

Parto pré-termo espontâneo sem rotura de membranas: prevalência, fatores de risco e o papel do colo uterino

Spontaneous preterm birth without premature rupture of membranes: prevalence, risk factors and the role of the cervix

Thaísa Guedes Bortoletto¹, Anderson Borovac-Pinheiro¹, Sérgio Hofmeister Martins-Costa², Rodolfo de Carvalho Pacagnella¹

Descritores

Medida do comprimento cervical; Incompetência do colo do útero; Maturidade cervical; Trabalho de parto prematuro; Ultrassonografia pré-natal

Keywords

Cervical length measurement; Uterine cervical incompetence; Cervical ripening; Preterm labor; Ultrasound

Submetido:

15/07/2020

Aceito:

23/07/2020

1. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

2. Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

Conflito de interesses:

Nada a declarar.

Autor correspondente:

Rodolfo Pacagnella

Cidade Universitária Zeferino Vaz – Barão Geraldo, 13083-970, Campinas, SP, Brasil.

rodolfop@unicamp.br

RESUMO

Cerca de 15 milhões de prematuros nascem por ano globalmente. Em 2015 ocorreram mais de 4 milhões de mortes de crianças menores de 5 anos, e as complicações da prematuridade são a principal causa de óbito em neonatos. O parto pré-termo é uma síndrome em que múltiplas etiologias convergem para uma via final única, e os fatores de risco mais importantes são antecedente de prematuridade e gestação gemelar. O colo uterino tem a função de manter a gestação desde a concepção até o parto, e seu processo de amadurecimento gera esvaecimento, dilatação e encurtamento, num *continuum* que pode compreender desde quadros de insuficiência cervical até o parto pré-termo espontâneo sem rotura de membranas. Este primeiro artigo, da série de três, descreve a prevalência da prematuridade, seus fatores de risco e o papel do colo uterino no processo de parturição.

ABSTRACT

Around 15 million preterm births happen globally. In 2015 over 4 million deaths in children under 5 years of age died and preterm birth complications is the leading cause in neonates. Preterm birth is a multiple etiology syndrome, in which various causes converge to a single parturition path. The most important risk factors are multiple gestation and obstetrical history of preterm birth. Uterine cervix is responsible for pregnancy maintenance from conception to birth, and its remodeling process generates effacement, dilation and shortening in a continuum that comprises conditions from cervical insufficiency to preterm birth without membrane disruption. This is a first article, of a series of three, describing preterm birth prevalence, risk factors and uterine cervix role in parturition.

INTRODUÇÃO

Cerca de 15 milhões de nascimentos prematuros acontecem por ano globalmente.⁽¹⁾ Em 2015, 45% das mortes de crianças menores que 5 anos aconteceram em neonatos, e as complicações da prematuridade ocupam o primeiro lugar nesse grupo.⁽²⁾

Globalmente, mais de 4 milhões de mortes de crianças menores de 5 anos aconteceram em 2015 e desde 2000 a pneumonia e as complicações relacionadas à prematuridade se destacam como causas líderes.⁽²⁾ Proporcionalmente, nesses 15 anos a taxa de mortalidade de crianças de até 1 mês de vida reduziu menos do que em crianças de 1 a 59 meses, fazendo a porcentagem de mortes neonatais passar de 39,3% para 45,1%.⁽²⁾

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a prematuridade pode ser definida como sendo toda gestação entre 20 e 37 semanas.⁽¹⁾ Existem subclassificações para a prematuridade baseadas na idade gestacional ao nascimento, sendo considerados prematuros extremos os nascidos abaixo de 28 semanas, muito prematuros, entre 28 e 32 semanas e prematuros moderados a tardios, de 32 até 37 semanas.⁽³⁾ Mas, independentemente de classificações, a premissa básica é de que quanto menor a idade gestacional ao nascimento, maiores os riscos neonatais associados.⁽³⁾

Por serem mais numerosos, os partos entre 34 e 37 semanas, os chamados prematuros tardios, compõem a maior parte dos partos pré-termo nos Estados Unidos.^(4,5) Em conjunto com a prematuridade decorrente das gestações múltiplas, incrementada pela maior disponibilidade de fertilização assistida, eles são responsáveis pelo aumento na taxa de prematuridade e do impacto nos custos da saúde.^(4,5)

Nascer prematuro aumenta o risco de óbito por outras causas, como infecções, e também de sequelas duradouras, com comprometimentos neuropsicomotores diversos como paralisia cerebral e déficits visuais, e piores *performances* escolares.⁽⁶⁾ A longo prazo, ao passo que se consegue melhorar as chances de sobrevivência de crianças nascidas cada vez mais prematuras, a prevalência dessas consequências tende a aumentar.⁽³⁾ Dependendo da capacidade de cada serviço em oferecer ou não cuidados neonatais intensivos, a possibilidade de sobrevida de um recém-nascido pode ser drasticamente diferente. Enquanto nos países de alta renda a maioria dos recém-nascidos com menos de 32 semanas sobrevive, cerca de metade deles morre nos países mais pobres por falta de suporte adequado até mesmo nos cuidados mais básicos como aquecimento e aleitamento materno.⁽¹⁾ A corticoterapia antenatal e o projeto Mãe-canguru estão entre as intervenções mais recomendadas para a melhoria de desfechos relacionados à prematuridade.⁽²⁾

Em países com muito alta mortalidade infantil, o foco ainda deve se voltar à prevenção de doenças infecciosas como pneumonia, malária e diarreia. Em países com menores taxas de mortalidade, os programas de prevenção de mortalidade infantil devem investir em redução das complicações da prematuridade, pneumonias e eventos relacionados ao período intraparto. Já em países com baixa e baixíssima mortalidade infantil, as complicações de prematuridade são a segunda causa de mortalidade e o principal foco da prevenção. Nesses países, em nú-

meros absolutos, as mortes devido à prematuridade são superadas apenas pelas mortes decorrentes de anomalias congênitas.⁽²⁾

O Brasil encontra-se entre os 10 países com maior número de nascimentos prematuros.⁽³⁾ Em conjunto, China, Índia, Nigéria, Paquistão, Indonésia, Estados Unidos, Bangladesh, Filipinas, República Democrática do Congo e Brasil são responsáveis por cerca de 60% dos casos de prematuridade de todo o mundo.⁽³⁾ Entre 2011 e 2012, o *Brazilian Multicentre Study on Preterm Birth* (EMIP) avaliou 4.150 partos pré-termo, de um total de 33.740 nascimentos, ocorridos em 20 hospitais de referência distribuídos entre as regiões Sul, Sudeste e Nordeste, e identificou uma prevalência total de prematuridade de 12,3%, variando de 14,7% na região Nordeste a 11,1% na região Sudeste.⁽⁷⁾ Segundo esse estudo, a maioria (79%) dos nascimentos ocorreu entre 32 e 36 semanas, e apenas 7% dos nascimentos tinham idade gestacional abaixo de 28 semanas.⁽⁷⁾ Esses dados confirmam a posição do Brasil entre os países com maior incidência de parto prematuro.⁽⁷⁾

MÉTODOS

Realizamos uma revisão narrativa por meio de dados na literatura sobre prematuridade. O foco principal deste artigo foi identificar a prevalência do problema, os fatores de risco e o papel do colo uterino na prematuridade espontânea sem ruptura prematura de membranas. As bases utilizadas para a pesquisa foram Medline, Embase e SciELO, por meio de artigos publicados entre 1990 e 2017.

RESULTADOS

A prematuridade como síndrome

Atualmente, entende-se o parto pré-termo espontâneo sem rotura de membranas como uma síndrome, em que múltiplas etiologias convergem para uma via final única, sem uma explicação única, marcador ou tratamento amplamente eficaz.⁽⁸⁾ De modo geral, há dois grandes grupos em que o risco de nascer prematuro é maior: as gestações gemelares⁽⁷⁾ e mulheres com histórico de prematuridade anterior.⁽⁸⁾ Gestações gemelares^(3,7) são secundárias à sobredistensão uterina e o histórico de prematuridade anterior é devido a alterações genéticas, epigenéticas e ambientais.^(3,8)

Fatores associados à prematuridade (Quadro 1) incluem infecções, principalmente geniturinárias,^(3,9) cuja inflamação pode levar a encurtamento cervical precoce, hábitos de vida estressantes, atividade física intensa, permanência em pé por longos períodos do dia, anomalias uterinas, cirurgias na cérvix, sangramentos vaginais, baixo índice de massa corpórea (IMC),^(7,10) tabagismo, doença periodontal,⁽¹¹⁾ malformações fetais, feto de sexo masculino e características demográficas como etnia⁽¹²⁾ e baixo nível socioeconômico.^(7,9,11) No entanto, nenhuma estratégia que utilize fatores de risco consegue

Quadro 1. Fatores de risco para parto pré-termo espontâneo

FATORES DE RISCO PARA PARTO PRÉ-TERMO ESPONTÂNEO SEM ROTURA DE MEMBRANAS	
Maiores	Antecedente de prematuridade ⁽⁸⁾ Gemelaridade ⁽⁷⁾
Menores	Infecções ^(3,7,9) Tabagismo ⁽¹³⁾ Sangramentos vaginais ^(7,10) Baixo IMC ^(7,10) Doença periodontal ⁽¹¹⁾ Malformações fetais ^(12,14) Características demográficas (etnia) ⁽¹²⁾ Baixo nível socioeconômico ^(7,9,13) Anomalias uterinas e cirurgias na cérvix ^(7,10) Hábitos de vida estressantes ^(7,10) Atividade física intensa ^(7,10) Permanência em pé por longos períodos do dia ^(7,10) Feto do sexo masculino ⁽¹⁰⁾

definir com adequada acurácia as mulheres que terão parto prematuro.

Entre os fatores de risco menores, a questão étnica é discutível e permeada por fatores confundidores como condições socioeducacionais e econômicas. Alguns autores avaliam diferenças em polimorfismos gênicos,⁽⁸⁾ enquanto outros procuram demonstrar que pode até mesmo haver diferenças fisiológicas no período de duração da gestação em mulheres de diferentes ascendências étnicas,⁽³⁾ pois os recém-nascidos em menor idade gestacional, em sua maioria afrodescendentes, não chegam a apresentar as mesmas taxas de complicações respiratórias, necessidades de cuidados intensivos ou mortalidade neonatal que os caucasianos nascidos com a mesma idade gestacional.⁽³⁾

Gestantes em posições socioeconômicas desfavorecidas, em sua maioria negras, vivem um complexo ciclo de segregação, cujos efeitos são dificilmente mensuráveis.⁽¹³⁻¹⁵⁾ Essa situação envolve desde local de moradia, desvantagens educacionais, inadequação de renda, exposição ambiental a múltiplos poluentes até outros estressores psicológicos como violência e discriminação.⁽¹⁵⁾

Em 2007, um estudo que avaliou um total de 363.633 partos de mulheres com dois ou mais filhos encontrou que a incidência de parto pré-termo foi maior e mais recorrente entre as negras.⁽¹⁴⁾ Mesmo considerando a análise de fatores confundidores, o *odds ratio* de recorrência de prematuridade em mulheres negras foi maior que em brancas.^(6,7,13) Outros fatores relacionados foram as questões de assistência obstétrica e a vulnerabilidade social como adolescência, abandono escolar, pré-natal

insuficiente, complicações no período intraparto, hipertensão gestacional, baixo peso materno e dependência de auxílio social.

Um ponto importante que este estudo ressalta é a tendência, em todas as populações estudadas, à repetição do momento do parto, isto é, que o parto subsequente se repita na mesma semana gestacional que a gravidez-índice, e entre as mulheres negras a média de idade gestacional do parto foi de duas semanas menor que das mulheres brancas.⁽¹⁴⁾ Isso talvez seja resultado de uma alteração genética na mãe com o intuito de promover uma vantagem evolutiva para proteção contra processos patológicos, analogamente a outras condições já bem documentadas como anemia falciforme, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD) e outros polimorfismos mais comuns em negros, e seus efeitos na incidência de malária. Além disso, essas informações apontam para uma importante condição associada à prematuridade: o histórico obstétrico de nascimento pré-termo anterior é um dos principais fatores de risco para a prematuridade

Na tentativa de desenvolver um modelo de predição baseado em fatores de risco clínicos para trabalho de parto pré-termo e amniorrexe prematura, o estudo neozelandês e australiano *Screening for Pregnancy Endpoints* (SCOPE) avaliou 3.109 gestações únicas em mulheres sem condições patológicas clínicas que pudessem indicar parto pré-termo espontâneo no período de novembro de 2004 a agosto de 2008.⁽¹⁰⁾ Após investigar 933 variáveis demográficas, socioeducacionais, clínicas, ginecológicas, familiares, comportamentais, antropométricas e ultrassonográficas, os autores contabilizaram 96 partos pré-termo com membranas íntegras e 60 casos de amniorrexe, e o perfil dos fatores associados a cada uma das condições foi completamente diferente.⁽¹⁰⁾

Para os casos de membranas íntegras, estiveram associados os seguintes fatores: uso de maconha, alteração de Doppler com 20 semanas, história familiar de diabetes, pré-eclâmpsia, fetos pequenos para a idade gestacional e histórico de sangramento vaginal na gestação atual. Nas situações de amniorrexe, os fatores de risco identificados foram baixo IMC, baixa estatura, hipertensão leve, histórico de tratamento para infertilidade e antecedente familiar de diabetes tipo 2.⁽¹⁰⁾

Os próprios autores reconhecem que esses marcadores clínicos são de pouco benefício na prática, pois apresentaram uma capacidade modesta de predição de parto pré-termo.⁽¹⁰⁾ Mas o fato de demonstrarem pouca sobreposição de fatores associados a cada um dos fenótipos confirma a heterogeneidade da prematuridade como uma entidade clínica que pode apresentar diferentes cursos. Essa informação é corroborada por revisão sistemática que demonstrou que o risco de recorrência de trabalho de parto prematuro e parto pré-termo sem rotura de membranas gira em torno de 23% a 30%, enquanto nas mulheres com histórico de amniorrexe a recorrência é de somente 7%,

demonstrando que diferentes desenvolvimentos clínicos também influenciam as chances de recorrência de prematuridade.⁽¹⁶⁾

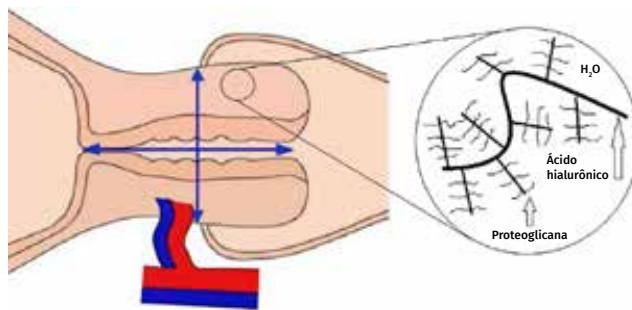
Segundo o modelo de prevenção de Leavell e Clark baseado no processo de evolução natural da doença, a prevenção primária do parto pré-termo deveria levar em consideração a retirada dos fatores de risco antes que houvesse desenvolvimento da doença.⁽¹⁷⁾ Isso implica que a prevenção primária da prematuridade necessariamente inclui uma assistência pré-natal de qualidade.

Entre os fatores de risco para o parto pré-termo, alguns são passíveis de tratamento durante o pré-natal, como as infecções geniturinárias e periodontais, cujo rastreamento é preconizado em vários protocolos assistenciais.^(18,19) Outros fatores de risco são passíveis de modificação a partir do seu reconhecimento durante a consulta clínica, como tabagismo, baixo peso materno e hábitos de vida e trabalho estressantes. No entanto, outra parte dos fatores de risco para prematuridade não são modificáveis ou contornáveis, incluindo-se aqui os mais importantes, que são a gemelaridade e a história prévia de nascimento prematuro. Disso decorre que o potencial de prevenção primária do parto pré-termo é baixo e, nesse sentido, ações devem ser tomadas para a prevenção secundária, visando à identificação de estágios iniciais de modificações do organismo materno que precedem o trabalho de parto.

De todos os dados avaliados pelo estudo SCOPE,⁽¹⁰⁾ apenas a medida do comprimento cervical na 20ª semana gestacional esteve relacionada ao parto pré-termo tanto com membranas rotas quanto íntegras. Com base nesses achados, os autores propõem um aumento contínuo no risco de parto pré-termo (de 4% em membranas íntegras e de 5% em membranas rotas) a cada 1 mm de encurtamento cervical identificado ao ultrassom transvaginal. Nesse sentido, quando se considera o parto pré-termo como consequência de um processo de modificação clínica que vai culminar com dilatação cervical e contrações uterinas, a avaliação do tamanho da cérvice uterina ganha papel fundamental na predição da prematuridade.⁽¹⁰⁾

Para o entendimento do papel do colo na parturição, é necessário compreender suas propriedades fisiológicas. Cerca de 80% a 85% do estroma cervical é constituído de tecido conjuntivo fibroso e 10%, de músculo liso, determinando uma força biomecânica passiva, e não derivada de contratilidade muscular propriamente dita.⁽²⁰⁾ Os principais constituintes da matriz extracelular cervical são fibrilas colágenas. Enquanto nas mulheres não grávidas essas fibras podem compor até 77% do peso seco do colo, nas gestantes no terceiro trimestre sua concentração pode cair para 50%, sendo o colo formado por até 90% de colágeno solúvel (Figura 1).

Há também proteoglicanas e ácido hialurônico, que, por sua vez, são implicados na estabilidade e organização da rede de colágeno e na atração de moléculas de água, gerando uma pressão osmótica no tecido, além de



Fonte: Adaptada de Andrade KC, Bortoletto TG, Almeida CM, Daniel RA, Avo H, Pacagnella RC, et al. Reference ranges for ultrasonographic measurements of the uterine cervix in low-risk pregnant women. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2017;39(9):443-52.⁽²¹⁾

Figura 1. Esquema do colo uterino

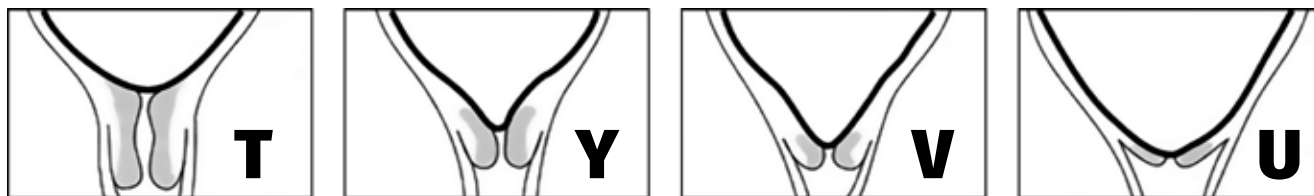
estarem envolvidos na produção de citocinas inflamatórias, que sinalizam a migração de células inflamatórias próximo do termo da gestação.⁽²⁰⁾

O amolecimento cervical é um processo de remodelamento da matriz extracelular que ocorre desde o início da gestação e refere-se a mudanças nas propriedades e composição do tecido. Já o amadurecimento cervical é mais complexo, pois se define em termos de perda da função estrutural da cérvice e alterações de formato, que são representadas por esvaecimento, dilatação e encurtamento.^(20,22)

A cérvice uterina tem o papel de manter a gestação até o momento do trabalho de parto ativo, e sua falha em cumprir esse papel foi historicamente denominada incompetência istmo-cervical e, mais recentemente, insuficiência cervical.⁽²³⁾ Desde meados da década de 1990 até o início dos anos 2000, estudos começaram a sugerir uma relação inversa entre comprimento de colo uterino e risco de prematuridade.⁽²⁴⁾ Sendo assim, o encurtamento e o esvaecimento cervical (amadurecimento) correspondem à via final comum de muitas, se não todas, causas de parto pré-termo espontâneo.⁽²⁵⁾

De maneira consistente na literatura, descreve-se que o comprimento da porção fechada do colo uterino relaciona-se ao risco de prematuridade, de maneira que quanto mais curta a cérvice, maior o risco de parto pré-termo e que o esvaecimento cervical começa pelo orifício interno, portanto no sentido cefalocaudal, precedendo a dilatação.⁽²³⁾

No processo de amadurecimento do colo, a progressão das mudanças segue a sequência visual descrita pelo formato das letras T – Y – V – U. Em que T se refere ao colo completamente fechado e alongado, evoluindo até apresentar abertura, encurtamento e esvaecimento. O início se dá pelo orifício interno, que se transforma como um formato de cunha, simulando a letra Y, e prossegue em sentido craniocaudal com o encurtamento da cérvice e afinamento de paredes, progredindo para a letra V, até seu afinamento completo com formato de letra U, conforme a figura 2.^(24,26)



Fonte: Zilianti M, Azuaga A, Calderon F, Pagés G, Mendoza G. Monitoring the effacement of the uterine cervix by transperineal sonography: a new perspective. *J Ultrasound Med.* 1995;14(10):719-24.⁽²⁴⁾

Figura 2. Representação gráfica do processo de evolução do colo uterino, amadurecimento para a parturição desde completamente fechado e alongado até completamente esvaecido

Surge então o conceito de um *continuum* de competência cervical, em que os comprimentos de colo menores e afunilados são observados mais frequentemente em mulheres com o diagnóstico de insuficiência cervical, e comprimentos mais longos e fechados, em mulheres com histórico de partos a termo.⁽²³⁾

As modificações descritas acima podem ser acompanhadas de perda do tampão mucoso, o que piora a evolução do quadro, uma vez que a função do muco seria obstruir mecanicamente os orifícios cervicais, apresentando propriedades antibacterianas para prevenir a colonização de membranas fetais por microrganismos ascendentes.⁽²⁷⁾ A evolução dessas alterações na cérvix parece ser mediada pela progesterona, o que motivou alguns autores a procurarem alternativas terapêuticas e preventivas na administração exógena desse hormônio.^(25,28,29)

Apesar da grande prevalência mundial dos casos de prematuridade, ainda pouco se conhece a respeito da sua real etiologia, tornando-se um desafio à obstetrícia atual. Muitas das características consideradas como fatores de risco não são passíveis de modificações, portanto o principal foco para a redução da prematuridade deve considerar a necessidade de identificação precoce do processo de início do trabalho de parto. Em relação à abordagem preventiva da prematuridade, cabe destaque à triagem ultrassonográfica do comprimento do colo uterino durante o segundo trimestre de gestação como meio de avaliação de risco e possível proposta de intervenção.^(28,30-34) Nos próximos dois artigos abordaremos a avaliação ecográfica do colo uterino e as possibilidades terapêuticas em essa avaliação encontra-se alterada.

REFERÊNCIAS

- World Health Organization [Internet]. Preterm birth. 2018 [cited 2019 Dec 15]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
- Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet.* 2016;388(10063):3027-35. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31593-8
- Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health.* 2013;10 Suppl 1:S2. doi: 10.1186/1742-4755-10-S1-S2
- Shapiro-Mendoza CK, Lackritz EM. Epidemiology of late and moderate preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012;17(3):120-5. doi: 10.1016/j.siny.2012.01.007
- Erez O, Mayer A, Shoham-Vardi I, Dukler D, Mazor M. Primiparity, assisted reproduction, and preterm birth in twin pregnancies: a population based study. *Arch Gynecol Obstet.* 2008;277(4):311-7. doi: 10.1007/s00404-007-0492-4
- Lawn JE, Davidge R, Paul VK, von Xylander S, de Graft Johnson J, Costello A, et al. Born too soon: care for the preterm baby. *Reprod Health.* 2013;10 Suppl 1:S5. doi: 10.1186/1742-4755-10-S1-S5
- Passini R Jr, Cecatti JG, Lajos GJ, Tedesco RP, Nomura ML, Dias TZ, et al. Brazilian multicentre study on preterm birth (EMIP): prevalence and factors associated with spontaneous preterm birth. *PLoS One.* 2014;9(10):e109069. doi: 10.1371/journal.pone.0109069
- Varner MW, Esplin MS. Current understanding of genetic factors in preterm birth. *BJOG.* 2005;112 Suppl 1:28-31. doi: 10.1111/j.1471-0528.2005.00581.x
- Bittar RE, Zugaib M. [Risk predictors for preterm birth]. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2009;31(4):203-9. doi: 10.1590/S0100-72032009000400008. Portuguese.
- Dekker GA, Lee SY, North RA, McCowan LM, Simpson NA, Roberts CT. Risk factors for preterm birth in an international prospective cohort of nulliparous women. *PLoS One.* 2012;7(7):e39154. doi: 10.1371/journal.pone.0039154
- Jeffcoat M, Parry S, Sammel M, Clothier B, Catlin A, Macones G. Periodontal infection and preterm birth: successful periodontal therapy reduces the risk of preterm birth. *BJOG.* 2011;118(2):250-6. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02713.x
- Buck JN, Orzechowski KM, Berghella V. Racial disparities in cervical length for prediction of preterm birth in a low risk population. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(15):1851-4. doi: 10.1080/14767058.2016.1228056
- Koullali B, Oudijk MA, Nijman TAJ, Mol BWJ, Pajkrt E. Risk assessment and management to prevent preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2016;21(2):80-8. doi: 10.1016/j.siny.2016.01.005
- Kistka ZAF, Palomar L, Lee KA, Boslaugh SE, Wangler MF, Cole FS, et al. Racial disparity in the frequency of recurrence of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(2):131.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2006.06.093
- Burris HH, Hacker MR. Birth outcome racial disparities: a result of intersecting social and environmental factors. *Semin Perinatol.* 2017;41(6):360-6. doi: 10.1053/j.semperi.2017.07.002
- Phillips C, Velji Z, Hanly C, Metcalfe A. Risk of recurrent spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7(6):e015402. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015402
- Demarzo MMP. Reorganização dos sistemas de saúde: promoção da saúde e Atenção Primária à Saúde. São Paulo: Unifesp; 2011.
- Ministério da Saúde. Instituto Sírio-Libanês de Ensino e Pesquisa. Protocolo de atenção básica: saúde das mulheres. Brasília (DF): Ministério da Saúde; 2016.
- Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo. Linha de cuidado da gestante e puérpera: manual técnico do pré-Natal, parto e puerpério. São Paulo: SES/SP; 2018.

20. House M, Kaplan DL, Socrate S. Relationships between mechanical properties and extracellular matrix constituents of the cervical stroma during pregnancy. *Semin Perinatol.* 2009;33(5):300-7. doi: 10.1053/j.semperi.2009.06.002
21. Andrade KC, Bortoletto TG, Almeida CM, Daniel RA, Avo H, Pacagnella RC, et al. Reference ranges for ultrasonographic measurements of the uterine cervix in low-risk pregnant women. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2017;39(9):443-52. doi: 10.1055/s-0037-1605556
22. Myers KM, Feltovich H, Mazza E, Vink J, Bajka M, Wapner RJ, et al. The mechanical role of the cervix in pregnancy. *J Biomech.* 2015;48(9):1511-23. doi: 10.1016/j.jbiomech.2015.02.065
23. Larma JD, Iams JD. Is sonographic assessment of the cervix necessary and helpful? *Clin Obstet Gynecol.* 2012;55(1):324-35. doi: 10.1097/GRF.0b013e3182487e96
24. Ziliani M, Azuaga A, Calderon F, Pagés G, Mendoza G. Monitoring the effacement of the uterine cervix by transperineal sonography: a new perspective. *J Ultrasound Med.* 1995;14(10):719-24. doi: 10.7863/jum.1995.14.10.719
25. Campbell S. Universal cervical-length screening and vaginal progesterone prevents early preterm births, reduces neonatal morbidity and is cost saving: doing nothing is no longer an option. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(1):1-9. doi: 10.1002/uog.9073
26. Berghella V, Owen J, MacPherson C, Yost N, Swain M, Dildy GA 3rd, et al. Natural history of cervical funneling in women at high risk for spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2007;109(4):863-69. doi: 10.1097/01.AOG.0000258276.64005.ce
27. Heath VC, Daskalakis G, Zagaliki A, Carvalho M, Nicolaidis KH. Cervicovaginal fibronectin and cervical length at 23 weeks of gestation: relative risk of early preterm delivery. *BJOG.* 2000;107(10):1276-81. doi: 10.1111/j.1471-0528.2000.tb11620.x
28. 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. doi: 10.1056/NEJMoa067815
29. Smith R. Alterations in the hypothalamic pituitary adrenal axis during pregnancy and the placental clock that determines the length of parturition. *J Reprod Immunol.* 1998;39(1-2):215-20. doi: 10.1016/s0165-0378(98)00023-0
30. Romero R, Nicolaidis K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(2):124.e1-e19. doi: 10.1016/j.ajog.2011.12.003
31. Conde-Agudelo A, Romero R. Predictive accuracy of changes in transvaginal sonographic cervical length over time for preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(6):789-801. doi: 10.1016/j.ajog.2015.06.015
32. Li Q, Reeves M, Owen J, Keith LG. Precocious cervical ripening as a screening target to predict spontaneous preterm delivery among asymptomatic singleton pregnancies: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(2):145-56. doi: 10.1016/j.ajog.2014.07.003
33. Goya M, Pratcorona L, Merced C, Rodó C, Valle L, Romero A, et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;379(9828):1800-6. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60030-0
34. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(1):18-31. doi: 10.1002/uog.9017