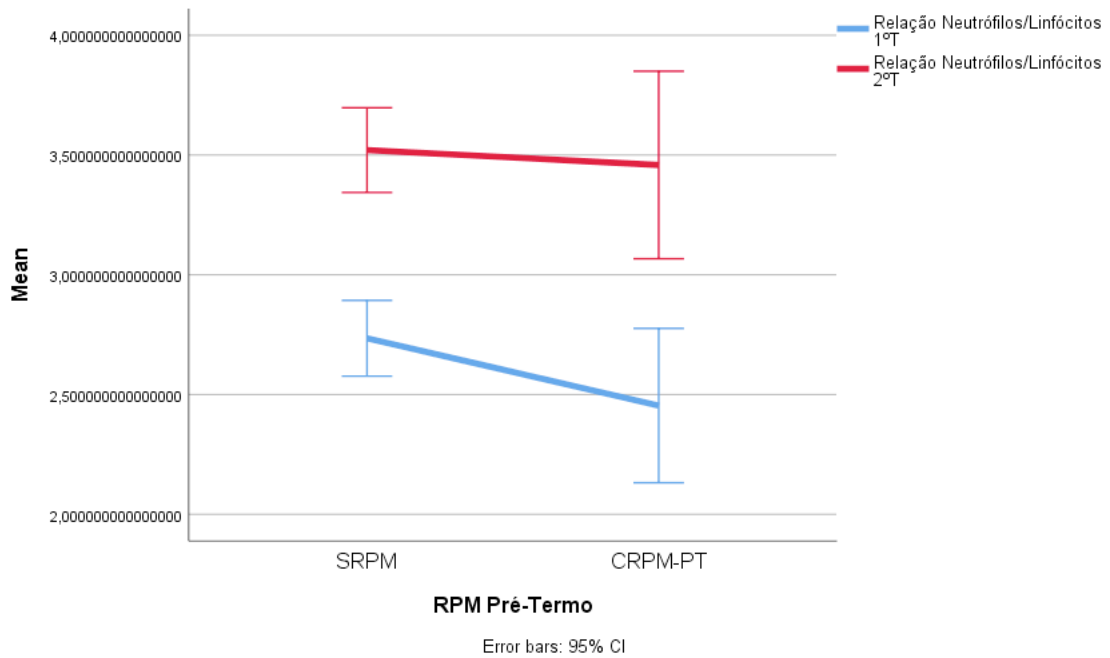
1º trimestre	Grupo	Mínimo	Máximo	Média ± DP	<i>p-value</i>
RNL	CRPM-PT	1,29	3,94	2,45 ± 0,67	0,340 <sup>b</sup>
	SRPM	0,82	8,00	2,73 ± 1,10	
RNP	CRPM-PT	0,009	0,044	0,024 ± 0,008	0,321 <sup>b</sup>
	SRPM	0,012	0,074	0,027 ± 0,009	
RPL	CRPM-PT	73,60	176,67	104,76 ± 23,93	0,952 <sup>b</sup>
	SRPM	41,94	213,33	104,82 ± 32,72	
IIS	CRPM-PT	310,40	954,00	559,92 ± 183,58	0,912 <sup>b</sup>
	SRPM	170,47	1728,00	588,23 ± 281,29	

A análise dos marcadores inflamatórios do 2º trimestre não detetou diferenças significativas entre os dois grupos de grávidas (tabela 11).

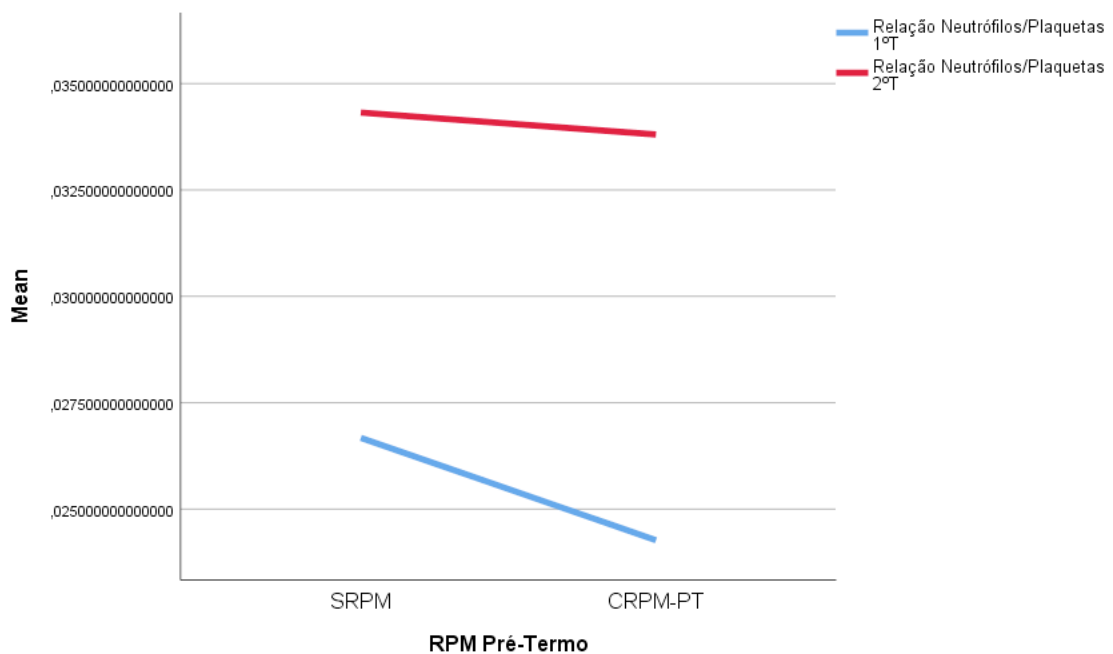
**Tabela 11** - Marcadores inflamatórios nas CRPM-PT e SRPM no 2º trimestre <sup>b</sup> Teste de *Mann-Whitney*

2º trimestre	Grupo	Mínimo	Máximo	Média ± DP	<i>p-value</i>
RNL	CRPM-PT	1,71	4,83	3,46 ± 0,81	0,827 <sup>b</sup>
	SRPM	1,16	8,40	3,52 ± 1,23	
RNP	CRPM-PT	0,021	0,055	0,034 ± 0,009	0,940 <sup>b</sup>
	SRPM	0,014	0,083	0,034 ± 0,011	
RPL	CRPM-PT	71,86	189,23	104,94 ± 26,44	0,934 <sup>b</sup>
	SRPM	41,54	274,00	105,47 ± 32,52	
IIS	CRPM-PT	394,33	1182,88	745,12 ± 223,74	0,411 <sup>b</sup>
	SRPM	227,07	2301,60	721,75 ± 295,92	

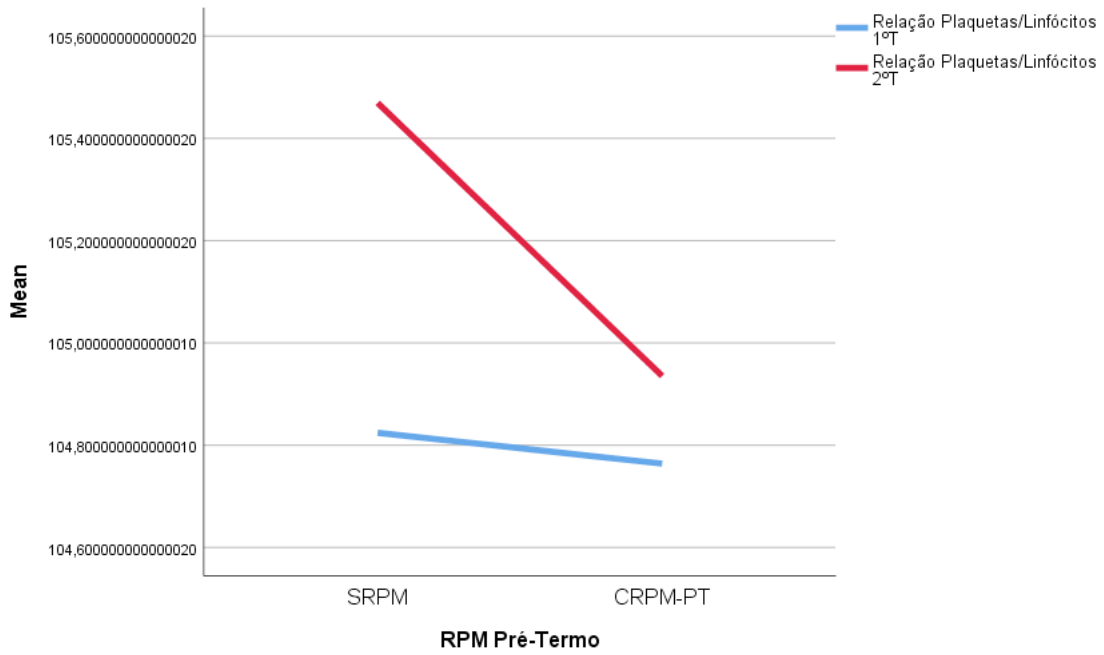
O RNL, RNP e o RPL aumentam entre o 1º e 2º trimestres em ambos os grupos, sendo inferiores nas CRPM-PT (gráficos 8, 9 e 10).



**Gráfico 8** - Análise da evolução do RNL entre o 1º e 2º trimestres

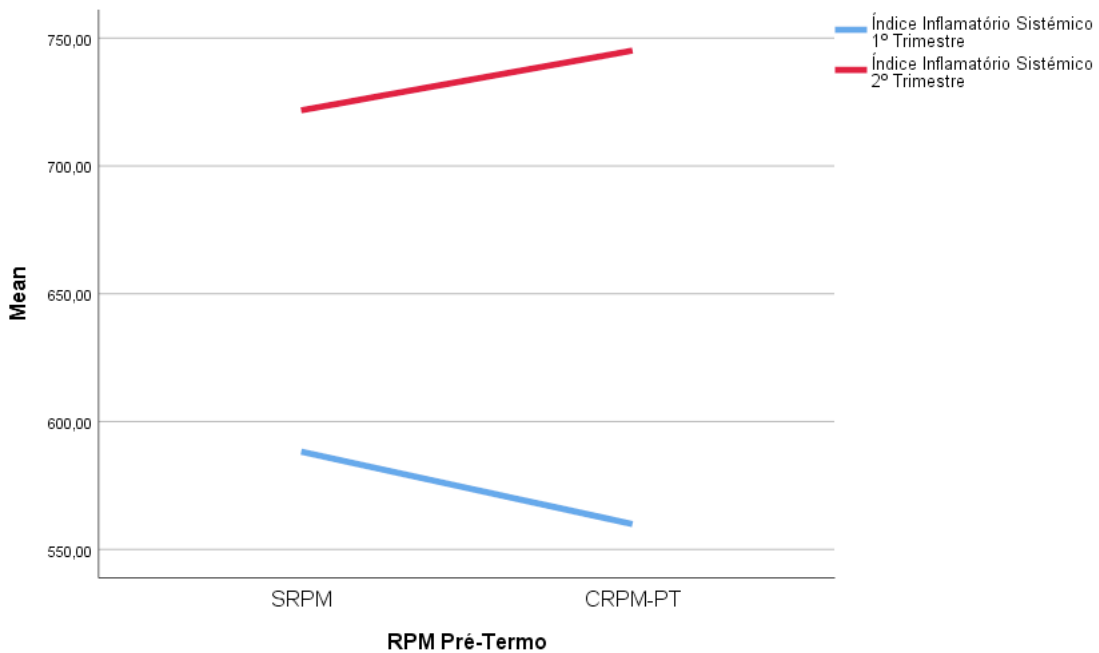


**Gráfico 9** - Análise da evolução do RNP entre o 1º e 2º trimestres



**Gráfico 10** - Análise da evolução do RPL entre o 1º e 2º trimestres

O IIS aumenta entre o 1º e o 2º trimestres em ambos os grupos. No 1º trimestre, as SRPM têm valor de IIS mais elevado, o que se inverte no 2º trimestre, cujos valores mais elevados pertencem às CRPM-PT.



**Gráfico 11** - Análise da evolução do IIS entre o 1º e 2º trimestres

#### 4.1.6 Caraterização do parto

Em relação ao tipo de parto, e de acordo com a metodologia supracitada, todas as SRPM tiveram parto eutócico. Quanto às CRPM-PT, 15 tiveram parto eutócico, 2 cesariana e 2 parto instrumentado.

Quanto à apresentação do parto, todas as grávidas, de ambos os grupos, tiveram apresentação cefálica.

A IG média no grupo das CRPM-PT é de 34,32 semanas, inferior à das SRPM, cuja IG média é de 39,31 semanas (tabela 12). Tal como esperado, a IG no momento do parto tem relação estatisticamente significativa com a RPM-PT ( $p < 0,0001$ ).

**Tabela 12** - Caraterização da idade gestacional das CRPM-PT e SRPM

	Idade Gestacional (semanas)		
	Mínimo	Máximo	Média ± DP
<b>CRPM-PT</b>	31	36	34,32 ± 1,42
<b>SRPM</b>	37	41	39,31 ± 1,05

#### 4.1.7 Caraterização dos recém-nascidos

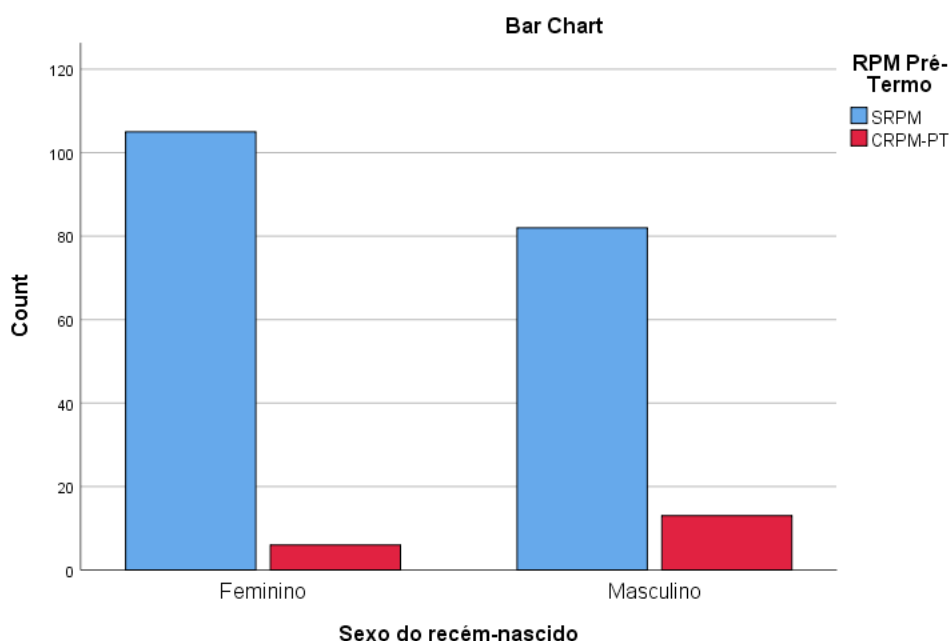
Relativamente ao sexo, dos 206 recém-nascidos contemplados no presente estudo, 53,9% eram do sexo feminino ( $n=111$ ) e 46,1% do sexo masculino ( $n=95$ ), tal como se encontra descrito na tabela 13.

Existe uma associação estatisticamente significativa entre o sexo masculino do recém-nascido e RPM-PT (tabela 13 e gráfico 12). Procedeu-se ao cálculo do *odds ratio*, tendo-se obtido que a probabilidade de ocorrer RPM-PT é cerca de 3 vezes superior se o recém-nascido for do sexo masculino ( $OR = 2,774$ ). Esta estimativa realizou-se com um intervalo de confiança a 95%, tendo-se obtido valores entre 1,011 e 7,614.

**Tabela 13** - Comparação do sexo do recém nascido entre as CRPM-PT e SRPM

<sup>c</sup>Teste do Qui-Quadrado

Sexo recém-nascido	CRPM-PT		SRPM		<i>p-value</i>
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	
Feminino	6	31,6%	105	56,1%	0,041 <sup>c</sup>
Masculino	13	68,4%	82	43,9%	



**Gráfico 12** - Distribuição do sexo do recém-nascido pelos dois grupos em estudo

Na tabela 14 estão enumerados os parâmetros biométricos registados à nascença. Para o comprimento fetal e perímetro cefálico foram obtidos valores de 16 RN nas CRPM-PT e de 183 RN nas SRPM. Um menor peso à nascença, menor comprimento fetal e menor perímetro cefálico dos RN têm associação estatisticamente significativa com a ocorrência de RPM-PT (tabela 14).

**Tabela 14** - Biometria dos recém-nascidos à nascença

<sup>b</sup> Teste de *Mann-Whitney*

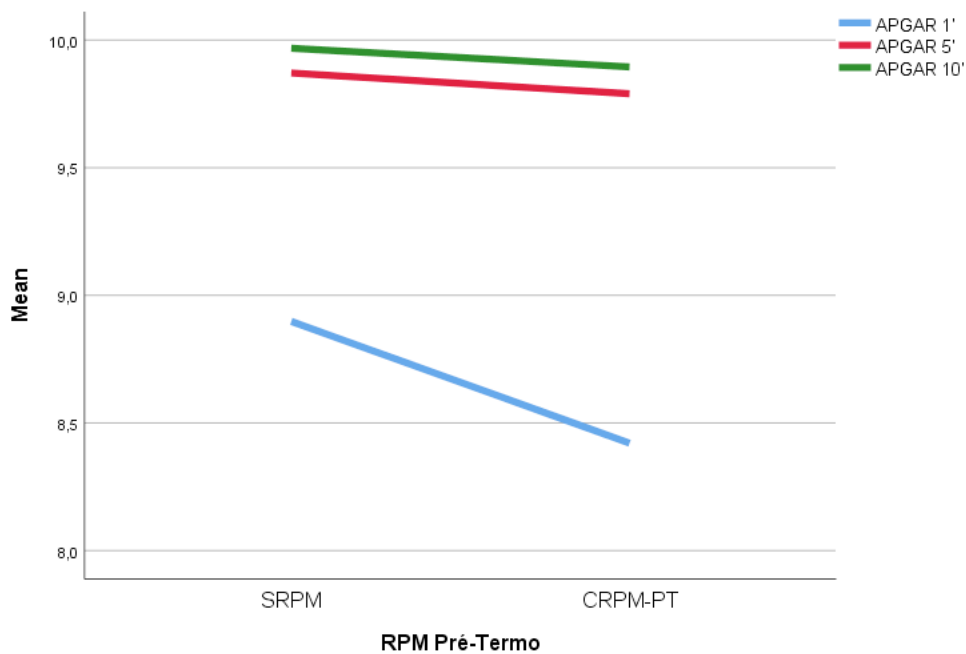
Parâmetros biométricos	Grupo	Mínimo	Máximo	Média ± DP	<i>p-value</i>
Peso à nascença (g)	CRPM-PT	1970	3350	2446,84 ± 371,07	<0,0001 <sup>b</sup>
	SRPM	2240	4080	3122,46 ± 323,24	
Comprimento fetal (cm)	CRPM-PT	42,50	49,70	45,53 ± 1,96	<0,0001 <sup>b</sup>
	SRPM	44,30	52,00	48,56 ± 1,56	
Perímetro cefálico (cm)	CRPM-PT	28,00	34,00	31,65 ± 1,69	<0,0001 <sup>b</sup>
	SRPM	31,00	37,00	33,94 ± 1,06	

No que concerne ao índice de Apgar ao 1<sup>o</sup>, 5<sup>o</sup> e 10<sup>o</sup> minutos, os valores encontram-se sumariamente descritos na tabela 15. Valores inferiores do índice de Apgar ao 1<sup>o</sup> ( $p=0,015$ ) e 10<sup>o</sup> ( $p=0,041$ ) minutos associam-se a diferenças estatisticamente significativas com a RPM-PT. Quanto ao índice de Apgar ao 5<sup>o</sup> minuto, não se demonstrou associação estatisticamente significativa.

**Tabela 15** - Índice de Apgar dos recém-nascidos<sup>b</sup> Teste de *Mann-Whitney*

Índice de Apgar	Grupo	Mínimo	Máximo	Média ± DP	Mediana	<i>p-value</i>
1º minuto	CRPM-PT	5	10	8,42 ± 1,17	9	0,015 <sup>b</sup>
	SRPM	3	10	8,90 ± 1,19	9	
5º minuto	CRPM-PT	9	10	9,79 ± 0,42	10	0,118 <sup>b</sup>
	SRPM	5	10	9,87 ± 0,50	10	
10º minuto	CRPM-PT	9	10	9,89 ± 0,32	10	0,041 <sup>b</sup>
	SRPM	7	10	9,97 ± 0,25	10	

Através da análise do gráfico 13 pode-se concluir que o APGAR aumenta progressivamente entre as três medições, tendo sempre valores inferiores nas CRPM-PT.

**Gráfico 13** - Evolução do APGAR entre o 1º, 5º e 10º minutos de vida do RN

## 4.2 Comparação das CRPM-PT $\leq 34$ semanas e $> 34$ semanas com SRPM

### 4.2.1 Caracterização das grávidas

No que concerne à idade materna, o teste de *Kruskal-Wallis* evidenciou a existência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos SRPM e CRPM-PT até às 34 semanas, sendo a idade média das grávidas superior no grupo CRPM-PT  $\leq 34s$  (tabela 16). Assim, uma idade materna mais elevada associa-se a RPM-PT até às 34 semanas ( $p=0,035$ ).

O IMC e o aumento ponderal semanal não evidenciaram diferenças estatisticamente significativas (tabela 16).

**Tabela 16** - Idade materna, IMC e aumento ponderal das grávidas

<sup>d</sup> Teste de *Kruskal-Wallis*

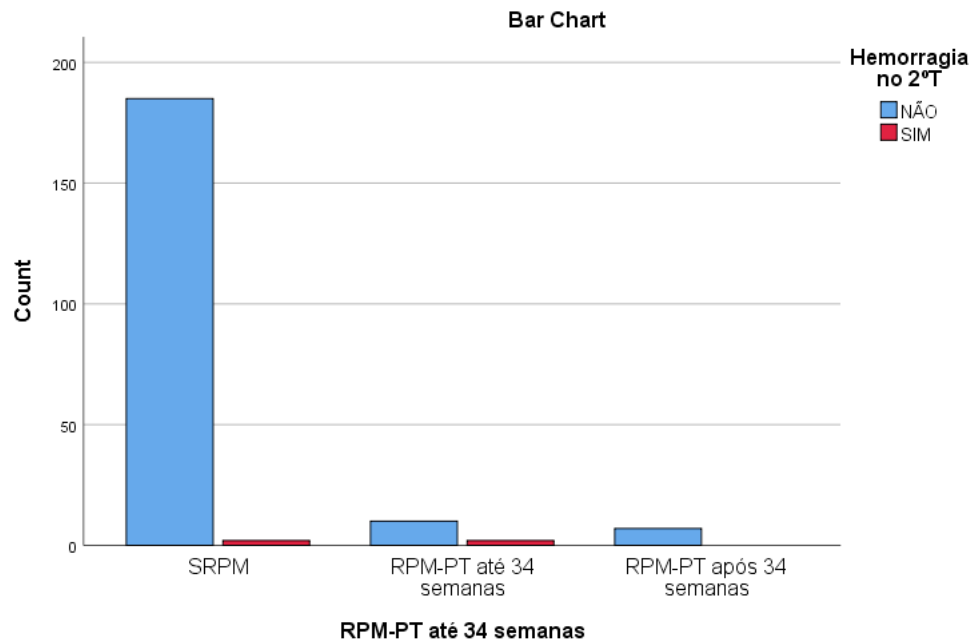
	Grupo	N	Mínimo	Máximo	Média $\pm$ DP	<i>p-value</i>
<b>Idade materna (anos)</b>	CRPM-PT $\leq 34s$	12	29	36	31,75 $\pm$ 2,26	0,035 <sup>d</sup>
	CRPM-PT $> 34s$	7	17	36	27,14 $\pm$ 6,23	
	SRPM	187	15	39	28,40 $\pm$ 4,92	
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	CRPM-PT $\leq 34s$	11	20,78	28,85	22,73 $\pm$ 2,53	0,649 <sup>d</sup>
	CRPM-PT $> 34s$	5	21,11	28,91	23,94 $\pm$ 3,06	
	SRPM	153	17,16	42,53	23,05 $\pm$ 3,87	
<b>Aumento ponderal/ semana (kg/semana)</b>	CRPM-PT $\leq 34s$	9	0,113	0,515	0,299 $\pm$ 0,145	0,948 <sup>d</sup>
	CRPM-PT $> 34s$	6	0,057	0,472	0,273 $\pm$ 0,154	
	SRPM	163	0,026	0,744	0,279 $\pm$ 0,103	

A idade gestacional média e respetivo desvio padrão nas CRPM-PT  $\leq 34$  semanas é de 33,42 semanas  $\pm$  0,90, nas CRPM-PT  $> 34$  semanas é de 35,86 semanas  $\pm$  0,38 e nas SRPM é de 39,31 semanas  $\pm$  1,05. Assim, uma menor idade gestacional no momento do parto correlaciona-se com a RPM-PT ( $p < 0,0001$ ).

**Tabela 17** - Variáveis das CRPM-PT antes e após 34 semanas de IG vs. SRPM<sup>a</sup> Teste exato de Fisher

	CRPM-PT ≤34s		CRPM-PT >34s		SRPM		<i>p-value</i>
<i>Variáveis sociodemográficas</i>							
<b>Estatuto estável</b>	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	
Sim	9	90,0%	4	80,0%	116	82,9%	1,000 <sup>a</sup>
Não	1	10,0%	1	20,0%	24	17,1%	
<b>Tabagismo ativo</b>	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	
Sim	2	16,7%	0	0,0%	15	8,0%	0,341 <sup>a</sup>
Não	10	83,3%	7	100,0%	172	92,0%	
<i>Antecedentes ginecológicos</i>							
<b>Infeção HPV</b>	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	
Sim	1	8,3%	0	0,0%	13	7,0%	0,754 <sup>a</sup>
Não	11	91,7%	7	100,0%	174	93,0%	
<i>Parâmetros gestacionais</i>							
<b>Aumento ponderal</b>	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	
Insuficiente	4	50,0%	3	60,0%	67	45,3%	0,105 <sup>a</sup>
Normal	2	25,0%	0	0,0%	63	42,6%	
Excessivo	2	25,0%	2	40,0%	18	12,2%	
<b>Diabetes gestacional</b>	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	
Sim	3	25,0%	0	0,0%	17	9,1%	0,180 <sup>a</sup>
Não	9	75,0%	7	100,0%	170	90,9%	
<b>Hipertensão gestacional</b>	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	
Sim	1	8,3%	1	14,3%	14	8,1%	0,614 <sup>a</sup>
Não	11	91,7%	6	85,7%	158	91,9%	
<b>Hemorragia no 2º trimestre</b>	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	
Sim	2	16,7%	0	0,0%	2	1,1%	0,023 <sup>a</sup>
Não	10	83,3%	7	100,0%	185	98,9%	
<b>Amniocentese</b>	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	
Sim	2	16,7%	1	14,3%	19	10,2%	0,367 <sup>a</sup>
Não	10	83,3%	6	85,7%	168	89,8%	

Através da análise da tabela 17 é possível concluir que a hemorragia no 2º trimestre é a única variável com diferenças estatisticamente significativas com RPM-PT. Os dois casos existentes nas CRPM-PT ocorreram ambos até às 34 semanas (gráfico 14).



**Gráfico 14** - Dados relativos à hemorragia no 2º trimestre nos 3 grupos de grávidas

**Tabela 18** - Valores médios do hemograma de 1º trimestre para os três grupos <sup>d</sup>Teste de *Kruskal-Wallis*

1º trimestre	Grupo	Mínimo	Máximo	Média ± DP	p-value
<b>Hemoglobina</b>	CRPM-PT ≤34s	12,10	15,00	12,90 ± 0,81	0,279 <sup>d</sup>
	CRPM-PT >34s	11,90	14,60	13,00 ± 0,88	
	SRPM	8,70	15,30	13,09 ± 0,93	
<b>Leucócitos</b>	CRPM-PT ≤34s	5,70	13,40	8,68 ± 2,29	0,888 <sup>d</sup>
	CRPM-PT >34s	6,20	11,90	8,21 ± 1,87	
	SRPM	4,40	13,40	8,43 ± 1,81	
<b>Neutrófilos</b>	CRPM-PT ≤34s	3,10	9,00	5,54 ± 1,78	0,818 <sup>d</sup>
	CRPM-PT >34s	3,80	8,40	5,24 ± 1,55	
	SRPM	2,10	9,90	5,52 ± 1,59	
<b>Linfócitos</b>	CRPM-PT ≤34s	1,50	3,10	2,27 ± 0,50	0,783 <sup>d</sup>
	CRPM-PT >34s	1,80	2,50	2,17 ± 0,29	
	SRPM	1,10	4,40	2,17 ± 0,62	
<b>Plaquetas</b>	CRPM-PT ≤34s	163,00	342,00	241,75 ± 55,72	0,287 <sup>d</sup>
	CRPM-PT >34s	184,00	252,00	208,71 ± 23,42	
	SRPM	87,00	354,00	214,44 ± 49,07	
<b>Volume Globular Médio</b>	CRPM-PT ≤34s	81,70	99,00	90,43 ± 4,63	0,499 <sup>d</sup>
	CRPM-PT >34s	86,10	91,20	88,30 ± 2,14	
	SRPM	8,30	98,60	88,36 ± 7,49	
<b>Volume Plaquetário Médio</b>	CRPM-PT ≤34s	7,10	10,20	9,08 ± 1,12	0,883 <sup>d</sup>
	CRPM-PT >34s	7,80	9,50	8,98 ± 0,68	
	SRPM	6,80	13,00	9,20 ± 1,06	

Os valores médios do hemograma de 1º trimestre encontram-se sumariados na tabela 18. O VPM foi obtido para 8 grávidas com RPM-PT  $\leq 34s$ , 5 grávidas com RPM-PT  $>34s$  e 155 grávidas sem RPM. Os marcadores inflamatórios não evidenciaram resultados estatisticamente significativos (tabela 19).

**Tabela 19** - Marcadores inflamatórios do 1º trimestre nos três grupos <sup>d</sup>Teste de *Kruskal-Wallis*

1º trimestre	Grupo	Mínimo	Máximo	Média ± DP	p-value
RNL	CRPM-PT $\leq 34s$	1,29	3,94	2,49 ± 0,76	0,619 <sup>d</sup>
	CRPM-PT $>34s$	1,90	3,36	2,40 ± 0,51	
	SRPM	0,82	8,00	2,73 ± 1,10	
RNP	CRPM-PT $\leq 34s$	0,009	0,044	0,024 ± 0,009	0,575 <sup>d</sup>
	CRPM-PT $>34s$	0,019	0,033	0,025 ± 0,005	
	SRPM	0,012	0,074	0,027 ± 0,009	
RPL	CRPM-PT $\leq 34s$	78,18	176,67	109,19 ± 27,94	0,818 <sup>d</sup>
	CRPM-PT $>34s$	73,60	117,22	97,17 ± 13,39	
	SRPM	41,94	213,33	104,82 ± 32,72	
IIS	CRPM-PT $\leq 34s$	310,40	954,00	590,32 ± 193,69	0,659 <sup>d</sup>
	CRPM-PT $>34s$	368,60	846,72	507,81 ± 165,25	
	SRPM	170,47	1728,00	588,23 ± 281,29	

**Tabela 20** - Valores médios do hemograma de 2º trimestre para os três grupos <sup>d</sup>Teste de *Kruskal-Wallis*

2º trimestre	Grupo	Mínimo	Máximo	Média ± DP	p-value
Hemoglobina	CRPM-PT $\leq 34s$	10,10	13,50	11,82 ± 0,92	0,314 <sup>d</sup>
	CRPM-PT $>34s$	10,30	13,60	12,24 ± 1,07	
	SRPM	9,30	14,70	12,20 ± 0,86	
Leucócitos	CRPM-PT $\leq 34s$	6,40	14,00	10,57 ± 2,16	0,320 <sup>d</sup>
	CRPM-PT $>34s$	6,00	11,30	9,51 ± 1,92	
	SRPM	5,80	15,40	9,70 ± 1,94	
Neutrófilos	CRPM-PT $\leq 34s$	3,90	9,60	7,53 ± 1,84	0,322 <sup>d</sup>
	CRPM-PT $>34s$	4,30	8,00	6,59 ± 1,41	
	SRPM	3,30	12,00	6,82 ± 1,62	
Linfócitos	CRPM-PT $\leq 34s$	1,30	3,30	2,21 ± 0,58	0,679 <sup>d</sup>
	CRPM-PT $>34s$	1,30	2,40	2,00 ± 0,40	
	SRPM	0,90	4,90	2,08 ± 0,60	
Plaquetas	CRPM-PT $\leq 34s$	169,00	324,00	223,42 ± 47,11	0,549 <sup>d</sup>
	CRPM-PT $>34s$	167,00	238,00	203,14 ± 28,91	
	SRPM	105,00	323,00	206,66 ± 46,97	
Volume Globular Médio	CRPM-PT $\leq 34s$	82,00	100,80	90,78 ± 5,10	0,286 <sup>d</sup>
	CRPM-PT $>34s$	87,10	92,50	89,60 ± 1,94	
	SRPM	78,40	101,90	91,39 ± 4,33	
Volume Plaquetário Médio	CRPM-PT $\leq 34s$	7,40	10,60	9,21 ± 1,04	0,758 <sup>d</sup>
	CRPM-PT $>34s$	8,00	9,70	9,13 ± 0,62	
	SRPM	6,70	13,90	9,10 ± 1,02	

Os valores médios do hemograma de 2º trimestre encontram-se descritos na tabela 20. O VPM foi obtido para 10 grávidas com RPM-PT  $\leq 34s$  e 160 grávidas sem RPM. Os marcadores inflamatórios no 2º trimestre encontram-se descritos na tabela 21. Não se evidenciaram resultados estatisticamente significativos.

**Tabela 21** - Marcadores inflamatórios do 2º trimestre nos três grupos <sup>d</sup>Teste de *Kruskal-Wallis*

2º trimestre	Grupo	Mínimo	Máximo	Média $\pm$ DP	<i>p-value</i>
RNL	CRPM-PT $\leq 34s$	1,71	4,83	3,54 $\pm$ 0,97	0,908 <sup>d</sup>
	CRPM-PT $>34s$	2,38	4,00	3,32 $\pm$ 0,48	
	SRPM	1,16	8,40	3,52 $\pm$ 1,23	
RNP	CRPM-PT $\leq 34s$	0,021	0,055	0,035 $\pm$ 0,010	0,963 <sup>d</sup>
	CRPM-PT $>34s$	0,024	0,039	0,032 $\pm$ 0,006	
	SRPM	0,014	0,083	0,034 $\pm$ 0,011	
RPL	CRPM-PT $\leq 34s$	71,86	189,23	105,62 $\pm$ 31,64	0,967 <sup>d</sup>
	CRPM-PT $>34s$	84,78	130,77	103,76 $\pm$ 16,10	
	SRPM	41,54	274,00	105,47 $\pm$ 32,52	
IIS	CRPM-PT $\leq 34s$	394,33	1182,88	787,17 $\pm$ 256,78	0,507 <sup>d</sup>
	CRPM-PT $>34s$	562,31	952,00	673,02 $\pm$ 140,36	
	SRPM	227,07	2301,60	721,75 $\pm$ 295,92	

#### 4.2.2 Caracterização dos recém-nascidos

Através da tabela 22 conclui-se que não existem diferenças estatisticamente significativas entre RPM-PT e o sexo do recém-nascido.

**Tabela 22** - Distribuição do sexo do RN nos três grupos

<sup>a</sup>Teste exato de *Fisher*

Sexo	CRPM-PT $\leq 34s$		CRPM-PT $>34s$		SRPM		<i>p-value</i>
	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	<i>N</i>	%	
Feminino	4	33,3%	2	28,6%	105	56,1%	0,138 <sup>a</sup>
Masculino	8	66,7%	5	71,4%	82	43,9%	

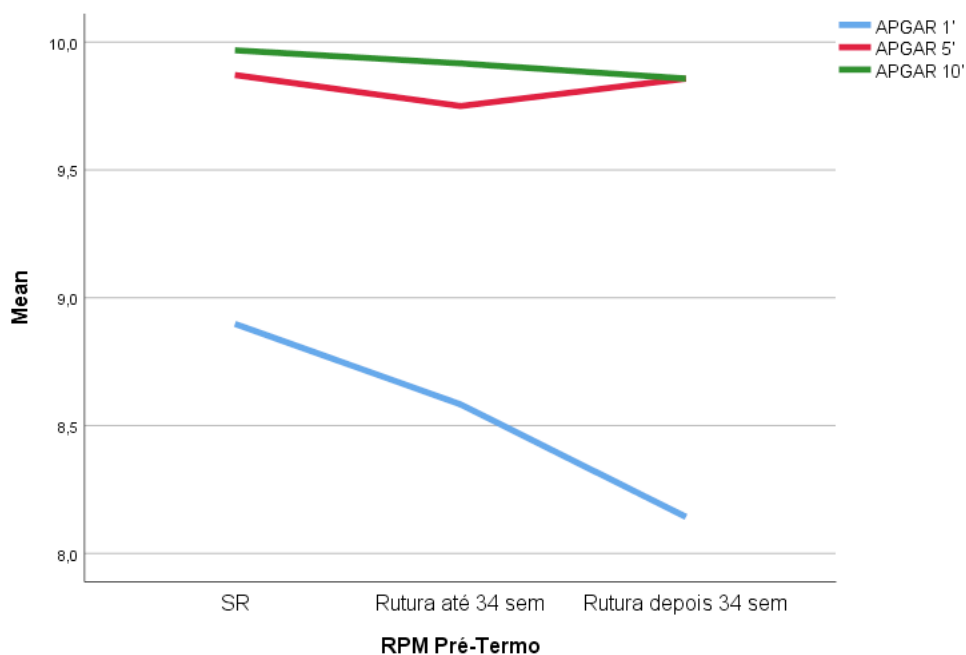
À semelhança do que foi obtido na primeira análise, a RPM-PT tem associação estatisticamente significativa com um menor comprimento fetal, menor perímetro cefálico e menor peso à nascença, com  $p < 0,0001$ .

Quanto ao APGAR no 1º minuto, obteve-se uma associação estatisticamente significativa entre os grupos CRPM-PT depois das 34 semanas e SRPM ( $p = 0,047$ ). Para as restantes medições do APGAR, não se evidenciaram resultados estatisticamente significativos (tabela 23).

**Tabela 23** - Índice de Apgar dos recém-nascidos <sup>d</sup>Teste de *Kruskal-Wallis*

Índice de Apgar	Grupo	N	Mínimo	Máximo	Média ± DP	p-value
1º minuto	CRPM-PT ≤34s	12	6	10	8,58 ± 1,00	0,047 <sup>d</sup>
	CRPM-PT >34s	7	5	9	8,14 ± 1,46	
	SRPM	187	3	10	8,90 ± 1,19	
5º minuto	CRPM-PT ≤34s	12	9	10	9,75 ± 0,45	0,226 <sup>d</sup>
	CRPM-PT >34s	7	9	10	9,86 ± 0,38	
	SRPM	186	5	10	9,87 ± 0,50	
10º minuto	CRPM-PT ≤34s	12	9	10	9,92 ± 0,29	0,094 <sup>d</sup>
	CRPM-PT >34s	7	9	10	9,86 ± 0,38	
	SRPM	186	7	10	9,97 ± 0,25	

O índice de APGAR ao 1º e 10º minutos apresentam valores decrescentes de acordo com a ordem SRPM, CRPM-PT ≤34s e CRPM-PT >34s (gráfico 15). Os valores médios do APGAR ao 5º minuto são semelhantes nos grupos SRPM e CRPM-PT >34s. No entanto, no grupo das CRPM-PT ≤34s, os valores médios do APGAR são mais baixos.



**Gráfico 15** - Evolução do APGAR entre o 1º, 5º e 10º minutos de vida do RN



## 5 Discussão

A incidência da RPM-PT neste estudo foi de 9,2%, superior aos 2 a 3% reportados pela literatura (1). Tal resultado poderá estar associado à reduzida amostra em estudo, bem como à aplicação de diversos critérios de exclusão, nomeadamente a exclusão de 354 partos distócicos no grupo de partos de termo e de 281 grávidas sobre as quais não existiam dados clínicos suficientes para avaliação.

No que concerne aos fatores de risco associados à RPM-PT, o baixo estatuto socioeconómico não se mostrou estatisticamente significativo neste estudo, facto que se poderá explicar pela dificuldade na recolha deste dado através dos processos clínicos. Neste estudo, o tabagismo ativo não teve associação estatisticamente significativa com RPM-PT, à semelhança de outros estudos que também não conseguiram comprovar tal relação (15). A idade materna mais elevada teve associação estatisticamente significativa com RPM-PT numa IG mais precoce, até às 34 semanas, à semelhança do que consta na literatura (16), ainda que alguns estudos não tenham obtido esta associação (5,15,17). Tal poderá ser explicado, eventualmente, pelo facto de que estes estudos não compararam o grupo com RPM-PT antes e após as 34 semanas de IG (a idade materna na RPM-PT antes das 37 semanas também não demonstrou significância estatística no presente estudo). O IMC pré-concepcional não teve relação significativa com RPM-PT, no entanto, é difícil de concretizar esta associação, uma vez que este dado não constava nos processos clínicos clínicos de muitas grávidas.

Estudos recentes apontam a infeção por HPV (5) e a conização prévia (4,5) como fatores de risco para RPM-PT, facto que não se comprovou no presente estudo, possivelmente, devido à reduzida dimensão da amostra. No que concerne ao aumento ponderal materno, verificou-se um *p-value* marginalmente significativo, devendo-se, provavelmente, ao aumento ponderal excessivo, à semelhança do que aponta a literatura (16). A associação da DG com RPM-PT foi comprovada recentemente (6,15), não se tendo verificado no presente estudo. Por outro lado, a HG, sem associação com RPM-PT neste estudo, também não demonstrou associação em vários outros estudos (5,6,15).

Existe uma associação estatisticamente significativa entre a hemorragia vaginal no 2º trimestre e a ocorrência de RPM-PT antes das 37 semanas, bem como para uma IG igual ou inferior a 34 semanas. Além disso, a probabilidade de ocorrer RPM-PT antes das 37 semanas é cerca de 11 vezes superior se a mulher tiver hemorragia no 2º trimestre. O elevado *odds ratio*, de 10,882, com um intervalo de confiança a 95% compreendido entre

1,441 - 82,193, permite dar maior robustez a esta associação. Tais resultados estão de acordo com o estudo de Ozdemirci *et al*, no qual se concluiu que o risco de RPM-PT é 12 vezes superior nas grávidas com hemorragia no 2º trimestre, com IC a 95% compreendido entre 3,5 - 40,6 (18). No estudo de Hosny *et al*, que analisou a ocorrência de hemorragia vaginal ao longo de toda a gravidez e sua associação com RPM-PT, obteve-se que o risco de RPM-PT é 14 vezes superior se ocorrer hemorragia vaginal na gravidez, com IC a 95% compreendido entre 1,22 - 177,49 (17). De acordo com estudos recentes, tal associação poderá ser explicada pelo facto da hemorragia conduzir à libertação de trombina, a qual ativa metaloproteinases que induzem citocinas, as quais têm ação ao nível das membranas fetais (19). A hemorragia de 2º trimestre, neste contexto, provavelmente estará associada a processos inflamatórios ou infecciosos vaginais, com possível repercussão ao nível do colo do útero.

As infeções urinárias e vaginites, mecanismos de infeção ascendente, e a amniocentese, procedimento médico invasivo (7), não se correlacionam com RPM-PT neste estudo. Provavelmente, tal poderá dever-se à reduzida amostra em análise.

Não se obtiveram associações estatisticamente significativas entre os valores analíticos, referentes ao hemograma de 1º e 2º trimestres, e RPM-PT. Apesar disso, analisou-se a evolução dos valores médios do hemograma entre o 1º e 2º trimestres. Verificou-se que os valores dos leucócitos aumentam entre trimestres, sendo consideravelmente superiores no grupo das CRPM-PT (gráfico 3), parecendo corroborar diversos estudos que apontam uma relação estatisticamente significativa entre uma contagem de leucócitos mais elevada e o diagnóstico de RPM-PT (20,21). Por sua vez, estudos anteriores reportam a associação significativa entre um aumento dos neutrófilos e a RPM-PT (22,23), o que se pode correlacionar com a tendência de aumento dos neutrófilos nas CRPM-PT no 2º trimestre (gráfico 4). O estudo de Ozel *et al* demonstrou que valores mais baixos de linfócitos têm associação estatisticamente significativa com RPM-PT, quando comparados com um grupo de grávidas com parto pré-termo por outras causas (23). Em contraposição, o presente estudo aponta valores médios mais altos dos linfócitos nas CRPM-PT, comparativamente às SRPM. Tal resultado poderá estar relacionado com a análise do hemograma de 1º e 2º trimestres, que por terem sido realizados numa fase mais precoce da gravidez, poderão ainda não demonstrar a linfocitopenia verificada noutros estudos, onde a colheita do hemograma foi efetuada no momento da admissão hospitalar (22,23). Alguns estudos relataram valores mais elevados de plaquetas (22,24) e valores mais baixos do VPM (24) com associação estatisticamente significativa com a RPM-PT. Neste estudo, ambas as tendências são observadas através dos gráficos 6 e 7, apesar de não se terem obtido resultados com significância estatística. No entanto, outros estudos realizados com

base nos valores do hemograma no momento do diagnóstico de RPM-PT referem um aumento do VPM nas CRPM-PT, relacionando-o também com complicações infecciosas do recém-nascido (25). Uma possível explicação para tal discordância é a possibilidade de um VPM mais baixo estar relacionado com quadros de inflamação crônica (24), ao contrário da elevação do VPM, que poderá estar mais relacionada com eventos de inflamação sistêmica aguda, onde se enquadram o momento da RPM-PT e as complicações infecciosas subsequentes a esta (25).

Neste estudo não se evidenciaram associações estatisticamente significativas entre os marcadores inflamatórios séricos, nomeadamente o RNL, RNP, RPL e IIS, no 1º e 2º trimestres, sugerindo que o risco de inflamação sistêmica não é significativo durante a gravidez. Diversos estudos apontam correlação estatisticamente significativa entre RPM-PT e valores mais elevados do RNL (21–23) e do RPL (22), quando comparados com o grupo de controlo. Sendo os processos inflamatórios sistêmicos um dos principais mecanismos associados à RPM-PT, tem surgido maior evidência de associação entre os rácios supracitados e esta patologia obstétrica (22,23). Segundo a literatura, devido ao contexto inflamatório, ocorre uma diminuição do número de linfócitos por apoptose (23), contrastado com o aumento dos neutrófilos e plaquetas circulantes, o que resulta numa elevação do RNL e RPL (22). No presente estudo, através da análise dos gráficos 8 e 10, é possível concluir que há um aumento destes rácios entre o 1º e 2º trimestres, no entanto, os valores médios dos rácios têm uma tendência para serem mais baixos no grupo das CRPM-PT. Tais resultados são contrários ao apresentado pelos estudos supracitados, contudo todos estes estudos analisam os marcadores inflamatórios obtidos através do hemograma realizado no momento da admissão devido ao episódio de RPM-PT, em contraposição ao presente estudo, em que se analisaram os hemogramas de 1º e 2º trimestres. Outros estudos analisaram amostras de sangue apenas no 1º trimestre de gravidez, sendo que um concluiu que o VPM é melhor preditor de RPM-PT do que as plaquetas (24) e outro estudo não obteve associação entre o aumento dos leucócitos e RPM-PT (26). Além disso, o reduzido tamanho da amostra e a inclusão de grávidas com diabetes gestacional e hipertensão gestacional poderão também ter contribuído para estes resultados. Outra hipótese evidenciada na literatura seria a análise dos marcadores inflamatórios do líquido amniótico, ao invés da análise de sangue, uma vez que existe maior proximidade do líquido amniótico à placenta, pelo que poderiam ser obtidas amostras mais representativas das alterações fisiopatológicas existentes (27). Contudo, tal implicaria a realização de amniocentese às grávidas, um método diagnóstico invasivo, o que levanta importantes considerações éticas que dificultam esta opção.

Existem estudos em diversas patologias com base no RNP (13) e IIS (10), no entanto, ainda é escasso o seu estudo no âmbito da RPM-PT. Destaca-se o facto do IIS no 2º trimestre ser bastante mais elevado nas CRPM-PT (gráfico 11), o que poderá, eventualmente, demonstrar uma tendência de aproximação a valores obtidos por outros estudos, os quais demonstraram significância estatística entre valores mais elevados de IIS e piores outcomes nos doentes (10).

Tal como esperado, uma menor IG tem relação estatisticamente significativa com a RPM-PT, a qual se associou a piores outcomes fetais, nomeadamente menor peso à nascença, menor comprimento fetal e menor perímetro cefálico. Diversos estudos demonstraram significância estatística entre um menor peso do RN à nascença e a ocorrência de complicações neonatais (28,29).

Neste estudo, os valores médios mais baixos do índice APGAR ao 1º e 10º minutos têm significância estatística com RPM-PT. Assim, a grávidas com RPM-PT, após as 34 semanas e antes das 37 semanas, associam-se menores valores médios de APGAR ao 1º minuto, ou seja, um pior estado do RN imediatamente após o nascimento (30). Quanto ao APGAR ao 10º minuto, preconiza-se a sua realização sempre que o APGAR seja inferior a 7 aos 5 minutos (30). Considerando os elevados valores médios obtidos ao 5º minuto, a importância desta associação estatística aos 10 minutos poderá ser limitada. Não se obteve associação estatisticamente significativa entre RPM-PT e o APGAR ao 5º minuto. Apesar disso, na comparação entre as SRPM e as CRPM-PT antes e após as 34 semanas obteve-se um pico mínimo dos valores médios do APGAR ao 5º minuto para RPM-PT até às 34 semanas (gráfico 15), podendo indiciar valores mais baixos do índice de Apgar perante RPM-PT até às 34 semanas. Alguns estudos realizados com base no momento do diagnóstico de RPM-PT reportam a associação entre o APGAR ao 5º minuto e piores outcomes neonatais (28,29), não se comprovando tal associação em outros casos (25).

A associação entre sexo masculino do RN e RPM-PT mostrou-se estatisticamente significativa neste estudo. A probabilidade de ocorrer RPM-PT é cerca de 3 vezes superior se a mulher tiver um RN do sexo masculino (OR=2,774, com IC a 95% compreendido entre 1,011 e 7,614). Tais resultados estão de acordo com o estudo de Peelen *et al*, no qual se concluiu que o risco de RPM-PT é 1,2 vezes superior nas grávidas com RN do sexo masculino, com IC a 95% compreendido entre 1,16 - 1,23 (31). Várias hipóteses têm sido colocadas para explicar tal associação, nomeadamente diferenças na resposta imune, baseadas no sexo do RN. Após estimulação com lipopolissacarídeo, as concentrações de citocinas pró-inflamatórias foram significativamente superiores em amostras de sangue de RN do sexo masculino, apresentando, assim uma maior resposta pró-inflamatória do que

RN do sexo feminino (32). Apesar disso, esta associação não foi constatada por Teoh *et al*, num estudo em que se avaliaram grávidas com alto risco de RPM-PT, em particular, grávidas com antecedentes de cirurgia cervical ou parto pré-termo (33). Assim, Teoh *et al* colocam a hipótese deste fator de risco ser mais relevante em casos de ausência de outros fatores de risco significativos (33).

Temos que considerar que este estudo teve algumas limitações, nomeadamente o facto da amostra ser reduzida e proveniente de apenas um hospital de uma cidade de pequenas dimensões, no interior do país, o que pode tornar difícil a generalização de resultados. Além disso, apenas se recorreu à análise de dados referentes a duas colheitas de sangue, pelo que se torna incerto se tais valores podem refletir corretamente os valores no restante tempo de gravidez. O design transversal retrospectivo deste estudo também acarreta por si só *viés*, na medida em que poderão existir erros ao nível dos dados clínicos registados no sistema informático, bem como a ausência de diversos dados para todos os elementos da amostra, o que estatisticamente se reflete em *missings*, enfraquecendo a análise.

Como pontos positivos deste estudo destaca-se a aplicação de diversos critérios de exclusão, nomeadamente grávidas com patologias prévias à gravidez, de modo a minimizar a variedade de mecanismos fisiopatológicos e, assim, unificar a amostra em estudo. Para além disso, o presente estudo pretendeu inovar com a análise dos marcadores inflamatórios obtidos através do hemograma em fases precoces da gravidez, face à grande maioria dos estudos atualmente existentes nesta área, que avaliam o interesse destes marcadores aquando do diagnóstico de RPM-PT. Adicionalmente, a análise da evolução do hemograma entre o 1º e 2º trimestres, e respetivos rácios inflamatórios, tem um carácter importante na perceção das suas oscilações ao longo da gravidez, traduzindo os mecanismos fisiopatológicos que se vão estabelecendo. Uma grande vantagem deste estudo é a sua elevada reprodutibilidade, uma vez que se baseia apenas em cálculos utilizando o hemograma, já realizado por rotina a todas as grávidas em Portugal (14), sendo, por isso, um método simples e facilmente disponível na prática clínica. Desta forma, não é necessário utilizar instrumentos laboratoriais mais dispendiosos ou tecnicamente sofisticados, tornando-se num processo potencialmente eficiente.

Atualmente existem diversas hipóteses de tratamento inovadoras no seio da RPM-PT, tendo como fundamentação os mecanismos inflamatórios (7) e o stress oxidativo (8) subjacentes. Um estudo sugere que a supressão do marcador *CD31-Tregs* poderá induzir uma resposta imune contra infeções intrauterinas (9). Outros estudos reportam o papel dos antioxidantes no tratamento da inflamação subjacente à RPM-PT, parecendo sugerir que podem ter um papel no tratamento desta complicação obstétrica (8,19,20). Esta é, no

entanto, uma área subexplorada, pelo que mais estudos, com maiores proporções, deverão ser realizados de forma a melhorar a previsão precoce de uma RPM-PT.

No sentido da prevenção da RPM-PT, não podemos esquecer que se torna importante atuar ao nível dos fatores de risco modificáveis da grávida, nomeadamente o controlo do aumento ponderal, evicção tabágica, identificação e tratamento precoce de infeções vaginais e urinárias e apoio social para grávidas que se encontrem em contexto de maior risco socioeconómico.

Dada a importância desta patologia obstétrica e o seu elevado impacto, decorrente das suas complicações, torna-se oportuno um maior investimento na investigação da RPM-PT. De modo a avaliar o panorama regional e nacional, teria interesse a implementação de um processo de registo de fácil acesso e uniformizado, de modo a identificar a incidência, fatores de risco, métodos de diagnóstico mais utilizados, terapêuticas instituídas, complicações materno-fetais e respetivo prognóstico. Tal ferramenta poderia conduzir à otimização dos dados sobre esta doença, de forma a melhorar a atuação clínica e, com perspetivas futuras, eventualmente formular normas de atuação clínica bem fundamentadas e orientadas para as necessidades da população portuguesa.

## 6 Conclusão

Os marcadores inflamatórios, obtidos através do hemograma de 1º e 2º trimestres, parecem não ser úteis para prever um maior risco de RPM-PT. Apesar de não se ter demonstrado associação estatisticamente significativa, alguns valores médios do hemograma parecem ter, neste estudo, um comportamento tendencial semelhante a outros estudos com significância estatística.

Por outro lado, os resultados deste estudo sugerem que é possível identificar grávidas com maior probabilidade de RPM-PT com base na presença de fatores de risco e complicações no decurso da gravidez. Assim, as grávidas com idade mais elevada têm maior risco de RPM-PT até às 34 semanas, pelo que desde o início da gravidez tal facto deve ser tido em consideração. Para além disso, as mulheres com hemorragia vaginal no segundo trimestre têm cerca de 11 vezes maior risco de RPM-PT, pelo que há que valorizar as disbioses e vaginites durante a gravidez, muitas vezes responsáveis por essas hemorragias anormais. Na prática diária, os clínicos deverão também ter em particular atenção a admissão de uma mulher com feto do sexo masculino, uma vez que, de acordo com este estudo, têm cerca de 3 vezes maior risco de ocorrência de RPM-PT.

A gestão e monitorização desta patologia obstétrica tem extrema relevância, considerando, nomeadamente, os menores valores de APGAR ao 1º e 10º minutos, que traduzem piores estados gerais dos RN nos momentos logo após o parto, bem como menores valores de perímetro cefálico, peso à nascença e comprimento fetal.

A obtenção de métodos de previsão de maior risco de RPM-PT seria de grande utilidade clínica, uma vez que poderia influenciar a determinação do prognóstico e da estratégia de tratamento para uma grávida e respetivo RN. A utilização dos marcadores inflamatórios, baseados no hemograma de 1º e 2º trimestres, poderá ser um método não invasivo e rápido de prever e diagnosticar a inflamação sistémica, processo etiológico que se acredita ser subjacente à RPM-PT, para além dos processos inflamatórios locais. No entanto, o presente estudo não o conseguiu demonstrar, o que estamos em crer ter sido devido à reduzida amostragem, pelo que acreditamos que outros estudos com maiores dimensões, e eventualmente, de carácter prospetivo, poderão ajudar a compreender melhor a relação entre estes marcadores inflamatórios séricos e a RPM-PT, e a sua possível utilidade.



## 7 Referências bibliográficas

1. Prelabor Rupture of Membranes: ACOG Practice Bulletin, Number 217. *Obstet Gynecol.* 2020 Mar;135(3):e80-97.
2. Schmitz T, Sentilhes L, Lorthe E, Gallot D, Madar H, Doret-Dion M, et al. Preterm premature rupture of the membranes: Guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians (CNGOF). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019 May;236:1-6.
3. Thomson AJ. Care of Women Presenting with Suspected Preterm Prelabour Rupture of Membranes from 24<sup>+0</sup> Weeks of Gestation: green-top Guideline No. 73. *BJOG.* 2019 Aug;126(9):e152-66.
4. Samejima T, Yamashita T, Takeda Y, Adachi T. Identifying the associated factors with onset of preterm PROM compared with term PROM - A retrospective cross-sectional study. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2021 Jul;60(4):653-7.
5. Caballero A, Dudley D, Ferguson J, Pettit K, Boyle A. Maternal Human Papillomavirus and Preterm Premature Rupture of Membranes: A Retrospective Cohort Study. *J Womens Health.* 2019 May;28(5):606-11.
6. Bouvier D, Forest JC, Blanchon L, Bujold E, Pereira B, Bernard N, et al. Risk factors and outcomes of preterm premature rupture of membranes in a cohort of 6968 pregnant women prospectively recruited. *J Clin Med.* 2019 Nov;8(11):1987.
7. Parris KM, Amabebe E, Cohen MC, Anumba DO. Placental microbial-metabolite profiles and inflammatory mechanisms associated with preterm birth. *J Clin Pathol.* 2021 Jan;74(1):10-8.
8. Menon R, Richardson LS. Preterm Prelabor Rupture of the Membranes: A disease of the fetal membranes. *Semin Perinarol.* 2017 Nov;41(7):409-19.
9. Helmo FR, Alves EA, Moreira RA, Severino VO, Rocha LP, Monteiro ML, et al. Intrauterine infection, immune system and premature birth. *J Matern Fet Neonat Med.* 2018 May;31(9):1227-33.
10. Nie D, Gong H, Mao X, Li Z. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis in patients with epithelial ovarian cancer: A retrospective study. *Gynecol Oncol.* 2019 Feb;152(2):259-64.
11. Lalosevic MS, Markovic AP, Stankovic S, Stojkovic M, Dimitrijevic I, Vujacic IR, et al. Combined Diagnostic Efficacy of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR), Platelet-to-Lymphocyte Ratio (PLR), and Mean Platelet Volume (MPV) as Biomarkers of Systemic Inflammation in the Diagnosis of Colorectal Cancer. *Dis Markers.* 2019 Jan;2019:6036979.


12. Velissaris D, Pantzaris ND, Bountouris P, Gogos C. Correlation between neutrophil-to-lymphocyte ratio and severity scores in septic patients upon hospital admission. A series of 50 patients. *Rom J Intern Med.* 2018 Sep;56(3):153–7.
13. He W, Ruan Y, Yuan C, Cheng Q, Cheng H, Zeng Y, et al. High Neutrophil-to-Platelet Ratio Is Associated With Hemorrhagic Transformation in Patients With Acute Ischemic Stroke. *Front Neurol.* 2019 Dec;10:1310.
14. Almeida C, Costa F, Graça P, Menezes B, Mota E, Oliveira D, et al. Programa nacional para a vigilância da gravidez de baixo risco. *DGS.* 2015 Nov. 23–96.
15. Sae-Lin P, Wanitpongpan P. Incidence and risk factors of preterm premature rupture of membranes in singleton pregnancies at Siriraj Hospital. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019 Mar;45(3):573–7.
16. Boskabadi H, Zakerihamidi M. Evaluation of Maternal Risk Factors, Delivery, and Neonatal Outcomes of Premature Rupture of Membrane: A Systematic Review Study. *J Pediatr Rev.* 2019;7(2):77–88.
17. Hosny AE, Fakhry MN, El-Khayat W, Kashef MT. Risk factors associated with preterm labor, with special emphasis on preterm premature rupture of membranes and severe preterm labor. *J Chin Med Assoc.* 2020 Mar;83(3):280–7.
18. Özdemirci Ş, Demirdağ E, Kasapoğlu T, Karahanoğlu E, Başer E, Yalvaç S, et al. Obstetric outcome of second trimester antenatal bleeding. *J Matern Fet Neonat Med.* 2016 Oct;29(20):3395–9.
19. Lannon SM, Vanderhoeven JP, Eschenbach DA, Gravett MG, Waldorf KM. Synergy and interactions among biological pathways leading to preterm premature rupture of membranes. *Reprod Sci.* 2014 Oct;21(10):1215–27.
20. Ilhan N, Aygun BK, Gungor H. The relationship between the latency period, infection markers, and oxidant and antioxidant states in women with preterm premature rupture of membranes. *Ir J Med Sci.* 2017 Nov;186(4):965–70.
21. Zhan F, Zhu S, Liu H, Wang Q, Zhao G. Blood routine test is a good indicator for predicting premature rupture of membranes. *J Clin Lab Anal.* 2019 Feb;33(2):e22673
22. Toprak E, Bozkurt M, Çakmak BD, Özçimen EE, Silahlı M, Yumru AE, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio: A new inflammatory marker for the diagnosis of preterm premature rupture of membranes. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2017 Sep;18(3):122–6.
23. Ozel A, Davutoglu EA, Yurtkal A, Madazli R. How do platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio change in women with preterm premature rupture of membranes, and threaten preterm labour? *J Obstet Gynaecol.* 2020 Feb;40(2):195–9.
24. Ekin A, Gezer C, Kulhan G, Avci ME, Taner CE. Can platelet count and mean platelet

- volume during the first trimester of pregnancy predict preterm premature rupture of membranes. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015 Jan;41(1):23–8.
25. Mishra S, Jaiswar S, Saad S, Tripathi S, Singh N, Deo S, et al. Platelet indices as a predictive marker in neonatal sepsis and respiratory distress in preterm prelabor rupture of membranes. *Int J Hematol.* 2021 Feb;113(2):199–206.
  26. Tzur T, Weintraub AY, Sergienko R, Sheiner E. Can leukocyte count during the first trimester of pregnancy predict later gestational complications. *Arch Gynecol Obstet.* 2013 Mar;287(3):421–7.
  27. Ferguson KK, McElrath TF, Chen YH, Mukherjee B, Meeker JD. Longitudinal profiling of inflammatory cytokines and C-reactive protein during uncomplicated and preterm pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2014 Sep;72(3):326–36.
  28. Gezer A, Parafit-Yalciner E, Guralp O, Yedigöz V, Altinok T, Madazli R. Neonatal morbidity mortality outcomes in pre-term premature rupture of membranes. *J Obstet Gynaecol.* 2013 Jan;33(1):38–42.
  29. Duncan JR, Sawangkum P, Hoover EA, Aziz MM, Vilchez G. Birthweight and Apgar at 5 minutes of life for the prediction of severe neonatal outcomes in preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Fet Neonat Med.* 2020 Dec;1–5.
  30. The Apgar Score. *Pediatrics.* 2015 Oct;136(4):819–22.
  31. Peelen MJ, Kazemier BM, Ravelli AC, De Groot CJ, Van Der Post JA, Mol BW, et al. Impact of fetal gender on the risk of preterm birth, a national cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016 Sep;95(9):1034–41.
  32. Kim-Fine S, Regnault TR, Lee JS, Gimbel SA, Greenspoon JA, Fairbairn J, et al. Male gender promotes an increased inflammatory response to lipopolysaccharide in umbilical vein blood. *J Matern Fet Neonat Med.* 2012 Nov;25(11):2470–4.
  33. Teoh PJ, Ridout A, Seed P, Tribe RM, Shennan AH. Gender and preterm birth: Is male fetal gender a clinically important risk factor for preterm birth in high-risk women? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018 Jun;225:155–9.

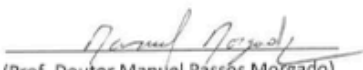


## 8 Anexos

### 8.1 Parecer da Comissão de Ética do CHUCB

	<b>IMPRESSO</b>
	<b>Parecer da Comissão de Ética para a Saúde</b>
	Código: CHUCB.IMP.COMET.01      Edição: 5      Revisão: 1

<b>Parecer nº:</b> 41/2021	<b>Data:</b> 2021.09.22
<b>Assunto:</b> Estudo nº 47/2021 - "Marcadores inflamatórios Séricos e Rotura Prematura de membranas Pré-termo"	

<b>Membros da CES do CHUCB:</b>  Prof. Doutor Manuel Passos Morgado (Presidente, Farmacêutico)  Dra. Ana Paula Torgal Carreira (Vice-Presidente, Assistente Social)  Dr. Luís Manuel Ribeiro (Médico)  Enf. Maria Gabriela Ramalhinho (Enfermeira)  Dra. Maria Teresa Bordalo Santos (Psicóloga)  Dr. Luís Manuel Carreira Fiadeiro (Jurista)  Dr. António Luciano Costa (Tecnólogo)	<p>Exma. Senhora Investigadora Carla Sofia Maciel Pulg Marty</p> <p>A Comissão de Ética do Centro Hospitalar Universitário Cova da Beira, em reunião realizada em 2021.09.22, deliberou emitir parecer relativamente à realização do Estudo nº 47/2021 - "Marcadores inflamatórios Séricos e Rotura Prematura de membranas Pré-termo"</p> <p><b>Membros da CES do CHUCB presentes:</b>          Prof. Doutor Manuel Passos Morgado          Dra. Ana Paula Torgal Carreira          Enfa. Maria Gabriela Ramalhinho          Dra. Maria Teresa Bordalo Santos          Dr. Luís Manuel Ribeiro          Dr. Luís Manuel Carreira Fiadeiro          Dr. António Luciano Costa</p> <p><b>Parecer:</b>          Apreciado o projeto do estudo, foi decidido por unanimidade dos votantes emitir parecer favorável à sua realização.</p> <p>Este parecer não dispensa eventuais requisitos ou procedimentos por parte do Responsável pelo Acesso à Informação (RAI) ou do Encarregado de Proteção de Dados (EPD) desta instituição, no âmbito do previsto no Regulamento Geral sobre a Proteção de Dados (RGPD) ou noutra legislação aplicável quanto a acesso, tratamento e proteção de dados.</p> <p>A realização do estudo carece da necessária autorização por parte do Exmo. Conselho de Administração do CHUCB e no seu decurso pode ser sujeito a auditorias.</p> <p style="text-align: center;">O Presidente da CE do CHUCB</p> <p style="text-align: center;">           (Prof. Doutor Manuel Passos Morgado)       </p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

