

Indicadores de risco para o parto prematuro

Risk predictors for preterm birth

Artigo de revisão

Palavras-chave

Fatores de risco
Colo do útero/ultra-sonografia
Fibronectinas/análise
Trabalho de parto prematuro/prevenção
& controle
Valor preditivo dos testes
Medição de risco
Sensibilidade e especificidade

Keywords

Risk factors
Cervix uteri/ultrasonography
Fibronectins/analysis
Obstetric labor, premature/prevention &
control
Predictive value of tests
Risk assessment
Sensitivity and specificity

Resumo

Entre os vários fatores clínicos para o parto prematuro, alguns apresentam riscos substanciais, tais como história de parto prematuro, gemelidade e sangramento vaginal do segundo trimestre. No entanto, tais fatores estão presentes na minoria das mulheres que evoluem para o parto prematuro e, portanto, possuem baixa sensibilidade. A dilatação, o esvaecimento e a posição do colo uterino diagnosticados pelo toque vaginal têm sido relacionados ao aumento do risco para o parto prematuro, mas possuem baixas sensibilidades e baixos valores preditivos positivos. A diminuição do comprimento do colo uterino detectada pela ultrassonografia transvaginal também constitui risco para parto prematuro. Sua sensibilidade é melhor quando são considerados outros testes, mas o valor preditivo positivo é baixo. A principal utilidade do teste da fibronectina fetal reside em seu valor preditivo negativo em mulheres sintomáticas. Observa-se aumento da sensibilidade para a detecção do parto prematuro quando a medida do colo do útero é utilizada juntamente com o teste da fibronectina fetal.

Abstract

Among the clinical factors for preterm birth, some confer substantial increased risk, including a history of preterm birth, multiple gestation and vaginal bleeding in the second trimester. However, these factors are present only in a minority of women who ultimately deliver preterm and thus have low sensitivity. Cervical dilatation, effacement and position as determined by manual examination have been related to an increased risk of preterm birth but also suffer from low sensitivity and positive predictive values. Cervical length measured with transvaginal ultrasound has also been related to an increased risk of preterm birth as cervical length decreases. The reported sensitivity is better than other tests, but positive predictive value is low. The principal utility of the fetal fibronectin assay lies in its negative predictive value in symptomatic women. Increased sensitivity has been reported when cervical length is used in combination with fetal fibronectin.

Correspondência:

Roberto Eduardo Bittar
Clínica Obstétrica do Instituto Central do Hospital das Clínicas
Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 255 – 10º andar
CEP 05403-000 – São Paulo (SP), Brasil
E-mail: roberto.bittar@hcnet.usp.br

Recebido

13/4/09

Aceito com modificações

27/4/09

Disciplina de Obstetrícia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo(SP), Brasil.

¹ Professor-associado da Disciplina de Obstetrícia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

² Professor titular da Disciplina de Obstetrícia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP – São Paulo (SP), Brasil.

Introdução

O parto prematuro, definido como a ocorrência do nascimento antes de 37 semanas completas de gestação, apresenta incidência variável de acordo com as características populacionais. Na Europa, sua incidência varia de 6 a 10%. Nos Estados Unidos, tem sido observado aumento de sua frequência, sendo que, em 2006, atingiu 12,8% dos nascidos vivos¹. Outros países desenvolvidos, tais como o Canadá, a Austrália e a Dinamarca, também têm revelado aumento das taxas de prematuridade². As informações publicadas pelo Ministério da Saúde mostram que os nascimentos prematuros na população brasileira têm se mantido constante nos últimos anos, com média de 6,6%, sendo variáveis de Estado para Estado, podendo atingir taxas de até 9% e com tendência à elevação em algumas metrópoles^{3,4}.

Embora a sobrevivência dos recém-nascidos prematuros tenha melhorado nos últimos anos, a prematuridade ainda é a principal causa de morbidade e mortalidade neonatal. Além disso, as implicações econômicas desfavoráveis que

se estendem além do período neonatal têm sido cada vez mais preocupantes⁵.

A prematuridade pode ser classificada, segundo a sua evolução clínica, em eletiva ou espontânea. Na prematuridade eletiva, a gestação é interrompida em virtude de complicações maternas (por exemplo, doença hipertensiva, descolamento prematuro de placenta, placenta prévia etc.) e/ou fetais (por exemplo, restrição do crescimento fetal ou sofrimento fetal), em que o fator de risco é geralmente conhecido e corresponde a 25% dos nascimentos prematuros.

A prematuridade espontânea corresponde a 75% dos casos e decorre do trabalho de parto prematuro. Nesse grupo, a etiologia é complexa e multifatorial ou desconhecida. Dessa maneira, na maioria das vezes, a prevenção primária é difícil de ser implementada, tendo em vista que muitos dos fatores de risco não podem ser modificados antes ou durante a gestação, restando, assim, a prevenção secundária ou terciária. A prevenção secundária depende de indicadores preditivos e, entre estes, os de maior valor são os clínicos, as modificações do colo uterino detectadas pela ultrassonografia transvaginal e os métodos bioquímicos. Com a melhora na detecção desses casos, torna-se possível a adoção de medidas preventivas secundárias e também terciárias, tais como repouso, cerclagem do colo uterino, uso da progesterona, tocólise, corticoterapia antenatal e transferência da gestante para uma maternidade de atendimento terciário. No entanto, ainda existem dúvidas sobre a real eficácia da maioria dessas intervenções⁶⁻¹¹.

Nesta revisão, discutimos os principais indicadores de risco para o parto prematuro espontâneo.

Fatores de risco clínicos

A realização de anamnese detalhada é o primeiro passo para se identificar a mulher com risco para o parto prematuro. A busca por indicadores clínicos deve ser instituída, de preferência, antes da concepção, para permitir o controle dos riscos e contribuir para uma evolução favorável da gestação.

Apesar de, em cerca de metade dos casos, o parto prematuro ser considerado de etiologia desconhecida, ocorre com frequência a associação de fatores de risco maternos e fetais, que podem ser classificados em epidemiológicos, obstétricos, ginecológicos, clínico-cirúrgicos, genéticos, iatrogênicos e desconhecidos (Quadro 1)¹².

Entre os possíveis fatores que conferem maiores riscos, destacam-se a história de parto prematuro espontâneo, a gemelidade e os sangramentos persistentes de segundo trimestre.

Após um parto prematuro espontâneo, o risco de repetição varia de 14 a 22%; é de 28 a 42% após dois partos prematuros; e de 67% após três partos prematuros.

Quadro 1 - Fatores de risco associados à prematuridade

Epidemiológicos

- Baixo nível socioeconômico
- Ambientais
- Nutrição inadequada
- Idade materna
- Estresse físico e psicológico
- Fumo
- Drogas

Obstétricos

- Alterações hormonais
- Incompetência cervical
- Sangramentos de primeiro e segundo trimestres
- Placenta prévia
- Descolamento prematuro de placenta
- Poliidrâmnio ou oligoidrâmnio
- Gemelidade
- Amniorrexe prematura
- Doença hipertensiva específica da gestação
- Malformações fetais
- Restrição do crescimento fetal
- Partos prematuros anteriores

Ginecológicos

- Alterações anatômicas do colo uterino
- História de amputação do colo uterino
- Malformações uterinas
- Miomatose

Clínico-cirúrgicos

- Infecções
- Doenças maternas
- Procedimentos cirúrgicos na gravidez

Genéticos

- Materno e/ou fetal

Iatrogênicos

- Desconhecidos

Fonte: (Bittar et al.¹²).

A ocorrência de partos a termo diminui o risco de partos prematuros em gestações subsequentes¹³.

A gemelidade corresponde a 2 a 3% de todos os nascimentos, mas está presente em 17% dos nascimentos antes da 37ª semana e em 23% dos nascimentos antes da 32ª semana¹⁴. A maior disponibilidade de técnicas de reprodução assistida tem sido responsável pela maior incidência de gestações múltiplas e, conseqüentemente, maior risco de nascimentos prematuros¹⁵.

O sangramento decidual persistente manifestado pelo sangramento vaginal do segundo trimestre é fator de risco para rotura prematura de membranas ovulares e parto prematuro (risco relativo de 3)¹⁶.

Há vários estudos que associam as infecções genitourinárias ao parto prematuro espontâneo. No entanto, o diagnóstico e o tratamento das infecções vaginais constituem intervenções ainda não comprovadas para reduzir a prematuridade^{17,18}. Por outro lado, o mesmo não pode ser dito em relação à bacteriúria assintomática. O seu diagnóstico e tratamento diminuem o risco de parto prematuro¹⁹.

A relação direta entre os possíveis fatores de risco e o parto prematuro espontâneo é muitas vezes difícil de ser estabelecida. Geralmente, ocorre apenas a suspeita entre a exposição e a ocorrência do nascimento prematuro. A diversidade de etiologias, o fato de que muitos desses nascimentos ocorrem em mulheres sem fatores de risco e a não existência de modelo animal adequado para testar o parto prematuro e suas causas não permitem que esses indicadores sejam utilizados com sucesso para a predição do parto prematuro. Dessa maneira, outros indicadores de risco para a prematuridade vêm ganhando importância nos últimos anos.

Indicadores ultrassonográficos

A avaliação do colo uterino, durante a gestação, pode ser útil na identificação do risco para o parto prematuro espontâneo. Quanto menor o comprimento do colo, maior a probabilidade de prematuridade, uma vez que o esvaecimento cervical constitui uma das primeiras etapas do processo de parturição e precede o trabalho de parto em quatro a oito semanas.

O exame do colo uterino pode ser feito pelo toque vaginal e pela ultrassonografia abdominal ou vaginal. O toque vaginal, com objetivo de verificar as características do colo (dilatação, esvaecimento e posição), revela baixa sensibilidade e baixo valor preditivo positivo para a detecção do parto prematuro. Obtém-se melhor desempenho para o rastreamento do parto prematuro com ultrassonografia transvaginal²⁰. Em comparação com a técnica abdominal, a via vaginal é mais vantajosa, pois permite a avaliação da porção supravaginal do colo uterino com menor interferência das partes fetais no segmento inferior do útero, além de não necessitar do enchimento

da bexiga materna e evitar erros na medição pelo falso alongamento do colo uterino.

O comprimento do colo é o indicador ultrassonográfico mais importante, e a sua medida é feita linearmente, entre o orifício externo e o interno, delimitados pelo início e pelo fim da mucosa endocervical ecogênica (Figura 1). Outros achados secundários também podem ser obtidos com o exame, tais como a presença de afunilamento, detectado pela abertura do orifício interno do colo uterino superior a 5 mm, e a ausência do eco glandular endocervical.

Algumas limitações estão presentes nos estudos de predição do parto prematuro pela ultrassonografia transvaginal e, entre elas, a ausência de padronização em relação à idade gestacional da avaliação inicial e a indefinição do ponto de corte abaixo do qual o risco de parto prematuro torna-se significativo. A medida do comprimento do colo uterino antes de 15 semanas não apresenta bons resultados para a predição, e a maioria dos estudos a utilizam durante o segundo trimestre da gestação, principalmente entre a 22ª e a 24ª semanas^{21,22}, quando os resultados preditivos são melhores.

A definição de colo curto varia entre os diferentes autores, na dependência dos melhores valores de sensibilidade e especificidade para gestantes sintomáticas ou assintomáticas e de acordo com a idade gestacional da ocorrência do parto.

Em recente revisão sistemática, na qual foram avaliadas 2.258 gestantes assintomáticas da população geral submetidas à ultrassonografia transvaginal entre a 20ª e a 24ª semana, verificou-se que o melhor ponto de corte foi a medida do colo inferior a 25 mm para a ocorrência de parto antes da 35ª semana²³. A razão de probabilidade

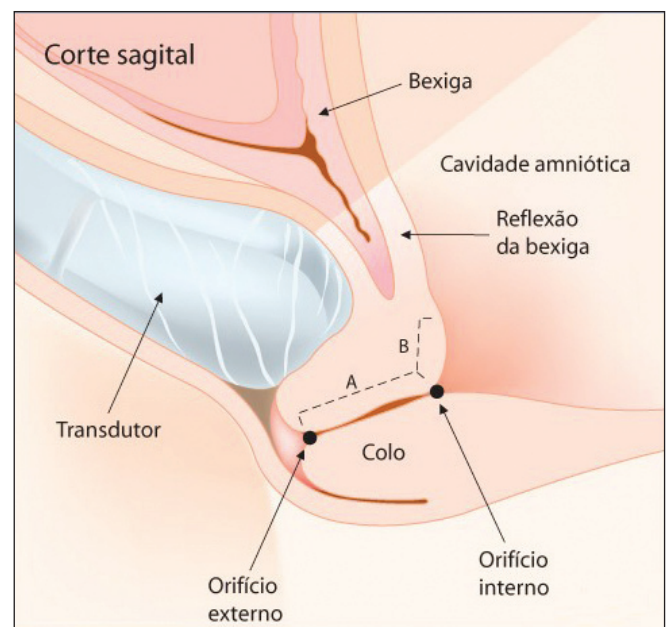


Figura 1 - Ilustração da medida do comprimento do colo uterino pela ultrassonografia transvaginal (Bittar et al.¹²).

ou *likelihood ratio* (LR) foi de 2,7 (IC95% = 2,2-3,4), ou seja, é 2,7 vezes mais provável encontrar colo curto nas que evoluem para o parto prematuro (<35 semanas) comparadas àquelas que evoluem para o parto a termo. No mesmo estudo, também foram avaliadas 663 gestantes assintomáticas com história de parto prematuro espontâneo, e os resultados foram semelhantes para o mesmo ponto de corte: LR = 2,8 (IC95% = 3,5-35,5).

Na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), é feita a avaliação ultrassonográfica transvaginal para medir o comprimento do colo uterino em todas as gestantes assintomáticas, com ou sem risco para o parto prematuro, entre a 22ª e a 24ª semana, por ocasião da ultrassonografia morfológica fetal.

Com base nos resultados de nosso estudo, no qual foram avaliadas 1.958 gestantes, aquelas com comprimento do colo igual ou superior a 20 mm têm baixo risco para o parto prematuro espontâneo. Por outro lado, aquelas com comprimento menor do que 20 mm devem ser consideradas de maior risco e necessitam de maiores cuidados²⁴ (Figura 2). O comprimento do colo inferior a 20 mm revelou-se o melhor valor para a predição do parto prematuro em idade gestacional anterior à 37ª semana e também para idade gestacional igual ou menor que 34 semanas. Para os dois grupos de partos prematuros, o valor preditivo negativo do comprimento do colo uterino foi superior a 90%, enquanto que os valores preditivos positivos foram baixos (58% para parto <37 semanas e 42% para parto ≤34 semanas). Para as gestantes com história de parto prematuro, o ponto de corte encontrado também foi de 20 mm^{20,25}. Na gestação gemelar, consideramos o colo curto quando inferior a 25 mm²⁶.

Na presença de colo curto, são recomendados repouso, investigação de infecções genitourinárias, acompanhamento

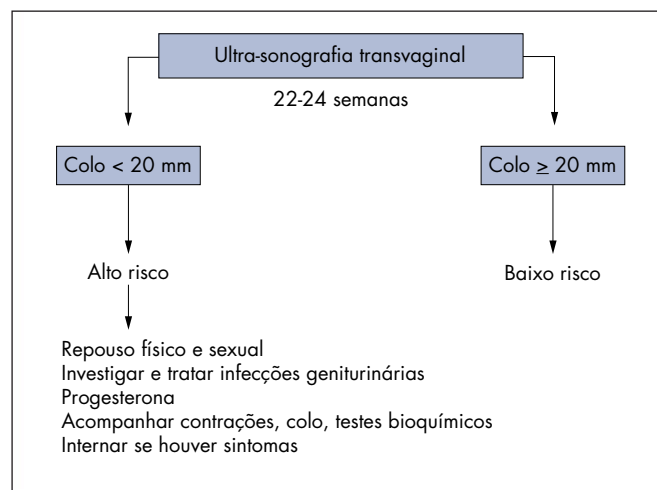


Figura 2 - Utilização da ultrassonografia transvaginal na prevenção do parto prematuro espontâneo (Bittar et al.¹²).

seriado das contrações uterinas, do comprimento do colo e realização de testes bioquímicos. Da mesma maneira, orienta-se o uso da progesterona natural micronizada, 200 mg/dia, pela via vaginal, até a 36ª semana.

Na gestante sintomática, ou seja, quando o diagnóstico de trabalho de parto prematuro é duvidoso, consideramos de risco para o parto prematuro a medida do comprimento do colo uterino inferior a 15 mm^{27,28}. Nesta situação, deve ser realizada a prevenção terciária – internação para tocólise e corticoterapia antenatal.

Indicadores bioquímicos

Dos possíveis marcadores bioquímicos conhecidos, podem ser citados: as interleucinas (6 e 8), o hormônio liberador da corticotropina (CRH), o estriol salivar, a fibronectina fetal e, mais recentemente, a proteína-1 fosforilada ligada ao fator de crescimento insulina-símile (*phIGFBP-1*). As interleucinas, o CRH e o estriol demonstraram baixas sensibilidades e baixos valores preditivos, além de não trazerem benefícios para a predição do parto prematuro²⁹.

Entre todos os indicadores bioquímicos, a fibronectina (fFN) é a que apresenta os melhores resultados para a predição do parto prematuro³⁰⁻³³.

A fFN é uma glicoproteína produzida pelo trofoblasto, cuja função fisiológica é assegurar a aderência do blastocisto à decídua. Normalmente, a fFN está presente no conteúdo vaginal na primeira metade da gestação. Após a 22ª semana, ocorre a fusão do âmnio com o cório, e a fFN desaparece da vagina até a 35ª semana, a menos que haja ruptura de membranas ou presença de fator mecânico, infeccioso, inflamatório ou isquêmico na interface materno-fetal. Portanto, o teste só tem utilidade quando realizado entre a 22ª e a 34ª semana e seis dias.

Para a detecção da fFN, podem ser utilizados dois tipos de teste: o quantitativo e o qualitativo. Em nosso meio, dispomos apenas do teste rápido (qualitativo), em que o resultado é obtido em dez minutos. A gestante é colocada em posição ginecológica e introduz-se um espéculo estéril na vagina para a coleta do conteúdo vaginal da porção posterior do colo, por meio de swab de Dacron, por aproximadamente dez segundos. Posteriormente, o swab com o material coletado é introduzido em frasco com solução tampão, onde é vigorosamente agitado por dez segundos. Em seguida, o swab é descartado e insere-se a fita de leitura na solução tampão; a partir de então, aguardam-se dez minutos para a realização da leitura. O teste é considerado positivo quando são formadas duas linhas róseas na fita de leitura, o que significa a presença da fFN em concentrações superiores a 50 ng/mL. É importante destacar que, antes da obtenção da amostra, não pode haver manipulação do colo pelo toque vaginal ou ultrassonografia de colo, coito, uso de lubrificantes ou

medicamentos, por um período de 24 horas, devido à possibilidade de resultados falsos-positivos ou negativos.

O teste da fFN pode ser utilizado em gestantes sintomáticas, em que há dúvidas em relação ao diagnóstico do trabalho de parto prematuro, ou em gestantes assintomáticas com risco para o parto prematuro espontâneo.

A utilidade do teste em gestantes sintomáticas pode ser confirmada pela revisão sistemática em que foram incluídos 40 estudos prospectivos³³. Cerca de 80% das mulheres que tiveram parto prematuro tiveram o teste positivo para a fFN uma semana antes do nascimento, ou seja, trata-se de um teste sensível que geralmente é positivo quando ocorre o parto prematuro. Apenas 13% das pacientes em que não ocorreu o parto em uma semana tiveram resultado positivo do teste da fFN, ou seja, raramente é positivo quando a gestação evolui para o termo.

Outra revisão sistemática em que também foram incluídos 40 estudos com gestantes sintomáticas confirmou os achados anteriores e concluiu que o teste da fFN prediz o parto prematuro dentro de sete a dez dias (razão de probabilidade do resultado positivo de 5,4, IC95% = 4,3-6,7; razão de probabilidade do resultado negativo de 0,25, IC95% = 0,2-0,3).

Considerando-se os estudos relacionados a gestantes sintomáticas, observa-se que o principal benefício do teste da fFN reside no seu elevado valor preditivo negativo (superior a 90%), ou seja, a probabilidade de parto a termo em mulheres com teste negativo é alta³⁴. Diante de um teste negativo, pode-se evitar internações e intervenções desnecessárias (Figura 3). Por outro lado, o valor preditivo positivo é mais baixo (inferior a 50%), mas superior a outros marcadores bioquímicos, tais como o estriol, interleucinas e CRF. Diante do teste positivo, recomenda-se internação, corticoterapia antenatal e tocolise.

Em gestantes sintomáticas, há um sinergismo evidente entre a medida do comprimento do colo uterino pela ultrassonografia transvaginal e o teste da fFN. Em estudo com 215 gestantes sintomáticas, entre 22 e 35 semanas, verificou-se que quando o comprimento do colo

era inferior a 15 mm e a fFN positiva, todos os partos ocorriam dentro de 20 dias. Por outro lado, diante do comprimento do colo ≥ 15 mm e fFN negativa, a ocorrência do parto era postergada³⁵.

Em gestantes assintomáticas com antecedente de parto prematuro, o teste da fFN revela melhores valores de sensibilidade quando em combinação com a medida do comprimento do colo uterino pela ultrassonografia transvaginal.

Em estudo multicêntrico com 1.282 gestantes assintomáticas e com partos prematuros anteriores, demonstrou-se que, diante do comprimento do colo < 25 mm e fFN positiva na 24ª semana, o risco de repetição do parto prematuro foi de 64%, e de 25% quando a fFN era negativa. No entanto, observou-se que mesmo com colo longo (> 35 mm) houve repetição do parto prematuro em 28% dos casos quando a fFN era positiva e de 7% quando a fFN era negativa. Sem dúvida, a medida do comprimento do colo uterino é útil, mas a fFN consegue identificar aquelas gestantes de risco que já possuem alterações bioquímicas, mas que ainda têm um colo longo³⁶.

Quando a ultrassonografia transvaginal e o teste da fFN revelam resultados negativos, menos de 1% têm chance de parto prematuro nas duas semanas seguintes. Nesses casos, recomenda-se que ambos os exames sejam repetidos a cada duas semanas. No manejo dos casos com positividade, apenas do teste da fFN ainda é discutível, pois a sensibilidade é menor e os falsos-positivos, maiores (Figura 4). Embora exista maior risco de parto prematuro quando os dois exames são positivos em gestantes assintomáticas, o parto geralmente não ocorre nos próximos sete dias. No entanto, em tal situação, a partir de 26 semanas, deve ser considerada a administração do corticoide e possível internação para a tocolise. Até o momento, não se sabe se o uso da progesterona nesses casos pode trazer benefícios.

Recentemente, surgiram evidências de que o parto prematuro seria precedido pela presença *phIGFBP-1* no conteúdo cervical. A *phIGFBP-1* é uma proteína produzida

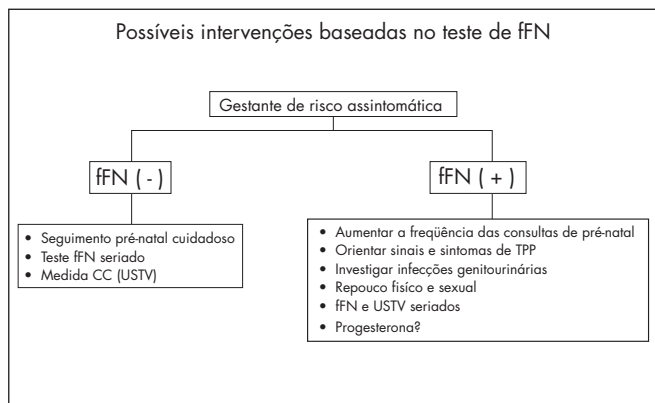


Figura 3 - Possíveis intervenções em gestantes sintomáticas baseadas no resultado do teste da fibronectina fetal.

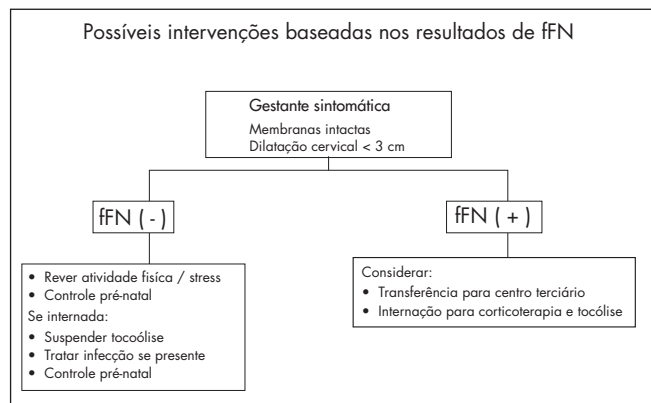


Figura 4 - Possíveis intervenções em gestantes assintomáticas baseadas no resultado do teste da fibronectina fetal.

pela decídua humana, cuja função ainda não está totalmente esclarecida. Supõe-se que o seu aparecimento na segunda metade da gestação seja semelhante ao que acontece com a liberação da fFN, ou seja, secundário a um processo mecânico, inflamatório/infeccioso ou isquêmico na interface materno-fetal. A maioria dos estudos disponíveis utilizou gestantes sintomáticas cujos testes revelaram valor preditivo negativo elevado (90%). No entanto, ainda não há estudos com casuística suficiente que comprovem sua utilidade prática^{31,37}.

Conclusões

A identificação de alguns fatores de risco modificáveis antes da concepção ou no início da gestação pode evitar

o parto prematuro. No entanto, a maioria dos partos prematuros espontâneos ocorre em mulheres sem fatores de risco.

Embora até o momento não exista nenhum teste preditivo ideal em termos de sensibilidade e valores preditivos, a predição do parto prematuro tornou-se mais precisa com o advento da medida do comprimento do colo uterino pela ultrassonografia transvaginal e com o teste da fibronectina fetal. Os melhores valores de predição são obtidos quando ambos os exames são utilizados simultaneamente, tanto em gestantes sintomáticas quanto assintomáticas de risco. A principal utilidade dos exames reside nos elevados valores preditivos negativos (acima de 90%) e não nos valores preditivos positivos, que são mais baixos.

Referências

- Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ. Births: preliminary data for 2006. *Natl Vital Stat Rep.* 2007;56(7):1-18.
- Langhoff-Roos J, Kesmodel U, Jacobsson B, Rasmussen S, Vogel I. Spontaneous preterm delivery in primiparous women at low risk in Denmark: population based study. *BMJ.* 2006;332(7547):937-9.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde [Internet]. Uma análise dos nascimentos no Brasil e regiões 2000-2004. Brasília; 2004 [citado 2009 Mar 20]. Disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/Gestor/visualizar_texto.cfm?idtxt=24455
- Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados (SEADE) [Internet]. Sistema de tabulação dos microdados do registro civil para o Estado de São Paulo: declaração de nascidos vivos. São Paulo; 2006 [citado 2009 Mar 20]. Disponível em: <http://www.seade.gov.br/produtos/mrc/>
- Chandiramani M, Shennan A. Preterm labour: update on prediction and prevention strategies. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2006;18(6):618-24.
- da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(2):419-24.
- Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, Spong CY, Hauth JC, Miodovnik M, Varner MW, Leveno KJ, Caritis SN, Iams JD, Wapner RJ, Conway D, O'Sullivan MJ, Carpenter M, Mercer B, Ramin SM, Thorp JM, Peaceman AM, Gabbe S; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med.* 2003;348(24):2379-85.
- da Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaidis KH; Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening Group. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med.* 2007;357(5):462-9.
- O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, Defranco EA, Fusey S, et al. Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(5):687-96.
- da Fonseca EB, Bittar RE, Damião R, Zugaib M. Prematurity prevention: the role of progesterone. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2009;21(2):142-7.
- To MS, Alfirevic Z, Heath VC, Cicero S, Cacho AM, Williamson PR, et al. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomized controlled trial. *Lancet.* 2004;363(9424):1849-53.
- Bittar RE, Pereira PP, Liao AW. Prematuridade. In: Zugaib M, organizador. *Obstetrícia.* São Paulo: Manole; 2008. p. 645-66.
- McManemy J, Cooke E, Amon E, Leef T. Recurrence risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(6):576.e1-6.
- American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Practice Bulletins-Obstetrics; Society for Maternal-Fetal Medicine; ACOG Joint Editorial Committee. *ACOG Practice Bulletin # 56: Multiple Gestation: complicated twin, triplet, and high-order multifetal pregnancy.* *Obstet Gynecol.* 2004;104(4):869-83.
- Kiely JL. What is the population-based risk of preterm birth among twins and other multiples? *Clin Obstet Gynecol.* 1998;41(1):3-11.
- Harger JH, Hsing AW, Tuomala RE, Gibbs RS, Mead PB, Eschenbach DA, et al. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: a multicenter case-control study. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(1 Pt 1):130-7.
- Klein LL, Gibbs RS. Use of microbial cultures and antibiotics in the prevention of infection-associated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(6):1493-502.

18. Leitich H, Brunbauer M, Bodner-Adler B, Kaidler A, Egarter C, Husslein P. Antibiotic treatment of bacterial vaginosis in pregnancy: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188(3):752-8.
19. Villar J, Gülmezoglu AM, de Onis M. Nutritional and antimicrobial interventions to prevent preterm birth: an overview of randomized controlled trials. *Obstet Gynecol Surv.* 1998;53(9):575-85.
20. Yamasaki AA, Bittar RE, Fonseca ESB, Martinelli S, Sasaki S, Zugaib M. Prevenção de parto prematuro: emprego do toque vaginal e da ultra-sonografia transvaginal. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 1998;20(6):350-6.
21. Berghella V, Talucci M, Desai A. Does transvaginal sonographic measurement of cervical length before 14 weeks predict preterm delivery in high-risk pregnancies? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(2):140-4.
22. Carvalho MHB, Bittar RE, Brizot ML, Maganha PPS, Borges da Fonseca ES, Zugaib M. Cervical length at 11-14 weeks' and 22-24 weeks' gestation evaluated by transvaginal sonography, and gestational age at delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(2):135-9.
23. Crane JM, Hutchens D. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(5):579-87.
24. de Carvalho MH, Bittar RE, Brizot ML, Bicudo C, Zugaib M. Prediction of preterm delivery in the second trimester. *Obstet Gynecol.* 2005;105(3):532-6.
25. Bittar RE, da Fonseca EB, de Carvalho MH, Martinelli S, Zugaib M. Predicting preterm delivery in asymptomatic patients with prior preterm delivery by measurement of cervical length and phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(5):562-7.
26. Fujita MM, Brizot M de L, Liao AW, Bernáth T, Cury L, Banduki Neto JD, et al. Reference range for cervical length in twin pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2002;81(9):856-9.
27. Iams JD. Prediction and early detection of preterm labor. *Obstet Gynecol.* 2003;101(2):402-12.
28. Tsoi E, Akmal S, Rane S, Ofigbah C, Nicolaides KH. Ultrasound assessment of cervical length in threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003;21(6):552-5.
29. Lockwood CJ. Biochemical predictors of prematurity. *Front Horm Res.* 2001;27:258-68.
30. Lockwood CJ, Senyei AE, Dische MR, Casal D, Shah KD, Thung SN, et al. Fetal fibronectin in cervical and vaginal secretions as a predictor of preterm delivery. *N Engl J Med.* 1991;325(10):669-74.
31. Bittar RE, Yamasaki AA, Sasaki S, Zugaib M. Cervical fetal fibronectin in patients at increased risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 1996;175(1):178-81.
32. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, Meis PJ, Moawad AH, Copper RL, et al. The preterm prediction study: the value of new vs standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. *NICHD MFMU Network. Am J Public Health.* 1998;88(2):233-8.
33. Leitich H, Kaidler A. Fetal fibronectin—how useful is it in the prediction of preterm birth? *BJOG.* 2003;110 Suppl 20:66-70.
34. Peaceman AM, Andrews WW, Thorp JM, Cliver SP, Lukes A, Iams JD, et al. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patients with symptoms: a multicenter trial. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177(1):13-8.
35. Gomez R, Romero R, Medina L, Nien JK, Chaiworapongsa T, Carstens M, et al. Cervicovaginal fibronectin improves the prediction of preterm delivery based on sonographic cervical length in patients with preterm uterine contractions and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192(2):350-9.
36. Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, Moawad A, Thom E, Meis PJ, et al. The Preterm Prediction Study: recurrence risk of spontaneous preterm birth. *National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Am J Obstet Gynecol.* 1998;178(5):1035-40.
37. Akercan F, Kazandi M, Sendaq F, Cirpan T, Mqoyi L, Terek MC, et al. Value of cervical phosphorylated insulinlike growth factor binding protein-1 in the prediction of preterm labor. *J Reprod Med.* 2004;49(5):368-72.