

Determinantes do nascimento prematuro: proposta de um modelo teórico hierarquizado

Determinants of preterm birth:
proposal for a hierarchical theoretical model

Aline dos Santos Rocha (<https://orcid.org/0000-0003-3806-6446>)¹
Ila Rocha Falcão (<https://orcid.org/0000-0001-6961-3858>)¹
Camila Silveira Silva Teixeira (<https://orcid.org/0000-0001-6340-7957>)²
Flávia Jôse Oliveira Alves (<https://orcid.org/0000-0003-1613-2270>)²
Andrêa Jacqueline Fortes Ferreira (<https://orcid.org/0000-0002-6884-3624>)²
Natanael de Jesus Silva (<https://orcid.org/0000-0003-3002-1032>)³
Marcia Furquim de Almeida (<https://orcid.org/0000-0003-0052-1888>)⁴
Rita de Cássia Ribeiro-Silva (<http://orcid.org/0000-0002-8387-9254>)¹

Abstract *Preterm birth (PB) is a syndrome resulting from a complex relationship between multiple factors which do not have fully understood relationships and causality. This article discusses a hierarchical theoretical model of PB determinants, considering maternal characteristics such as sociodemographic, psychosocial, nutritional, behavioral and biological aspects, traditionally associated with increased risk of PB. The variables were distributed in six dimensions within three hierarchical levels (distal, intermediate and proximal). In this model, the socioeconomic determinants of the mother, family, household and neighborhood play indirect effects on PB through variables at the intermediate level, which in turn affect biological risk factors at the proximal level that have a direct effect on PB. The study presents a hierarchical theoretical model of the factors involved in the PB determination chain and their interrelationships. Understanding these interrelationships is an important step in trying to break the causal chain that makes some women vulnerable to preterm birth.*

Key words *Preterm birth, Risk factors, Theoretical models*

Resumo *O nascimento prematuro (NP) é uma síndrome resultante de uma complexa relação entre múltiplos fatores que não possuem relações e causalidade totalmente compreendidas. Esse artigo traz uma discussão de um modelo teórico hierarquizado dos determinantes de NP, considerando características maternas como aspectos sociodemográficos, psicossociais, nutricionais, comportamentais e biológicos, tradicionalmente associados ao risco aumentado de NP. As variáveis foram distribuídas em seis dimensões, alocadas em três níveis hierárquicos (distal, intermediário e proximal). Nesse modelo, os determinantes socioeconômicos da mãe, da família, do domicílio e do bairro exercem efeitos indiretos sobre o NP por meio de variáveis no nível intermediário, que por sua vez afetam fatores biológicos de risco no nível proximal, os quais apresentam um efeito direto sobre o NP. O estudo adota um modelo teórico hierarquizado dos fatores envolvidos na cadeia de determinação do NP e suas inter-relações. O entendimento dessas inter-relações é um passo importante na tentativa de interromper a cadeia causal que torna algumas mulheres vulneráveis ao parto prematuro.*

Palavras-chave *Nascimento prematuro, Fatores de risco, Determinantes, Modelos teóricos*

¹ Escola de Nutrição, Universidade Federal da Bahia, Salvador. Centro de Integração de Dados e Conhecimentos para Saúde (Cidacs), Fundação Oswaldo Cruz. R. Mundo 121, ed. Tecnocentro, sl. 315, Trobogy. 41745-715 Salvador BA Brasil. linny_rochaa@hotmail.com

² Centro de Integração de Dados e Conhecimentos para Saúde (Cidacs), Fundação Oswaldo Cruz. Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia. Salvador BA Brasil.

³ Centro de Integração de Dados e Conhecimentos para Saúde (Cidacs), Fundação Oswaldo Cruz. Instituto de Saúde Global de Barcelona, Hospital Clínic. Barcelona Espanha.

⁴ Escola de Saúde Pública, Universidade de São Paulo. São Paulo SP Brasil.

Introdução

O nascimento prematuro (NP) é definido como sendo todo nascimento que ocorra antes das 37 semanas completas de gestação ou em menos de 259 dias desde o primeiro dia do último período menstrual (DUM)¹. Estimativas globais mostram aumento na taxa de nascimentos prematuros ao longo dos anos, variando de 9,8% em 2000 a 10,6% em 2014. Esse aumento equivale ao número estimado de 14,6 milhões de prematuros no mundo². Em 2016, as complicações do NP foram consideradas a principal causa de morte entre crianças menores de cinco anos de idade, correspondendo a aproximadamente 16% de todas as mortes e a 35% entre os recém-nascidos³. Além de sua contribuição para a mortalidade, o NP tem efeitos ao longo da vida dos sobreviventes, com consequências relacionadas a déficits neurológicos e cognitivos, deficiência visual/auditiva e aumento do risco de doenças crônicas na vida adulta^{4,5}.

O NP pode ser subdividido em categorias, com base na idade gestacional do recém-nascido: extremamente prematuro (< 28 semanas); muito prematuro (≥ 28 e < 32 semanas) e prematuro moderado a tardio (≥ 32 e < 37 semanas completas de gestação)⁶. Essas subdivisões são importantes, uma vez que a redução da idade gestacional está associada à sobrevivência do recém-nascido e a complicações neonatais⁷. O NP pode ainda ser classificado em dois grandes subtipos: (i) parto prematuro espontâneo, definido como início espontâneo do trabalho de parto ou após ruptura prematura de membranas (RPM); e (ii) parto prematuro iniciado por profissionais de saúde (anteriormente denominado “iatrogênico”), definido como indução de parto ou cesariana eletiva, antes de 37 semanas completas de gestação por indicações maternas ou fetais ou por outras razões não médicas⁸.

O NP é uma síndrome resultante de uma complexa relação entre fatores maternos socio-demográficos, psicossociais, nutricionais, comportamentais e biológicos. Contudo, embora esses fatores de risco sejam bastante conhecidos na literatura, a causa e a relação entre eles não são totalmente compreendidas⁹. Assim, modelos teóricos têm sido propostos na tentativa de explicitar as potenciais inter-relações entre os diversos fatores de risco na determinação de resultados em saúde^{10,11}. No entanto, a utilização de um modelo teórico hierárquico para a construção de estudos de revisão sobre os determinantes do NP é uma abordagem diferencial e inovativa. Logo,

este artigo de revisão de literatura apresenta um modelo teórico hierarquizado dos determinantes do nascimento prematuro, fornecendo subsídios para o aprofundamento da discussão das inter-relações desses diferentes determinantes.

Determinantes do nascimento prematuro

A complexidade de um desfecho de saúde é possível de ser observada tanto por meio da influência que cada um dos fatores exerce sobre sua ocorrência quanto pelas inter-relações e interdependências desses diferentes fatores¹². A predição do nascimento prematuro em um nível mais próximo pode ser determinada por fatores biológicos, como parto prematuro anterior, gravidez múltipla, comorbidades maternas, por exemplo hipertensão e diabetes, e outras condições relacionadas ao recém-nascido, como restrição do crescimento intrauterino (RCIU) e sofrimento fetal^{5,13}. Fatores que representam estilo de vida e saúde psicológica da mãe e de assistência à saúde são potencialmente observados nos níveis intermediários de determinação. Por fim, os fatores mais distais dizem respeito, em geral, às condições socioeconômicas e demográficas da mãe.

Com base em uma extensa revisão da literatura, foi proposto um modelo teórico hierarquizado dos determinantes do nascimento prematuro que descreve as inter-relações entre as variáveis que compõem cada nível de sua determinação (Figura 1). No modelo apresentado, as variáveis foram distribuídas em seis dimensões, alocadas em três níveis hierárquicos (distal, intermediário e proximal). As variáveis de uma mesma dimensão estão conectadas por linhas contínuas. Os efeitos diretos entre os diferentes níveis de determinação ou dimensões em um mesmo nível estão representados por setas. As setas de duplo sentido indicam as dimensões que estabelecem relações bidirecionais entre si. Os efeitos indiretos entre as dimensões de diferentes níveis sobre o desfecho estão representados por setas tracejadas. Finalmente, os efeitos diretos no desfecho, exercidos por determinantes situados no nível proximal, estão representados por setas.

Determinantes distais

Os determinantes socioeconômicos têm sido consistentemente identificados como fatores de risco distais associados ao nascimento prematuro. O status socioeconômico (SES) é um preditor importante das disparidades em saúde, uma vez que grupos socioeconomicamente desfavoreci-

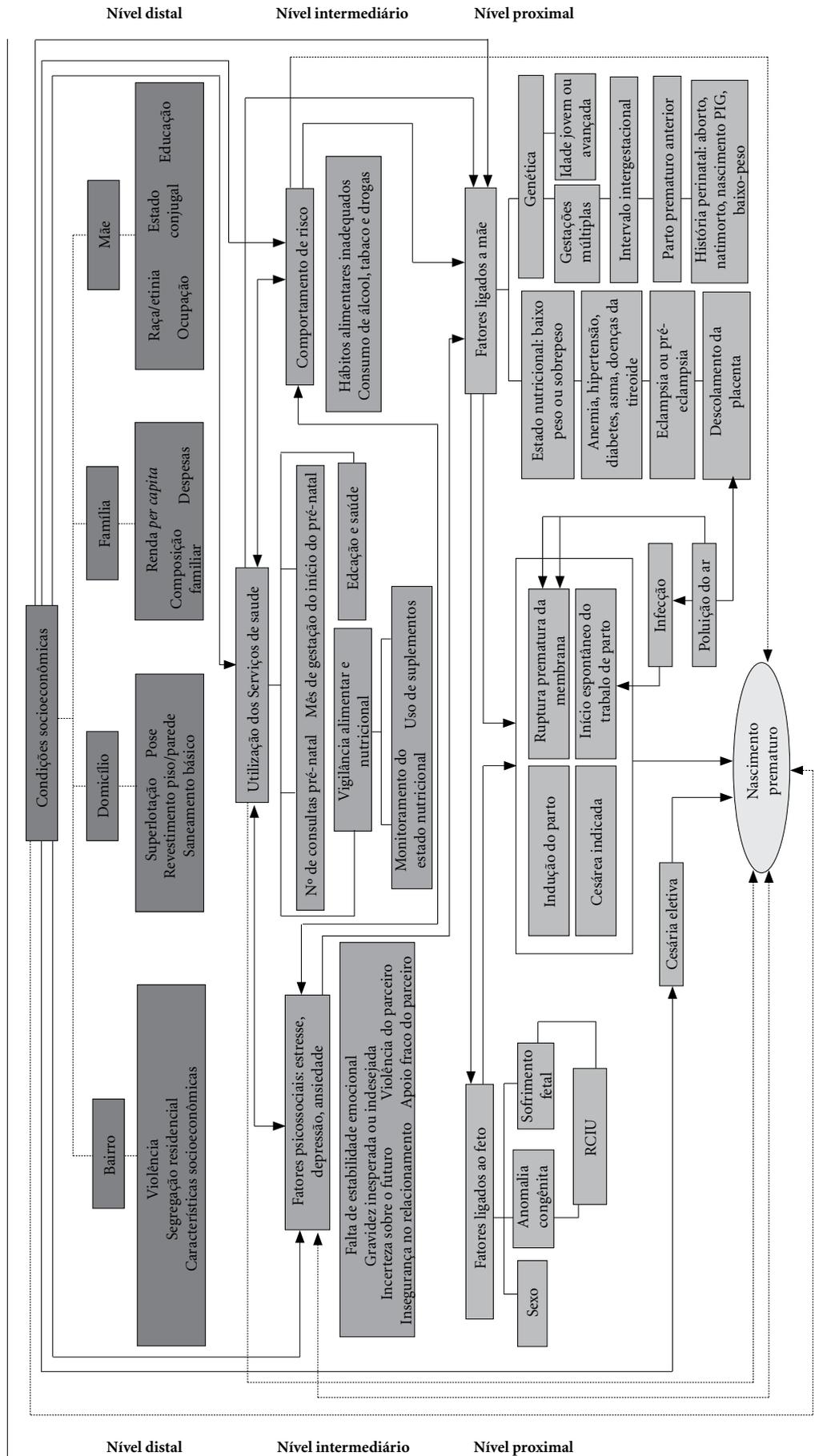


Figura 1. Modelo teórico hierarquizado dos determinantes do nascimento prematuro.

RCIU: restrição do crescimento intrauterino; PIC: pequeno para a idade gestacional.

Fonte: Autores.

dos tendem a ter piores desfechos em saúde¹⁴. A dimensão econômica, representada particularmente pela renda familiar, pela educação e pela ocupação, possui importante papel na determinação e nos resultados adversos da gravidez¹⁵.

A renda é destacada como um dos fatores socioeconômicos mais importantes relacionados à desigualdade social e, conseqüentemente, às desigualdades em saúde¹⁶. As diferenças de renda determinam a natureza das condições de trabalho das pessoas, de habitação, de acesso a alimentos e a serviços de saúde, que são fatores explicativos nos caminhos pelos quais a renda se associa ao nascimento prematuro¹⁷. A renda familiar é tão importante quanto os fatores socioeconômicos individuais para explicar a relação entre SES e saúde. A renda familiar representa um padrão de vida e oportunidades de vida que os membros da família experimentam por meio do compartilhamento de bens e de serviços¹⁸.

O nível educacional é um *proxy* do SES que prediz com mais força e consistência as condições de saúde, em especial para as mulheres e seus filhos¹⁵. Mulheres com maior nível educacional possuem mais acesso a melhores posições de trabalho e de renda, que por sua vez levam ao acesso a bens essenciais, como alimentos de melhor qualidade. O nível educacional também é um marcador importante de acesso aos serviços de saúde, principalmente em relação a aspectos como a decisão sobre o número e o momento da gestação, sobre aumento no acesso e no uso de informações médicas, bem como na redução de comportamentos de risco, como o uso de álcool e tabaco¹⁹.

O impacto das desigualdades socioeconômicas determina também a natureza das condições de trabalho das pessoas. O trabalho extenuante, desenvolvido por mulheres em nível socioeconômico mais baixo, muitas vezes com menor nível de escolaridade, também está associado a resultados adversos do nascimento, incluído o nascimento prematuro²⁰. Ocupações caracterizadas por trabalho manual pesado, em condições estressantes, com exposição a agentes químicos ou a longa permanência no local de trabalho são fatores que justificam essa relação^{21,22}.

Além dos aspectos relacionados à renda, estudos sugerem associação entre a situação conjugal materna e resultados da gestação^{23,24}. Mães solteiras sofrem mais com o aumento do estresse materno relacionado à incerteza do futuro, à insegurança no relacionamento, a menor apoio emocional/social e à desvantagem econômica, quando comparadas com as mães com companheiros^{23,25}.

O papel da raça/etnia no nascimento prematuro vem sendo relatado em muitos estudos que evidenciaram variações na duração da gestação entre grupos étnicos diversos^{26,27}. Para mulheres negras, a exposição a estressores psicossociais (pobreza, falta de moradia, residência em bairros perigosos, violência doméstica, experiência de discriminação ou racismo) e comportamentos de risco associados ao estresse podem favorecer o aumento do risco de nascimento prematuro²⁸.

A segregação residencial, definida como a extensão em que grupos sociais caracterizados por renda ou raça/etnia estão espacialmente separados uns dos outros, também pode contribuir para as disparidades no nascimento prematuro²⁹. A segregação residencial é uma manifestação do racismo estrutural que afeta oportunidades em muitas dimensões, incluindo bem-estar econômico, educação e saúde³⁰. Mulheres residentes em bairros racialmente isolados acumulam desvantagens, como menor acesso à educação básica de qualidade e maior instabilidade econômica e residencial, o que limita as oportunidades associadas à melhoria da saúde e aumenta o estresse, que podem levar a resultados negativos no nascimento³¹.

A habitação é outro determinante social associado aos desfechos do nascimento^{32,33}. As condições inadequadas da moradia (revestimento de piso e parede, exposição a mofo ou umidade e saneamento básico) e aglomeração intradomiciliar estão associadas com o maior risco à saúde, principalmente pela ocorrência de doenças infecciosas e respiratórias, que se configuram como fatores de risco importantes do nascimento prematuro^{32,34}. A aglomeração intradomiciliar também é um marcador de pobreza e privação social³⁵, podendo estar associada ao nascimento prematuro, visto que o número de pessoas em uma família pode influenciar o acesso a alimentos e a outros serviços essenciais. A aglomeração pode também desencadear fatores de estresse na saúde e no bem-estar da gestante, exposição a fatores de risco associados a lesões no lar, a tensões sociais e à exposição ao fumo passivo³⁶. Além disso, a posse da casa pode atribuir sentimentos de segurança e/ou de prestígio ao indivíduo, especialmente quando comparada às situações de instabilidade, como aluguel (social ou privado) e domicílios improvisados, passíveis de despejo. Essa instabilidade implica diretamente comprometimento psicossocial, o que gera impactos na duração da gestação³³.

As características socioeconômicas no nível da vizinhança podem ser consideradas impor-

tantes determinantes para desfechos adversos do parto^{17,29}, independentemente das medidas socioeconômicas no nível individual¹⁷. As características da área de residência podem influenciar o nascimento prematuro por meio de diferenças no acesso aos cuidados de saúde e a outros bens essenciais, de estresse psicossocial materno e de comportamentos de saúde¹⁷.

Estudos sugerem que a violência do bairro de residência também pode levar a um efeito indireto no aumento do risco de nascimento prematuro e a outros desfechos do nascimento^{37,38}. A exposição à violência contextual pode induzir ao medo e ao estresse psicológico, principalmente no primeiro trimestre da gravidez, o que pode levar à prematuridade. Além disso, a violência também pode levar a efeitos indiretos adicionais sobre os resultados do parto, por exemplo interrupção do acesso a serviços de saúde, em particular aos serviços de pré-natal, e comportamentos de risco, como o aumento do tabagismo e do consumo de álcool durante a gravidez em resposta ao estresse³⁷.

Determinantes intermediários

No nível intermediário de determinação, a saúde psicológica materna, os comportamentos de risco e o acesso e a utilização de serviços de saúde estão associados ao trabalho de parto prematuro⁵.

Níveis elevados de estresse materno, ansiedade e depressão durante a gestação podem ter um impacto negativo no desenvolvimento do feto e se associarem ao trabalho de parto prematuro³⁹. A vulnerabilidade das mulheres grávidas a estresse, ansiedade e depressão pode ser aumentada por fatores como falta de estabilidade emocional, incerteza sobre o futuro, instabilidade de habitação, insegurança no relacionamento, apoio fraco de um parceiro, violência por parceiro íntimo, dificuldades financeiras, gravidez inesperada ou indesejada e falta de sistema de apoio social adequado^{40,41}. Em certas circunstâncias, a gravidez, por si só, pode se tornar uma experiência de vida estressante e difícil²³. Esses fatores psicossociais maternos podem ser determinantes significativos dos desfechos do nascimento, atuando por meio de vias comportamentais ou fisiológicas⁴².

Além disso, mulheres expostas a ansiedade e condições estressantes durante a gestação apresentam concentrações séricas aumentadas de hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e de citocinas pró-inflamatórias. Esses achados sugerem a inflamação sistêmica como um caminho

fisiopatológico pelo qual a ansiedade e o estresse podem aumentar o risco de parto prematuro^{43,44}. A depressão materna durante a gestação pode ser resultado da desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenocortical, que estimula a liberação de cortisol e de catecolaminas. Essas alterações biológicas podem resultar em hipofusão placentária e consequente restrição de oxigênio e nutrientes ao feto, o que leva à restrição do crescimento fetal e/ou à precipitação ao nascimento prematuro^{45,46}. A depressão pré-natal pode ser outro fator de comprometimento do funcionamento do sistema imunológico, que por sua vez pode levar à infecção do trato reprodutivo e ao nascimento prematuro⁴⁵. O aumento do tabagismo, o uso de drogas e álcool, a má alimentação e a menor utilização do serviço de saúde entre as mulheres com depressão também podem contribuir para uma pior saúde psicológica materna³⁹.

Embora os efeitos biológicos da maioria dos produtos químicos presente na fumaça do cigarro sejam desconhecidos⁴⁷, sabe-se que a nicotina e o monóxido de carbono são potentes vasoconstritores que estão associados a danos placentários e à diminuição do fluxo sanguíneo uteroplacentário, que podem levar à restrição do crescimento fetal, que é um dos fatores de risco para o nascimento prematuro^{9,48}. O tabagismo também está associado a uma resposta inflamatória sistêmica que pode aumentar o nascimento prematuro espontâneo por essa via^{49,50}.

O consumo elevado de álcool também é um fator comportamental associado ao risco de parto prematuro^{51,52}, que pode estar relacionado ao aumento da secreção de prostaglandinas e das contrações uterinas^{52,53}. Além disso, o álcool pode aumentar o risco de distúrbios hipertensivos na gravidez, que é um dos fatores de risco para o parto prematuro⁵⁴. Também o uso de substâncias químicas e de heroína tem sido associado a resultados adversos da gravidez, devido ao estresse hipóxico intrauterino recorrente⁵⁵. A exposição materna a narcóticos pode induzir ciclos flutuantes de intoxicação e de abstinência ao feto, que pode não ter suas necessidades de oxigênio atendidas durante a abstinência⁵⁶. Simultaneamente, outros problemas de saúde associados ao comportamento de alto risco entre usuárias dessas substâncias, incluindo consultas de pré-natal insuficientes, restrição alimentar, aumento de infecções maternas, também podem aumentar o risco do nascimento prematuro^{57,58}.

A dieta e os hábitos alimentares maternos podem favorecer o parto prematuro^{59,60}. A experiência de insegurança alimentar, quando não há ga-

rantia de acesso regular e permanente a alimentos de qualidade e em quantidade suficiente⁶¹, é uma condição prevalente entre as mulheres de baixa renda¹⁷. Além disso, a insegurança alimentar antecede estágios de deficiências nutricionais que podem ter efeito negativo no crescimento fetal e nos resultados do nascimento⁶².

Da mesma forma, o acesso e a utilização de serviços de saúde estão associados ao nascimento prematuro⁶³. Estudos apontam que o número de consultas pré-natais, o início tardio do pré-natal e a qualidade do pré-natal exercem forte influência na ocorrência ou não de nascimento prematuro^{64,65}. Apesar da expansão da cobertura da assistência pré-natal no Brasil nas últimas décadas, ainda existem desigualdades regionais e sociais no acesso à assistência pré-natal adequada⁶⁶. Nesse sentido, mulheres com menor probabilidade de ter acesso e realizar regularmente o pré-natal durante a gravidez estão mais propensas a ter resultados adversos durante a gravidez ou no parto⁶³. Além disso, o pré-natal pode ser considerado um mediador das condições socioeconômicas maternas⁶⁷.

Determinantes proximais

Entre os determinantes proximais do nascimento prematuro, destacam-se os fatores maternos e aqueles associados ao feto^{5,9}. As idades maternas jovem e avançada têm sido associadas a um risco aumentado de prematuridade⁹. Na adolescência, o alto risco de parto prematuro ocorre devido à imaturidade biológica e de suprimento sanguíneo do útero ou do colo uterino⁶⁸ e à competição por nutrientes entre o feto e a gestante adolescente⁶⁹. Essa associação pode estar relacionada também às consequências psicológicas e socioeconômicas que uma gravidez na adolescência pode acarretar⁶⁸. Em idades avançadas, ou seja, mães com idade ≥ 35 anos no momento do nascimento, o parto pré-termo pode estar associado às condições maternas pré-existentes, como hipertensão arterial e outras complicações obstétricas⁷⁰ que são mais frequentes nesse grupo etário.

O estado nutricional materno durante a gravidez, especificamente o baixo peso ou a obesidade pré-gestacional, pode aumentar o risco de nascimento prematuro por meio de diferentes mecanismos potenciais^{71,72}. Entre mulheres desnutridas, o parto prematuro pode estar relacionado à vulnerabilidade a infecções, associada a baixas concentrações de vitaminas e de minerais, o que leva à diminuição do fluxo sanguíneo^{73,74}. Por outro lado, o excesso de peso materno tam-

bém está relacionado ao maior risco de complicações na gravidez, responsáveis pelo parto prematuro medicamente induzido, como pré-eclâmpsia e diabetes^{9,75}.

O intervalo curto entre gestações (por exemplo, menos de 18 meses) também tem sido frequentemente associado ao risco aumentado de nascimento prematuro^{9,76}. Intervalos curtos entre as gestações aumentam a chance de nascimento prematuro devido ao tempo que o útero leva para retornar ao estado normal, incluindo a resolução do estado inflamatório associado à gravidez anterior^{9,77}. Outra associação se refere à depleção nutricional materna e à depleção de folato, uma vez que os estoques maternos de vitaminas essenciais, minerais e aminoácidos podem ser escassos em um intervalo curto entre as gestações^{9,77}. É importante destacar que, em países de baixa e média rendas, o status socioeconômico, a menor escolaridade e a idade mais jovem da mãe são frequentemente associados a intervalos curtos entre partos⁷⁸. Da mesma forma, intervalos longos (por exemplo, mais de 60 meses) entre as gestações se associam a risco aumentado de parto prematuro⁷⁷. É possível que, fisiologicamente, a mãe retorne ao estado físico de uma mulher que ainda não teve uma gravidez, o que a torna menos preparada fisicamente para engravidar⁷⁸.

Múltiplas gestações representam também um risco substancial de parto prematuro^{5,9}, pois a hiperdistensão uterina pode provocar contrações e ruptura prematura da membrana (RPM), um mecanismo causador do aumento da taxa de nascimentos prematuros espontâneos⁷⁹. Adicionalmente, a ocorrência de pré-eclâmpsia ou de outros distúrbios maternos ou fetais pode resultar em nascimentos prematuros indicados⁹. A crescente disponibilidade de reprodução assistida em países de alta renda tem sido apontadas como contribuinte para a elevada incidência de nascimentos múltiplos⁸⁰.

A infecção é uma condição frequente na gestação, o que desempenha um papel importante na prematuridade^{5,9,81}. Os mecanismos pelos quais as infecções intrauterinas levam ao trabalho de parto prematuro estão relacionados à ativação do sistema imune e à contratilidade miométrial, o que pode induzir a ruptura da membrana^{81,82}. Entre essas infecções, destacam-se as intrauterinas, as do trato genital e as sistêmicas^{81,82}. No entanto, não está claro se a infecção é uma causa ou uma consequência da RPM. A infecção intrauterina é reconhecida como uma das causas mais importantes e potencialmente evitáveis do nascimento prematuro precoce⁸².

Doenças crônicas maternas, como diabetes, hipertensão, anemia, asma e doença da tireoide, estão associadas ao aumento das taxas de parto prematuro, que em muitos casos são indicados devido a complicações maternas^{5,9}. Relações bidirecionais entre nascimento prematuro, baixo peso ao nascer e doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como diabetes e hipertensão, resultam em um ciclo de risco intergeracional vicioso⁸³. Mulheres com DCNT possuem risco elevado de ter um filho prematuro. Por sua vez, os bebês prematuros correm maior risco de desenvolver DNTs na vida adulta e, se forem mulheres, de ter um bebê prematuro^{83,84}. Dessa forma, mulheres com condições crônicas na gestação exigem maior atenção à saúde e aos cuidados maternos, incluindo o diagnóstico pré-natal e o manejo das DCNTs⁷³.

A história de parto prematuro prévio também é um fator de risco para o nascimento prematuro subsequente¹³. Contudo, embora o nascimento prematuro tenha uma tendência de repetição, o mecanismo para a recorrência nem sempre é claro. Acredita-se que as infecções intrauterinas persistentes ou recorrentes provavelmente expliquem muitos nascimentos prematuros espontâneos repetitivos. E também a persistência de distúrbios subjacentes entre as gestações que causam os nascimentos pré-termo, como diabetes, hipertensão ou obesidade⁹. Da mesma forma, os fatores de risco compartilhados entre as gestações (fumar durante a gravidez, por exemplo) podem contribuir para a recorrência do parto prematuro^{85,86}.

Outros eventos adversos em gestações anteriores também têm sido descritos na literatura como risco para um nascimento prematuro em gestação subsequente, a exemplo do aborto, do natimorto, do nascimento pequeno para a idade gestacional, do descolamento prematuro da placenta e da pré-eclâmpsia^{87,88}. O enfraquecimento do colo do útero devido a danos decorrentes do manejo cirúrgico do aborto é uma possível condição para essas associações⁸⁹, assim como outras condições comuns ou compartilhadas entre os desfechos, como anormalidade na placenta com perfusão placentária reduzida^{90,91}.

Dados na literatura evidenciam também uma predisposição genética ou epigenética para o nascimento prematuro^{92,93}. Algumas das evidências da contribuição genética no nascimento prematuro são herdabilidade genética demonstrada em estudos realizados com gêmeos; aumento do risco de recorrência de parto prematuro em mulheres com prematuridade prévia; mulheres que nasceram prematuras, apresentando risco

aumentado de ter parto prematuro; aumento do risco de parto prematuro entre irmãs filhas de mulheres que tiveram um parto prematuro; e disparidades raciais no nascimento prematuro que são independentes de fatores socioeconômicos⁸². Estudos com genes candidatos identificaram mais de 30 polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) predominantes nas vias inflamatórias e de remodelação tecidual associados a riscos aumentados ou diminuídos de nascimento prematuro ou de RPM⁹⁴.

Além dos fatores maternos, fatores de risco relacionados ao feto também estão sendo associados ao nascimento prematuro⁵. Gravidez com feto masculino tem sido associada ao risco aumentado de complicações na gestação e a desfechos obstétricos adversos, devido, por exemplo, à maior incidência de trabalho de parto prematuro neste sexo⁹⁵. Possíveis mecanismos têm sido propostos para explicar essa associação, como o peso relativamente maior de fetos masculinos em comparação aos fetos femininos e maior susceptibilidade a complicações da gravidez (hipertensão ou infecção) em mulheres portadoras de feto masculino⁹⁶.

O nascimento prematuro iniciado por profissionais de saúde, ou seja, a indução de parto ou cesariana eletiva, está associado a indicações materna, fetal ou outras razões não médicas⁸. As causas diretas mais importantes, reconhecidas com complicações maternas e fetais, são pré-eclâmpsia, descolamento placentário, restrição de crescimento intrauterino e sofrimento fetal. No entanto, essas condições também podem predispor o início espontâneo do trabalho de parto em idades gestacionais prematuras⁹⁷.

A pré-eclâmpsia é a forma mais grave de distúrbio hipertensivo da gravidez e está associada ao nascimento prematuro indicado^{98,99}. Níveis mais altos de pressão arterial estão associados com a RCIU e, conseqüentemente, com o nascimento prematuro⁹⁹. A intervenção obstétrica antes do prazo também pode explicar a associação entre pré-eclâmpsia e parto prematuro, visto que quando a pressão arterial se torna incontrollável e/ou a eclâmpsia ocorre, uma intervenção precoce para esvaziar o útero torna-se a opção para o manejo de mulheres com complicações hipertensivas na gravidez⁹⁸.

O descolamento da placenta é caracterizado pela disfunção placentária crônica e pela separação da parede uterina, cuja progressão pode levar a uma diminuição correspondente na área da superfície placentária disponível para troca de oxigênio e suprimento de nutrientes para o

feto¹⁰⁰. Além disso, o descolamento da placenta pode progredir para perda significativa de sangue materno, hipóxia e morte fetal, além de exigir cesariana emergente^{101,102}. Todos esses processos podem elevar o risco de nascimento prematuro.

A RCIU é uma complicação comum da gravidez e está associada a fatores fetais (anomalias congênitas e infecções), à insuficiência placentária ou a fatores maternos (má nutrição, tabagismo e hipertensão gestacional)^{103,104}. A restrição do fluxo sanguíneo para o feto é um elemento comum na maioria das gestações com RCIU, o que resulta em falta de oxigênio e de fornecimento de nutrientes ao feto¹⁰³.

Sofrimento fetal é o termo usado para descrever asfixia fetal, ou seja, feto com troca gasosa comprometida no período pré-parto ou intra-parto. A hipóxia fetal resultante desse comprometimento, caso não seja revertida ou caso o parto atrase desnecessariamente, pode levar ao dano permanente ou à morte do feto¹⁰⁵. O sofrimento fetal requer intervenção imediata, estando na categoria de urgência para a cesariana e, por consequência, para o parto prematuro iniciado por profissionais de saúde¹⁰⁶.

A ascensão nas taxas de prematuridade em termos mundiais está frequentemente associada à expansão das intervenções obstétricas, como a indução do parto e o parto cesáreo¹⁰⁷. As taxas de cesariana têm aumentado nas últimas décadas¹⁰⁸, sendo impulsionadas em grande parte pelo aumento do uso de cesarianas sem indicação médica¹⁰⁹. Alguns autores destacam que as cesarianas eletivas são mais frequentes entre as mulheres que recebem assistência de saúde privada durante o parto, com melhor escolaridade e situação econômica mais favorável¹¹⁰. Além disso, as mudanças nas características maternas e na prática profissional, assim como fatores econômicos, organizacionais, sociais e culturais, têm sido descritos como alguns dos fatores relacionados à ascensão nas taxas de nascimento prematuro¹¹¹.

Além disso, recém-nascidos com anomalias congênitas, incluindo defeitos do tubo neural, são mais propensos a nascer prematuros⁵. O mecanismo para essa associação não está totalmente esclarecido, tendo em vista que o parto prematuro e as malformações congênitas são condições que possuem fatores de risco em comum¹¹². Além disso, o diagnóstico pré-natal de uma malformação do feto pode levar à indução do trabalho de parto ou de parto cesáreo, independentemente da idade gestacional¹¹³.

Por fim, exposições ambientais também têm sido associadas a resultados adversos da gravi-

dez em diferentes estudos¹¹⁴⁻¹¹⁶. A poluição do ar [material particulado; monóxido de ozônio (O₃); dióxido de enxofre (SO₂); dióxido de nitrogênio (NO₂); partículas em suspensão (PM_{2,5} e PM₁₀); monóxido de carbono (CO); chumbo e ozônio] pode estar diretamente associada ao nascimento prematuro por meio de diferentes mecanismos biológicos¹¹⁴⁻¹¹⁶. O PM_{2,5} pode induzir a ruptura da membrana, o descolamento da placenta¹¹⁷ e aumentar a inflamação intrauterina¹¹⁸. Da mesma forma, a exposição ao ozônio ambiente pode causar a liberação de mediadores pró-inflamatórios que contribuem para o nascimento prematuro¹¹⁹.

Considerações finais

O nascimento prematuro é um fenômeno complexo e multifatorial, envolvendo uma rede de mecanismos causais que não podem ser esgotados em um único modelo, como o proposto nesta revisão. Porém, o uso de um modelo hierarquizado na análise dos fatores determinantes do nascimento prematuro é uma abordagem possível e cabível sempre que ancorado em uma revisão de literatura pertinente sobre a temática. Aliado a isso, considerando a complexidade do nascimento prematuro, esta é apenas uma das abordagens hierarquizadas possíveis, podendo ser propostos novos modelos nesse mesmo segmento.

No modelo apresentado, os fatores nos distintos níveis de determinação se inter-relacionam influenciando a ocorrência do nascimento prematuro. Os determinantes socioeconômicos foram classificados como fatores de risco distais que atuam indiretamente sobre o nascimento prematuro por meio de variáveis intermediárias, a exemplo dos fatores de atenção à saúde, dos psicossociais e dos comportamentais, que se expressam, entre outros, nos padrões de consumo alimentar, de tabaco e álcool. Essas variáveis podem ser influenciadas pela condição socioeconômica da mãe, da família, do domicílio e do bairro. Esses fatores intermediários determinam os proximais, que são aqueles relacionados à mãe, à gestação, ao parto e ao feto. No nível proximal, os fatores de risco biológicos apresentam um efeito direto sobre o nascimento prematuro, sendo estes influenciados por fatores situados nos níveis superiores (variáveis distais) e inferiores (variáveis intermediárias).

Espera-se que esse modelo possa servir de base teórica para a modelagem estatística em estudos que avaliam as inter-relações e os efeitos de mediação dos determinantes do nascimento

premature. A proposta é testá-lo em uma grande coorte de nascimentos. Espera-se que a aplicação desse modelo hierarquizado possa contribuir para a compreensão dos fatores de risco do nascimento prematuro e para o entendimento de suas

inter-relações. Além disso, que contribua para o desenvolvimento de estratégias específicas de prevenção do nascimento prematuro, na tentativa de se interromper a cadeia de determinação desse desfecho.

Colaboradores

Todos os autores contribuíram significativamente para a investigação e leram e concordaram com a versão final deste manuscrito.

Agradecimento

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de estudo concedida a AS Rocha.

Referências

- World Health Organization (WHO). WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1977; 56(3): 247-253.
- Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller AB, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, Landoulsi S, Jampathong N, Kongwattanakul K, Laopaiboon M, Lewis C, Rattanakankhachai S, Teng DN, Thinkhamrop J, Wattanarirun K, Zhang J, Zhou W, Gülmezoglu AM. Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *Lancet Glob Health* 2019; 7(1):e37-e46.
- United Nations Children's Fund (UNICEF), World Bank Group, United Nations (UN). *Levels & Trends in Child Mortality*. New York: Unicef; 2017. p. 36.
- Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, Newton CR. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet* 2012; 379(9814):445-52.
- Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, Kinney M, Lawn J, Born Too Soon Preterm Birth Action Group. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health* 2013; 10(Suppl. 1):S2.
- Bick D. Born too soon: the global issue of preterm birth. *Midwifery* 2012; 28(4):341-342.
- Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, Adler A, Vera Garcia C, Rohde S, Say L, Lawn JE. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet* 2012; 379(9832):2162-2172.
- Goldenberg RL, Gravett MG, Iams J, Papageorgiou AT, Waller SA, Kramer M, Culhane J, Barros F, Conde-Agudelo A, Bhutta ZA, Knight HE, Villar J. The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a classification system. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206(2):113-118.
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371(9606):75-84.
- Lima Sd, Carvalho MLd, Vasconcelos AGG. Proposta de modelo hierarquizado aplicado à investigação de fatores de risco de óbito infantil neonatal. *Cad Saude Publica* 2008; 24(8):1910-1916.
- Rodrigues MCC, Mello RR, Silva KS, Carvalho ML. Desenvolvimento cognitivo de prematuros à idade escolar: proposta de modelo hierarquizado para investigação dos fatores de risco. *Cad Saude Publica* 2011; 27:1154-1164.
- Belfort GP, Santos MMAS, Pessoa LS, Dias JR, Heidemann SP, Saunders C. Determinantes do baixo peso ao nascer em filhos de adolescentes: uma análise hierarquizada. *Cien Saude Colet* 2018; 23(8):2609-2620.
- 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.
- Campbell EE, Gilliland J, Dworatzek PDN, De Vrijer B, Penava D, Seabrook JA. Socioeconomic status and adverse birth outcomes: a population-based Canadian sample. *J Biosoc Sci* 2018; 50(1):102-113.
- Kramer MS, Goulet L, Lydon J, Séguin L, McNamara H, Dassa C, Platt RW, Chen MF, Gauthier H, Genest J, Kahn S, Libman M, Rozen R, Masse A, Miner L, Asselin G, Benjamin A, Klein J, Koren G. Socio-economic disparities in preterm birth: causal pathways and mechanisms. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001; 15(Suppl. 2):104-123.
- Kramer MS, Seguin L, Lydon J, Goulet L. Socio-economic disparities in pregnancy outcome: why do the poor fare so poorly? *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000; 14(3):194-210.
- Meng G, Thompson ME, Hall GB. Pathways of neighbourhood-level socio-economic determinants of adverse birth outcomes. *Int J Health Geogr* 2013; 12:32.
- Daly MC, Duncan GJ, McDonough P, Williams DR. Optimal indicators of socioeconomic status for health research. *Am J Public Health* 2002; 92(7):1151-1155.
- Dolatian M, Mirabzadeh A, Forouzan AS, et al. Relationship between structural and intermediary determinants of health and preterm delivery. *J Reprod Infertil* 2014; 15(2):78-86.
- Cai C, Vandermeer B, Khurana R, Nerenberg K, Featherstone R, Sebastiani M, Davenport MH. The impact of occupational shift work and working hours during pregnancy on health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2019; 221(6):563-576.
- Norlén F, Gustavsson P, Wiebert P, Rylander L, Albin M, Westgren M, Plato N, Selander J. Occupational exposure to inorganic particles during pregnancy and birth outcomes: a nationwide cohort study in Sweden. *BMJ Open* 2019; 9(2) e023879.
- von Ehrenstein OS, Wilhelm M, Ritz B. Maternal occupation and term low birth weight in a predominantly latina population in los angeles, california. *Int J Occup Environ Med* 2013; 55(9):1046-1051.
- Merklinger-Gruchala A, Kapiszewska M. The effect of prenatal stress, proxied by marital and paternity status, on the risk of preterm birth. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16(2):273.
- Bloch JR, Webb DA, Mathews L, Dennis EF, Bennett IM, Culhane JF. Beyond marital status: The quality of the mother-father relationship and its influence on reproductive health behaviors and outcomes among unmarried low income pregnant women. *Matern Child Health J* 2010; 14(5):726-734.
- Zeitlin J, Saurel-Cubizolles MJ, De Mouzon J, Rivera L, Ancel PY, Blondel B, Kaminski M. Fetal sex and preterm birth: are males at greater risk? *Hum Reprod* 2002; 17(10):2762-2768.
- Sadovsky ADI, Mascarello KC, Miranda AE, Silveira MF. The associations that income, education, and ethnicity have with birthweight and prematurity: how close are they? *Rev Panam Salud Publica* 2018; 42:e92-e.

27. Oliveira KA, Araújo EM, Oliveira KA, Casotti CA, Silva CAL, Santos DBD. Association between race/skin color and premature birth: a systematic review with meta-analysis. *Rev Saude Publica* 2018; 52:26.
28. Kramer MR, Hogue CJ, Dunlop AL, Menon R. Preconceptional stress and racial disparities in preterm birth: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90(12):1307-1316.
29. Kim D, Saada A. The social determinants of infant mortality and birth outcomes in Western developed nations: a cross-country systematic review. *Int J Environ Res Public Health* 2013; 10(6):2296-2335.
30. Kramer MR, Cooper HL, Drews-Botsch CD, Waller LA, Hogue CR. Metropolitan isolation segregation and Black-White disparities in very preterm birth: a test of mediating pathways and variance explained. *Soc Sci Med* (1982) 2010; 71(12):2108-2116.
31. Debbink MP, Bader MD. Racial residential segregation and low birth weight in Michigan's metropolitan areas. *Am J Public Health* 2011; 101(9):1714-1720.
32. Harville EW, Rabito FA. Housing conditions and birth outcomes: The National Child Development Study. *Environ Res* 2018; 161:153-157.
33. Miranda ML, Messer LC, Kroeger GL. Associations between the quality of the residential built environment and pregnancy outcomes among women in North Carolina. *Environ Health Perspect* 2012; 120(3):471-477.
34. Vettore MV, Gama SGNd, Lamarca GdA, Schilithz AOC, Leal Mdc. Housing conditions as a social determinant of low birthweight and preterm low birthweight. *Rev Saude Publica* 2010; 44:1021-1031.
35. Patrick Breyse NF, Warren Galke, Bruce Lanphear, Rebecca Morley, Linda Bergofsky. The relationship between housing and health: children at risk. *Environ Health Perspect* 2004; 112(15):1583-1588.
36. Ormandy D. Housing and child health. *Paediatr Int Child Health* 2014; 24(3):115-117.
37. Foureaux Koppensteiner M, Manacorda M. Violence and birth outcomes: evidence from homicides in Brazil. *J Dev Econ* 2016; 119:16-33.
38. Matoba N, Reina M, Prachand N, Davis MM, Collins JW. Neighborhood Gun Violence and Birth Outcomes in Chicago. *Matern Child Health J* 2019; 23(9):1251-1259.
39. Staneva A, Bogossian F, Pritchard M, Wittkowski A. The effects of maternal depression, anxiety, and perceived stress during pregnancy on preterm birth: a systematic review. *Women and Birth* 2015; 28(3):179-193.
40. Merklinger-Gruchala A, Kapiszewska M. The effect of prenatal stress, proxied by marital and paternity status, on the risk of preterm birth. *Int J Environ Res Public Health* 2019; 16(2):273.
41. Lancaster CA, Gold KJ, Flynn HA, Yoo H, Marcus SM, Davis MM. Risk factors for depressive symptoms during pregnancy: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202(1):5-14.
42. Grote NK, Bridge JA, Gavin AR, Melville JL, Iyengar S, Katon WJ. A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction. *Arch Gen Psychiatry* 2010; 67(10):1012-1024.
43. Coussons-Read ME, Okun ML, Nettles CD. Psychosocial stress increases inflammatory markers and alters cytokine production across pregnancy. *Brain Behav Immun Health* 2007; 21(3):343-350.
44. Mancuso RA, Schetter CD, Rini CM, Roesch SC, Hobel CJ. Maternal prenatal anxiety and corticotropin-releasing hormone associated with timing of delivery. *Psychosom Med* 2004; 66(5):762-769.
45. Federenko IS, Wadhwa PD. Women's mental health during pregnancy influences fetal and infant developmental and health outcomes. *CNS Spectr* 2004; 9(3):198-206.
46. Borders AEB, Grobman WA, Amsden LB, Holl JL. Chronic stress and low birth weight neonates in a low-income population of women. *Obstet Gynecol* 2007; 109(2):331-338.
47. Benowitz NL, Dempsey DA, Goldenberg RL, Hughes JR, Dolan-Mullen P, Ogburn PL, Oncken C, Orleans CT, Slotkin TA, Whiteside HP Jr, Yaffe S. The use of pharmacotherapies for smoking cessation during pregnancy. *Tob Control* 2000; 9(Suppl. 3):III91-III4.
48. Meghea CI, Rus IA, Chereches RM, Costin N, Caracostea G, Brinzaniuc A. Maternal smoking during pregnancy and birth outcomes in a sample of Romanian women. *Cent Eur J Public Health* 2014; 22(3):153-158.
49. Tracy RP, Psaty BM, Macy E, Bovill EG, Cushman M, Cornell ES, Kuller LH. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(10):2167-2176.
50. Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, Manson JE, Ridker PM. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *Am J Cardiol* 2002; 89(9):1117-1119.
51. Nykjaer C, Alwan NA, Greenwood DC, Simpson NA, Hay AW, White KL, Cade JE. Maternal alcohol intake prior to and during pregnancy and risk of adverse birth outcomes: evidence from a British cohort. *J Epidemiol Community Health* 2014; 68(6): 542-549.
52. Ikehara S, Kimura T, Kakigano A, Sato T, Iso H, Japan Environment Children's Study G. Association between maternal alcohol consumption during pregnancy and risk of preterm delivery: the Japan Environment and Children's Study. *BJOG* 2019; 126(12):1448-1454.
53. Anton RF, Becker HC, Randall CL. Ethanol increases PGE and thromboxane production in mouse pregnant uterine tissue. *Life Sci* 1990; 46(16):1145-1153.
54. Iwama N, Metoki H, Nishigori H, Mizuno S, Takahashi F, Tanaka K, Watanabe Z, Saito M, Sakurai K, Ishikuro M, Obara T, Tatsuta N, Nishijima I, Sugiyama T, Fujiwara I, Kuriyama S, Arima T, Nakai K, Yaegashi N, Japan Environment & Children's Study Group. Association between alcohol consumption during pregnancy and hypertensive disorders of pregnancy in Japan: the Japan Environment and Children's Study. *Hypertens Res* 2019; 42(1):85-94.
55. Maghsoudlou S, Cnattingius S, Montgomery S, Aarabi M, Semnani S, Wikström AK, Bahmanyar S. Opium use during pregnancy and risk of preterm delivery: A population-based cohort study. *PloS One* 2017; 12(4):e0176588.

56. Huestis MA, Choo RE. Drug abuse's smallest victims: in utero drug exposure. *Forensic Sci Int* 2002; 128(1-2):20-30.
57. Vucinovic M, Roje D, Vučnović Z, Capkun V, Bucat M, Banović I. Maternal and neonatal effects of substance abuse during pregnancy: our ten-year experience. *Yonsei Med J* 2008; 49(5):705-713.
58. Bandstra ES, Morrow CE, Mansoor E, Accornero VH. Prenatal drug exposure: infant and toddler outcomes. *J Addict Dis* 2010; 29(2):245-258.
59. Englund-Ögge L, Brantsæter AL, Sengpiel V, Haugen M, Birgisdóttir BE, Myhre R, Meltzer HM, Jacobsson B. Maternal dietary patterns and preterm delivery: results from large prospective cohort study. *BMJ* 2014; 348:g1446.
60. Myhre R, Brantsæter AL, Myking S, et al. Intakes of garlic and dried fruits are associated with lower risk of spontaneous preterm delivery. *J Nutr* 2013; 143(7):1100-8.
61. Brasil. Lei nº 11.346, de 15 de setembro de 2006. Cria o Sistema Nacional de Segurança Alimentar e Nutricional-SISAN com vistas em assegurar o direito humano à alimentação adequada e dá outras providências. *Diário Oficial da União* 2006; 18 set.
62. Keats EC, Haider BA, Tam E, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2019; 3(3):Cd004905.
63. Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet* 2008; 371(9607):164-175.
64. Yamey G, Horvath H, Schmidt L, Myers J, Brindis CD. Reducing the global burden of Preterm Birth through knowledge transfer and exchange: a research agenda for engaging effectively with policymakers. *Reprod health* 2016; 13:26.
65. Gonzaga ICA, Santos SLD, Silva ARV, Campelo V. Atenção pré-natal e fatores de risco associados à prematuridade e baixo peso ao nascer em capital do Nordeste brasileiro. *Cien Saude Colet* 2016; 21(6):1965-1974.
66. Domingues RMSM, Viellas EF, Dias MAB, Torres JA, Theme-Filha MM, Gama SGN, Leal MC. Adequação da assistência pré-natal segundo as características maternas no Brasil. *Rev Panam Salud Publica* 2015; 37(3):140-147.
67. Oliveira AA, Almeida MF, Silva ZP, Assunção PL, Silva AMR, Santos HG, Alencar GP. Fatores associados ao nascimento pré-termo: da regressão logística à modelagem com equações estruturais. *Cad Saude Publica* 2019; 35:e00211917.
68. Amorim MMR, Lima LA, Lopes CV, Araújo DKL, Silva JGG, César LC, Melo Aso. Fatores de risco para a gravidez na adolescência em uma maternidade-escola da Paraíba: estudo caso-controle. *Rev Bras Ginecol Obstet* 2009; 31(8):404-410.
69. Restrepo-Méndez MC, Lawlor DA, Horta BL, Matijasevich A, Santos IS, Menezes AM, Barros FC, Victora CG. The association of maternal age with birthweight and gestational age: a cross-cohort comparison. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2015; 29(1):31-40.
70. Ludford I, Scheil W, Tucker G, Grivell R. Pregnancy outcomes for nulliparous women of advanced maternal age in South Australia, 1998-2008. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2012; 52(3):235-241.
71. Hannaford KE, Tuuli MG, Odibo L, Macones GA, Odibo AO. Gestational weight gain: association with adverse pregnancy outcomes. *Am J Perinatol* 2017; 34(02):147-154.
72. Pigatti Silva F, Souza RT, Cecatti JG, Passini R Jr, Tedesco RP, Lajos GJ, Nomura ML, Rehder PM, Dias TZ, Oliveira PF, Silva CM, Brazilian Multicenter Study on Preterm Birth (EMIP) study group. Role of Body Mass Index and gestational weight gain on preterm birth and adverse perinatal outcomes. *Sci Rep* 2019; 9(1):13093.
73. Requejo J, Merialdi M, Althabe F, Keller M, Katz J, Menon R. Born too soon: care during pregnancy and childbirth to reduce preterm deliveries and improve health outcomes of the preterm baby. *Reprod health* 2013; 10(Suppl. 1):S4.
74. Goldenberg RL. The plausibility of micronutrient deficiency in relationship to perinatal infection. *J Nutr* 2003; 133(5):1645S-1648S.
75. Poalelungi CV, Ples L, Hudita D, Ceausu I. Risk factors and clinical follow-up of patients with preterm births in a tertiary referral maternity unit in Bucharest, Romania. *J Pak Med Assoc* 2018; 68(4):559-564.
76. Koullali B, Kamphuis EI, Hof MH, Robertson SA, Pakjrt E, de Groot CJ, Mol BW, Ravelli AC. The effect of interpregnancy interval on the recurrence rate of spontaneous preterm birth: a retrospective cohort study. *Am J Perinatol* 2017; 34(2):174-182.
77. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermudez A, Castano F, Norton MH. Effects of birth spacing on maternal, perinatal, infant, and child health: a systematic review of causal mechanisms. *Stud Fam Plann* 2012; 43(2):93-114.
78. Pimentel J, Ansari U, Omer K, Gidado Y, Baba MC, Andersson N, Cockcroft A. Factors associated with short birth interval in low- and middle-income countries: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth* 2020; 20(1):156.
79. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, Chaiworapongsa T, Mazor M. The preterm parturition syndrome. *BJOG* 2006; 113(Suppl. 3):17-42.
80. Sunderam S, Kissin DM, Crawford SB, Folger SG, Jamieson DJ, Warner L, Barfield WD. Assisted reproductive technology surveillance – United States, 2014. *MMWR Surveillance Summaries* 2017; 66(6):1.
81. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science* 2014; 345(6198):760-765.
82. Gravett MG, Rubens CE, Nunes TM, Group GR. Global report on preterm birth and stillbirth (2 of 7): discovery science. *BMC Pregnancy Childbirth* 2010; 10(Suppl. 1):S2.
83. Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, Järvenpää AL, Strang-Karlsson S, Mäkitie O, Kajantie E. Glucose regulation in young adults with very low birth weight. *N Engl J Med* 2007; 356(20):2053-2063.
84. Bertagnolli M, Luu TM, Lewandowski AJ, Leeson P, Nuyt AM. Preterm birth and hypertension: is there a link? *Curr Hypertens Rep* 2016; 18(4):28.
85. Ananth CV. Epidemiologic approaches for studying recurrent pregnancy outcomes: challenges and implications for research. *Semin Perinatol* 2007; 31(3):196-201.

86. McManemy J, Cooke E, Amon E, Leet T. Recurrence risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(6):576.e1-6.
87. Van Oppenraaij R, Jauniaux E, Christiansen O, Horcajadas J, Farquharson R, Exalto N. Predicting adverse obstetric outcome after early pregnancy events and complications: a review. *Hum Reprod Update* 2009; 15(4):409-421.
88. Malacova E, Regan A, Nassar N, Raynes-Greenow C, Leonard H, Srinivasjois R, W Shand A, Lavin T, Pereira G. Risk of stillbirth, preterm delivery, and fetal growth restriction following exposure in a previous birth: systematic review and meta analysis. *BJOG* 2018; 125(2):183-192.
89. McCarthy FP, Khashan AS, North RA, Rahma MB, Walker JJ, Baker PN, Dekker G, Poston L, McCowan LM, O'Donoghue K, Kenny LC, SCOPE Consortium. Pregnancy loss managed by cervical dilatation and curettage increases the risk of spontaneous preterm birth. *Hum Reprod* 2013; 28(12):3197-3206.
90. Getahun D, Lawrence JM, Fassett MJ, Strickland D, Koebnick C, Chen W, Jacobsen SJ. The association between stillbirth in the first pregnancy and subsequent adverse perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201(4):378.e1-6.
91. Salihu HM, August EM, De La Cruz C, Weldeeselasse H, Sanchez E, Alio AP, Marty PJ. All-cause infant mortality and the risk for subsequent preterm birth. *Minerva Ginecol* 2013; 65(5):557-566.
92. Menon R. Spontaneous preterm birth, a clinical dilemma: etiologic, pathophysiologic and genetic heterogeneities and racial disparity. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2008; 87(6):590-600.
93. Pennell CE, Jacobsson B, Williams SM, Buus RM, Muglia LJ, Dolan SM, Morken NH, Ozcelik H, Lye SJ; PREBIC Genetics Working Group, Relton C. Genetic epidemiologic studies of preterm birth: guidelines for research. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196(2):107-118.
94. Buhimschi CS, Rosenberg VA, Dulay AT, Thung S, Sfakianaki AK, Bahtiyar MO, Buhimschi IA. Multidimensional system biology: genetic markers and proteomic biomarkers of adverse pregnancy outcome in preterm birth. *Am J Perinatol* 2008; 25(3):175-187.
95. Al-Qaraghoul M, Fang YMV. Effect of fetal sex on maternal and obstetric outcomes. *Front Pediatr* 2017; 5:144.
96. McGregor JA, Leff M, Orleans M, Baron A. Fetal gender differences in preterm birth: findings in a North American cohort. *Am J Perinatol* 1992; 9(1):43-48.
97. Ananth CV, Vintzileos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2006; 19(12):773-782.
98. Aseidu EK, Bando DA, Ameme DK, Nortey P, Akweongo P, Sackey SO, Afari E, Nyarko KM, Kenu E. Obstetric determinants of preterm delivery in a regional hospital, Accra, Ghana 2016. *BMC Pregnancy Childbirth* 2019; 19(1):248.
99. Bakker R, Steegers EAP, Hofman A, Jaddoe VWV. Blood pressure in different gestational trimesters, fetal growth, and the risk of adverse birth outcomes: the generation R study. *Am J Epidemiol* 2011; 174(7):797-806.
100. Ananth CV, Oyelese Y, Prasad V, Getahun D, Smulian JC. Evidence of placental abruption as a chronic process: associations with vaginal bleeding early in pregnancy and placental lesions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 128(1-2):15-21.
101. Downes KL, Grantz KL, Shenassa ED. Maternal, labor, delivery, and perinatal outcomes associated with placental abruption: a systematic review. *Am J Perinatol* 2017; 34(10):935-957.
102. Tikkanen M. Placental abruption: epidemiology, risk factors and consequences. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90(2):140-149.
103. Mayer C, Joseph KS. Fetal growth: a review of terms, concepts and issues relevant to obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41(2):136-145.
104. Sato Y, Benirschke K, Marutsuka K, Yano Y, Hatakeyama K, Iwakiri T, Yamada N, Kodama Y, Sameshima H, Ikenoue T, Asada Y. Associations of intrauterine growth restriction with placental pathological factors, maternal factors and fetal factors; clinicopathological findings of 257 Japanese cases. *Histol Histopathol* 2013; 28(1):127-132.
105. Parer JT, Livingston EG. What is fetal distress? *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162(6):1421-1425.
106. Afolayan JM, Olajumoke TO, Esangbedo SE, Edomwonyi NP. Spinal anaesthesia for caesarean section in pregnant women with fetal distress: time for reappraisal. *Int J Biomed Sci* 2014; 10(2):103-110.
107. Morisaki N, Togoobaatar G, Vogel JP, Souza JB, Rowland Hogue CJ, Jayaratne K, Ota E, Mori R, WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Risk factors for spontaneous and provider-initiated preterm delivery in high and low Human Development Index countries: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG* 2014; 121(1):101-109.
108. Boerma T, Ronsmans C, Melesse DY, Barros AJD, Barros FC, Juan L, Moller AB, Say L, Hosseinpoor AR, Yi M, Rabello Neto DL, Temmerman M. Global epidemiology of use of and disparities in caesarean sections. *Lancet* 2018; 392(10155):1341-1348.
109. Vogel JP, Betrán AP, Vindevoghel N, Souza JP, Torloni MR, Zhang J, Tunçalp Ö, Mori R, Morisaki N, Ortiz-Panozo E, Hernandez B, Pérez-Cuevas R, Qureshi Z, Gülmezoglu AM, Temmerman M, WHO Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health Research Network. Use of the Robson classification to assess caesarean section trends in 21 countries: a secondary analysis of two WHO multicountry surveys. *Lancet Glob Health* 2015; 3(5):e260-e270.
110. Nakamura-Pereira M, do Carmo Leal M, Esteves-Pereira AP, Domingues RM, Torres JA, Dias MA, Moreira ME. Use of Robson classification to assess cesarean section rate in Brazil: the role of source of payment for childbirth. *Reprod health* 2016; 13(Suppl. 3):128.
111. Leal M, Pereira A, Domingues R, Theme Filha MM, Dias MA, Nakamura-Pereira M, Bastos MH, Gama SG. Obstetric interventions during labor and childbirth in Brazilian low-risk women. *Cad Saude Publica* 2014; 30(1):S1-S16.
112. Grandi C, Luchtenberg G, Rittler M. The contribution of birth defects to spontaneous preterm birth. *Am J Perinatol* 2007; 24(8):487-492.

113. Kelkay B, Omer A, Teferi Y, Moges Y. Factors associated with singleton preterm birth in Shire Suhul general hospital, Northern Ethiopia, 2018. *J pregnancy* 2019; 2019:4629101.
114. Xiao Q, Chen H, Strickland MJ, Kan H, Chang HH, Klein M, Yang C, Meng X, Liu Y. Associations between birth outcomes and maternal PM_{2.5} exposure in Shanghai: a comparison of three exposure assessment approaches. *Environ Int* 2018; 117:226-236.
115. Balakrishnan K, Ghosh S, Thangavel G, Sambandam S, Mukhopadhyay K, Puttaswamy N, Sadasivam A, Ramaswamy P, Johnson P, Kuppuswamy R, Natesan D, Maheshwari U, Natarajan A, Rajendran G, Ramasami R, Madhav S, Manivannan S, Nargunanadan S, Natarajan S, Saidam S, Chakraborty M, Balakrishnan L, Thanasekaraan V. Exposures to fine particulate matter (PM_{2.5}) and birthweight in a rural-urban, mother-child cohort in Tamil Nadu, India. *Environ Res* 2018; 161:524-531.
116. Chen G, Guo Y, Abramson MJ, Williams G, Li S. Exposure to low concentrations of air pollutants and adverse birth outcomes in Brisbane, Australia, 2003-2013. *Sci Total Environ* 2018; 622-623:721-726.
117. Bell ML, Ebisu K, Belanger K. Ambient air pollution and low birth weight in Connecticut and Massachusetts. *Environ Health Perspect* 2007; 115(7):1118-1124.
118. Nachman RM, Mao G, Zhang X, Hong X, Chen Z, Soria CS, He H, Wang G, Caruso D, Pearson C, Biswal S, Zuckerman B, Wills-Karp M, Wang X. Intrauterine inflammation and maternal exposure to ambient PM_{2.5} during preconception and specific periods of pregnancy: The Boston Birth Cohort. *Environ Health Perspect* 2016; 124(10):1608-1615.
119. Lin Y-T, Jung C-R, Lee YL, Hwang B-F. Associations between ozone and preterm birth in women who develop gestational diabetes. *Am J Epidemiol* 2015; 181(4):280-287.

Artigo apresentado em 08/11/2021

Aprovado em 05/05/2022

Versão final apresentada em 07/05/2022

Editores-chefes: Romeu Gomes, Antônio Augusto Moura da Silva