



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DE
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANTÓNIO PEDRO PINTO SOUSA

FATORES DE RISCO PARA PARTO PRÉ-TERMO

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE OBSTETRÍCIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
DR^a MARIA ISABEL SANTOS SILVA
PROF. DOUTOR JOSÉ JOAQUIM SOUSA BARROS

MARÇO/2021

Índice

Glossário de abreviaturas	3
Resumo	5
Palavras-chave	5
Abstract.....	6
Keywords	6
I. Introdução.....	7
II. Materiais e métodos	8
III. Discussão	9
Parto Pré-termo.....	9
1. Definição e epidemiologia	9
2. Fisiopatologia.....	10
3. Diagnóstico	11
Fatores de risco.....	13
1. Sociodemográficos	13
2. Fatores obstétricos e ginecológicos	18
3. Antecedentes médicos	22
4. Complicações da própria gravidez	26
IV. Conclusões.....	31
V. Agradecimentos	33
VI. Referências bibliográficas.....	34

Índice de tabelas

Tabela 1. Fatores sociodemográficos	17
Tabela 2. Fatores obstétricos e ginecológicos	21
Tabela 3. Antecedentes médicos	25
Tabela 4. Complicações relacionadas com a gravidez	30

Glossário de abreviaturas

ACOG: Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia (*American College of Obstetricians and Gynecologists*)

ACTH: Corticotrofina

CCU: Cancro do colo do útero

CIN: Neoplasia intraepitelial cervical (*cervical intraepithelial neoplasia*)

COX2: Cicloxigenase tipo 2

CRH: Hormona libertadora de corticotrofina

DGS: Direção-Geral de Saúde

DPPNI: Descolamento prematuro da placenta normalmente inserida

FIV: Fertilização *in vitro* (*in vitro fertilization*)

FNf: Fibronectina fetal

GM: Gestação múltipla

HCG: Gonadotrofina coriônica humana

HPA: Eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (*hypothalamic-pituitary-adrenal axis*)

HPV: Papilomavírus humano (*human papillomavirus*)

HTA: Hipertensão arterial

IC: Intervalo de confiança

ICSI: Injeção intracitoplasmática (*intra cytoplasmatic sperm injection*)

IGFBP-1: *Insulin-like growth factor binding protein-1*

IL: Interleucina

IMC: Índice de massa corporal

IST: Infecções Sexualmente transmissíveis

ITU: Infecção do trato urinário

LA: Líquido amniótico

LEEP: *Loop electrosurgical excision procedure*

LIG: Leve para a Idade Gestacional

MI: Medicamento induzido

MIAC: Invasão da cavidade amniótica por microrganismos (*microbial invasion of the amniotic cavity*)

MMPs: Metaloproteinases da matriz

OMS: Organização Mundial de Saúde

OR: *Odds ratio*

PAMG-1: *Placental alpha macroglobulin-1*

PAMPs: *Pathogen-associated molecular patterns*

PCR: Reação em cadeia da polimerase (*Polymerase chain reaction*)

PE: Preeclâmpsia
PgE2: Prostaglandina E2
PMF: Polimorfismo
PPT: Parto pré-termo
PRR: *Pattern recognition receptor*
RCIU: Restrição de crescimento intrauterino
RPM: Rotura prematura de membranas
SFA: Síndrome fetal alcoólico
T3: Triiodotironina
T4: Tiroxina
TBG: Globulina ligadora de tiroxina (*thyroxine binding globulin*)
TLR: Recetores do tipo Toll (*Toll like receptors*)
TRA: Técnicas de reprodução assistida
TSH: Tirotrófina (*Thyroid stimulating hormone*)
VB: Vaginose bacteriana
VDR: Recetor da vitamina D (*vitamin D receptor*)

Resumo

O parto pré-termo é uma complicação obstétrica grave que condiciona elevada morbidade e mortalidade em todo o mundo. Embora os mecanismos por detrás do parto pré-termo ainda não se encontrem totalmente esclarecidos, alguns fatores têm sido associados a um aumento do risco. A correta identificação destes fatores é importante para perceber quais as grávidas que necessitam de vigilância mais apertada e diferenciada. Assim, o objetivo deste trabalho é resumir os fatores de risco mais associados à prematuridade na literatura atual.

Foi realizada uma revisão bibliográfica sobre fatores de risco para parto pré-termo, baseada essencialmente na base de dados PubMed, associado a outras fontes bibliográficas relevantes.

Os fatores de risco encontrados na literatura foram divididos em 4 categorias: fatores sociodemográficos, antecedentes obstétricos, antecedentes médicos e complicações relacionadas com a gravidez. Relativamente aos fatores sociodemográficos foi constatado que o aumento da idade materna, raça negra, os extremos do IMC, tabagismo, consumo de drogas ilícitas, stress materno excessivo, exercício físico intenso, más condições de habitação e baixa escolarizada estão relacionados com PPT. Nos antecedentes obstétricos foi vista uma relação com intervalo intergravidez curto, PPT prévio, complicações prévias mesmo que numa gravidez de termo, parto por cesariana, antecedentes de curetagem uterina, cirurgias ao colo do útero e anomalias congénitas ou adquiridas do útero. Nos antecedentes médicos história de infertilidade, baixos níveis de vitamina D, padrões alterados das hormonas tiroideias e algumas variantes genéticas também estavam associados a PPT. Por último, a presença de hemorragias durante a gravidez, HTA e PE, gestações múltiplas e infeções ou alterações da microbiota vaginal também influenciam o tempo da gestação.

Foi assim possível constatar que o PPT continua a ser uma importante causa de morbimortalidade infantil, com graves repercussões para as famílias afetadas e elevados custos económicos. Desta forma, a identificação de fatores que estejam associados com a prematuridade e a sua eventual correção através de estratégias dirigidas é um possível passo na diminuição da incidência de PPT.

Palavras-chave: Parto pré-termo; fator de risco; prematuridade

Abstract

Preterm birth is a severe obstetric complication responsible for high rates of mortality and morbidity worldwide. Although the initiation of preterm birth is poorly understood, some have been identified to be associated to increased risk. It is vital to identify this factors in order to give more regular follow up to some women. The goal of this work is to summarize which risk factors are more associated with prematurity, in the most recente literature.

It was made a bibliographic research about risk factor for preterm birth, based on PubMed, and reference to others relevant documents found.

Risk factors were divided into 4 groups: sociodemographic factors, obstetric history, medical history and pregnancy related complications. In respect to demographical factors increased maternal age, black women, extreme ranges of body mass index, smoking, drug use, excessive maternal stress, intensive physical exertion, poverty and low education level were associated with preterm birth. In the to obstetric history there was a relation with a short interpregnancy interval, prior preterm birth, previous adverse pregnancy outcomes, cesarian delivery, uterine curettage, cervical surgery and uterine malformations. Medical infertility background, low vitamin D levels, abnormal thyroid function and genetic factors were also associated with preterm deliver. Lastly, bleeding during pregnancy, hypertension and preeclampsia, multiple gestation and infections or altered vaginal flora in a current pregnancy also influenced gestational length.

It was noted that preterm birth is still an importante cause of neonatal and infant morbidity and mortality, with an impact in health and economy. This way, identifying and correcting factors associated with prematurity by means of targeted interventions may help reduce the global incidence of preterm brith.

Keywords: Preterm birth; risk factor; prematurity

I. Introdução

Durante a gravidez espera-se que o embrião, depois feto, se desenvolva e mature, atingindo o máximo potencial dos seus órgãos e sistemas de forma a ter uma adaptação bem sucedida ao ambiente fora do útero. No entanto, mesmo em mulheres previamente saudáveis, com gestações de baixo risco e em que não ocorra qualquer intercorrência, o parto pode ocorrer antes do desejado. Anualmente, 1 em cada 10 gestações termina antes do termo (1). Embora a incidência seja diferente entre as várias regiões do globo (2), a necessidade de apoio diferenciado a estes recém-nascidos é transversal, tanto no nascimento como, por vezes, ao longo de toda a vida. A imaturidade de múltiplos sistemas orgânicos e falta de competência imunológica coloca-os em risco para diversas patologias. Além de condicionar elevada morbidade e mortalidade perinatal, traduz enormes custos para os sistemas de saúde em todo o mundo. Embora o parto pré-termo seja um grave problema de saúde pública, atualmente poucas são as estratégias que consigam eficazmente reduzir ou prevenir o número de gestações que terminam prematuramente. Desta forma, tem-se estudado cada vez mais esta entidade obstétrica, de forma a tentar compreender o porquê de estas gestações terminarem precocemente. Atualmente, os mecanismos que originam o parto pré-termo ainda não se encontram totalmente esclarecidos. No entanto, existem vários fatores que têm sido associados a um risco acrescido desta complicação. A identificação destes fatores de risco torna-se assim uma potencial arma “terapêutica”. Por um lado, ao serem reconhecidos tornam-se passíveis de tentar ser corrigidos. Caso tal não seja possível, permite identificar grupos de mulheres com risco acrescido, que assim poderão ser introduzidas, idealmente ainda antes da concepção, em programas especializados de vigilância da gravidez e, eventualmente, ser submetidas a procedimentos dirigidos aos problemas.

A literatura disponível sobre este tema é vasta, por vezes com algumas discordâncias entre autores, pondo em evidência toda a pesquisa e estudo feito na tentativa de mitigar a carga sobre as famílias, economia e sistemas de saúde que o parto pré-termo acarreta. Por estas razões, o objetivo deste trabalho passa por resumir os principais fatores de risco para parto pré-termo encontrados na literatura mais atual, de forma a compilar aqueles que mais têm sido mais associados à prematuridade.

II. Materiais e Métodos

Para a elaboração deste trabalho foi efetuada uma pesquisa sobre o parto pré-termo, dando especial ênfase aos seus fatores de risco. Esta revisão bibliográfica baseou-se na literatura publicada na base de dados PubMed. Para a pesquisa foram utilizadas como palavras-chave “perterm birth” e “risk factor”, de forma a ter uma colheita mais abrangente de informação. A pesquisa foi restringida às publicações feitas nos últimos 5 anos, até dezembro de 2020. Foram encontrados 2723 resultados. Foi feita uma seleção com base no idioma do artigo, tendo sido selecionados apenas aqueles redigidos em português, inglês ou espanhol. Destes foi feita uma seleção com base no título e palavras-chave, o que reduziu para 780 resultados. Após eliminar os artigos em que o tema não fosse relevante para o estudo e as duplicações, sobraram 281. Destes, e com base em breve análise do abstract foram selecionados 119 artigos para análise mais aprofundada.

Também foram utilizados um livro de medicina materno-fetal e um de ginecologia e obstetrícia, assim como normas da Direção-Geral de Saúde, Organização Mundial de Saúde e outras entidades competentes na área do tema em questão, tendo sido incluídas na bibliografia diversas facts sheets, normas, orientações, circulares normativas e recomendações destas entidades. Foram também analisadas as referências bibliográficas dos artigos selecionados consideradas relevantes para este trabalho.

III. Discussão

Parto Pré-Termo

1. Definições e epidemiologia

Define-se como parto pré-termo (PPT) todas as gestações em que o trabalho de parto se inicia antes das 37 semanas, após ter sido concluído o tempo necessário para se atingir a viabilidade fetal. Nesta situação ocorrem contrações uterinas frequentes e regulares associadas a distensão do segmento uterino inferior e apagamento e dilatação do colo uterino. A ameaça de PPT reúne igualmente as condições acima descritas exceto apagamento e dilatação do colo uterino. Existem ainda situações de falso trabalho de PPT em que, abaixo das 37 semanas, há contratilidade uterina limitada no tempo, sem apagamento ou dilatação do colo uterino, cessando espontaneamente.

Embora as percentagens de partos que se iniciam antes do termo variem entre países e, mesmo dentro de cada país, possa ter certas variações entre as várias regiões, vários estudos estimaram a prevalência global de PPT entre 9.6% e 11.1% (3). Apesar de já terem sido aplicadas diferentes estratégias numa tentativa de diminuir a quantidade de gestações que não atingem o termo, poucas têm tido eficácia na deteção de mulheres em risco e prevenção do PPT (1).

Mesmo sendo responsável apenas por uma percentagem relativamente pequena de partos, o PPT traduz cerca de 75% da mortalidade perinatal (4). Corresponde assim à causa mais frequente de morte neonatal e a segunda causa de morte mais frequente abaixo dos 5 anos de idade (1). Condiciona também a elevada morbilidade nos recém nascidos que sobrevivem, com uma elevada taxa de complicações a curto prazo (síndrome de dificuldade respiratória, hemorragia intraventricular, leucomalácia periventricular, enterocolite necrotizante, displasia broncopulmonar, sépsis e ausência de encerramento do canal arterial) (5) e longo prazo (asma, surdez, paralisia cerebral, retinopatia da prematuridade e atrasos no desenvolvimento psicomotor) (6).

Existem vários sistemas de classificação para o PPT, tendo em conta idade gestacional, modo de parto, etiologia, entre outros.

Em relação ao modo de parto o PPT pode ser dividido em Espontâneo ou Medicamente induzido (MI) (3,4). O PPT espontâneo pode ocorrer com membranas intactas, havendo início espontâneo de contrações uterinas ou por Rotura Prematura de Membranas (RPM) pré-termo. Corresponde a cerca de 70% dos PPT (2). O PPT MI (por indução do trabalho de parto ou cesariana) normalmente está indicado por condições maternas (pré-eclâmpsia, eclâmpsia, placenta previa) ou fetais (restrição crescimento intrauterino, estado fetal não tranquilizador) em que os riscos para a saúde materno-fetal ultrapassam o benefício de prolongar a gravidez (1). Corresponde a cerca de 30% dos

PPT (3). Esta proporção pode variar de centro para centro principalmente devido à contribuição dos PPT MI (3).

2. Fisiopatologia

Os mecanismos finais que levam ao início do trabalho de parto ainda não se encontram totalmente esclarecidos. Sabe-se, no entanto, que existem vários fatores que, isoladamente ou em conjunto, podem originar início prematuro da contratilidade uterina e amadurecimento do colo do útero, culminando em trabalho de parto pré-termo:

- **Ativação prematura do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (HPA) materno ou fetal relacionado com o stress:** fatores como isquemia uteroplacentária (7) e stress psicológico ou outros agentes ambientais (1) podem condicionar uma ativação prematura do eixo HPA materno e fetal (1,7) A ativação do eixo HPA aumenta a libertação de hormona libertadora de corticotrofina (CRH) pelo hipotálamo e, durante a gravidez, também pela placenta. A CRH estimula a libertação de corticotrofina (ACTH) pela hipófise fetal e, conseqüentemente, aumenta a libertação de cortisol pela suprarrenal. Além disso, a CRH estimula a libertação de prostaglandinas, envolvidas no início da contratilidade uterina. Ao contrário do que acontece no hipotálamo, a CRH promove a sua libertação na placenta, através de um mecanismo de feedback positivo (7).
- **Hiperdistensão uterina:** situações que promovam um excesso de volume da cavidade amniótica (por exemplo, gestações múltiplas e polihidrâmnios) (7) e, conseqüentemente, da cavidade uterina, causam distensão das fibras musculares do miométrio. Isto leva ao aumento de produção de proteínas de “gap junction”, aumento da expressão de recetores de ocitocina e produção de citocinas e prostaglandinas, promovendo contratilidade uterina e modificações do colo do útero (7). Além disso, a hiperdistensão uterina cria um desequilíbrio entre uterotónicos e relaxantes do musculo liso (1) e ativa o sistema endócrino materno-feto-placentar pela CRH (7,8).
- **Resposta exagerada à inflamação/infeção:** processos inflamatórios e/ou infecciosos podem despoletar uma cascata de eventos que culminam no início precoce do trabalho de parto. A infeção intra-amniótica correlaciona-se com 20-30% dos PPT (8). Durante a gravidez, a flora vaginal normal é predominada por *Lactobacillus*. Em casos de crescimento de outras populações bacterianas como *Gardnella*, *Ureaplasma* ou outros agentes infecciosos, estes podem, por via ascendente, atingir o líquido amniótico (LA). A ligação com *toll like receptors* (TLR) da decídua, membranas ou leucócitos levam a libertação de citocinas proinflamatórias, moduladores solúveis e metaloproteinases da

matriz (MMPs), conferindo instabilidade às membranas ovulares e início da contratilidade uterina (7). A resposta inflamatória pode também ocorrer de forma sistêmica, por infecções extrauterinas como as infecções do trato urinário (ITU), relacionadas com 5-10% dos PPT, infecções do trato genital inferior ou infecções abdominais (8).

- **Descolamento/hemorragia decidual:** alterações ou lesões nos vasos da decídua podem originar hemorragia. Esta pode exteriorizar-se na forma de hemorragia vaginal ou culminar na formação de um hematoma subcoriônico. Pode assim ocorrer resposta inflamatória sem processo infeccioso concomitante. Isto ocorre pela ativação sistema imunitário inato na presença de proteases e hemoglobina livre. A trombina é um potente estimulador de interleucina (IL)8 pelas células da decídua, que recruta neutrófilos e, conseqüentemente, libertação de MMPs (7,8). Além disso, a trombina contribui para o up-regulation da cicloxigenase tipo 2 (COX2) e prostaglandina E2 (PgE2). A COX 2 e a PgE2 atuam no amadurecimento cervical (1).

3. Diagnóstico

A avaliação da grávida em risco de PPT inicia-se pela identificação de sinais de alarme tais como: algias pélvicas, abdominais ou lombares, pressão pélvica, modificação ou aumento do fluxo vaginal (que poderá ser mucoso ou, por vezes, hemático) e presença de contrações uterinas. Deve realizar-se uma história clínica detalhada que inclua antecedentes médicos e obstétricos, fatores de risco para PPT e averiguação da idade gestacional. A nível de exame objetivo deve-se recolher os sinais vitais da grávida, explorar sinais e sintomas de PPT, verificar tónus e contratilidade uterina e assegurar o bem-estar fetal. O exame ao espécúlo e toque vaginal poderão ser uteis para verificar a dilatação, comprimento e consistência do colo uterino, identificar anormalidades do fluxo vaginal e proceder a colheitas para exames bacteriológicos (streptococcus B hemolítico grupo A e, eventualmente outros microorganismo se houver suspeita clínica de infeção) e pesquisa de fibronectina fetal (FNf).

A FNf é uma glicoproteína da matriz extracelular das membranas ovulares produzida amniócitos e células do citotrofoblasto (9). É normalmente detetada no fluido cervicovaginal até às 22 semanas de gestação (9). Na segunda metade da gravidez, quando detetada no fluido cervicovaginal, pode indicar aumento da permeabilidade das membranas ovulares por aumento da contratilidade ou rotura. Tem um valor preditivo negativo muito elevado (acima de 99%). Já o valor preditivo positivo é bastante reduzido

(10), apresentando elevada taxa de falsos positivos, não devendo ser utilizada isoladamente para a identificação de mulheres em risco de PPT.

A *placental alpha macroglobulin-1* (PAMG-1) e *insulin-like growth factor binding protein-1* (IGFBP-1) são também detetadas no fluido cervicovaginal e, conjuntamente com os dados ecográficos, podem identificar grávidas em risco de PPT (9).

A ecografia endovaginal é o *gold standard* para a avaliação do comprimento do colo uterino. Na literatura a definição de colo uterino curto varia entre 15-30 mm (10). No entanto vários autores utilizam como cut off valores abaixo de 25mm (abaixo do percentil 10) (8,9). A presença de um colo curto, independentemente da existência de outros fatores clínicos, prediz risco aumentado de PPT (10).

Fatores de risco

1. Fatores sociodemográficos

1.1. Idade materna

O risco de PPT aumenta com o aumento da idade materna (2,11). Enquanto que nas grávidas mais jovens o PPT seja predominantemente espontâneo, vê-se um aumento do número de casos de PPT medicamente induzido com o aumentar da idade, principalmente acima dos 40 anos. Esta discrepância pode justificar-se pela maior probabilidade de complicações associadas à gravidez com o avançar da idade materna, que necessitam de intervenção médica para interrupção da gravidez (11). O *odds ratio* (OR) para PPT espontâneo é de 1.09 (IC 95% 1.02-1.18) entre os 20 e os 24 anos passando a 1.14 (IC 95% 0.98-1.31) para mulheres com 40 ou mais anos, ao passo que o OR para PPT MI é de 1.02 (IC 0.89-1.17) entre os 20 e 24 anos, subindo para 1.31 (IC 95% 1.05-1.64) quando a idade é igual ou superior a 40 anos (11).

1.2. Raça

Nem todas as raças e etnias estão associadas a riscos semelhantes de PPT (2,12,13). Após ajuste para variáveis que possam confundir os resultados, a raça negra apresenta um risco acrescido de PPT em relação às restantes (12). Embora a definição das diferentes raças e etnias não seja linear em todos os estudos, em geral, a raça negra apresenta OR para PPT que pode chegar até 2.0 (IC 95% 1.8-2.2) quando comparada com a raça caucasiana (13). Não foram encontradas diferenças significativas quando comparando etnia hispânica ou asiática com a raça caucasiana (13). Permanece em estudo as razões desta discrepância entre raças, não havendo um fator isolado que consiga explicar estas diferenças. A hipótese mais aceite atualmente é de um processo multifatorial que tem em conta vários FR pré-existentes e, eventualmente, padrões genéticos ou epigenéticos inerentes a cada uma das raças e etnias (12).

1.3. Índice de massa corporal (IMC)

As variações no IMC podem ter diferentes efeitos sobre a gravidez. É aconselhável que esta ocorra quando as grávidas se encontrem na faixa de peso dentro do normal, pois os extremos de peso, tanto excesso como o baixo peso podem trazer consequência nefastas, umas das quais o PPT (14–16). Um IMC < 18.5 kg/m² confere um risco

aumentado de PPT, com um OR para PPT espontâneo de 1.22 (IC 95% 1.19-1.26), risco este que aumenta ao diminuir ainda mais o IMC passando a 1.61 (IC 95% 1.47-1.76) quando o IMC é menor que 16 kg/m² (14). No extremo superior, o excesso de peso (IMC > 25 kg/m²) também constitui um fator de risco para PPT, independentemente da existência de condições crônicas preexistentes (15). Este risco é mais marcado para mulheres com excesso de peso, nulíparas e relativamente a PPT precoce (entre as 23 e 27 semanas de gestação), tanto para PPT espontâneo e PPT MI, com OR de 1.26 (IC 95% 0.94-1.70) e 1.94 (IC 95% 1.19-3.15), respectivamente (15).

1.4. Hábitos tabágicos, etílicos e toxifílicos

Os efeitos deletérios do tabagismo são largamente conhecidos, não sendo exceção a sua ação prejudicial na gravidez. O fumo do tabaco está associado a várias complicações obstétricas, nomeadamente Restrição Crescimento Intrauterino (RCIU) e PPT. O tabagismo, mesmo que de baixa intensidade (1-2 cigarros por dia) está associado a um risco acrescido de PPT, sendo que este risco se mantém elevado para as grávidas que deixem de fumar durante a gravidez (17). No entanto, para aquelas que deixam de fumar antes da gravidez não existe risco acrescido de PPT, sendo semelhante ao de não fumadoras (17).

As consequências do tabagismo na gravidez são maiores no 1º e 2º trimestres, alturas em que toxinas como a nicotina podem condicionar alterações hipóxico-isquémicas que interfiram na placentação e organogénese. Além disso, pensa-se haver um período crítico, em que o risco de PPT é maior para as mulheres fumadoras, entre o fim do 1º trimestre e o início do 2º, por possíveis alterações na remodelação das artérias espiraladas (18).

O álcool é um conhecido agente teratogénico, capaz de influenciar o desenvolvimento físico e comportamental do feto (19). Uma das complicações mais frequentemente associada ao consumo de álcool durante a gravidez é o Síndrome fetal alcoólico (SFA) (19,20). O efeito do álcool sobre o risco de PPT não se encontra totalmente esclarecido, parecendo estar relacionado com o período gestacional em que ocorre o consumo e ter um efeito dose-dependente (20). O consumo leve de álcool (1-149 gramas de etanol por semana) não se associou a risco aumentado de PPT com OR de 0.97 (IC 95% 0.83-1.05) durante o 1º trimestre e 0.78 (IC 95% 0.60-1.00) durante o 2º e 3º trimestre (20). Para consumo excessivo (mais de 300 gramas por semana) durante o 1º trimestre o OR para PPT é de 1.05 (0.69-1.60), tornando-se esta associação mais forte caso o consumo seja no 2º e 3º trimestre, com OR de 4.52 (1.68-12.2) (20). Embora o consumo leve de álcool esteja aparentemente associado a uma diminuição no risco de PPT, estes resultados

devem ser interpretados com precaução, tendo em consideração outros eventos adversos como SFA e alterações do desenvolvimento neurocognitivo (20).

O uso de drogas de abuso durante a gravidez tem sido associado com desfechos obstétricos adversos (21). O consumo de ópio (por exemplo, heroína) aumenta o risco de PPT com OR de 1.51 (IC 95% 1.01-2.24) quando é consumido isoladamente e de 2.37 (IC 95% 1.40-3.99) quando em conjunto com tabaco (21). Embora não esteja totalmente esclarecido pensa-se que ciclos de intoxicação e abstinência comprometam a oxigenação fetal (21).

Também o consumo de cocaína está associado a complicações obstétricas (21,22). Ao ser um estimulante do sistema nervoso central e ter efeitos simpaticomiméticos, pode condicionar HTA materna e fetal e consequentes enfartes ou hemorragias placentares (22). Além de poder condicionar o normal desenvolvimento do feto, aumenta o risco de PPT com OR de 3.38 (IC 95% 2.72-4.21) (22). É de extrema importância interpretar os dados sobre hábitos toxifílicos com cautela, dada a possibilidade de coexistência de outros fatores sociais e de estilo de vida, como ambientes familiares desfavoráveis e consumo de outras substâncias ilícitas. Pode assim estar sobrestimada o efeito isolado da substância em estudo sobre o desenrolar da gravidez (21,22).

1.5. Stress materno

A gravidez pode ser, por si só, um período propício ao sofrimento de stress, tanto físico como psicológico. Fontes externas causadoras de stress podem ser responsáveis por desfechos negativos da gestação. O stress durante a gravidez é cerca de duas vezes mais comum em mulheres que tiveram PPT anterior do que em mulheres que tiveram um parto de termo (23).

De facto, num estudo de caso controlo, através da utilização de escalas e questionários para medição da perceção de stress sentido ao longo da gestação, foi encontrado um OR para PPT de 2.91 (IC 95% 1.67-5.08) (24). Na tentativa de obter resultados estatisticamente significativos foram tidas em conta fatores sociais, psicológicas e biológicas. Desta forma, encontrou-se outras variáveis significativas causadoras de stress, podendo assim contribuir para os riscos de PPT, como história de PPT anterior, gravidez não planeada, baixo apoio emocional, residência rural e cuidado pré-natal inadequado (24).

1.6. Exercício físico

A prática de exercício físico regular tem inúmeras vantagens para a saúde, bem estabelecidas e reconhecidas atualmente. No entanto, durante a gravidez esta prática deve ser tida em consideração de forma a não prejudicar o normal desenvolvimento do feto. De facto, a prática de exercício físico moderado ou intenso mostrou um aumento de risco de PPT, na hora seguinte à prática do exercício, com um OR de 2.43 (IC 95% 1.50-3.96) e 23.62 (IC 95% 15.54-35.91) (25). Este risco será menor para mulheres com práticas de exercício físico regular prévios à gravidez, com OR de 1.56 (IC 95% 0.81-3.00) para mulheres que praticavam exercício físico moderado 3 ou mais vezes por semana previamente à gravidez contra 6.91 (IC 95% 3.20-14.92) para mulheres com menor prática de exercício e OR de 17.12 (IC 95% 10.24-28.60) para as que praticavam exercício intenso pelo menos 3 vezes por semana previamente à gravidez contra 75.91 (IC 95% 32.30-178.40) para as que não praticavam (25). Uma hora após o exercício físico, o risco diminui.

1.7. Fatores socioeconómicos

Tanto o ambiente como as condições de vida em que uma mulher habita podem influenciar a duração da gestação. Tem sido estudada a relação entre vários fatores sociais, económicos e demográficos que podem influenciar o risco de PPT. A principal relação entre fatores socioeconómicos e o desenvolvimento da gravidez prende-se com o estilo de vida da grávida e fatores comportamentais (26). Um dos fatores mais consistentemente estudados tem sido o nível de educação materna, com o risco de PPT mais elevado quando os níveis de escolaridade da mãe são mais baixos (26,27). Mulheres que não completaram a escolaridade ou apenas têm o nível básico de educação tem um OR para PPT de 1.49 (IC 95% 1.41-1.57) quando comparadas com mulheres com ensino superior (27). Embora não tenha uma associação significativa, condições deficitárias de habitação (como falta de saneamento e água potável) também tem sido associadas a um aumento de risco de PPT (26). Alguns autores encontraram também um maior risco de PPT entre mães solteiras, quando comparadas com mães casadas (2,27). No entanto, o estado civil materno não constitui uma variável significativa (27).

Os cuidados pré-natais adequados são de extrema importância no desenrolar de uma gravidez saudável e sem complicações. Os protocolos de vigilância da gravidez variam de país de país e mesmo entre os hospitais/maternidades de cada país. Num estudo verificou-se haver uma associação entre o seguimento inadequado da gravidez e risco de PPT (28). Comparado com o recomendado nesse estudo, de 5 visitas pré-natais,

mulheres com um número inferior de visitas tinham OR para PPT de 1.41 (IC 95% 1.32-1.84) (28). Curiosamente mulheres com um número excessivo de visitas pré-natais também se associavam a um risco aumentado de PPT (28). Nesta situação, a relação poderá dever-se a uma maior probabilidade da presença de complicações durante a gravidez, levando a um seguimento mais apertado da gravidez.

Na Tabela 1 encontram-se resumidos os principais aspetos encontrados relativamente aos FR sociodemográficos.

Tabela 1. Fatores sociodemográficos

Variável	Fator de risco	Modificável	OR (IC 95%)
Idade materna	≥ 40 anos	Não	1.14 (0.98-1.31)
Raça	Negra	Não	2.0 (1.8-2.2)
IMC	< 18.5 kg/m ²	Sim	1.22 (1.19-1.26)
	> 25 kg/m ²		1.26 (0.94-1.70)
Hábitos	Tabagismo	Sim	-
	Álcool > 300g/sem no 2º e 3º T		4.52(1.68-12.2)
	Ópio Cocaína		1.51 (1.40-3.99) 3.38 (2.74-4.21)
Stress materno	Perceção stress durante a gravidez	Sim	2.91 (1.67-5.08)
Exercício físico (na hora seguinte)	Moderado	Sim	2.43 (1.50-3.96)
	Intenso		23.62 (15.54-35.91)
Fatores socioeconómicos	Baixa escolaridade	Sim	1.49 (1.41-1.57)
	Menos consultas pré-natais		1.41 (1.32-1.84)

2. Fatores obstétricos e ginecológicos

2.1. Intervalo intergravidéz

A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda que seja feito um período de pelo menos 24 meses entre um parto e a concepção seguinte. Um intervalo intergravidéz mais curto aumenta o risco de complicações obstétricas, nomeadamente de PPT. Esta associação com PPT tem OR de 1.71 (IC 95% 1.65-1.78) para intervalos inferiores a 6 meses após nado-vivo, quando comparado com intervalos entre 18-23 meses utilizados como referência. Intervalos ligeiramente maiores, entre 6 e 11 meses, embora se associem também a um risco aumentado de PPT, é menor tendo um OR de 1.20 (IC 95% 1.16-1.24) (29).

Após aborto espontâneo ou morte fetal já não existe a recomendação de realizar um intervalo até à próxima concepção tão longo. De facto, um intervalo intergravidéz curto parece até ter um efeito protetor relativamente ao PPT, com OR de 0.87 (IC 95% 0.81-0.94) (29).

2.2. História obstétrica prévia

À luz da literatura atual, a ocorrência de um PPT prévio é o FR mais robusto e consensual para PPT na gravidez seguinte (2,30,31). Mulheres com PPT prévio têm OR que variam de entre 5.2 (IC 95% 5.1-5.4) até 6.0 (IC 95% 5.8-6.2) de PPT numa gravidez subsequente (30). Poderá estar relacionado com componente genéticos e epigenéticos, complementados com fatores de risco ambientais, e ser a origem da recorrência do nascimento antes das 37 semanas (30). Estes fatores podem também estar relacionados com alterações da função placentar, originando outras complicações como preeclâmpsia (PE) e descolamento prematuro da placenta normalmente inserida (DPPNI), tanto em gestações pretermo como de termo. Aliás, de forma inversa, um primeiro PPT está associado a complicações numa gravidez subsequente, mesmo que esta seja de termo (31).

Mulheres com uma primeira gravidez de termo têm, em princípio, baixo risco de ter uma gravidez subsequente pretermo. No entanto, é necessário ter em consideração que complicações ou desfechos obstétricos adversos poderão influenciar a duração da gestação. PE e DPPNI prévio traduzem um aumento de risco de cerca de 2x para PPT (31). O risco torna-se ainda maior quando a primeira gravidez termina em morte fetal, com OR 4.2 (IC 95% 3.4-5.2) (31). Mesmo em casos de fetos Leves para a Idade Gestacional (LIG), o risco de PPT na gravidez seguinte pode estar aumentado em cerca

de 1.5-2x, traduzindo possíveis compromissos vasculares que impeçam o atingimento do potencial genético máximo de crescimento (31,32).

Mulheres que tenham sofrido aborto espontâneo numa primeira gravidez, definido como perda espontânea da gravidez antes das 24 semanas, têm um OR de 1.50 (IC 95% 1.21-1.87) para PPT numa gestação seguinte (33). Nestes casos verificou-se também uma associação positiva entre o aumento do número de abortos espontâneos e o aumento de risco para PPT. Para mulheres com abortos espontâneos recorrentes, definidos como 3 ou mais abortos espontâneos, o OR é de 3.74 (IC 95% 1.90-7.37) (33).

Além das complicações de uma primeira gravidez, também é relevante questionar sobre qual foi o tipo de parto. O parto por cesariana traduz um aumento de risco para PPT numa gravidez seguinte (34–37), mesmo quando comparada com qualquer outro tipo de parto. Mulheres que foram submetidas a cesariana têm um OR 1.137 (IC 95% 1.117-1.158) para PPT na gravidez seguinte quando comparadas com mulheres que tiveram parto eutócico (35), e OR de 1.76 (IC 95% 1.04-3.00) quando comparadas com mulheres que tiveram parto vaginal instrumentado (36). Este risco não é independente do estadio do parto em que é feita a cesariana. Mulheres que foram submetidas a cesariana no 2º estadio do parto (com dilatação completa do colo uterino) têm OR de 2.5 (IC 95% 1.3-3.8) para PPT na gravidez seguinte quando comparadas com mulheres que foram submetidas a cesariana ainda durante o 1º estadio do parto (37). Quando a cesariana é realizada eletivamente antes do início do trabalho de parto, mantêm-se risco aumentado de PPT na gravidez seguinte com OR de 1.14 (IC 95% 1.07-1.21) (34), embora não tão elevado como o de uma cesariana intraparto, principalmente aquando da dilatação completa.

2.3. Curetagem uterina

A curetagem uterina é um procedimento cirúrgico utilizado frequentemente em Obstetrícia, principalmente para a Interrupção da Gravidez ou para o tratamento de Abortos espontâneos retidos. Não é isento de complicações tais como traumatismo do colo uterino, formação de sinequias intrauterinas (Síndrome de Asherman) e também risco aumentado de PPT numa gravidez subsequente. Mulheres submetidas a este procedimento têm um OR de 1.29 (IC 95% 1.17-1.42) para PPT quando comparadas com mulheres que não foram submetidas ao mesmo procedimento (38). Este risco aumenta com a realização de múltiplas curetagens, passando a um OR de 1.74 (IC 95% 1.10-2.76) para mulheres com mais do que um procedimento (38). Mesmo quando comparado com grupos de mulheres tratadas medicamente (com Misoprostol e Mifepristona), o risco de PPT permanece elevado com um OR de 1.19 (IC 95% 1.10-1.28) (38), indicando assim a

curetagem uterina como um importante FR por si só. Possíveis mecanismos incluem lesão do colo uterino responsável por insuficiência cervical, interrupção das defesas antimicrobianas ou alterações endometriais capazes de causar implantações anômalas da placenta.

2.4. Fatores cervicais

O colo uterino permite uma barreira mecânica e antimicrobiana que protege a cavidade uterina e o saco amniótico.

A conização ou excisão eletrocirúrgica com alça (LEEP) são técnicas cirúrgicas utilizadas para o tratamento de lesões pré-neoplásicas. As neoplasias intraepiteliais cervicais (CIN), a maioria atribuídas à infecção por Papiloma Vírus Humano (HPV), quando não tratadas podem progredir para cancro do colo do útero (CCU). Por essa razão, quando são identificadas estas lesões pode ser necessário remover a parte do colo uterino afetada por conização ou LEEP.

A realização destes atos cirúrgicos aumenta o risco de PPT (39–41). Após estudos que utilizaram como grupo de controlo mulheres com CIN grau 1 (displasia baixo grau), verificou-se que o risco de PPT estará associado com o tratamento excisional e não com o CIN em si, até porque a displasia isoladamente não se encontra associada a diminuição do comprimento do colo uterino (39). Após diagnóstico de CIN o OR para PPT é de 0.90 (IC 95% 0.71-1.13) quando a mulher não havia sido submetida a tratamento e de 1.45 (IC 95% 1.02-1.92) em mulheres submetidas a LEEP (40). Além disso, a altura em que se realiza o tratamento também tem influência no prognóstico, pois mulheres que tenham sido tratadas durante a gravidez têm um OR para PPT de 1.7 (IC 95% 1.0-2.7) quando comparadas com mulheres que tenham sido tratadas antes da concepção (41).

2.5. Fatores uterinos

O útero, sendo o local onde ocorre a implantação do trofoblasto e o desenvolvimento embrionário e fetal, deve conter as condições apropriadas para tal ocorrer. Por vezes, a cavidade uterina pode encontrar-se distorcida pela presença de malformações congénitas, também designadas de anomalias congénitas müllerianas, ou por formações adquiridas como os miomas uterinos, pólipos ou sinequias.

Relativamente às anomalias congénitas, todas elas estão associadas a um maior risco de complicações e desfechos obstétricos adversos (42,43), nomeadamente aborto espontâneo, má apresentação fetal no trabalho de parto e PPT. Especificamente em relação ao PPT, o risco aumenta conforme a complexidade da malformação.

Comparando com mulheres com desenvolvimento normal do útero, o OR para PPT é de 2.11 (IC 95% 1.51-2.94) para útero septado, 2.16 (IC 95% 1.55-3.02) para útero bicorporal e 3.14 (IC 95% 1.90-5.18) para hemiútero (42). O tratamento de septos uterinos por histeroscopia mostrou uma redução no risco de PPT embora não significativa (42).

Os miomas uterinos são os tumores uterinos benignos mais frequentes que afetam mulheres em idade reprodutiva. Ao distorcerem a cavidade uterina relacionam-se com um aumento de complicações obstétricas, como infertilidade de causa uterina e também PPT. Um estudo encontrou um OR de 2.6 (IC 95% 1.8-3.8) para PPT em mulheres com miomas uterinos quando comparadas com mulheres sem miomas, embora com algumas limitações visto ter sido só considerados miomas com tamanho igual ou superior a 2 centímetros e não ter sido em consideração o número ou localização dos mesmos, ou a existência de múltiplos miomas (44). Além disso, mesmo após miomectomia persistia um OR de 2.4 (IC 95% 1.4-4.1) para PPT (44), o que poderá ser atribuído a alterações hormonais ou inflamatórias ou lesões do miométrio que causem compromisso da decidualização.

Na Tabela 2 encontram-se resumidos os principais aspectos encontrados relativamente aos FR relacionados com os antecedentes obstétricos e ginecológicos.

Tabela 2. Fatores obstétricos e ginecológicos

Variável	Fator de risco	Modificável	OR (IC 95%)
Intervalo intergravidéz	Intervalo < 6 meses	Sim	1.71 (1.65-1.78)
História obstétrica prévia	PPT anterior	Não	6.0 (5.8-6.2)
	PE ou DPPNI prévio		Risco 2x maior
	RN LIG prévio		Risco 1.5-2x maior
	Aborto espontâneo		1.50 (1.21-1.87)
	Parto por cesariana eletiva; no 2º estadio parto		1.14 (1.07-1.21) 2.5 (1.3-3.8)
Curetagem uterina	Realização de curetagem	Não	1.29 (1.17-1.42)

Fatores cervicais	Tratamento de CIN com LEEP	Não	1.45 (1.02-1.92)
Fatores uterinos	Útero septado	Não	2.11 (1.51-2.94)
	Útero bicorporal		2.16 (1.55-3.02)
	Hemiútero		3.14 (1.90-5.18)
	Miomas uterinos		2.6 (1.8-3.8)

3. Antecedentes médicos

3.1. Infertilidade

História prévia de infertilidade leva muitos casais a recorrerem a técnicas de reprodução assistida (TRA) com o objetivo de terem uma gestação bem sucedida. As TRA englobam todos os procedimentos em que ocorre manipulação de gametas ou embriões, sendo a mais utilizada a fertilização *in vitro* (FIV) (45). Como adjuvantes à FIV, podem ser utilizados gametas/embriões de dadores, embriões criopreservados ou injeção intracitoplasmática (ICSI) (46).

A utilização de TRA estão associadas com um maior risco de PPT, sobretudo pela elevada percentagem de gestações múltiplas, associada à transferência de vários embriões para o útero. No entanto, mesmo gestações com transferência de um único embrião têm maior associação com PPT quando ocorrem após TRA (47). O risco de PPT permanece elevado independentemente da TRA utilizada e do diagnóstico médico responsável pela infertilidade (46). Quando ajustado para outras variáveis responsáveis por aumentar o risco de PPT e eliminando o possível efeito exercido pela etiologia da infertilidade, este risco permanece aumentado (46,47). No caso particular da FIV existe um OR de 1.30 (IC 95% 1.16-1.46) para PPT, tendo esta técnica um efeito independente no aumento de risco de PPT (47).

3.2. Deficiência vitamina D

A vitamina D é uma vitamina lipossolúvel, possuindo 2 vitâmeros: colecalciferol (vitamina D3) e ergocalciferol (vitamina D2). O colecalciferol é formado primariamente na

pele após exposição à radiação ultravioleta. Ambos vitâmeros são também adquiridos na dieta e sofrem 2 hidroxilações, no rim e fígado, tornando-se metabolitos ativos (48). Além da função clássica sobre a homeostasia do cálcio e fósforo, têm também atividade antioxidante e ações na modulação do sistema imunitário inato e adaptativo (49). As atividades biológicas desta vitamina são maioritariamente mediadas pelo recetor da vitamina D (VDR) (48).

A deficiência de vitamina D define-se como níveis plasmáticos inferiores a 20 ng/mL (48–50), sendo muito prevalente à escala global, afetando todos os grupos etários, especialmente mulheres em idade reprodutiva (49). Baixo IMC e a época do inverno predis põem a baixos níveis de vitamina D, enquanto que a toma de multivitamínicos parece aumentar (49). Baixos níveis de vitamina D têm sido associados a várias complicações obstétricas, como PE e recém-nascidos LIG (48). Além disso parece aumentar o risco de PPT, com OR para PPT que variam entre 1.29 (IC 95% 1.16-1.45) (50) e 4.02 (IC 95% 2.33-6.92) (49). Foram também encontradas como mais frequentes entre mulheres que tiveram um PPT variantes do VDR, principalmente *short number variations* (SNVs). Os genótipos TT do SNV BsmI e o genótipo AA do SNV Apal apresentaram OR para PPT entre mulheres com deficiência de vitamina D de 2.36 (IC 95% 1.02-5.47) e 7.99 (OR 95% 2.29-27.84), respetivamente (48). Estas variantes poderão explicar discrepâncias entre populações e diferenças raciais.

Mais estudos são necessários para entender se existe mecanismos diretos causados pelos baixos níveis de vitamina D, ou se a maior incidência de PPT será pela maior prevalência de complicações como a PE, que são por si só FR para PPT. Também será importante concluir benefícios da suplementação com vitamina D durante a gestação.

3.3. Padrões das hormonas tiroideias

As hormonas tiroideias, triiodotironina (T3) e tiroxina (T4), são fundamentais para o crescimento e desenvolvimento fetal, especialmente o neurodesenvolvimento (8). Têm também um papel importante no desenvolvimento placentar ao regular a proliferação e invasão do trofoblasto (51). Como a tiroide fetal não é funcionante até cerca das 18-20 semanas, este desenvolvimento fica dependente das hormonas tiroideias maternas. Devido ao consumo fetal, aumento da thyroxine-binding globulin (TBG) e maior clearance renal de iodo na mãe, é necessário haver um aumento da atividade tiroideia materna (52). A gonadotrofina coriônica humana (HCG), ao ser agonista dos recetores da tirotrófina (TSH), estimula o aumento da produção de T3 e T4 (51,52).

Condições com excesso ou baixa produção de hormonas tiroideias, que se manifestam clinicamente na mãe, têm sido descritas como sendo responsáveis por desfechos

obstétricos adversos. Para mulheres com hipertireoidismo (níveis diminuídos de TSH com valores aumentados de T4) o OR para PPT é de 1.24 (IC 95% 1.17-1.31) e para mulheres com hipotireoidismo (níveis aumentados de TSH com valores diminuídos de T4) de 1.19 (IC 95% 1.12-1.26), quando comparadas com mulheres em eutireoidismo (53).

No entanto, dada todas as alterações à normal fisiologia da glândula tireoideia, situações subclínicas podem manifestar-se durante a gravidez e podem surgir também condições específicas durante a gestação. Estas situações conferem risco acrescido de PPT e são mais frequentes que hipertireoidismo ou hipotireoidismo clinicamente evidente. Embora não se tenha encontrado evidência suficiente que mulheres com hipotireoidismo subclínico (níveis elevados de TSH com valores normais de T4) tenham um risco aumentado de PPT, quando presente uma situação de hipotiroxinemia isolada (níveis baixos de T4 com valores de TSH normais) o OR para PPT é de 2.3 (IC 95% 0.6-4.5). Além disso, a presença de anticorpos anti-peroxidase (TPOAc) também confere risco aumentado de PPT com OR de 1.6 (IC 95% 0.7-2.8), sendo este valor modificado pela presença de valores aumentados de TSH, podendo chegar a 2.7 (IC 95% 0.2-6.3) (54). Estas alterações poderão estar relacionadas com resposta anómala ao pico de HCG (54).

3.4. Variantes genéticas

Vários estudos propuseram uma influência do património genético na etiologia do PPT (55–58). As diferenças no genoma materno e fetal assim como a elevada heterogeneidade de polimorfismos (PMF) existentes na população levou ao estudo de genes como candidatos a interferirem no risco de PPT. De facto, estas diferenças nas frequências alélicas ao longo do genoma podem explicar em parte as disparidades nos riscos de PPT observados entre mulheres das várias raças e etnias (12). Também foi observada uma predisposição familiar para PPT. Mulheres com familiar direto com PPT ou mulheres que tenham nascido antes do termo aparentam ter um risco aumentado para PPT no futuro (12).

Estudos de gémeos e familiares estimaram que a herdabilidade do PPT seja de 30-40% (55,56). Os genes mais frequentemente implicados relacionam-se com a resposta imunológica e mecanismos de inflamação maternos (57). PMF nos genes do sistema renina-angiotensina-aldosterona (56), responsável pela homeostasia da TA e circulação uteroplacentária, e em moduladores do sistema imunitário inato como IL-1B, TNF, IL4 (58) estão associados com PPT.

Relativamente ao genoma fetal, o sexo masculino está associado com um maior risco de PPT com OR de 1.19 (IC 95% 1.17-1.20) quando comparado com o sexo feminino (59). A presença de mutações *de novo* no genoma fetal também tem sido associado com

maior risco de PPT (57). Ao não serem herdadas, estas mutações podem abrir caminho para um possível novo mecanismo genético na origem do PPT. Além disso, evidencia algum risco associado com o aumento da idade paterna, por ser um conhecido FR para o surgimento de mutações *de novo* na descendência (57).

São necessários mais estudos para compreender o verdadeiro contributo do genoma, principalmente materno e/ou fetal, nos mecanismos responsáveis pelo PPT.

Na Tabela 3 encontram-se resumidos os principais aspetos encontrados relativamente aos FR relacionados com os antecedentes médicos.

Tabela 3. Antecedentes médicos

Variável	Fator de risco	Modificável	OR (IC 95%)
Infertilidade	Utilização de FIV	Não	1.30 (1.16-1.46)
Défice vit. D	Vit D < 20 ng/mL	Sim	1.29 (1.16-1.45)
Padrão das hormonas tiroideias	Hipertiroidismo	Sim	1.24 (1.17-1.31)
	Hipotiroidismo		1.19 (1.12-1.26)
	Hipotiroxinemia isol.		2.3 (0.6-4.5)
	TPOAc +		1.6 (0.7-2.8)
Variantes genéticas	Sexo masculino	Não	1.19 (1.17-1.20)
	Mutações, PMFs e mutações fetais de novo		Associação com risco aumentado de PPT

4. Complicações relacionadas com a gravidez

4.1. Hemorragias durante a gravidez

Hemorragias vaginais podem complicar até 25% de todas as gestações (60). Muitas vezes não têm uma etiologia conhecida. Quando ocorrem no 1º trimestre de gravidez podem indicar ameaça de aborto espontâneo. Mesmo após descartar situações de pior prognóstico e assegurar o bem-estar fetal, é necessário ter em consideração que a ocorrência de hemorragia aumenta o risco de complicações no restante tempo de gestação, incluindo aumento de risco de PPT (60,61). O mecanismo causal ainda não se encontra totalmente esclarecido, mas a evidência sugere que esteja relacionado com a ativação da trombina em resposta à hemorragia (60), estimulando a produção de IL8 e consequente libertação de MMPs (7).

O risco de PPT aumenta em cerca de 2 vezes quando não se trata de um episódio isolado de hemorragia, ocorrendo em mais do que uma ocasião (60).

Quando a hemorragia acontece apenas durante o 1º trimestre o OR para PPT por RPM pretermo é de 1.9 (IC 95% 1.1-3.3). Quando a gravidez é complicada por hemorragia tanto no 1º como no 2º trimestre, existe um OR de 3.6 (IC 95% 1.9-6.8) para PPT espontâneo (60).

4.2. Preeclâmpsia e hipertensão arterial

Segundo a American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) os distúrbios hipertensivos relacionados com a gravidez podem ser classificados como: Hipertensão Arterial (HTA) Gestacional, quando diagnosticada após a 20ª semana de gestação e não existem sinais de PE (como proteinúria); Síndrome de PE/Eclâmpsia, um espectro de HTA, proteinúria e outros sintomas; HTA Crónica, valores de Tensão Arterial (TA) iguais ou superiores a 140/90 mmHg desde a preconceção ou até às 20 semanas; PE sobreposta a HTA Crónica (62).

A HTA é a complicação médica mais comum da gravidez e, juntamente com a hemorragia pós-parto e a infeção, uma das 3 principais causas de mortalidade e morbidade materna e fetal (8). Idealmente valores normotensivos deveriam ser atingidos na preconceção. Os níveis elevados de TA prévios à gravidez aumentam o risco de complicações obstétricas, incluindo PPT. Existe uma associação significativa entre os níveis de TA preconcepcionais e a incidência de PPT, com um OR para PPT de 1.38 (IC 95% 1.25-1.53) para HTA grau 1 (TA sistólica entre 140-159 mmHg e/ou TA diastólica entre 90-99 mmHg) e de 1.54 (IC 95% 1.21-1.97) para HTA grau 2 (TA sistólica entre 160-

179 mmHg e/ou TA diastólica entre 100-109 mmHg) (63). Mesmo valores de HTA sistólica ou diastólica isolados estão associados com aumento de risco de PPT, principalmente a HTA diastólica por ser a mais comum entre mulheres jovens em idade reprodutiva (63).

Além disso, a presença de HTA prévia é um FR importante para o desenvolvimento de PE. A PE afeta cerca de 5-7% das mulheres grávidas, sendo que aquelas com valores de TA elevados previamente têm 5 vezes maior risco de desenvolver esta complicação (63). Considerada como uma doença do endotélio vascular, contribui para casos de RCIU e aumenta o risco de PPT. Mulheres com PE têm um OR para PPT espontâneo de 1.65 (IC 95% 1.06-2.50) e, para PPT MI ainda maior com OR de 5.30 (IC 95% 4.48-6.28) (64). Ajustando para variáveis que possam confundir os resultados o impacto foi mínimo, pelo que se pode considerar a PE como FR independente para PPT (64).

4.3. Gestação múltipla

As gestações múltiplas (GM), em que ocorre implantação de dois ou mais embriões, acarretam riscos mais elevados de complicações que as gestações unifetais. Apresentam elevado risco de prematuridade, morte fetal, malformações congénitas e morbimortalidade materna (8). O número de GM aumentou em 70% desde 1980 a 2004, tendo depois a percentagem de gestações múltiplas estabilizado (65). O aumento deve-se ao aumento da idade materna e transferência de dois ou mais embriões por TRA (8).

O risco de prematuridade é bastante mais elevado em GM comparativamente com unifetais (2,65,66). Um estudo nos Estados Unidos da América (EUA) verificou que, embora as GM contabilizassem apenas 3% de todas as gestações, correspondiam a mais de 26% de todos os PPT (65). De facto, quando comparado com gestações unifetais, o OR de PPT para uma GM é de 12.8 (IC 95% 12.6-12.9) (66). Estas discrepâncias poderão estar relacionadas com diferenças na fisiopatologia do PPT em GM, por maior incidência de insuficiência cervical e hiperdistensão uterina (66). Um dos fatores mais importantes é a corionicidade (2,66). Gêmeos monocoriônicos têm risco mais elevado de PPT do que gêmeos dicoriônicos, com 26% e 18% a nascerem antes das 32 semanas, respetivamente (66).

O risco de PPT é ainda maior quanto maior for o número de embriões implantados, podendo chegar ao dobro numa gestação múltipla com 3 embriões quando comparado com uma gestação com 2 embriões (67).

4.4. Infecções maternas

Infecções maternas têm uma associação conhecida com PPT (2,68). Os mecanismos exatos pelos quais a infecção pode desencadear PPT não se encontram totalmente esclarecidos. Formula-se que ocorra ativação da decídua e da resposta imunitária inata, quando na presença de microrganismos, inflamação ou hemorragia. Os microrganismos podem atingir a cavidade amniótica por via ascendente provenientes do trato genital inferior, por distribuição hematogênica ou através de procedimentos médicos invasivos (68).

As ITU são as infecções bacteriana mais comuns durante a gravidez (69). Clinicamente dividem-se em assintomáticas e sintomáticas. Segundo a localização afetada podem ser do trato urinário baixo (cistite aguda) ou do trato urinário alto (pielonefrite aguda) (69). A bacteriúria assintomática ocorre em 2-10% de todas as gestações (69). Quando não tratada evolui para pielonefrite aguda em 30% dos casos (69,70). A pielonefrite aguda pode complicar com urosépsis e aumentar risco de PPT, com OR que variam entre 1.3 (IC 95% 1.2-1.5) até 2.6 (IC 95% 1.7-3.9) (68). No plano para a vigilância da gravidez de baixo risco, a Direção Geral de Saúde (DGS) recomenda o rastreio da bacteriúria assintomática durante o 1º trimestre, através de urocultura. Caso seja positiva tem indicação para tratamento antibiótico.

Infecções sexualmente transmissíveis (IST) têm tido associadas com PPT (2,68). As mais comuns são causadas por *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis* e *Neisseria gonorrhoeae* (68). Estes microrganismos causadores de cervicites, uretrites e doença inflamatória pélvica podem, por este meio, atingir a cavidade amniótica ou estar relacionados com PPT por extensão da inflamação local.

A infecção por *T. vaginalis* apresenta um OR para PPT de 2.38 (IC 95% 1.06-5.37) (71). A infecção por *C. Trachomatis* é a mais comum e também mostra uma clara associação com risco de PPT, tendo um OR de 2.28 (IC 95% 1.64-3.16) (72). Além disso, a relação entre *C. Trachomatis* e risco de PPT não se altera mediante a altura do diagnóstico de infecção, mantendo-se caso esta seja antes ou durante a gravidez (73). A infecção por *N. gonorrhoeae* também se encontra associada com risco aumentado de PPT embora não com tanta frequência como *T. vaginalis* e *C. Trachomatis* (68,73).

4.5. Microbiota vaginal

A microbiota ou flora vaginal normal é constituída predominantemente por *Lactobacillus*. São bactérias que produzem enzimas e ácido láctico a partir de glicogénio de modo a manter o pH vaginal ácido. Alterações na dinâmica da microbiota vaginal

podem levar a uma diminuição dos *Lactobacillus* e oportunidade de crescimento para populações bacterianas anaeróbias ou facultativas como *Gardnella vaginalis*, *Mycoplasma spp*, *Ureaplasma spp* e *Prevotella spp*, originando um distúrbio da microbiota designado por Vaginose bacteriana (VB) (74). A presença de VB durante a gravidez está associado a um aumento do risco de PPT com OR de 2.4 (IC 95% 1.1-4.7) (75). No entanto, tem-se verificado que o tratamento da VB não diminui de forma igual o risco de PPT, não havendo assim evidência para implementar rastreio de VB em grávidas assintomáticas e de baixo risco para PPT (68).

A colonização vaginal por microrganismos como *Ureaplasma spp.*, mesmo não cumprindo critérios para diagnóstico de VB, também foi associada a aumento de risco de PPT (76,77). Quando comparado com a colonização por *Ureaplasma spp.* no geral, a colonização por *U. parvum* mas não por *U. urealyticum* apresenta risco aumentado de PPT com OR de 1.6 (IC 95% 1.2-2.1) (76).

Candida spp. também apresenta na microbiota vaginal, capaz de proliferar oportunamente e causar Candidíase, infecção fúngica comum nas mulheres, não tem mostrado relação com PPT quando isoladamente (77). Quando acompanhada de colonização por *U. parvum* o risco parece aumentar (77).

4.6. Inflamação intra amniótica (IIA) subclínica

A inflamação intra amniótica tem sido descrita como um dos principais mecanismos responsáveis pelo PPT espontâneo, mesmo não sendo aparente clinicamente (2,78,79). Tem uma prevalência de aproximadamente 30% em mulheres com PPT espontâneo e membranas intactas e de 60% em mulheres com RPM pretermo (2). A inflamação intra amniótica pode estar associada à invasão da cavidade amniótica por microrganismos (MIAC) ou ao reconhecimento de *danger-associated molecular patterns* (DAMPs) libertados por lesão tecidual na ausência de agentes infecciosos (78,79). Este último mecanismo é denominado de inflamação intra amniótica estéril (2).

Ao reconhecer DAMPs e *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) através dos *pattern recognition receptor* (PRR), o sistema imunitário inato orchestra uma resposta inflamatória com recrutamento celular, libertação de mediadores e MMPs, que desencadeiam uma sequência de eventos capazes de culminar em PPT (78).

A amniocentese é o único meio capaz de detetar IIA (2). A intensidade da inflamação é medida através da concentração de IL-6 (78). A pesquisa de microrganismos é feita através de meios de cultura ou *polymerase chain reaction* (PCR) (78,79), sendo os mais frequentemente isolados *Sneathia spp* e *Ureaplasma spp.* (79). Quando a inflamação se

encontra associada à presença de microrganismos os níveis de mediadores inflamatórios são mais elevados, existe leucocitose e diminuição dos níveis de glicose do LA. Lesões inflamatórias placentares como corioamniotite e funisite histológicas foram identificadas tanto em casos de inflamação associada a microrganismo como inflamação estéril (78).

IIA estéril é mais comum em grávidas com PPT e membranas intactas, ao passo que a IIA associada a microrganismo está mais associada a RPM pretermo (78).

Em geral, a IIA está associada a PPT, independentemente da causa subjacente (78,79). No entanto, não existe ainda evidência que intervenções direcionadas para identificar grávidas em risco ou com IIA evidente, e o seu tratamento leve a consequente diminuição de risco de PPT (2).

Na Tabela 4 encontram-se resumidos os principais aspetos encontrados relativamente aos FR das complicações relacionadas com a gravidez.

Tabela 4. Complicações relacionadas com a gravidez

Variável	Fator de risco	Modificável	OR (IC 95%)
Hemorragias na gravidez	Hemorragia 1ºT	Não	1.9 (1.1-3.3)
	Hemorragia 1º e 2ºT		3.6 (1.9-6.8)
PE e HTA	HTA grau 1	Não	1.38 (1.25-1.53)
	HTA grau 2		1.54 (1.21-1.97)
	PE		1.65 (1.06-2.50) Mas 5.30 (4.48-6.28) para PPT MI
Gestações múltiplas	Gestação > 1 feto	Não	12.8 (12.6-12.9)
Infeções maternas	Pielonefrite aguda	Sim	1.3 (1.2-1.5)
	Inf. <i>T. vaginalis</i>		2.38 (1.06-5.37)
	Inf. <i>C. trachomatis</i>		2.28 (1.64-3.16)
Microbiota vaginal	VB	Sim	2.4 (1.1-4.7)
	Colonização <i>U.parvum</i>		1.6 (1.2-2.1)

IIA	Presença resposta inflamatória dentro cav. amniótica	Sim	Associação com PPT independente da etiologia
------------	--	-----	--

IV. Conclusões

A pesquisa bibliográfica encontrou uma vastidão de artigos e publicações acerca do PPT, hipóteses de mecanismos desencadeantes, medidas preventivas, fatores associados a maior risco de prematuridade, entre outros. No âmbito deste trabalho interessava primordialmente resumir os FR para PPT descritos na literatura mais atual, assim como compreender quais estariam associados a um maior risco de forma independente.

Mesmo com toda a evolução da medicina nas últimas décadas, o PPT continua a condicionar elevada mortalidade perinatal e morbidade a curto e longo prazo. Por essa razão, a literatura encontrada sobre o tema é vasta e, por vezes, controversa. Visto ainda não se ter esclarecido totalmente os mecanismos que culminam no PPT e as estratégias de prevenção não se terem demonstrado eficazes, a identificação de fatores de risco torna-se fulcral para a criação de grupos de risco, monitorização mais frequente e realização de intervenções dirigidas.

A possibilidade de realização de prevenção primária, com identificação de grupos de risco e tentativa de eliminar fatores que possam aumentar a probabilidade de um nascimento prematuro, torna importante o reconhecimento destes FR aquando do seguimento e vigilância de uma gravidez.

Após a realização desta revisão bibliográfica foi possível verificar a diversidade de fatores que podem estar associados ao PPT. Alguns mostram ligeiras associações, podendo trazer um aumento de risco, ao passo que outros estão identificados em vários estudos como FR independentes e bem correlacionados com PPT.

Antecedentes de PPT, história de curetagem uterina, cirurgias ao colo do útero (para tratamento de CIN com recurso a LEEP), PE, gestações múltiplas e as infeções maternas foram os FR identificados através da revisão da literatura como mais consistentemente associados a PPT. Todos estes FR, independentemente da presença de outras comorbilidades ou fatores causais, podem por si só condicionar o tempo de duração de uma gestação. Desta forma, no seguimento de uma gravidez, é fundamental identificar a presença ou antecedente de qualquer um destes FR, de modo a sinalizar a grávida em questão como em risco acrescido de PPT.

Muitas outras variáveis mostraram também associação com risco aumentado de PPT: idade materna aumentada, raça negra, IMC menor que 18.5, tabagismos, fatores socioeconómicos, intervalo intergravidez curto, défice de vitamina D, algumas variantes genéticas, entre outros. No entanto, a evidência atual ainda não é suficiente para atribuir estes fatores, por si só, como FR independentes para PPT. Estudos com amostragem maior e possibilidade de ajustar para várias variáveis que possam confundir poderão ser úteis no futuro para melhor entender o papel destes fatores no risco de PPT.

Com esta revisão bibliográfica foi também possível separar os FR como sendo modificáveis ou não modificáveis. É certo que quando falamos de FR modificáveis como tabagismo, défice de vitamina D, o objetivo será eliminar estes FR, idealmente ainda antes da conceção. No entanto, fatores como a idade materna ou variantes genéticas não podemos alterar ou eliminar. A utilidade de estudar estas variáveis prende-se por identificar mulheres em risco aumentado de PPT e, eventualmente, desvendar mais sobre os mecanismos por de trás do PPT e como tentar evitá-lo.

V. Agradecimentos

Deixo um profundo agradecimento à minha orientadora, Dr^a Maria Isabel Santos Silva, por me ter acompanhado ao longo deste trabalho, sempre disponível para o que fosse necessário, auxiliando muito em vários aspetos. Agradeço também ao Prof. Doutor José Joaquim Sousa Barros por ter aceite fazer parte do meu trabalho.

À minha família e amigos, agradeço pelo apoio e paciência que me deram durante toda a realização deste trabalho, tornando esta tarefa mais fácil.

VI. Referências bibliográficas

1. Rubens CE, Sadovsky Y, Muglia L, Gravett MG, Lackritz E, Gravett C. Prevention of preterm birth: Harnessing science to address the global epidemic. *Sci Transl Med*. 2014;6(262):1–12.
2. Cobo T, Kacerovsky M, Jacobsson B. Risk factors for spontaneous preterm delivery. *Int J Gynecol Obstet*. 2020;150(1):17–23.
3. Vogel JP, Chawanpaiboon S, Moller AB, Watananirun K, Bonet M, Lumbiganon P. The global epidemiology of preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2018;52:3–12. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.04.003>
4. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* [Internet]. 2008 Jan;371(9606):75–84. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673608600744>
5. Platt MJ. Outcomes in preterm infants. *Public Health* [Internet]. 2014;128(5):399–403. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.puhe.2014.03.010>
6. Lu A, Amaral F. Progesterone in Preterm Birth : Role of regulatory T-cells
Progesterone in Preterm Birth : Role of regulatory T-cells. 2015;
7. Lockwood ACJ. Pathogenesis of spontaneous preterm birth. 2020;1–28.
8. *Medicina Materno-Fetal.pdf*.
9. Oskovi Kaplan ZA, Ozgu-Erdinc AS. Prediction of Preterm Birth: Maternal Characteristics, Ultrasound Markers, and Biomarkers: An Updated Overview. *J Pregnancy*. 2018;2018.
10. Son M, Miller ES. Predicting preterm birth: Cervical length and fetal fibronectin. *Semin Perinatol*. 2017;41(8):445–51.
11. Fuchs F, Monet B, Ducruet T, Chaillet N, Audibert F. Effect of maternal age on the risk of preterm birth: A large cohort study. *PLoS One*. 2018;13(1):e0191002.
12. Manuck TA. Racial and ethnic differences in preterm birth: A complex, multifactorial problem. *Semin Perinatol* [Internet]. 2017;41(8):511–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.semperi.2017.08.010>
13. Schaaf JM, Liem SMS, Mol BWJ, Abu-Hanna A, Ravelli ACJ. Ethnic and racial disparities in the risk of preterm birth: A systematic review and meta-analysis. *Am J Perinatol*. 2013;30(6):433–50.
14. Girsan AI, Mayo JA, Carmichael SL, Phibbs CS, Shachar BZ, Stevenson DK, et al. Women’s prepregnancy underweight as a risk factor for preterm birth: a retrospective study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2016;123(12):2001–7.

15. Kim SS, Mendola P, Zhu Y, Hwang BS, Grantz KL. Spontaneous and indicated preterm delivery risk is increased among overweight and obese women without prepregnancy chronic disease. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2017;124(11):1708–16.
16. Eick SM, Welton M, Cordero JF. Relationship Between Prepregnancy Overweight, Obesity, and Preterm Birth in Puerto Rico. *Matern Child Health J* [Internet]. 2019;23(7):925–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10995-018-02719-8>
17. Liu B, Xu G, Sun Y, Qiu X, Ryckman KK, Yu Y, et al. Maternal cigarette smoking before and during pregnancy and the risk of preterm birth: A dose–response analysis of 25 million mother–infant pairs. *PLoS Med* [Internet]. 2020;17(8):1–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1003158>
18. Kondracki AJ, Hofferth SL. A gestational vulnerability window for smoking exposure and the increased risk of preterm birth: How timing and intensity of maternal smoking matter. *Reprod Health.* 2019;16(1):1–10.
19. Gupta KK, Gupta VK, Shirasaka T. An Update on Fetal Alcohol Syndrome—Pathogenesis, Risks, and Treatment. *Alcohol Clin Exp Res.* 2016;40(8):1594–602.
20. Ikehara S, Kimura T, Kakigano A, Sato T, Iso H, Saito H, et al. Association between maternal alcohol consumption during pregnancy and risk of preterm delivery: the Japan Environment and Children’s Study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2019;126(12):1448–54.
21. Maghsoudlou S, Cnattingius S, Montgomery S, Aarabi M, Semnani S, Wikström AK, et al. Opium use during pregnancy and risk of preterm delivery: A population-based cohort study. *PLoS One.* 2017;12(4):1–11.
22. Gouin K, Murphy K, Shah PS. Effects of cocaine use during pregnancy on low birthweight and preterm birth: Systematic review and metaanalyses. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2011;204(4):340.e1-340.e12. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2010.11.013>
23. Lilliecreutz C, Larén J, Sydsjö G, Josefsson A. Effect of maternal stress during pregnancy on the risk for preterm birth. *BMC Pregnancy Childbirth* [Internet]. 2016;16(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12884-015-0775-x>
24. Ortiz Martínez RA, Castillo A. Relación entre estrés durante el embarazo y nacimiento pretérmino espontáneo. *Rev Colomb Psiquiatr* [Internet]. 2016;45(2):75–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rcp.2015.07.006>
25. Chahal HS, Gelaye B, Mostofsky E, Sanchez SE, Mere JF, Mercado FG, et al. Physical Exertion Immediately before Early Preterm Delivery: A Case-Crossover Study. *Epidemiology.* 2019;30(4):582–9.
26. Brink LT, Nel DG, Hall DR, Odendaal HJ. Association of socioeconomic status and

- clinical and demographic conditions with the prevalence of preterm birth. *Int J Gynecol Obstet*. 2020;149(3):359–69.
27. Hidalgo-Lopezosa P, Jiménez-Ruz A, Carmona-Torres JM, Hidalgo-Maestre M, Rodríguez-Borrego MA, López-Soto PJ. Sociodemographic factors associated with preterm birth and low birth weight: A cross-sectional study. *Women and Birth* [Internet]. 2019;32(6):e538–43. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.wombi.2019.03.014>
 28. Zhang B, Yang R, Liang S wen, Wang J, Chang JJ, Hu K, et al. Association between prenatal care utilization and risk of preterm birth among Chinese women. *J Huazhong Univ Sci Technol - Med Sci*. 2017;37(4):605–11.
 29. Shachar BZ, Mayo JA, Lyell DJ, Baer RJ, Jelliffe-Pawlowski LL, Stevenson DK, et al. Interpregnancy interval after live birth or pregnancy termination and estimated risk of preterm birth: a retrospective cohort study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2016;123(12):2009–17.
 30. Ferrero DM, Larson J, Jacobsson B, Renzo GC Di, Norman JE, Martin JN, et al. Cross-Country individual participant analysis of 4.1 million singleton births in 5 countries with very high human development index confirms known associations but provides no biologic explanation for 2/3 of all preterm births. *PLoS One*. 2016;11(9):1–19.
 31. Kvalvik LG, Wilcox AJ, Skjærven R, Østbye T, Harmon QE. Term complications and subsequent risk of preterm birth: Registry based study. *BMJ*. 2020;369.
 32. Baer RJ, Berghella V, Muglia LJ, Norton ME, Rand L, Ryckman KK, et al. Previous Adverse Outcome of Term Pregnancy and Risk of Preterm Birth in Subsequent Pregnancy. *Matern Child Health J* [Internet]. 2019;23(4):443–50. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10995-018-2658-z>
 33. Omani-Samani R, Mansournia MA, Sepidarkish M, Almasi-Hashiani A, Safiri S, Vesali S, et al. Cross-sectional study of associations between prior spontaneous abortions and preterm delivery. *Int J Gynecol Obstet*. 2018;140(1):81–6.
 34. Visser L, Slaager C, Kazemier BM, Rietveld AL, Oudijk MA, de Groot CJM, et al. Risk of preterm birth after prior term cesarean. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2020;127(5):610–7.
 35. Williams CM, Asaolu I, Chavan NR, Williamson LH, Lewis AM, Beaven L, et al. Previous cesarean delivery associated with subsequent preterm birth in the United States. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2018;229:88–93. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2018.08.013>
 36. Wang M, Kirby A, Gibbs E, Gidaszewski B, Khajehei M, Chua SC. Risk of preterm birth in the subsequent pregnancy following caesarean section at full cervical dilatation

- compared with mid-cavity instrumental delivery. *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 2020;60(3):382–8.
37. Cong A, de Vries B, Ludlow J. Does previous caesarean section at full dilatation increase the likelihood of subsequent spontaneous preterm birth? *Aust New Zeal J Obstet Gynaecol.* 2018;58(3):267–73.
 38. Lemmers M, Verschoor MAC, Hooker AB, Opmeer BC, Limpens J, Huirne JAF, et al. Dilatation and curettage increases the risk of subsequent preterm birth: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 2016;31(1):34–45.
 39. Miller ES, Sakowicz A, Grobman WA. The association between cervical dysplasia, a short cervix, and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2015;213(4):543.e1-543.e4. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajog.2015.06.036>
 40. Heinonen A, Gissler M, Paavonen J, Tapper AM, Jakobsson M. Risk of preterm birth in women with cervical intraepithelial neoplasia grade one: a population-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2018;97(2):135–41.
 41. Danhof NA, Kamphuis EI, Limpens J, Van Lonkhuijzen LRCW, Pajkrt E, Mol BWJ. The risk of preterm birth of treated versus untreated cervical intraepithelial neoplasia (CIN): A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* [Internet]. 2015;188:24–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2015.02.033>
 42. Venetis CA, Papadopoulos SP, Campo R, Gordts S, Tarlatzis BC, Grimbizis GF. Clinical implications of congenital uterine anomalies: A meta-analysis of comparative studies. *Reprod Biomed Online* [Internet]. 2014;29(6):665–83. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2014.09.006>
 43. Chan YY, Jayaprakasan K, Tan A, Thornton JG, Coomarasamy A, Raine-Fenning NJ. Reproductive outcomes in women with congenital uterine anomalies: A systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(4):371–82.
 44. Girault A, Le Ray C, Chapron C, Goffinet F, Marcellin L. Leiomyomatous uterus and preterm birth: an exposed/unexposed monocentric cohort study. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(4):410.e1-410.e7.
 45. Casanova R, Chuang A, Goepfert AR, Hueppchen NA, Weiss PM, Beckmann CRB, et al. Beckmann and Ling's Obstetrics and Gynecology. 8th ed. 2019.
 46. Dunietz GL, Holzman C, Zhang Y, Li C, Todem D, Boulet SL, et al. Assisted reproduction and risk of preterm birth in singletons by infertility diagnoses and treatment modalities: a population-based study. *J Assist Reprod Genet.* 2017;34(11):1529–35.
 47. Jančar N, Mihevc Ponikvar B, Tomšič S, Vrtačnik Bokal E, Korošec S. Is IVF/ISCI an Independent Risk Factor for Spontaneous Preterm Birth in Singletons? A Population-Based Cohort Study. *Biomed Res Int.* 2018;2018.

48. Dutra LV, Affonso-Kaufman FA, Cafeo FR, Kassai MS, Barbosa CP, Santos Figueiredo FW, et al. Association between vitamin D plasma concentrations and VDR gene variants and the risk of premature birth. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;20(1):1–11.
49. Chen YH, Fu L, Hao JH, Wang H, Zhang C, Tao FB, et al. Influential factors of gestational Vitamin D deficiency and its relation to an increased risk of preterm delivery in Chinese population. *Sci Rep [Internet]*. 2018;8(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-018-21944-3>
50. Qin LL, Lu FG, Yang SH, Xu HL, Luo BA. Does maternal Vitamin D deficiency increase the risk of preterm birth: A meta-analysis of observational studies. *Nutrients*. 2016;8(5).
51. Johns LE, Ferguson KK, McElrath TF, Mukherjee B, Seely EW, Meeker JD. Longitudinal profiles of thyroid hormone parameters in pregnancy and associations with preterm birth. *PLoS One*. 2017;12(1):1–15.
52. Korevaar TIM, Medici M, Visser TJ, Peeters RP. Thyroid disease in pregnancy: New insights in diagnosis and clinical management. *Nat Rev Endocrinol [Internet]*. 2017;13(10):610–22. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2017.93>
53. Sheehan PM, Nankervis A, Araujo E, Da Silva Costa F. Maternal thyroid disease and preterm birth: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(11):4325–31.
54. Korevaar TIM, Derakhshan A, Taylor PN, Meima M, Chen L, Bliddal S, et al. Association of Thyroid Function Test Abnormalities and Thyroid Autoimmunity with Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2019;322(7):632–41.
55. Zhang G, Feenstra B, Bacelis J, Liu X, Muglia LM, Juodakis J, et al. Genetic Associations with Gestational Duration and Spontaneous Preterm Birth. *N Engl J Med*. 2017;377(12):1156–67.
56. Hočevár K, Peterlin A, Jovanović AM, Božović A, Ristanović M, Tul N, et al. Association between angiotensin-converting enzyme gene insertion/deletion polymorphism and susceptibility to preterm birth: A case-control study and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018;231:122–8.
57. Li J, Oehlert J, Snyder M, Stevenson DK, Shaw GM. Fetal de novo mutations and preterm birth. *PLoS Genet*. 2017;13(4):1–16.
58. Belousova VS, Svitich OA, Timokhina E V., Strizhakov AN, Bogomazova IM. Polymorphism of the IL-1 β , TNF, IL-1RA and IL-4 Cytokine Genes Significantly Increases the Risk of Preterm Birth. *Biochem*. 2019;84(9):1040–6.
59. Peelen MJCS, Kazemier BM, Ravelli ACJ, De Groot CJM, Van Der Post JAM, Mol

- BWJ, et al. Impact of fetal gender on the risk of preterm birth, a national cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2016;95(9):1034–41.
60. Yang J, Hartmann KE, Savitz DA, Herring AH, Dole N, Olshan AF, et al. Vaginal bleeding during pregnancy and preterm birth. *Am J Epidemiol*. 2004;160(2):118–25.
 61. Hosseini MS, Yaghoubipour S. Late pregnancy outcomes in women with vaginal bleeding in their first trimester. *J Obstet Gynecol India*. 2013;63(5):311–5.
 62. Rana S, Lemoine E, Granger J, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res*. 2019;124(7):1094–112.
 63. Yang Y, He Y, Li Q, Wang Y, Peng Z, Xu J, et al. Preconception blood pressure and risk of preterm birth: A large historical cohort study in a Chinese rural population. *Fertil Steril*. 2015;104(1):124–30.
 64. Davies EL, Bell JS, Bhattacharya S. Preeclampsia and preterm delivery: A population-based case–control study. *Hypertens Pregnancy*. 2016;35(4):510–9.
 65. Refuerzo JS. Impact of multiple births on late and moderate prematurity. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2012;17(3):143–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2012.01.012>
 66. Fuchs F, Senat M V. Multiple gestations and preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2016;21(2):113–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2015.12.010>
 67. Ziadeh SM. The outcome of triplet versus twin pregnancies. *Gynecol Obstet Invest*. 2000;50(2):96–9.
 68. Nadeau HCG, Subramaniam A, Andrews WW. Infection and preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2016;21(2):100–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2015.12.008>
 69. Schnarr J, Smaill F. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections in pregnancy. *Eur J Clin Invest*. 2008;38(SUPPL.2):50–7.
 70. Kalinderi K, Delkos D, Kalinderis M, Athanasiadis A, Kalogiannidis I. Urinary tract infection during pregnancy: current concepts on a common multifaceted problem. *J Obstet Gynaecol (Lahore)* [Internet]. 2018;38(4):448–53. Available from: <https://doi.org/10.1080/01443615.2017.1370579>
 71. Hosny AEDMS, El-khayat W, Kashef MT, Fakhry MN. Association between preterm labor and genitourinary tract infections caused by *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, Gram-negative bacilli, and coryneforms. *J Chinese Med Assoc* [Internet]. 2017;80(9):575–81. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcma.2016.10.007>
 72. Ahmadi A, Ramazanzadeh R, Sayehmiri K, Sayehmiri F, Amirmozafari N. Association of *Chlamydia trachomatis* infections with preterm delivery; a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018;18(1):1–7.

73. Liu B, Roberts CL, Clarke M, Jorm L, Hunt J, Ward J. Chlamydia and gonorrhoea infections and the risk of adverse obstetric outcomes: A retrospective cohort study. *Sex Transm Infect.* 2013;89(8):672–8.
74. Manns-James L. Bacterial Vaginosis and Preterm Birth. *J Midwifery Women's Heal.* 2011;56(6):575–83.
75. Donders GG, Van Calsteren K, Bellen G, Reybrouck R, Van Den Bosch T, Riphagen I, et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2009;116(10):1315–24.
76. Rittenschober-Böhm J, Waldhoer T, Schulz SM, Stihsen B, Pimpel B, Goeral K, et al. First Trimester Vaginal Ureaplasma Biovar Colonization and Preterm Birth: Results of a Prospective Multicenter Study. *Neonatology.* 2017;113(1):1–6.
77. Payne MS, Ireland DJ, Watts R, Nathan EA, Furfaro LL, Kemp MW, et al. Ureaplasma parvum genotype, combined vaginal colonisation with Candida albicans, and spontaneous preterm birth in an Australian cohort of pregnant women. *BMC Pregnancy Childbirth [Internet].* 2016;16(1):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12884-016-1110-x>
78. Romero R, Miranda J, Chaiworapongsa T, Korzeniewski SJ, Chaemsaitong P, Gotsch F, et al. Prevalence and Clinical Significance of Sterile Intra-amniotic Inflammation in Patients with Preterm Labor and Intact Membranes. *Am J Reprod Immunol.* 2014;72(5):458–74.
79. Romero R, Miranda J, Chaemsaitong P, Chaiworapongsa T, Kusanovic JP, Dong Z, et al. Sterile and microbial-associated intra-amniotic inflammation in preterm prelabor rupture of membranes. *J Matern Neonatal Med.* 2015;28(12):1394–409.