

## PAPP-A no primeiro trimestre como factor preditivo do prognóstico perinatal

### *PAPP-A in first trimester as predictive factor of perinatal prognosis*

Isabel Cerveira\*, Miguel Brito\*, Jorge Loureiro\*\*, Antonio Portugal\*\*\*, Lourdes Santos\*\*\*\*, João Ribeiro\*\*\*\*\*, Fernando Cabral\*\*\*\*\*

\*Interno Complementar de Ginecologia e Obstetricia, \*\*Assistente Hospitalar de Patologia Clínica, \*\*\*Assistente Hospitalar Graduado de Ginecologia e Obstetricia, \*\*\*\*Chefe de Serviço de Ginecologia e Obstetricia, \*\*\*\*\*Chefe de Serviço de Patologia Clínica, Director do Serviço de Patologia Clínica, \*\*\*\*\*Chefe de Serviço de Ginecologia e Obstetricia, Director do Serviço de Obstetricia. Unidade de Diagnóstico Pré-Natal - Serviço de Obstetricia. Serviço de Patologia Clínica. Hospital de São Teotónio, E.P.E.

#### **Resumo**

*Objetivo: Avaliação da relação entre os níveis séricos maternos de PAPP-A no primeiro trimestre da gravidez e a morbilidade perinatal.*

*Material e métodos: Avaliação retrospectiva de 140 gestações unifetais, em mulheres com 35 anos ou mais, que efectuaram rastreio pré-natal integrado e o parto no nosso Hospital durante o período de 2 anos (2006 - 2007).*

*Fo ram excluídas gestações de fetos malformados ou com anomalias cromossómicas.*

*Definiram-se 4 grupos de acordo com os valores do PAPP-A às 11-13 semanas + 6 dias: grupo 1 (0,3 MoM) e grupo 2 (0,4-0,5 MoM) (P 5), grupo 3 (0,6-1,9 MoM) (grupo referência) e grupo 4 ( > 2,0 MoM) ( P95).*

*Resultados: A média dos pesos ao nascer e as respectivas idades gestacionais mostraram-se significativamente mais baixas no grupo com valores PAPP-A < 0,3 MoM, em relação grupo referência.*

*Valores de PAPP-A < 0,3 mostra ram-se preditivos da ocorrência de parto pré-termo (OR, 6,25; 95% IC, 1,04-37,39)*

*Conclusões: Os baixos níveis séricos maternos de PAPP-A no 1º trimestre parecem ser preditivos de um desfecho desfavorável na gravidez.*

**Palavras chave:** PAPP-A. Peso Nascimento. Parto Pré-termo

---

**Correspondencia:** Dra. Isabel Cerveira  
Rua Camilo Castelo Branco 3  
Viso Sul, 3500-393 Viseu; 962873197  
isabelcerveira@hotmail.com

## Summary

**Objective:** *The purpose of this study was to evaluate the relationship between first-trimester pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and perinatal morbidities.*

**Methods:** *Retrospective analysis of 140 women, age 35 years old, with singleton pregnancy, who underwent integrated prenatal screening and delivered at our hospital between 2006 and 2007 (2 years). Pregnancies of chromosome aberrations or fetal anomalies were excluded. Four groups were defined according to maternal serum PAPP-A levels between 11-13 weeks plus 6 days: group 1 (0,3 MoM) and group 2 (0,4-0,5 MoM) (P5), group 3 (0,6-1,9 MoM) (reference group) and group 4 (2,0 MoM) (P95).*

**Results:** *The birth weight and gestational age at birth were significant lower in the group with maternal serum levels of PAPP-A 0,3 MoM (p=0,01), compared to reference group. PAPP-A 0,3 MoM was a predictor of preterm birth (OR, 6,25; 95% CI, 1,04-37,39).*

**Conclusions:** *Decreased levels of first trimester maternal serum PAPP-A are predictive of adverse pregnancy outcome.*

**Key words:** PAPP-A. Birth weight. Preterm birth

## INTRODUÇÃO

Em 1972, Gall and Halbert encontraram, por técnicas de imunodifusão, quatro constituintes antigénicos no plasma de mulheres grávidas, que eram desconhecidos até então. Estes não eram detectáveis no plasma de mulheres não grávidas ou de homens<sup>1</sup>. Mais tarde, em 1974, estes quatro constituintes proteicos foram purificados e denominados de proteínas plasmáticas associadas à gravidez (PAPP: Pregnancy-Associated Plasma Proteins) A, B, C e D, por Lin e seus colaboradores (2). Em 1984 foi demonstrado que a Proteína Plasmática A Associada à Gravidez (PAPP-A) não era específica da gravidez, sendo encontrada no plasma de mulheres não grávidas e no líquido seminal (3) e plasma (4) dos homens.

Assim, durante a gravidez, o principal local de síntese de PAPP-A é a placenta (sincitiotrofoblasto), sendo que durante este período os seus níveis plasmáticos são multiplicados por um factor de 150, em relação ao estado de não grávida (5). Nas gestações unifetais, a PAPP-A é detectada no sangue materno a partir dos 28 dias pós-concepção, com duplicação do seu valor cada 3-4 dias durante o primeiro trimestre, após o qual os seus níveis continuam a aumentar até ao nascimento (6). Após o parto, a clearance plasmática de PAPP-A é mais lenta do que a de outras moléculas produzidas pelo trofoblasto, com uma semi-vida média de  $52,9 \pm 25,8$  horas (5).

Em 1997, PAPP-A foi reconhecida como pertencendo à família das metaloproteínases, sendo responsável pela clivagem da Proteína (4) de Ligação a Factor de Crescimento “Insulin-Like” (IGFBP-4),

ocasionando uma redução da afinidade da IGFBP-4 pelo Factor de Crescimento “Insulin-Like” I (IGF-I) e II (IGF-II). PAPP-A funciona assim como um regulador da biodisponibilidade local e efectividade mitogénica de Factor de Crescimento “Insulin-Like” (IGF) em vários sistemas, incluindo a placenta, os folículos ovários e os ossos. Desta forma, PAPP-A foi reconhecida como um importante factor regulador do crescimento fetal (8).

Após esclarecida a função de PAPP-A, foram surgindo vários estudos com o objectivo de avaliar a sua utilidade clínica como indicador de função placentar e de prognóstico fetal.

Assim, níveis baixos de PAPP-A foram associados a maior probabilidade de abortamento espontâneo (9), gravidez ectópica (10), diabetes gestacional (11) e anomalias cromossómicas (12). Pelo contrário, foram encontrados valores mais elevados em gestações múltiplas (13) e na pré-eclâmpsia (13).

Brambati e seus colaboradores foram os primeiros a demonstrar uma associação entre baixos níveis de PAPP-A no primeiro trimestre e anomalias cromossómicas (12).

PAPP-A emergiu assim como um marcador bioquímico eficaz entre as 8 e 13 semanas de gestação, perdendo a sua eficácia após este período uma vez que a diferença do seu valor em gestações afectadas por anomalias cromossómicas versus gestações normais vai decrescendo com o avançar da gestação.

## OBJECTIVOS

Avaliação da relação entre os níveis séricos mater-

nos de PAPP-A no primeiro trimestre da gravidez e a morbidade perinatal associada, no grupo das mulheres com 35 anos ou mais.

## MATERIAL E MÉTODOS

Avaliação retrospectiva de 140 gestações unifetais, em mulheres com 35 anos ou mais, não fumadoras, que tenham efectuado rastreio pré-natal integrado e o parto no nosso Hospital durante o período de 2 anos (2006 - 2007).

Foram excluídas gestações de fetos malformados e/ou com anomalias cromossómicas.

Definiram-se 4 grupos de acordo com os valores do PAPP-A às 11-13 semanas + 6 dias: grupo 1  $\leq 0,3$  MoM) e grupo 2 (0,4-0,5 MoM) que correspondem a valores  $\leq P5$ , grupo 3 (0,6-1,9 MoM) que corresponde ao grupo de referência e grupo 4  $\geq 2,0$  MoM) que corresponde a valores  $\geq P95$ .

Na análise estatística foi usado o teste t de Student, sendo considerado estatisticamente significativo quando o valor p foi inferior a 0,05. Na estimativa do odds ratio (OR), a ocorrência de parto pré-termo foi usada como variável dependente e os grupos 1, 2, 3 e 4 como variáveis independentes.

## RESULTADOS

A idade materna ao parto oscilou entre 35 e 45 anos, não havendo diferença estatisticamente significativa no que diz respeito à sua média entre os grupos 1, 2, 4 e o grupo 3 (controlo) ( $p > 0,17$ ) (Quadro 1).

O peso médio dos recém-nascidos só se mostrou significativamente mais baixo no grupo 1 e não no grupo 2 em relação ao grupo referência ( $p = 0,01$  vs 0,57). Apesar do peso médio dos recém-nascidos ser mais elevado no grupo 4, esta diferença não mostrou significado estatístico face ao grupo referência ( $p = 0,49$ ) (Quadro 1).

A idade gestacional média ao parto foi significativamente mais baixa no grupo 1 ( $p = 0,01$ ), sendo maior a probabilidade de ocorrência de um parto pré-termo neste grupo (OR=6,25) (Quadro 2).

Relativamente à ocorrência de outras morbidades (Restrição Crescimento Intra-uterino, Diabetes mellitus e pré-eclâmpsia) não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

**Quadro 2**

*Risco relativo de Parto Pré-termo nos 4 grupos*

	OR	95 % IC
<b>Grupo 1</b>	<b>6,25</b>	<b>1,04-37,39</b>
Grupo 2	0,52	0,06-4,53
Grupo 3	0,85	0,18-3,98
Grupo 4	1,57	0,17-13,96

## CONCLUSÃO

Os níveis séricos maternos de PAPP-A  $0,3$  MoM no 1º trimestre parecem ser preditivos de maior risco de parto pré-termo.

O rastreio bioquímico do 1º trimestre poderá assim ser usado não só para o rastreio de aneuploidias, mas também na detecção precoce de gestações de risco, nomeadamente o parto pré-termo.

## BIBLIOGRAFIA

- Gall SA, Halbert SP:** Antigenic constituents in pregnancy plasma which are undetectable in normal non-pregnant female or male plasma. *Int Arch Allergy Appl Immunol.* 1972; 42(4):503-515
- Lin TM, Halbert SP, Kiefer D, Spellacy WN, Gall S.:** Characterization of four pregnancy-associated

**Quadro 1**

*Resultados nos 4 grupos*

	Grupo 1 PAPP-A 0,3 MoM	Grupo 2 PAPP-A: 0,4-0,5 MoM	Grupo 3 PAPP-A: 0,6-1,9 MoM	Grupo 4 PP-A 2,0 MoM
n (%)	10 (7,1%)	33 (23,6%)	85 (60,7%)	12 (8,6%)
Idade materna média (anos)	38,1	37,5	37,2	37,6
Peso médio ao nascer (gr)	2831,0	3245,6	3298,6	3413,3
Idade gestacional média ao parto (semanas)	37,4	38,7	38,7	39,1

- plasma proteins. *Amer J Obstet Gynecol.* 1974; 118:223-236
3. **Bersinger N, Klopper A.:** Pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) in non-pregnant subjects. *Br J Obstet Gynaecol.* 1984 May; 91(5):453-6
  4. **Bischof P, Mégevand M.:** Pregnancy-associated plasma protein-A concentrations in men with testicular and prostatic tumors. *Arch Androl.* 1986; 16(2):155-60
  5. **Bischof P, Amaudruz M, Weil-Franck C, Bacriswyl JP, Weil A, Hermann WL, Sizonenko PC.:** The disappearance rate of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) after the end of normal and abnormal pregnancies. *Arch Gynecol.* 1984; 236: 93-98
  6. **Sinosich MJ.:** Biological role of pregnancy-associated plasma protein-A in human reproduction. 158-183. In: Bischof P, Klopper A: *Proteins of the placenta.* 5th International Congress on Placental Proteins, Annecy 1984. Karger, Basel, 1985
  7. **Lawrence JB, Oxvig C, Overgaard MT, Sottrup-Jensen L, Gleich GL, Hays LG, Yates JR, Conover CHA.:** The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1999; 96: 3149-3153
  8. **Conover CH, Bale L K, Overgaard M, Johnstone E, Laursen U, Füchtbauer E, Oxvig C, Deursen J.:** Metalloproteinase pregnancy-associated plasma protein A is a critical growth regulatory factor during fetal development. *Development.* 2004; 131: 1187-1194
  9. **Westergaard JG, Sinosich MJ, Bugge M, Madsen LT, Teisner B, Grudzinskas JG.:** Pregnancy-associated plasma protein A in prediction of early pregnancy failure. *Amer J Obstet Gynecol.* 1983; 145: 67-69
  10. **Bischof P, Reyes H, Hermann WL, Sizonenko PC.:** Circulating levels of pregnancy-associated plasma protein-A (PAPP-A) and human chorionic gonadotrophin (hCG) in intrauterine and extrauterine pregnancies. *Brit J Obstet Gynaecol.* 1983; 90:323-325
  11. **Pedersen JF, Sorensen S, Molsted-Pedersen L.:** Serum levels of human placental lactogen, pregnancy-associated plasma protein-A and endometrial secretory protein 14 in the first trimester of diabetic pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1998; 77: 155-158
  12. **Brambati B, Macintosh MCM, Teisner B, Maguiness S, Shrimanker K, Lanzani A, Bonacchi I, Tului L, Chard T, Grudzinskas JG.:** Low maternal serum levels of pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) in the first trimester in association with abnormal fetal karyotype. *Brit J Obstet Gynaecol.* 1993;100: 324-326
  13. **Lin TM, Halbert SP, Spellacy WN, Berne BH.:** Plasma concentrations of four pregnancy proteins in complications of pregnancy. *Amer J Obstet Gynecol.* 1977; 128: 808-810