

Henri Augusto Korkes | Francisco Lazaro Pereira de Souza  
Enoch de Sá Barreto | Ricardo de Carvalho Cavalli  
(Organizadores)

# PREMATURIDADE



Atena  
Editora  
Ano 2022



Apoio Científico

BIO SYNEX

Parceria



Prematuridade.com  
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PAIS, FAMILIARES,  
AMIGOS E CUIDADORES DE BEBÊS PREMATUROS

Celerio

Patrocínio

Henri Augusto Korkes | Francisco Lazaro Pereira de Souza  
Enoch de Sá Barreto | Ricardo de Carvalho Cavalli  
(Organizadores)

# PREMATURIDADE



Atena  
Editora  
Ano 2022



Apoio Científico

BIOSYNEX

Parceria



Prematuridade.com  
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PAIS, FAMILIARES,  
AMIGOS E CUIDADORES DE BEBÊS PREMATUROS

Celer

Patrocínio

**Editora chefe**

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

**Editora executiva**

Natalia Oliveira

**Assistente editorial**

Flávia Roberta Barão

**Bibliotecária**

Janaina Ramos

**Projeto gráfico**

Bruno Oliveira

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Natália Sandrini de Azevedo

**Imagens da capa**

iStock

**Edição de arte**

Luiza Alves Batista

2022 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2022 Os autores

Copyright da edição © 2022 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

*Open access publication* by Atena Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

**Conselho Editorial****Ciências Biológicas e da Saúde**

Profª Drª Aline Silva da Fonte Santa Rosa de Oliveira – Hospital Federal de Bonsucesso

Profª Drª Ana Beatriz Duarte Vieira – Universidade de Brasília

Profª Drª Ana Paula Peron – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás



Prof. Dr. Cirênio de Almeida Barbosa – Universidade Federal de Ouro Preto  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira  
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco  
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras  
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco  
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará  
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí  
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. José Aderval Aragão – Universidade Federal de Sergipe  
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Lívia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás  
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará  
Prof. Dr. Maurilio Antonio Varavallo – Universidade Federal do Tocantins  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá  
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Sheyla Mara Silva de Oliveira – Universidade do Estado do Pará  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Suely Lopes de Azevedo – Universidade Federal Fluminense  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof<sup>o</sup> Dr<sup>a</sup> Welma Emídio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco



**Diagramação:** Natália Sandrini de Azevedo  
**Correção:** Mariane Aparecida Freitas  
**Indexação:** Amanda Kelly da Costa Veiga  
**Revisão:** Os autores  
**Organizadores:** Henri Augusto Korkes  
Francisco Lazaro Pereira de Souza  
Enoch de Sá Barreto  
Ricardo de Carvalho Cavalli

## Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

P925 Prematuridade / Henri Augusto Korkes, Francisco Lazaro Pereira de Souza, Enoch de Sá Barreto, et al. - Ponta Grossa - PR, 2022.

Outro autor  
Ricardo de Carvalho Cavalli

Formato: PDF  
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader  
Modo de acesso: World Wide Web  
Inclui bibliografia  
ISBN 978-65-258-0581-8  
DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.818221008>

1. Prematuros - Cuidado e tratamento. 2. Assistência materna. I. Korkes, Henri Augusto. II. Souza, Francisco Lazaro Pereira de. III. Barreto, Enoch de Sá. IV. Título.

CDD 618.92011

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

**Atena Editora**  
Ponta Grossa – Paraná – Brasil  
Telefone: +55 (42) 3323-5493  
[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)  
[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)



## DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.



## DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, *desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.



## **CELER BIOTECNOLOGIA**

A Celer Biotecnologia é uma empresa mineira que atua no segmento de diagnóstico clínico humano e veterinário e no desenvolvimento e produção de sistemas de instrumentação e automação laboratorial.

Fundada em 2001, pelo pesquisador e engenheiro Dr. Denilson Laudares Rodrigues, com o objetivo modernizar e automatizar processos de diagnóstico, a Celer Biotecnologia desenvolve e entrega soluções inovadoras em diagnóstico rápido, de forma ágil e acessível, buscando gerar valor para a sustentabilidade do sistema de saúde.

Por meio de uma equipe altamente qualificada e relacionamentos com universidades, institutos de pesquisa e empresas da saúde, a Celer leva inovação e ciência para a área, oferece soluções em automação laboratorial e fornece um suporte técnico preventivo e corretivo com garantia de operação. Além disso, a empresa possui um sistema de gestão da qualidade no processo de produção com rastreabilidade de todos os componentes.

## **BIOSYNEX**

Biosynex é um laboratório francês, especializado na concepção, produção e distribuição de tecnologias *Point of Care*, Biologia Molecular e Testes de Diagnóstico Rápido. Sua missão é contribuir para a saúde pública, através do desenvolvimento de soluções diagnósticas inovadoras, rápidas, simples e que facilitem a prevenção, o rastreamento e a implementação do tratamento médico.

Desde 2020, Biosynex tornou-se um ator importante no mercado mundial na luta contra a Covid-19 e está presente hoje em mais de 80 países.

## **SOCIEDADE BRASILEIRA DE PATOLOGIA CLÍNICA MEDICINA LABORATORIAL**

Através da realização de exames laboratoriais, a Patologia Clínica/Medicina Laboratorial fornece informações ao médico, de modo a proporcionar-lhe os meios necessários para atuar na prevenção, diagnóstico, tratamento, prognóstico e acompanhamento das enfermidades em geral. Para atingir esse propósito, o médico depende, essencialmente, da rapidez, precisão e exatidão dos valores fornecidos pelo laboratório de sua confiança.

Os exames mais frequentes são realizados em sangue, urina, fezes e outros líquidos biológicos. Através desses exames é possível identificar substâncias e quantificar muitas delas. As metodologias utilizadas são variadas. Os laboratórios brasileiros dispõem de



instrumentos iguais aos utilizados em países mais desenvolvidos.

## **ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PAIS, FAMILIARES, AMIGOS E CUIDADORES DE BEBÊS PREMATUROS**

A Associação Brasileira de Pais, Familiares, Amigos e Cuidadores de Bebês Prematuros (ONG Prematuridade.com) é a única organização sem fins lucrativos dedicada, em âmbito nacional, à prevenção da prematuridade, à educação continuada para profissionais de saúde e à defesa de políticas públicas voltadas aos interesses das famílias de bebês prematuros.

Desde 2014, a ONG é referência para ações voltadas à prematuridade e representa o Brasil em iniciativas e redes globais que visam o cuidado com a saúde materna e neonatal. A organização desenvolve ações políticas e sociais, bem como projetos em parceria com a iniciativa privada, tais como campanhas de conscientização, ações beneficentes, capacitação de profissionais de saúde, colaboração em pesquisas, aconselhamento jurídico e acolhimento às famílias, entre outras.

Atualmente, são cerca de 5 mil famílias cadastradas, mais de 200 voluntários em 23 estados brasileiros e um Conselho Científico Interdisciplinar de excelência.

Mais informações: <https://www.prematuridade.com>.

## **SOBRE OS ORGANIZADORES**

**HENRI AUGUSTO KORKES**- Mestre e Doutor em ciências pelo Departamento de Obstetrícia da EPM / Unifesp. Doutorado Sanduíche pelo Departamento de Medicina da Harvard Medical School. Diretor Científico da Sogesp Sorocaba. Coordenador da Clínica Obstétrica da Faculdade de Medicina de Sorocaba / PUC-SP

**FRANCISCO LAZARO PEREIRA DE SOUZA** - Mestre e Doutor em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP, com estadia de pesquisa de Doutorado na Universidade Friedrich-Schiller de Jena/Alemanha. Professor do Departamento de Tocoginecologia do Centro Universitário Lusiada, Santos/SP.

**ENOCH DE SÁ BARRETO** - Mestre e Doutor pelo Departamento de Obstetrícia da EPM/ UNIFESP. Especialização em Medicina Fetal pela EPM/UNIFESP. Certificate of Fetal Brain Imaging – International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology (ISUOG). Coordenador Técnico-Científico do Hospital Maternidade Escola de Vila Nova Cachoeirinha. Médico Assessor – Medicina Fetal / Neurosonografia Fetal - Fleury

**RICARDO DE CARVALHO CAVALLI** - Mestrado e Doutorado em Ginecologia e Obstetrícia na Universidade de São Paulo. Ribeirão Preto e Pós-Doutorado no Beth Israel Deaconess Medical Center. na Harvard Medical School em Boston. Professor titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da FMRP-USP. Membro da Rede Brasileira sobre Estudos da Hipertensão na Gestação. Coordenador Adjunto da Medicina III na CAPES. Especialista em Ultrassonografia e Medicina Fetal pela FEBRASGO.

## **SOBRE OS AUTORES**

**ALINE C HENNEMANN** - Enfermeira Esp. Área Materno Infantil. Mestre em saúde da criança PUC RS. Vice diretora executiva da Associação Brasileira de Pais e Familiares de Bebês Prematuros - ONG Prematridade.com. Ativista da causa da Prematuridade. Membro do Comitê de Ética do Hospital Materno Infantil Presidente Vargas. Assessora técnica no Ministério da Saúde - coordenação de saúde perinatal e aleitamento materno - CGPAM

**ANA LUCIA GOULART** - Professora Associada da Disciplina de Pediatria Neonatal do Departamento de Pediatria da Escola Paulista de Medicina.

**ANA MARIA ANDRÉLLO GONÇALVES PEREIRA DE MELO** - Médica Pediatra e Neonatologista. Mestre em Ciências da Saúde pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Médica Neonatologista do Hospital Universitário da Universidade de São Paulo. Médica Neonatologista da UTI Neonatal do Hospital Samaritano Higienópolis e Médica Neonatologista – Grupo Américas, United Health Group Brazil. Coordenadora da UTI Neonatal do Hospital Metropolitan Lapa – Grupo Américas, United Health Group Brazil.

**ANTONIO FERNANDES MORON** - Livre Docente em Saúde Materno-Infantil pela Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. Pós-doutorado em Medicina Fetal pela University of Wisconsin Medical School (EUA). Professor Titular do Departamento de Obstetrícia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. Diretor Médico do Centro Paulista de Medicina Fetal. Coordenador da Medicina Fetal do Hospital e Maternidade Santa Joana.

**ANTONIO RODRIGUES BRAGA NETO** - Professor de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro e da Universidade Federal Fluminense. Mestre, Doutor, Pós-Doutor e Livre Docente em Obstetrícia pela Universidade Estadual Paulista. Pós-Doutor pela Harvard Medical School e pelo Imperial College of London.

**ARMANDO A. FONSECA** - Graduado em Medicina e titulado pela Associação Médica Brasileira em Pediatra e Patologia Clínica. Diretor médico científico do Grupo Pardini e Médico Responsável Laboratório DLE. Ex-presidente e atualmente membro do conselho de ex-presidentes da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica e Medicina Laboratorial - SBPC/ML; Nomeado Especialista em NBS (Triagem Neonatal) pela SBAC-Sociedade Brasileira de Análises Clínicas; Membro correspondente do Brasil na Força Tarefa Global para Triagem Neonatal da IFCC/ISNS; Sócio Fundador, Ex-presidente e atualmente membro da Diretoria da Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal e Erros Inatos do Metabolismo – SBTEIM; Membro da Sociedade Brasileira de Genética Médica, da Sociedade Brasileira de Pediatria, da Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas - SPDM e Sociedade para o Estudo dos Erros Inatos do Metabolismo – SSIEM.

**CAROLINA PIMENTEL** - Graduação em nutrição pela Universidade Católica de Santos (UNISANTOS); Mestrado e doutorado pela Faculdade de Saúde Pública da USP (FSPUSP), Brasil. Especialização e certificação internacional pelo International Board of Lifestyle Medicine – IBLM.

**CECÍLIA MICHELETTI** - Médica pediatra e geneticista do departamento de pediatria da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP. Assessora Científica do Laboratório DLE / grupo Pardini

**CLAUDIO RODRIGUES PIRES** - Mestre e Doutor pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. Fundador e Professor do Cetrus Diagnóstico e Faculdade Cetrus.

**CONRADO MILANI COUTINHO** - Médico Assistente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Mestrado e Doutorado em Tocoginecologia pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto. Pós-doutorado em Medicina Fetal pela St. George's University of London.

**CYNARA MARIA PEREIRA** - Professora da Faculdade de Medicina da Universidade Estadual de Minas Gerais e da Faculdade Atenas.

**DANIEL SIMÕES NERIS** - Jornalista, professor, tradutor e ativista na área da saúde, atuando como voluntário do Grupo Esperança, MBHV e ONG Prematuridade.com

**DENISE SUGITANI** - Fundadora e diretora executiva da Associação Brasileira de Pais e Familiares de Bebês Prematuros. Ativista da causa da prematuridade. Membro do Comitê Global da Organização Mundial da Saúde para a edição da década do relatório “Born Too Soon”. Membro do Conselho Consultivo da Aliança Global para o Cuidado dos Recém-nascidos (GLANCE Network). Membro do Comitê de Ética em Pesquisas do Hospital Materno-infantil Presidente Vargas, de Porto Alegre (RS). Nutricionista graduada pelas Faculdades IPA-IMEC de Porto Alegre, RS (2002), mestre em Nutrição Clínica e Imunologia pela Roehampton University da Inglaterra (2006).

**EDNA APARECIDA BUSSOTTI** - Doutora em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo. Enfermeira do System of Excellence Materno-Fetal-Children, da UnitedHealth Group. Especialista em Gerenciamento dos Serviços de Enfermagem pela Universidade Federal de São Paulo. Especialista no atendimento à Criança de Alto Risco pela Universidade de São Paulo.

**EDUARDO DE SOUZA** - Professor Associado, Livre Docente do Departamento de Obstetrícia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo.

**ENOCH QUINDERÉ DE SÁ BARRETO** - Coordenador Técnico Científico do Hospital Municipal e Maternidade Escola de Vila Nova Cachoeirinha. Mestre e Doutor pela Escola Paulista de Medicina Fetal na Universidade Federal de São Paulo.

**ERDNAXELA FERNANDES DO CARMO SOUZA** - Doutora em Ciências e Tecnologia da Saúde pela Universidade de Campinas (Unicamp). Enfermeira Obstetra do Hospital Samaritano Higienópolis. Docente do Curso de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Guarulhos. Supervisora da Equipe de Enfermagem Obstétrica da Central de Regulação Obstétrica e Neonatal do Município de São Paulo (CRON). Idealizadora e Proprietária do Consultório de Enfermagem, Educação em Saúde e Práticas Integrativas e Complementares da Saúde Humana.

**EVELYN TRAINÁ** - Professora Adjunta do Departamento de Obstetrícia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo.

**FÁBIO PELUZO ABREU** - Ortopedista pediátrico da Casa da Esperança de Santos, AACD, Santa Casa de Santos, Hospital Guilherme Álvaro e, SP. Mestre em Medicina pelo Centro Universitário Lusíada (UNILUS). Membro titular da SBOT e da SBOP.

**FILOMENA BERNARDES DE MELLO** - Médica Pediatra, Neonatologista do Hospital e Maternidade Santa Joana, São Paulo.

**FLÁVIA SIMPHRONIO BALBINO** - Doutora em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo. Enfermeira Universidade Federal de São Paulo. Especialista em Enfermagem Neonatológica.

**FRANCISCO LÁZARO PEREIRA DE SOUSA** - Mestre e Doutor em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo com estadia de pesquisa na Universidade Friedrich-Schiller de Jena/Alemanha na área de Imunologia da Reprodução. Professor do Departamento de Tocoginecologia do Centro Universitário Lusíada/UNILUS-Santos, SP. Especialista em Ginecologia e Obstetrícia pela Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia. Membro da Rede Brasileira de Estudos de Hipertensão na Gravidez.

**GABRIEL FERNANDO TODESCHI VARIANE** - Médico Neonatologista. Doutor em Ciências da Saúde pela Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Médico assistente do Serviço de Neonatologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo. Diretor Médico da UTI Neonatal Neurológica da ISCMSP. Presidente da Protecting Brains & Saving Futures e Co-Chair do Comitê de Comunicação e Networking da Newborn Brain Society.

**GABRIELA PAIVA** - Professora de Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro. Mestra em Saúde Perinatal pela Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro

**GIOVANNA GUARDIA CARTOLANO** - Graduada em Medicina pela Universidade Estadual de São Paulo – UNESP. Ginecologista e Obstetra pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo – HCFMRP-USP.

**HENRI AUGUSTO KORKES** - Mestre e Doutor pelo Departamento de Obstetrícia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Doutorado Sanduiche pelo Departamento de Medicina da Harvard Medical School. Professor Assistente Doutor e Coordenador da Clínica Obstétrica da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP). Diretor Científico da SOGESP – Regional Sorocaba e Vale do Ribeira. Membro Fundador da Rede Brasileira de Estudos sobre Hipertensão na Gravidez - RBEHG

**IVAN FERNANDES FILHO** - Professor da Disciplina de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP). Mestrando do Programa de Educação nas áreas de saúde da Faculdade de Medicina da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo (PUC-SP)

**JACINTA PEREIRA MATIAS** - Professora Adjunta da Disciplina de Obstetrícia da FMJ.

**JACQUELINE HAROUCHE R. FONSECA** - Diretora Médica de Bioquímica Genética e de Pesquisa em Medicina Personalizada do Laboratório DLE/Grupo Pardini; Especialista em Patologia Clínica- Medicina Laboratorial pela AMB; Especialista em Análise de Ácidos Orgânicos por Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas; MBA Executivo em Saúde pela COPPEAD/UFRJ; Conselheira Fiscal da Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal e Erros Inatos do Metabolismo- SBTEIM; Membro da Sociedade Brasileira de Patologia Clínica / Medicina Laboratorial- SBPC/ML; Membro da Sociedade Brasileira de Triagem Neonatal e Erros Inatos do Metabolismo- SBTEIM; Membro da Sociedade Portuguesa de Doenças Metabólicas- SPDM; Membro da Society For The Study of Inborn Errors of Metabolism-SSIEM.

**JADE KAROLYNNA DE ARAÚJO DIAS FORECHI** - Acadêmica de Medicina na Universidade Federal de Roraima. Mãe da Ágatha (prematura de 25 semanas) e do Pedro (1 ano), ambos invisíveis. Guardiã do fim de vida com aperfeiçoamento em como ajudar quem está morrendo, fundamentos de Cuidados Paliativos e comunicação compassiva.

**JAIR LUIZ FAVA** - Mestre em Obstetrícia pelo Departamento de Obstetrícia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo.

**JULIANA MERILIN DA SILVA DE OLIVEIRA** - Pedagoga, mãe de Manuela e de Gael, natimorto de 40 semanas. Fundadora do Girassol - Grupo de apoio aos pais enlutados devido à perda perinatal e infantil, desde 2019, em Sorocaba/SP. Co-criadora da Lei Municipal nº 12231/2020. Militante na defesa dos direitos de pais enlutados em relação à despedida de seus filhos e acolhimento respeitoso nas maternidades de Sorocaba e região.

**JUSSARA LEIKO SATO** - Mestrado e Doutorado pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo e Gerente da Clínica Obstétrica do Hospital e Maternidade Escola de Vila Nova Cachoeirinha.

**KEIKO MIYASAKI TERUYA** - Doutora em Medicina Preventiva. Pediatra Especialista em Aleitamento Materno pela Wellstar Lactation Program San Diego. Professora de Pediatria aposentada do curso de Medicina da Fundação Lusíada. Membro da Câmara Técnica de Aleitamento Materno e Consultora do MS. Presidente da Rede de Amamentação da Costa da Mata Atlântica em Aleitamento Materno. Membro do Departamento Científico de Aleitamento da Sociedade São Paulo de Pediatria.

**LILIAN DOS SANTOS RODRIGUES SADECK** - Doutora em pediatria pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Pediatra e Neonatologista do Centro de Neonatal do Instituto da Criança e Adolescente do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Secretária do Departamento Científico de Neonatologia da Sociedade Brasileira de Pediatria. Diretora de Cursos e Eventos da SBP, Secretária da Sociedade de Pediatria de São Paulo.

**LUANDA DE ABREU FIGUEIRA** - Professora Colaboradora da Disciplina de Obstetrícia da FMJ.

**LUIS ALBERTO MUSSA TAVARES** - Médico Pediatra nos Serviços de Emergência em Pediatria do Hospital da Unimed de Campos dos Goytacazes. Pediatra da Unidade Pré-Hospitalar Municipal de Guarus e serviços de emergência em pediatria no Hospital da Unimed de Campos dos Goytacazes.

**MARCELO LUÍS NOMURA** - Médico Assistente. Doutor da área de Obstetrícia e Medicina Fetal do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas.

**MARCELO SANTUCCI FRANÇA** - Mestrado pela Escola Paulista de Medicina. Doutorando pela Escola Paulista de Medicina. Pesquisador e Médico responsável pelo Setor de Predição e Prevenção do Parto Pré-termo do Departamento de Obstetrícia da EPM/UNIFESP.

**MARIA LÚCIA LEAL DOS SANTOS** - Neurologista pediátrica. Diretora clínica da Casa da

Esperança de Santos(SP). Professora no Curso Medicinado Centro Universitário Lusíada (UNILUS).Mestre em Medicina pelo Centro Universitário Lusíada (UNILUS).

**MAURÍCIO SAITO** - Mestre em Ciências e Saúde pelo Centro Universitário Lusíada, Diretor Científico da UNIMEF CONCEPTUS São Paulo – SP. Membro Titular da Academia Latino-americana de Ultrassonografia. Membro Titular da Academia Brasileira de Ultrassonografia Sociedade Brasileira de Ultrassonografia. Título de Área em atuação em Medicina Fetal e Ultrassonografia em Ginecologia e Obstetrícia pela Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia. Responsável pelo Departamento de Ultrassonografia do Hospital Amparo Maternal. Responsável pelos Departamento de Cirurgia Fetal do Hospital Cruz Azul, e Hospital de Medicina Fetal do Hospital Municipal de Barueri e do Hospital Portinari, todos São Paulo – SP. Colaborador da Medicina Fetal do Hospital e Maternidade Interlagos.

**NELSON SASS** - Professor Afiliado do Departamento de Obstetrícia da Escola Paulista de Medicina e Reitor da Universidade Federal de São Paulo.

**PAULA CARTURAN** - Mestre em Saúde e Meio Ambiente. Professora assistente da Disciplina de Obstetrícia da Universidade Metropolitana de Santos.

**RENATO PASSINI JÚNIOR** - Professor Associado da Divisão de Obstetrícia do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas e do Centro de Atenção Integral à Saúde da Mulher da Universidade Estadual de Campinas.

**RICARDO DE CARVALHO CAVALLI** - Professor Titular do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

**RICARDO PORTO TEDESCO** - Professor Titular da Disciplina de Obstetrícia da FMJ.

**ROBERTA MARQUES GREGHI HERNANDEZ** - Médica Pediatra e Neonatologista. Responsável pelo Ambulatório de Recém-nascidos de Risco do Hospital Guilherme Álvaro Médica pediatra do Banco de leite “Dra. Keiko Teruya”. Coordenadora da Rede Social de Amamentação da Costa da Mata Atlântica.

**ROBERTO ANTONIO DIAS CARDOSO** - Mestre em Obstetrícia e Doutor em Ciências pela Universidade Federal de São Paulo. Membro fundador e Presidente da Academia Brasileira de Ultrassonografia. Sócio-fundador e Comendador da Sociedade Brasileira de Medicina Fetal. Membro da Diretoria do Femme – Laboratório da Mulher.

**RODOLFO DE CARVALHO PACAGNELLA** - Professor Livre-docente do Departamento de Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.



**RODRIGO RUANO** - Professor em Obstetrícia e Ginecologia e Chefe do Serviço de Medicina Materno-Fetal na Universidade de Miami, Miami. Diretor of Health Jackson Fetal Care Center. Professor Livre-docente pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Professor Adjunto da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo. Chefe do Serviço de Medicina Materno-Fetal-Infantil do Grupo Américas, United Health Group Brazil, São Paulo.

**ROGÉRIO GOMES DOS REIS GUIDONI** - Mestre em Ciências pelo Departamento de Obstetrícia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (EPM/UNIFESP). Diretor Técnico da Clínica CONCEPTUS-Unidade de Medicina Fetal do ABC.

**ROSIANE MATTAR** - Professora Titular do Departamento de Obstetrícia da Escola Paulista de Medicina Universidade Federal de São Paulo. Coordenador a científica de Obstetrícia da Sogesp. Presidente da CNE de Gestação de Alto Risco da Febrasgo.

**RUBENS BERMUDES MUSIELLO** - Mestre em Obstetrícia pelo Departamento de Obstetrícia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo.

**SÉRGIO FLORIANO DE TOLEDO** - Mestre em Ciências da Saúde pelo Centro Universitário Lusíada. Professor da Disciplina de Obstetrícia da Faculdade de Ciências Médicas de Santos. Título de Especialista pela FEBRASGO. Coordenador do ambulatório de endocrinopatias e gestação do Hospital Escola Guilherme Álvaro em Santos.

**SILVIO MARTINELLI** - Assistente Doutor da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da FMUSP. Professor titular da Disciplina de Obstetrícia da Universidade Metropolitana de Santos.

**STEPHANNO GOMES PEREIRA SARMENTO** - Médico-Responsável pelo Serviço de Prevenção do Parto Prematuro do Hospital. Universitário da Faculdade de Medicina de Jundiaí. Diretor Administrativo do Centro Paulista de Medicina Fetal.

**SUE YAZAKI SUN** - Professora de Obstetrícia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo. Mestre e Doutora em Obstetrícia pela Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo e Pós-Doutora pela Harvard Medical School.

**TAMARA CRISTINA GOMES FERRAZ RODRIGUES** - Médica Ginecologista e Obstetra pelo Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Mestranda Profissional pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo.

**TATIANA EMY NISHIMOTO KAWANAMI HAMAMOTO** - Mestre pelo Departamento de Obstetrícia da Escola Paulista de Medicina Universidade Federal de São Paulo.

**TERESA MARIA LOPES DE OLIVEIRA URAS BELEM** - Médica Pediatra e Neonatologista. Coordenadora da UTI Neonatal do Complexo Hospitalar dos Estivadores. Coordenadora da UTI Neonatal do Hospital Samaritano Higienópolis e membro do Serviço de Medicina Fetal e Infantil do Grupo Américas, United Health Group Brazil. Professora de Pediatria da Universidade Anhembí Morumbi. MBA em Gestão e Saúde pela Wharton School of the University of Pennsylvania.

**THAÍS VALÉRIA E SILVA** - Professora da Universidade Católica de Pernambuco. Preceptora da Residência de Ginecologia e Obstetrícia da Universidade de Pernambuco.

## PREFÁCIO

Com muita honra e alegria, recebi a tarefa gratificante de escrever algumas palavras no prefácio desta obra que se inaugura. Agradeço esta oportunidade e reitero minha gratidão aos professores Enoch Quinderé de Sa Barreto, Henri Augusto Korkes, Francisco Lazaro Pereira Sousa e Ricardo de Carvalho Cavalli. Posso testemunhar a qualificação e o entusiasmo deles com densa carreira acadêmica.

Oferecer qualificação e segurança na saúde materno-infantil em nosso país tem sido uma enorme tarefa. Nos dias atuais, diante do enfrentamento da Covid-19, muito foi-se perdido diante da tragédia sanitária que nos abateu recentemente. Diante disso, muitas ações foram adiadas ou desperdiçadas em vista das necessidades urgentes que se apresentavam. Frente a nova realidade e, em especial, nas áreas da saúde materno-infantil, precisamos estar prontos para retomar, de forma qualificada, as tarefas acumuladas.

Ao longo de nossa travessia, a prematuridade sempre nos assolou diante de muitas condições clínicas intrigantes, tais como a ruptura prematura das membranas e infecções frequentemente associadas, bem como a necessidade da tomada de decisões sensíveis diante de quadros graves de pré-eclâmpsia, nos quais os riscos de morte materna exigiam a antecipação do parto. Em muitos casos, momentos críticos foram decisivos para interromper a gestação em idades gestacionais extremamente precoces onde as chances de sobrevivência do recém-nascido eram praticamente impossíveis. Acrescente-se ainda que, muitas vezes, a ocorrência de morte materna também se instalava ao redor.

Estas histórias marcantes ainda rondam a assistência materna e fetal em nosso país e, infelizmente, ações efetivas para esta redução caminham em passos muito lentos. Desta forma, tenho convicção de que os itens que compõem esta obra, em especial relacionados à prematuridade, poderão apoiar a tomada de decisões e reduzir danos maternos e neonatais.

Entretanto, um elemento intrigante ainda se sobrepõe: mesmo diante do atual nível de conhecimento dos problemas aqui relacionados, as taxas de partos prematuros e suas consequências, aparentemente, se mantêm com relativa estabilidade. Mesmo países com melhor qualificação na assistência, quando comparados com a realidade brasileira, ainda não conseguiram reduzir de forma expressiva seus indicadores.

Então, a quem se destina esta obra? Em primeiro lugar, garantir a melhor qualificação para a fixação de conhecimentos preciosos entre os que se iniciam na área, ou seja, alunos e residentes em formação. Em segundo lugar, oferecer atualização para que a melhor técnica empregada seja adotada entre os profissionais dedicados às áreas da saúde,

resultando nos melhores desfechos possíveis. Por último, inspirar pesquisas e técnicas inovadoras diante do cenário que se apresenta relacionados ao conhecimento atual.

Assim sendo, tenho ampla convicção de que esta obra irá atingir estes objetivos, considerando a qualificação e a dedicação daqueles que se debruçaram nesta tarefa.

Nelson Sass


Professor Associado Livre Docente do Departamento de Obstetrícia da UNIFESP

## SUMÁRIO

### **CAPÍTULO 1..... 1**

#### EPIDEMIOLOGIA DA PREMATURIDADE

Gabriela Paiva  
Sue Yazaki Sun  
Antonio Rodrigues Braga Neto

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8182210081>

### **CAPÍTULO 2..... 10**

#### FATORES DE RISCO E ESTÁGIOS DE PREVENÇÃO


Eduardo de Souza  
Jair Luiz Fava  
Rubens Bermudes Musiello

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8182210082>

### **CAPÍTULO 3..... 17**

#### CONDUTA INTEGRADA NA PREVENÇÃO DA PREMATURIDADE ESPONTÂNEA

Antonio Fernandes Moron  
Stephanno Gomes Pereira Sarmiento  
Marcelo Santucci França

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8182210083>

### **CAPÍTULO 4..... 35**

#### O PAPEL DO ECO GLANDULAR ENDOCERVICAL (EGE)


Claudio Rodrigues Pires  
Antonio Fernandes Moron  
Rosiane Mattar

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8182210084>

### **CAPÍTULO 5..... 53**

#### SLUDGE – PONTECIALIDADES E CONDUTA

Alan Roberto Hatanaka  
Luiza Graça Coutinho da Silva  
Antonio Fernandes Moron







 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8182210085>







### **CAPÍTULO 6..... 61**

#### VISÃO DA PREMATURIDADE SOB A ÓTICA DA ESTADIAMENTO DE RISCO

Enoch Quinderé de Sá Barreto  
Rogério Gomes dos Reis Guidoni


 <https://doi.org/10.22533/at.ed.8182210086>

<b>CAPÍTULO 7</b> .....	<b>68</b>
INSUFICIÊNCIA ISTMOCERVICAL	
Rosiane Mattar Evelyn Trainá Tatiana Emy Nishimoto Kawanami Hamamoto	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.8182210087">https://doi.org/10.22533/at.ed.8182210087</a>	
<b>CAPÍTULO 8</b> .....	<b>75</b>
O PAPEL DA PROGESTERONA	
Marcelo Luís Nomura Renato Passini Júnior	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.8182210088">https://doi.org/10.22533/at.ed.8182210088</a>	
<b>CAPÍTULO 9</b> .....	<b>89</b>
A APLICABILIDADE DO PESSÁRIO CERVICAL NA PREVENÇÃO DA PREMATURIDADE	
Rodolfo de Carvalho Pacagnella Cynara Maria Pereira Thaís Valéria e Silva	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.8182210089">https://doi.org/10.22533/at.ed.8182210089</a>	
<b>CAPÍTULO 10</b> .....	<b>99</b>
CORTICOIDE ANTENATAL	
Luanda de Abreu Figueira Jacinta Pereira Matias Ricardo Porto Tedesco	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.81822100810">https://doi.org/10.22533/at.ed.81822100810</a>	
<b>CAPÍTULO 11</b> .....	<b>114</b>
ROTURA PREMATURA DAS MEMBRANAS OVULARES E PROFILAXIA DA SEPSE NEONATAL POR <i>ESTREPTOCOCOS</i> DO GRUPO B (EGB)	
Henri Augusto Korkes Sergio Floriano de Toledo Ivan Fernandes Filho	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.81822100811">https://doi.org/10.22533/at.ed.81822100811</a>	
<b>CAPÍTULO 12</b> .....	<b>132</b>
TRABALHO DE PARTO PREMATURO: DIAGNÓSTICO E TOCÓLISE	
Ricardo de Carvalho Cavalli Giovanna Guardia Cartolano	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.81822100812">https://doi.org/10.22533/at.ed.81822100812</a>	

<b>CAPÍTULO 13.....</b>	<b>147</b>
VITALIDADE FETAL NA PREMATURIDADE	
Tamara Cristina Gomes Ferraz Rodrigues Conrado Milani Coutinho Ricardo de Carvalho Cavalli	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.81822100813">https://doi.org/10.22533/at.ed.81822100813</a>	
<b>CAPÍTULO 14.....</b>	<b>161</b>
NEUROPROTEÇÃO FETAL	
Silvio Martinelli Paula Carturan	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.81822100814">https://doi.org/10.22533/at.ed.81822100814</a>	
<b>CAPÍTULO 15.....</b>	<b>173</b>
PREMATURIDADE ELETIVA: RELEVÂNCIA E PRINCIPAIS CAUSAS	
Francisco Lázaro Pereira de Sousa Maurício Saito Roberto Antonio Dias Cardoso	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.81822100815">https://doi.org/10.22533/at.ed.81822100815</a>	
<b>CAPÍTULO 16.....</b>	<b>199</b>
ASSISTÊNCIA AO PARTO PREMATURO	
Jussara Leiko Sato Nelson Sass	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.81822100816">https://doi.org/10.22533/at.ed.81822100816</a>	
<b>CAPÍTULO 17.....</b>	<b>207</b>
LIMITES DA VIABILIDADE FETAL	
Lilian dos Santos Rodrigues Sadeck Teresa Maria Lopes de Oliveira Uras Belem Rodrigo Ruano	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.81822100817">https://doi.org/10.22533/at.ed.81822100817</a>	
<b>CAPÍTULO 18.....</b>	<b>217</b>
ASPECTOS NEONATAIS DA PREMATURIDADE	
Ana Maria Andrélo Gonçalves Pereira de Melo Gabriel Fernando Todeschi Variane Teresa Maria Lopes de Oliveira Uras Belem	
 <a href="https://doi.org/10.22533/at.ed.81822100818">https://doi.org/10.22533/at.ed.81822100818</a>	
<b>CAPÍTULO 19.....</b>	<b>241</b>
ASPECTOS NEUROLÓGICOS E ORTOPÉDICOS NO DESENVOLVIMENTO DO	

## PREMATURO


Maria Lúcia Leal dos Santos  
Fábio Peluzo Abreu

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.81822100819>

### **CAPÍTULO 20.....282**

#### **AMAMENTAÇÃO - O QUE FAZ UM PREMATURO SOBREVIVER FELIZ E COM QUALIDADE DE VIDA NO FUTURO?**

Keiko Miyasaki Teruya  
Roberta Marques Gregghi Hernandez

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.81822100820>

### **CAPÍTULO 21.....288**

#### **ENFERMAGEM: ARTE E CIÊNCIA NA ASSISTÊNCIA AO NEONATO PREMATURO E SUA FAMÍLIA**

Edna Aparecida Bussotti  
Erdnaxela Fernandes do Carmo Souza  
Flávia Simphronio Balbino

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.81822100821>

### **CAPÍTULO 22.....314**

#### **ASPECTOS PSICOAFETIVOS E LUTO PERINATAL**


Juliana Merilin da Silva de Oliveira  
Jade Karolynna de Araújo Dias Forechi  
Luis Alberto Mussa Tavares

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.81822100822>

### **CAPÍTULO 23.....338**

#### **O PAPEL DAS ORGANIZAÇÕES NÃO GOVERNAMENTAIS (ONGS) NO CONTEXTO DA PREMATURIDADE**


Aline Hennemann  
Daniel Simões neris  
Denise Suguítani

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.81822100823>

### **CAPÍTULO 24.....363**

#### **ASPECTOS NUTRICIONAIS NA PREMATURIDADE**

Henri Augusto Korkes  
Carolina Pimentel  
Ivan Fernandes

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.81822100824>




**CAPÍTULO 25.....375**

**PREMATURIDADE E TRIAGEM NEONATAL**

Armando A. Fonseca

Cecília Micheletti

Jacqueline H.R. Fonseca


 <https://doi.org/10.22533/at.ed.81822100825>

**CAPÍTULO 26.....388**

**CUSTOS DA ASSISTÊNCIA A PREMATURIDADE**

Filomena Bernardes de Mello

Ana Lucia Goulart

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.81822100826>

Data de aceite: 09/08/2022

**Marcelo Luís Nomura**

**Renato Passini Júnior**

### INTRODUÇÃO

A prematuridade é uma das maiores causadoras de mortes neonatal e infantil, e está associada a diversas consequências a longo prazo, como distúrbios respiratórios crônicos e deficiências neurológicas. As sequelas da prematuridade têm impacto familiar, social e econômico e são incomensuráveis em sua totalidade. No Brasil, segundo dados mais recentes do Sinasc, ocorreu mais de 300 mil partos prematuros em 2019.

Portanto, qualquer estratégia que seja eficaz na redução das taxas de parto prematuro, mesmo que de pequena monta, pode trazer benefícios para a sociedade como um todo. Neste capítulo, vamos discutir o papel da progesterona, passando pelo embasamento fisiológico do processo de parturição e de seu uso na prevenção, revendo os principais dos inúmeros ensaios clínicos já realizados em diversos contextos, até as evidências mais

recentes de sua real eficácia.

### FISIOLOGIA DA PARTURIÇÃO E PAPEL DA PROGESTERONA

Embora o processo de iniciação do trabalho de parto seja extremamente complexo e não completamente entendido na espécie humana, há evidências que a progesterona tem um papel preponderante, em particular na regulação da atividade miométrial. Os receptores miométriais de progesterona (PRA e PRB) desempenham um papel importante na expressão de alguns mediadores e componentes da contração uterina, como as *gap junctions*. Tal processo é regulado geneticamente e epigeneticamente, de maneira bastante complexa. A antiga teoria da supressão quantitativa de progesterona se baseava em estudos, principalmente dos mamíferos, sendo substituída pela teoria da supressão “funcional” cuja proposta é de, que na verdade, ocorre refratariedade à ação da progesterona, regulada por fatores genéticos e ambientais (Khader *et al.*, 2021).

A progesterona parece ter efeitos regulatórios sobre o processo de apoptose das células da membrana amniótica, além de efeito antimicrobiano e antitrombogênico e, portanto, reduz o risco de ruptura prematura de membranas, que é uma das três principais

causas de parto prematuro (Lee *et al.*, 2021).

O remodelamento cervical, processo fundamental para a iniciação da parturição, também é afetado pela progesterona. A progesterona, em um modelo de remodelamento induzido por lipopolissacarídeos, previne o processo de transição celular tanto do epitélio endocervical quanto das células do estroma através de um efeito anti-inflamatório, e assim contribui para manter a barreira e a integridade estrutural do colo uterino (Tantengco *et al.*, 2021). O processo de amadurecimento ou remodelamento cervical precoce é um dos mais importantes mecanismos fisiopatológicos da prematuridade e uma das suas manifestações é o encurtamento do comprimento longitudinal do colo uterino. Esse encurtamento pode ser detectado pela ultrassonografia durante a gravidez, e hoje é o principal marcador biofísico de aumento do risco de parto prematuro.

Descritos resumidamente acima (contratilidade miometrial, integridade das membranas amnióticas, remodelamento cervical) e o conhecimento da influência da progesterona sobre todos esses processos, os fatores levaram alguns pesquisadores a postular a hipótese de que suplementar progesterona, durante a gravidez, poderia reduzir a ocorrência de parto prematuro.

## **HISTÓRICO DO USO DA PROGESTERONA NA PREVENÇÃO DO PARTO PREMATURO**

O interesse sobre os efeitos da progesterona na prematuridade data da década de 1970, quando surgiram os primeiros estudos clínicos. Desde 1954, já havia evidência experimental do efeito relaxante da progesterona sobre o miométrio (Csapo *et al.*, 1954).

Em 1989 (Goldstein *et al.*), foi publicada a primeira metanálise que mostrou que a progesterona poderia reduzir as taxas de parto prematuro, seguida por outra, em 1990, (Keirse, 1990) que sugeria uma redução na ocorrência de baixo peso ao nascimento.

Há três formulações disponíveis de progesterona: a progesterona natural micronizada, o gel de progesterona natural e o caproato de 17-alfa-hidroxi-progesterona. A progesterona natural micronizada pode ser usada pela via oral, vaginal e retal; o gel de progesterona é utilizado pela via vaginal e a 17-alfa-hidroxi-progesterona pela via intramuscular.

Em 2003, um ensaio clínico com 463 mulheres com antecedente de parto pré-termo mostrou uma redução de 34%, 33% e 42% na ocorrência de parto antes de 37, 35 e 32 semanas, respectivamente. Todos os estudos utilizaram o caproato de 17 alfa-hidroxiprogesteroa intramuscular, com uma formulação não disponível no Brasil.

No mesmo ano, foi publicado um ensaio clínico brasileiro (Fonseca *et al.*, 2003)

utilizando progesterona vaginal (100mg ao dia) para pacientes de alto risco de parto prematuro (142 gestantes), que mostrou uma redução significativa na taxa de prematuridade (18,5% no grupo placebo e 2,7% no grupo de progesterona).

Os dois estudos deram origem a inúmeros outros ensaios clínicos ao longo dos anos. Vamos abordar, neste capítulo, os que foram realizados com progesterona vaginal, bem como as revisões sistemáticas e metanálises mais recentes. Para efeito didático e de melhor compreensão, vamos separar os estudos e revisões realizados com progesterona vaginal (gel ou micronizada), uma vez que não dispomos, no Brasil, da forma intramuscular, dentro de contextos clínicos específicos, a saber:

- Mulheres com antecedente de parto prematuro ou perda de 2o. trimestre (22-24 a 36 semanas);
- Colo uterino curto (detectado pela ultrassonografia de segundo trimestre);
- Gestações gemelares;
- Ruptura prematura pré-termo de membranas amnióticas;
- Episódios de trabalho de parto prematuro na gestação em curso;

## **MULHERES COM ANTECEDENTE DE PARTO PREMATURO ESPONTÂNEO E GESTAÇÕES ÚNICAS**

Esta população específica de mulheres tem o fator de risco clínico mais importante para parto pré-termo: ter uma gestação anterior que terminou antes de 37 semanas. De maneira geral os estudos incluem idades gestacionais a partir de 22-24 semanas até 36 semanas nas quais o início do trabalho de parto foi espontâneo, ou seja, não estão incluídas mulheres cujas gestações tiveram que ser interrompidas eletivamente, como na pré-eclâmpsia por exemplo.

Estudos epidemiológicos mostram que a magnitude do risco de recorrência do parto prematuro está relacionada a dois fatores: número de partos prematuros anteriores e idade gestacional de ocorrência. Mulheres com pelo menos um parto prematuro anterior têm um risco 3 vezes maior de recorrência (Passini *et al.*, 2014). A idade gestacional do parto prematuro tem uma forte influência na recorrência, aumentando, em até 23 vezes, o risco se ocorrido antes de 32 semanas (Yang *et al.*, 2016).

Em 2007, 659 mulheres com antecedente de parto prematuro (20-35 semanas) foram randomizadas para uso de progesterona vaginal em gel (90mg) ou placebo, e não houve diferença nas taxas de nascimento antes de 32 semanas (O'Brien *et al.*, 2007).

O estudo **OPPTIMUM** incluiu 1228 mulheres com risco aumentado de parto prematuro, e nesta população, 88,5% tinham antecedente de parto antes de 37 semanas. O uso de 200mg de progesterona vaginal ao dia, iniciado entre 22 e 24 semanas de gestação, não teve resultados significativos na redução da ocorrência de morte fetal ou de um desfecho de morbidade neonatal composta, na ocorrência de parto antes de 34 semanas e na performance cognitiva entre 22 e 26 meses de vida (Norman *et al.*, 2016).

O ensaio clínico **PROGRESS**, desenhado para avaliar a ocorrência de síndrome de angústia respiratória neonatal em 787 mulheres com antecedente de parto prematuro (antes de 37 semanas, 98-99% gestações únicas), não mostrou benefícios com o uso de progesterona vaginal (100mg ao dia) iniciada entre 18 e 24 semanas. Também não houve diferença em desfechos secundários, como ocorrência de partos antes de 34 semanas (Crowther *et al.*, 2017).

A progesterona via oral (400mg ao dia a partir de 14 a 18 semanas) se mostrou eficaz em um ensaio clínico com 212 mulheres com antecedente de parto prematuro para a redução da ocorrência de parto antes de 37 semanas (redução de 30%), porém a incidência de efeitos colaterais maternos não severos foi significativamente maior (Ashoush *et al.*, 2017).

Ainda que existam diferenças em relação a dose de progesterona e idade gestacional de início de uso, a maioria dos ensaios clínicos não demonstrou benefícios em desfechos importantes, como morbidade neonatal e redução de déficits cognitivos.

Como a maioria das gestantes têm partos espontâneos acima de 32 semanas, e a recorrência tende a ser na mesma idade gestacional, talvez não seja possível ainda demonstrar estatisticamente o benefício neonatal pois a morbidade neonatal mais tardia é menos frequente e menos grave. Outros desfechos, como tempo de internação e complicações maternas, não foram avaliados adequadamente.

A revisão sistemática e metanálise mais recente de fato não comprovou a eficácia da progesterona no contexto clínico do antecedente de parto prematuro espontâneo. Nesta avaliação, com 2958 mulheres de dez estudos diferentes, ao se incluir estudos menores, porém com alto risco de viés, a progesterona se mostrou eficaz. Porém, ao se restringir aos estudos maiores de melhor qualidade metodológica e com baixo risco de viés, não houve efeito significativo na redução do risco de partos antes de 37 e 34 semanas ou na redução de desfechos neonatais (Conde-Agudelo e Romero, 2022).

É preciso reconhecer que há heterogeneidade nos critérios de seleção das pacientes com diferentes definições de parto prematuro (idade gestacional de ocorrência), diferentes idades gestacionais de início de uso e que, portanto, podem diluir o real efeito

da progesterona.

É possível que a progesterona tenha alguma eficácia quando iniciada mais precocemente (atuando na prevenção do remodelamento cervical precoce, por exemplo) e em pacientes com antecedentes de partos prematuros e outros fatores associados, mas não há evidências nesse sentido no momento. O papel de intervenções complementares, como cerclagem e pessário, ainda está por ser estudado adequadamente.

Mesmo com falta de evidências conclusivas, tendo em vista a variação nos critérios de seleção e de desfechos primários, e o impacto favorável da progesterona, em alguns estudos, muitas sociedades de especialidades mantêm a recomendação do uso de progesterona vaginal para prevenção do parto prematuro em mulheres com esse antecedente. Portanto, a recomendação atual da maioria das sociedades de ginecologia e obstetrícia é no sentido de utilizar a progesterona em mulheres com parto pré-termo anterior espontâneo. Como mencionado anteriormente, pequenas reduções nas taxas de prematuridade potencialmente podem trazer repercussões médicas, econômicas e sociais de valor considerável.

## **COLO UTERINO CURTO (DETECTADO PELA ULTRASSONOGRAFIA DE SEGUNDO TRIMESTRE)**

O encurtamento do colo uterino é um forte marcador de risco de parto prematuro, evidência que já advém de longa data: quanto menor o comprimento longitudinal medido no segundo trimestre, maior o risco de parto antes de 37 semanas (Iams *et al.*, 1996). A fisiopatologia do remodelamento ou amadurecimento cervical precoce envolve fatores imunológicos, infecciosos (ascensão de bactérias para a cavidade amniótica), hormonais (deficiência na ação da progesterona), anatômicos (cirurgias sobre o colo uterino, insuficiência cervical) e congênitos (malformações mullerianas). Assim sendo, o chamado colo curto tem múltiplas causas que podem estar presentes em uma mesma mulher.

O primeiro ensaio clínico analisando o uso de progesterona em pacientes com colo uterino encurtado ao exame ultrassonográfico data de 2007. Neste estudo, 250 mulheres com medida de colo uterino menor ou igual a 15mm entre 20 e 25 semanas foram randomizadas para placebo ou progesterona vaginal (200mg ao dia). Houve uma redução de 44% na ocorrência de partos antes de 34 semanas no grupo que recebeu progesterona, porém sem diferença significativa nos resultados neonatais (Fonseca *et al.*, 2007).

Ainda em 2007, outro estudo randomizado utilizando 90 mg ao dia de progesterona vaginal em 46 mulheres com colo menor que 28mm mostrou resultados semelhantes, porém com uma taxa de partos prematuros de 0% no grupo de progesterona. Além disso,

tratava-se de uma análise secundária de dados de outro ensaio clínico, o que enfraquece a evidência (DeFranco *et al*, 2007).

Em 2011, o ensaio clínico **PREGNANT** randomizou 468 pacientes com colo uterino curto (comprimento entre 10 e 20mm detectado entre 19 e 23 semanas e 6 dias) para progesterona vaginal (90mg ao dia) ou placebo. O grupo que recebeu progesterona teve uma incidência significativamente menor (45%) de parto antes de 33 semanas com melhora em alguns desfechos neonatais (Hassan *et al.*, 2011).

Um estudo com 80 mulheres com colo uterino menor que 30mm e sem antecedente de parto prematuro não mostrou benefícios com uso de progesterona vaginal na redução da taxa de partos antes de 37 semanas e nem em desfechos neonatais (van Os *et al.*, 2015). Os recém-nascidos deste estudo foram seguidos até 2 anos de idade e não houve diferença em parâmetros de desenvolvimento neurológico ou outras doenças (Cuijpers *et al.*, 2017).

A metanálise publicada em 2016, analisando dados de 974 mulheres de 5 ensaios clínicos com medida de colo uterino menor ou igual a 25mm entre 18 e 24 semanas concluiu que a progesterona vaginal reduz em 34%, o risco de um desfecho composto de parto antes de 34 semanas e óbito fetal (Romero *et al.*, 2016). Além disso, reduz a incidência de desfechos neonatais adversos, a necessidade de internação em UTI neonatal, a morbidade neonatal composta e a ocorrência de baixo peso (<1500 gramas).

A revisão da literatura mais recente, compilada pelo grupo **EPPIC** (2021), consistiu de uma meta-análise de dados individuais de pacientes (sigla IPD) de vários ensaios clínicos. Em mulheres, com antecedente de parto prematuro espontâneo ou colo uterino curto, a progesterona reduz o risco de parto antes de 34 semanas em 22%.

O conjunto das evidências embasa a recomendação de prescrição de progesterona vaginal (não há evidências para recomendar o uso oral) na dose de 200mg uma vez ao dia (preferencialmente aplicada à noite pela própria paciente) para as gestantes com colo uterino menor ou igual a 25mm no segundo trimestre, em particular, quando este achado ocorre entre 16 e 24 semanas.

## GESTAÇÕES GEMELARES

Prevenir a prematuridade em gestações múltiplas se tornou um dos maiores desafios da Obstetrícia. O aumento da incidência, associado à reprodução assistida (RA) e idade materna avançada, mais o aumento do risco de pré-eclâmpsia, fez com que o número de internações neonatais subisse acentuadamente. Algumas estratégias para redução da gemelaridade na RA obtiveram algum sucesso. No entanto, a prematuridade espontânea

nas gestações múltiplas ainda é frequente, e associada, como mecanismo fisiopatológico básico, à sobredistensão uterina e ativação miometrial precoce. A gemelaridade aumenta em 15 vezes o risco de parto prematuro espontâneo (Passini *et al.*, 2014).

Pelos efeitos que a progesterona exerce sobre a quiescência miometrial, surgiu a iniciativa de avaliar o uso da mesma para prevenção do parto prematuro espontâneo em gestações múltiplas.

O ensaio clínico **STOPPIT** randomizou 500 pacientes para placebo ou progesterona vaginal (90 mg ao dia a partir de 24 semanas). Não houve diferença entre os grupos na taxa de partos antes de 34 semanas ou de óbito fetal (Norman *et al.*, 2009).

Uma meta análise IPD (*individual patient data*) em 2017 concluiu que a progesterona é eficaz na redução das taxas de parto prematuro antes de 30, 32, 33, 34 e 35 semanas em gestações gemelares com colo uterino curto (Romero *et al.*, 2017). Além disso, reduz a ocorrência de diversos desfechos neonatais (peso <1500 gramas, morbidade e mortalidade composta, ventilação mecânica e síndrome de angústia respiratória). Não houve diferença entre progesterona e placebo em relação a desenvolvimento neurológico até 4-5 anos de idade. No entanto, 74% do tamanho amostral dessa meta-análise (224 pacientes) eram provenientes de apenas um estudo, que randomizou gestantes com colo uterino entre 20 e 25mm, e que teve um peso decisivo nos resultados finais (El-Refaie *et al.*, 2016). Posteriormente, este estudo sofreu uma retratação pelo editor da revista em que foi publicado por questões éticas, que envolviam a ausência de aprovação de um Comitê de Ética em Pesquisa do estudo em questão (El-Refaie *et al.*, 2021).

A revisão da Biblioteca Cochrane sobre o uso de progesterona (vaginal ou intramuscular) em gestações gemelares analisou os dados de 1727 mulheres em 6 ensaios clínicos. Não houve diferença nas taxas de parto prematuro antes de 37, 34 e 28 semanas como desfechos primários e não houve melhora nos resultados neonatais (Dodd *et al.*, 2019).

Aparentemente, faz sentido raciocinar que para gestações gemelares doses mais altas de progesterona e início de uso mais precoce em tese poderiam dar resultados diferentes. Um estudo multicêntrico internacional (chamado **EVENTS**) recrutou 1169 mulheres com gestações gemelares não selecionadas para randomização: placebo ou 600 mg de progesterona vaginal a partir de 11 semanas e até 34 semanas (Rehal *et al.*, 2020). Não houve diferença nos resultados neonatais e na ocorrência de partos antes de 34 semanas, e houve uma tendência a menor risco de parto prematuro antes de 32 semanas no grupo com colo uterino menor que 30mm, achado encontrado em análise secundária. Por isso, os próprios autores sugerem que este achado deva ser considerado exploratório e



submetido a novos ensaios clínicos (Wright e Nicolaides, 2021). Paradoxalmente, observou-se uma tendência a aumento do risco de parto prematuro naquelas com colo uterino maior ou igual a 30mm.

O grupo **EPPIC** que realizou uma meta-análise IPD, do uso de progesterona para prevenção de prematuridade em gestações gemelares, concluiu que não há evidências de eficácia na redução da ocorrência de partos antes de 34 semanas (EPPIC, 2021).

Uma meta análise em rede comparando progesterona, pessário e cerclagem em gestações gemelares, mostrou que a progesterona não é eficaz na prevenção do parto prematuro (antes de 34 semanas) em gestações gemelares, mesmo naquelas com colo uterino medindo 25mm ou menos (D'Antonio *et al.*, 2021).

Portanto, o corpo de evidências mais recentes é contra o uso de progesterona para prevenção do parto prematuro em gestações gemelares de maneira geral e naquelas com colo uterino curto. Um contexto ainda não devidamente estudado é o uso de progesterona em gestações gemelares em pacientes com antecedente de parto prematuro (Shennan *et al.*, 2021).

## **RUPTURA PREMATURA PRÉ-TERMO DE MEMBRANAS AMNIÓTICAS**

O papel da progesterona na prevenção do parto prematuro na RPM foi analisado em seis ensaios clínicos, sendo que somente dois com uso de progesterona natural (Quist-Nelson *et al.*, 2018). Em ambos os estudos, a progesterona foi administrada pela via retal. Um dos estudos, com 120 pacientes, mostrou um aumento de 3,5 dias no período de latência e peso ao nascimento cerca de 75 gramas maior no grupo que recebeu progesterona retal, porém sem diferença em variáveis de morbimortalidade neonatal (Abdali *et al.*, 2017). A RPM é uma das principais causas de prematuridade, e ainda é um dos grandes desafios da obstetrícia pela morbidade materna, fetal e neonatal associada. Uma questão que permanece controversa é se o uso da progesterona vaginal teria resultados diferentes, porém pelo risco de infecção ascendente associada, os autores dos ensaios clínicos optaram pela via retal.

No momento, não há evidências concretas que a progesterona reduza o risco de parto prematuro na RPM, e seu uso não é recomendado pelas principais diretrizes.

## **EPISÓDIOS DE TRABALHO DE PARTO PREMATURO NA GESTAÇÃO EM CURSO**

Alguns estudos sugeriram que a progesterona poderia ter um papel adjuvante nas

pacientes com episódios de trabalho de parto prematuro. Um estudo com 83 pacientes mostrou um prolongamento significativo da gestação e maior peso ao nascimento, porém não houve melhora nos resultados perinatais no grupo que recebeu 200mg de progesterona vaginal (Arikan *et al.*, 2011).

Quando se avaliou comparativamente o uso de progesterona vaginal *versus* progesterona intramuscular *versus* placebo, tendo como desfecho primário um parto antes de 37 semanas, não houve diferença significativa entre os grupos, e nem em desfechos secundários como parto antes de 32 e 35 semanas. Nesse estudo, foram selecionadas 254 pacientes com trabalho de parto prematuro instalado e colo uterino menor ou igual a 25 mm (Fachinetti *et al.*, 2017).

O ensaio clínico mais recente, com 85 pacientes, mostrou um aumento do período de latência, porém sem diferença nos principais desfechos neonatais, como óbito, necessidade de ventilação mecânica e incidência de síndrome de angústia respiratória (Hyett *et al.*, 2022).

O maior ensaio clínico publicado, chamado P4, avaliou o uso de 200mg de progesterona vaginal em 385 mulheres com trabalho de parto prematuro. Não houve diferença significativa na ocorrência de parto antes de 37, 34 ou 32 semanas, bem como na morbidade e mortalidade neonatais (de Tejada *et al.*, 2014).

Uma revisão sistemática e meta-análise realizado com dados de 1917 pacientes mostrou que o uso de progesterona (vaginal ou intramuscular) não reduz a ocorrência de partos antes de 37 e 34 semanas quando a análise se restringiu aos estudos de melhor qualidade (Palacio *et al.*, 2016).

Portanto, observamos que, se o desfecho primário for parto antes de 37 semanas, não há evidências que corroborem o uso da progesterona como adjunta, ou como tratamento de manutenção após um episódio de trabalho de parto prematuro.

## RESUMO DOS PROTOCOLOS MAIS RECENTES

Embora as revisões mais recentes tenham lançado dúvidas em relação à eficácia da progesterona na prevenção do parto prematuro em determinados contextos clínicos, as seguintes entidades nacionais e internacionais publicaram as seguintes diretrizes para gestações únicas:

1- Antecedente de parto prematuro ou perda espontânea de 2º trimestre (16 a 34-36 semanas):

- progesterona micronizada 200mg, via vaginal, diariamente (aplicada à noite,

pela própria paciente), preferencialmente, a partir de 16 semanas e continuar até 34-36 semanas:

- American College of Obstetrics and Gynecology, 2021;
- Royal College of Obstetrics and Gynecology, 2019;
- Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia, 2021;
- Ministério da Saúde, 2022.

2- Colo uterino curto (<25mm, detectado pela ultrassonografia entre 16 e 24 semanas)

- progesterona micronizada 200mg, via vaginal, diariamente (aplicada à noite, pela própria paciente), a partir do diagnóstico ultrassonográfico de colo curto e continuar até 34-36 semanas:
  - American College of Obstetrics and Gynecology, 2021;
  - Royal College of Obstetrics and Gynecology, 2019;
  - Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia, 2021;
  - Ministério da Saúde, 2022.

Em outros contextos clínicos, há necessidade de mais estudos para comprovar sua eficácia. Com a publicação de novos estudos, as diretrizes acima poderão, eventualmente, serem modificadas.

## REFERÊNCIAS

Lee B, Norwitz E, Hwang IS, Woo JY, Hwang SO, Lee HJ. Impact of Progesterone on Molecular Mechanisms of Preterm Premature Rupture of Membranes. *Reprod Sci.* 2021; 28 (11): 3137-46. DOI: 10.1007/s43032-021-00646-8.

Tantengco OAG, Richardson LS, Vink J, Kechichian T, Medina PMB, Pyles RB, *et al.* Progesterone alters human cervical epithelial and stromal cell transition and migration: Implications in cervical remodeling during pregnancy and parturition. *Mol Cell Endocrinol.* 2021; 529:111276. DOI: 10.1016/j.mce.2021.111276.

Khader N, Shchuka VM, Shynlova O, Mitchell JA. Transcriptional control of parturition: insights from gene regulation studies in the myometrium. *Mol Hum Reprod.* 2021; 27(5): gaab024. DOI: 10.1093/molehr/gaab024.

Csapo A, Goodall M. Excitability, length tension relation and kinetics of uterine muscle contraction in relation to hormonal status. *J Physiol.* 1954;126(2):384-95. DOI: 10.1113/jphysiol.1954.sp005216.

Goldstein P, Berrier J, Rosen S, Sacks HS, Chalmers TC. A meta-analysis of randomized control trials of progestational agents in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1989;96(3):265-74. DOI: 10.1111/j.1471-0528.1989.tb02385.x.

da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;188 (2): 419-24. DOI: 10.1067/mob.2003.41.

Passini R Jr, Cecatti JG, Lajos GJ, Tedesco RP, Nomura ML, Dias TZ, *et al.* Brazilian Multicentre Study on Preterm Birth study group. 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. Erratum in: *PLoS One.* 2015;10(2): e0116843.

Yang, Juan PhD; Baer, Rebecca J. MPH; Berghella, Vincenzo MD; Chambers, Christina PhD; Chung, Paul MD; Coker, Tumaini MD, *et al.* Recurrence of Preterm Birth and Early Term Birth, *Obstetrics & Gynecology:* 2016; 128 (2): 364-72. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001506.

O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, Defranco EA, Fusey S, *et al.* Progesterone vaginal gel for the reduction of recurrent preterm birth: primary results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 30 (5): 687-96. DOI: 10.1002/uog.5158.

Norman JE, Marlow N, Messow CM, Shennan A, Bennett PR, Thornton S, *et al.* OPPTIMUM study group. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2016 ;387(10033):2106-16. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00350-0. Erratum in: *Lancet.* 2019;19;393(10168):228. Erratum in: *Lancet.* 2019; 393 (10181):1596.

Crowther CA, Ashwood P, McPhee AJ, Flenady V, Tran T, Dodd JM, *et al.* PROGRESS Study Group. Vaginal progesterone pessaries for pregnant women with a previous preterm birth to prevent neonatal respiratory distress syndrome (the PROGRESS Study): A multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *PLoS Med.* 2017;14(9): e1002390. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002390.

Ashoush S, El-Kady O, Al-Hawwary G, Othman A. The value of oral micronized progesterone in the prevention of recurrent spontaneous preterm birth: a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2017; 96 (12):1460-6. DOI: 10.1111/aogs.13236.

Conde-Agudelo A, Romero R. Does vaginal progesterone prevent recurrent preterm birth in women with a singleton gestation and a history of spontaneous preterm birth? Evidence from a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2022; S0002-9378(22)00302-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2022.04.023.

Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, *et al.* PREGNANT Trial. 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.

Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, *et al.* The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med.* 1996; 334 (9):567-72. DOI: 10.1056/NEJM199602293340904.

Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides 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.

DeFranco EA, O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, Fusey S, *et al.* Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 30 (5): 697-705. doi: 10.1002/uog.5159.

van Os MA, van der Ven AJ, Kleinrouweler CE, Schuit E, Kazemier BM, Verhoeven CJ, *et al.* Preventing Preterm Birth with Progesterone in Women with a Short Cervical Length from a Low-Risk Population: A Multicenter Double-Blind Placebo-Controlled Randomized Trial. *Am J Perinatol.* 2015; 32 (10): 993-1000. DOI: 10.1055/s-0035-1547327.

Cuijpers CJJ, Van't Hooft J, Schneeberger C, Van Der Lee JH, Simons NE, Van Os MA, *et al.* Progesterone for prevention of preterm birth in women with short cervical length: 2-year infant outcomes. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;57(3):431-9. DOI: 10.1002/uog.23126.

Romero R, Nicolaides KH, Conde-Agudelo A, O'Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, *et al.* Vaginal progesterone decreases preterm birth  $\leq 34$  weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016; 48 (3): 308-17. DOI: 10.1002/uog.15953.

EPPPIC Group. Evaluating Progestogens for Preventing Preterm birth International Collaborative (EPPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet.* 2021;397(10280):1183-94. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00217-8. Erratum in: *Lancet.* 2021;397(10283):1446.

Norman JE, Mackenzie F, Owen P, Mactier H, Hanretty K, Cooper S, *et al.* Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet.* 2009; 373 (9680): 2034-40. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60947-8.

Romero R, Conde-Agudelo A, El-Refaie W, Rode L, Brizot ML, Cetingoz E, *et al.* Vaginal progesterone decreases preterm birth and neonatal morbidity and mortality in women with a twin gestation and a short cervix: an updated meta-analysis of individual patient data. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2017; 49 (3): 303-14. DOI: 10.1002/uog.17397.

El-Refaie W, Abdelhafez MS, Badawy A. Vaginal progesterone for prevention of preterm labor in asymptomatic twin pregnancies with sonographic short cervix: a randomized clinical trial of efficacy and safety. *Arch Gynecol Obstet.* 2016; 293 (1): 61-7. DOI: 10.1007/s00404-015-3767-1. Retraction in: *Arch Gynecol Obstet.* 2021; 304 (4):1113.

El-Refaie W, Abdelhafez MS, Badawy A. Retraction Note: Vaginal progesterone for prevention of preterm labor in asymptomatic twin pregnancies with sonographic short cervix: a randomized clinical trial of efficacy and safety. *Arch Gynecol Obstet.* 2021; 304 (4):1113. DOI: 10.1007/s00404-021-06152-1.

Dodd JM, Grivell RM, OBrien CM, Dowswell T, Deussen AR. Prenatal administration of progestogens for preventing spontaneous preterm birth in women with a multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; (11): CD012024. DOI: 10.1002/14651858.CD012024.pub3.

Rehal A, Benkó Z, De Paco Matallana C, Syngelaki A, Janga D, Cicero S, *et al.* Early vaginal progesterone versus placebo in twin pregnancies for the prevention of spontaneous preterm birth: a randomized, double-blind trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2021;224(1): 86.e 1-86.e19. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.06.050.

David Wright, Kypros H. Nicolaides, High dose progesterone for prevention of preterm birth in twins, *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 224;(5):552-3, ISSN 0002-9378. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2021.01.009>.

D'Antonio F, Berghella V, Di Mascio D, Saccone G, Sileo F, Flacco ME, *et al.* Role of progesterone, cerclage and pessary in preventing preterm birth in twin pregnancies: A systematic review and network meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;261: 166-77. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2021.04.023.

Shennan A, Suff N, Leigh Simpson J, Jacobsson B, Mol BW, Grobman WA; FIGO Working Group for Preterm Birth. FIGO good practice recommendations on progestogens for prevention of preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet.* 2021;155(1):16-18. DOI: 10.1002/ijgo.13852.

Quist-Nelson J, Parker P, Mokhtari N, Di Sarno R, Saccone G, Berghella V. Progestogens in singleton gestations with preterm prelabor rupture of membranes: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(4):346-355.e2. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.03.027.

Abdali F, Taghavi S, Vazifekhah S, Naghavi Behzad M, Mirza Aghazadeh Attari M. Effect of Progesterone on Latent Phase Prolongation in Patients With Preterm Premature Rupture of Membranes. *Acta Med Iran.* 2017;55(12):772-8.

Arikan I, Barut A, Harma M, Harma IM. Effect of progesterone as a tocolytic and in maintenance therapy during preterm labor. *Gynecol Obstet Invest.* 2011;72(4):269-73. DOI: 10.1159/000328719.

Hyett J, Asadi N, Zare Khafri M, Vafaei H, Kasraeian M, Salehi A, *et al.* The use of vaginal progesterone as a maintenance therapy in women with arrested preterm labor: a double-blind placebo-randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2022;35(6):1134-40. DOI: 10.1080/14767058.2020.1743662.

Facchinetti F, Vergani P, Di Tommaso M, Marozio L, Acaia B, Vicini R, *et al.* Progestogens for Maintenance Tocolysis in Women With a Short Cervix: A Randomized Controlled Trial. *Obstet Gynecol.* 2017;130(1):64-70. DOI: 10.1097/AOG.0000000000002065.

Martinez de Tejada B, Karolinski A, Ocampo MC, Latorra C, Hösli I, Fernández D, *et al.* 4P trial group. Prevention of preterm delivery with vaginal progesterone in women with preterm labour (4P): randomised double-blind placebo-controlled trial. *BJOG.* 2015;122(1):80-91. DOI: 10.1111/1471-0528.13061.

Palacio M, Ronzoni S, Sánchez-Ramos L, Murphy KE. Progestogens as Maintenance Treatment in Arrested Preterm Labor: A Systematic Review and Meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2016; 128 (5): 989-1000. DOI: 10.1097/AOG.0000000000001676.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Manual de Gestação de Alto Risco [recurso eletrônico] / High-risk pregnancy manual. 1ª edição – 2022 – *versão preliminar*. Brasília: Ministério da Saúde, 2022.

Preterm labour and birth. NICE guideline [NG25] Published: 20 November 2015 Last updated: 02 August 2019. disponível eletronicamente em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25>. Acessado em: 2 jun. 22.

Shennan, A, Suff, N, Leigh Simpson, J, Jacobsson, B, Mol, BW, Grobman, WA; the FIGO Working Group for Preterm Birth. FIGO good practice recommendations on progestogens for prevention of preterm delivery. *Int J Gynecol Obstet.* 2021; 155: 16-18. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13852>

American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Prediction and Prevention of Spontaneous Preterm Birth: ACOG Practice Bulletin, Number 234. *Obstet Gynecol.* 20;138(2):e65-e90. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004479.

## 4 | CONCLUSÃO

Os custos financeiros relacionados aos cuidados de pacientes de muito baixo peso envolvem o período de internação hospitalar, e também o pós-alta, devido à elevada ocorrência de sequelas nestes pacientes. O custo efetivo deve ser levado em consideração, pois a redução da mortalidade não é o único objetivo dos cuidados e terapêuticas adotados.

## REFERÊNCIAS

1. Zupancic JA, Richardson DK, Lee K, McCormik MC. Economics of prematurity in the era of managed care. *Clinics in perinatology* 2000; 27(2):483-97.
2. Russell RB, Green NS, Steiner CA, Meikle S, Howse JL, Poschman K, Dias T, Potetz L, Davidoff MJ, Damus K, Petrini JR. Cost of hospitalization for preterm and low birth weight infants in the United States. *Pediatrics* 2007; 120(1):e1-e9. Disponível em: = [www.pediatrics.org/cgi/content/full/120/1/e1](http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/120/1/e1).
3. Rogowski J. Measuring the cost of neonatal and perinatal care. *Pediatrics* 1999; 103(1E):329-35.
4. Victorian Infant Collaborative Study Group. Economic outcome for intensive care of infants of birthweight 500-999g born in Victoria in the post surfactant era. *J Paediatr Child Health* 1997; 33:202.
5. Cuevas KD, Silver DR, Brooten D, Youngblut JM, Bobo CM. The Cost of Prematurity: Hospital Charges at Birth and Frequency of Rehospitalizations and Acute Care Visits over the First Year of Life. *Am J Nurs* 2005; 105(7):56-64.
6. Phibbs CS, Schmitt SK. Estimates of the cost and length of stay changes that can be attributed to one-week increases in gestational age for premature infants. *Early Human Development* 2006; 82(2):85-95.
7. Khoshnood B, Lee KS, Corpuz M *et al.* Models for determining cost of care and length of stay in neonatal intensive care units. *Int J Technol Assess Health Care* 1996; 12:62.
8. Phibbs CS, Phibbs RH, Wakeley A, *et al.* Cost effects of surfactant therapy for neonatal respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1993; 123:953.
9. Lewit EM, Baker LS, Corman H *et al.* The direct cost of low birth weight. *Future Child* 1995; 5:35.
10. Shankaran S, Cohen SN, Linver M *et al.* Medical care costs of high-risk after neonatal intensive care: a controlled study. *Pediatrics* 1988; 81-372.
11. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Prevention of respiratory syncytial virus infections: indications for the use of palivizumab and up a date on the use of RSV-IGIV. *Pediatrics* 1998; 102:1211-16.
12. Saigal S, Feeny D, Rosenbaum P *et al.* Self-perceived health status and health-related quality of life of extremely low-birth-weight infants at adolescence. *Jama* 1996; 276:453.



 [www.arenaeditora.com.br](http://www.arenaeditora.com.br)  
 [contato@arenaeditora.com.br](mailto:contato@arenaeditora.com.br)  
 [@arenaeditora](https://www.instagram.com/arenaeditora)  
 [www.facebook.com/arenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/arenaeditora.com.br)

# PREMATURIDADE



  
Atena  
Editora  
Ano 2022



Apoio Científico

**BIOSYNEX**



Parceria



**Prematuridade.com**  
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PAIS, FAMILIARES,  
AMIGOS E CUIDADORES DE BEBÊS PREMATUROS

**Celer** 

Patrocínio

 [www.arenaeditora.com.br](http://www.arenaeditora.com.br)  
 [contato@arenaeditora.com.br](mailto:contato@arenaeditora.com.br)  
 [@arenaeditora](https://www.instagram.com/arenaeditora)  
 [www.facebook.com/arenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/arenaeditora.com.br)

# PREMATURIDADE



  
Atena  
Editora  
Ano 2022



Apoio Científico

**BIO**SYNEX

Parceria



Prematuridade.com  
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE PAIS, FAMILIARES,  
AMIGOS E CUIDADORES DE BEBÊS PREMATUROS

**Celer**

Patrocínio