

Fatores de risco para nascimentos pré-termo em Londrina, Paraná, Brasil

Risk factors for pre-term birth in Londrina, Paraná State, Brazil

Ana Maria Rigo Silva ¹
 Marcia Furquim de Almeida ²
 Tiemi Matsuo ³
 Darli Antonio Soares ¹

Abstract

The objective of this study was to identify risk factors associated with pre-term birth among live births in a hospital in Londrina, Paraná State, Brazil. Cases consisted of 328 pre-term births, and controls were 369 births with gestational age greater than 37 weeks. A multiple hierarchical logistic regression analysis was carried out. There was a significant correlation ($p < 0.05$) between pre-term birth and the following variables: socioeconomic status (slum residence); low age of head-of-family; maternal BMI < 19 or > 30 kg/m²; history of prematurity; history of assisted reproduction; mothers in a relationship for less than two years; maternal stress; weekly maternal alcohol consumption; insufficient prenatal care; gestational complications such as bleeding, genital tract infection, altered amniotic fluid volume, high blood pressure, and hospital admission; and twin pregnancy. Regular walks during pregnancy were a protective factor. Improved quality of prenatal care and the identification of the above factors during pregnancy may help reduce premature birth.

Premature Birth; Pregnancy; Risk Factors; Case-Control Studies

Introdução

Segundo a Classificação Internacional de Doenças ¹, nascimento pré-termo é o que ocorre com menos de 37 semanas de gestação. Essas crianças têm um risco elevado de adoecer e morrer em razão de seu incompleto desenvolvimento fetal e maior suscetibilidade às infecções, complicadas pela manipulação e grande período de permanência nas unidades neonatais. Muitos evoluem com seqüelas neurológicas, oftalmológicas ou pulmonares ².

Os nascimentos pré-termo são classificados em dois tipos clínicos: espontâneos e por indicação médica. Os espontâneos são subdivididos em dois tipos: o primeiro denominado trabalho de parto prematuro de causa idiopática, caracteriza-se por contrações uterinas que progredem com ou sem ruptura das membranas amnióticas e o segundo quando a ruptura das membranas amnióticas antecede o trabalho de parto. O nascimento pré-termo por indicação médica ocorre quando por problemas da mãe ou do feto há contra-indicação da continuidade da gravidez ^{3,4,5}.

O limitado conhecimento da etiologia do trabalho de parto prematuro e da ruptura prematura de membranas juntamente com a não intervenção precoce nos problemas maternos e fetais são apontados como fatores que dificultam a redução da freqüência de nascimentos pré-termo ⁶.

¹ Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Brasil.

² Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

³ Centro de Ciências Exatas, Universidade Estadual de Londrina, Londrina, Brasil.

Correspondência

A. M. R. Silva
 Departamento de Saúde Coletiva, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Estadual de Londrina.
 Rua Paraná 1333, apto. 17,
 Londrina, PR
 86020-400, Brasil.
 arigosilva@gmail.com

A etiologia do nascimento pré-termo é complexa e envolve fatores ambientais; sócio-econômicos; características biológicas da mãe ao engravidar; história reprodutiva materna; condições da gestação, abrangendo questões psicossociais, uso de fumo, álcool e drogas, trabalho, atividade física e assistência ao pré-natal; intercorrências da gestação; características fetais; entre outros ^{7,8}.

Nos Estados Unidos, a prevalência de nascimentos pré-termo tem aumentado nas últimas décadas, passando de 10,6% em 1990 para 12,5% em 2004, acometendo desigualmente a população (prevalência é mais alta entre os negros), além de apresentar maiores proporções que outros países desenvolvidos ⁹. Países como o Canadá (7%) e a França (7%) também têm apresentado aumento dessas frequências nos últimos anos ¹⁰.

No Brasil, há poucas pesquisas de base populacional sobre fatores de risco para nascimentos pré-termo, destacando-se os estudos realizados em São Luís (Maranhão) ^{11,12} e em Ribeirão Preto (São Paulo) ¹³. Alguns estudos têm apontado altas prevalências de recém-nascidos pré-termo nos últimos anos: 10% no Rio de Janeiro ¹⁴, 13,6% em Ribeirão Preto em 1994 ¹⁵, 13,9% em São Luís em 1998 ¹⁶ e 16,2% em Pelotas (Rio Grande do Sul) em 2004 ¹⁷.

Em Londrina (Paraná), tem se observado crescimento da prevalência de nascimentos pré-termo. De acordo com dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos – SINASC (Departamento de Informática do SUS; <http://www.datasus.gov.br>), enquanto a prevalência média no período de 1994 a 2005 era de 6,9%, a de 2005 foi de 9%. Tais observações justificaram um estudo para conhecer os fatores de risco, possibilitando a indicação de ações específicas para redução dos nascimentos pré-termo e conseqüentemente da mortalidade neonatal e infantil. O objetivo do presente artigo é analisar os fatores de risco associados aos nascimentos pré-termo no Município de Londrina, envolvendo as características sócio-econômicas; pré-concepcionais e história reprodutiva materna; condições maternas da gestação (psicossociais, trabalho materno, atividade física e assistência pré-natal); agravos maternos na gestação e características fetais.

Metodologia

Estudo caso-controle de base populacional, envolvendo nascidos vivos hospitalares de mães residentes em Londrina, localizada no norte do Paraná, Brasil, com uma população estimada de 503.041 habitantes em 2007 (Secretaria de Saúde do Estado do Paraná, <http://www.saude.pr.gov>.

[br/arquivos/File/Estatisticas/pop/2007-FE-2000.xls](http://arquivos/File/Estatisticas/pop/2007-FE-2000.xls), acessado em 26/Dez/2007). Consideraram-se casos os nascimentos que apresentavam idade gestacional inferior a 37 semanas (nascimentos pré-termo) e controles uma amostra representativa de nascimentos não pré-termo (idade gestacional igual ou superior a 37 semanas). O cálculo amostral foi realizado pelo programa Epi Info 6.0 (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Estados Unidos), obtendo-se 394 casos e 394 controles. Os parâmetros definidos para o cálculo foram: detecção de *odds ratio* (OR) de 1,7; poder do estudo (1 - β) de 80%, erro alfa de 5% e frequência relativa de 15% de exposição entre os controles. Foram realizadas cerca de 10% a mais de entrevistas com as mães dos nascimentos considerados pré-termo, resultando em 456 casos elegíveis. Este procedimento teve como objetivo assegurar a amostra necessária de casos, diante da possibilidade de eliminação de nascimentos que apresentassem medidas de idade gestacional divergentes nas diversas fontes de registro dessa variável. Tendo em vista a observação de que as divergências entre as diversas fontes de idade gestacional eram menos frequentes nos nascimentos inicialmente identificados como não pré-termo, selecionou-se um número ligeiramente menor de controles elegíveis (406).

A coleta de dados por meio de entrevistas com as mães, durante a internação do parto, ocorreu entre junho de 2006 e março de 2007. Já o levantamento de dados hospitalares, das mães e recém-nascidos perdurou até julho de 2007.

A identificação dos recém-nascidos foi realizada por busca ativa diária no Livro de Registro da sala de parto dos cinco hospitais do município com atendimento obstétrico. Ocorreram 19 perdas (4,2%) entre as mães de pré-termo. Dentre elas, oito foram recusas. Para os controles, a amostragem respeitou a distribuição proporcional de nascimentos em cada um dos cinco hospitais. Houve quatro recusas (1%) de mães para entrevistas e nestas circunstâncias foi selecionado o nascimento não pré-termo seguinte, ocorrido no mesmo hospital.

Na entrevista com a mãe foi obtida a data da última menstruação (DUM). Com base nas informações do protocolo hospitalar, obteve-se: (a) idade gestacional fornecida por exame de ultrasonografia (quando o primeiro exame foi realizado antes da 20ª semana de gestação); (b) idade gestacional registrada pelo obstetra no prontuário da mãe; (c) idade gestacional registrada pelo pediatra no prontuário do recém-nascido.

No processo de controle de qualidade, verificou-se haver idades gestacionais discrepantes entre as quatro medidas obtidas, o que indicou a necessidade de estabelecer critérios para a de-

definição de casos e controles. Foram adotados os seguintes critérios para a seleção final de casos e controles e a definição da idade gestacional (em semanas): (a) eliminar todos os recém-nascidos que apresentassem divergência na classificação de pré-termo e não pré-termo entre as medidas registradas; (b) considerou-se em primeiro lugar a idade gestacional obtida por exame de ultrassonografia (USG menor de 20 semanas); (c) na ausência desta informação considerou-se, em segundo lugar, a idade gestacional registrada pelo obstetra; (d) na ausência das informações anteriores, considerou-se, em terceiro lugar, a idade gestacional obtida pela DUM relatada pela mãe; (e) quando apenas a idade gestacional do pediatra estava registrada, considerou-se esta medida.

Ao final do processo de seleção, foram obtidos 328 casos e 369 controles. Em 51,8% dos casos e 48,8% dos controles a idade gestacional considerada foi definida por USG < 20 semanas. A idade gestacional registrada pelo obstetra foi considerada para 45,7% dos casos e 35% dos controles. Apenas 1,6% caso e 16,2% controles tiveram a idade gestacional definida pela DUM relatada pela mãe; e para somente 0,9% dentre os casos foi considerada a idade gestacional pediátrica.

A variável dependente foi o nascimento pré-termo (idade gestacional < 37 semanas). As variáveis independentes foram subdivididas em cinco blocos classificados numa cadeia causal:

a) Bloco 1 (características sócio-econômicas maternas e familiares) – maternas: escolaridade, raça/cor, migração e ocupação; familiares: renda *per capita*; número de moradores contribuintes na renda, local da moradia, acabamento da moradia, densidade pessoa/cômodo, número de crianças até 10 anos, morador idoso (> 60 anos) e tipo de família (nuclear ou não); responsável pelo sustento: quem é o responsável, idade, escolaridade, ocupação e posição na ocupação (formal, informal e não inseridos).

b) Bloco 2 (características pré-concepcionais e história reprodutiva materna) – idade; índice de massa corpórea: categorizado como < 19kg/m² (magras), 19-29kg/m² (normais e sobrepeso), ≥ 30kg/m² (obesas e ignorado) [foram agrupadas as mães de índice de massa corporal – IMC – normal e com sobrepeso, pois apresentaram valor de OR muito semelhante]; número de gestações anteriores; intervalo entre as gestações; perda fetal anterior; recém-nascido anterior pré-termo; recém-nascido anterior baixo peso; cesárea anterior; hipertensão arterial antes da gestação; planejamento da gestação atual e realização de tratamento para engravidar.

c) Bloco 3 (condições maternas na gestação atual) – reside com o companheiro há no máximo

dois anos; reação da mãe, do pai da criança e da família à gestação (negativa/preocupação e positiva), tentativa de aborto, frequência do uso de bebida alcoólica (agrupou-se nesta variável se a mãe consumia bebida alcoólica e a periodicidade do consumo, codificada em consumo semanal e no máximo duas vezes ao mês, hábito de fumar na gestação (sim e não), uso de drogas psicoativas (as informações sobre o uso de medicamentos lícitos ou drogas ilícitas como cocaína, craque, maconha e outras foram obtidas dos registros dos profissionais de saúde no prontuário hospitalar), depressão auto-referida, doença de familiar ou amigo, brigas com o companheiro, separação do marido, relato de preocupações, trabalho na gestação, trabalho na posição ortostática, esforço físico no trabalho, esforço físico nos afazeres domésticos, prática de caminhada ou outra atividade física e assistência pré-natal. Para avaliação do pré-natal, foi elaborada uma variável composta envolvendo: início (1º trimestre), número de consultas (mínimo 3), realização de exames (urina, sangue e USG), procedimentos e orientações básicas. As categorias foram: pré-natal adequado (todos os itens positivos), inadequado I (uma ou duas respostas negativas), inadequado II (três ou mais respostas negativas) e não fez pré-natal.

d) Bloco 4 (intercorrências maternas na gestação) – sangramento; anemia; diabetes gestacional; infecção urinária; corrimento vaginal auto-referido; infecção do trato genital (somadas as vulvovaginites e infecções intra-útero); alteração do volume de líquido amniótico (polidramnia ou oligodramnia); hipertensão arterial e internação na gestação.

e) Bloco 5 (características fetais) – gestação múltipla; anomalia congênita; adequação do peso à idade gestacional e sexo.

As variáveis dos blocos 1, 2 e 3 foram obtidas da entrevista, exceto o consumo de drogas, que foi obtida nos prontuários obstétricos. As variáveis dos blocos 4 e 5, em sua maioria, foram obtidas dos prontuários, salvo os dados sobre sangramento, infecção urinária e corrimento vaginal, advindos da entrevista.

Para análise, foi utilizado o programa SAS (SAS Institute, Cary, Estados Unidos). Foram feitas análises descritivas de todas as variáveis para determinar os pontos de corte ainda não definidos. Com base na análise univariada, estabeleceu-se como ponto de corte para a seleção o valor descritivo de $p < 0,20$ em pelo menos uma das categorias. Foi feita análise de regressão logística múltipla hierarquizada. Inicialmente, empregou-se regressão logística *forward* para cada um dos blocos de variáveis, utilizando-se como parâmetro de seleção de variáveis o valor des-

critivo de $p < 0,20$. As variáveis pré-selecionadas em cada bloco foram submetidas à nova análise multivariada entre os blocos, usando-se como parâmetro para permanência no modelo final o valor descritivo de $p < 0,05$. Primeiramente, foi realizada uma análise das variáveis pré-selecionadas dos blocos 1 e 2. Às variáveis estatisticamente significantes provenientes dos blocos 1 e 2 acrescentou-se as variáveis do bloco 3 e assim sucessivamente.

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo. Todas as mães receberam as informações pertinentes à pesquisa e assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido.

Resultados

Entre os nascimentos pré-termo, a grande maioria (80%) tinha de 32 a 36 semanas, 9% foram classificados como prematuros extremos (< 28 semanas) e 10% com 28 a 31 semanas de gestação, como conseqüência 19% dos casos foram classificados como muito prematuros (menos de 32 semanas). Entre os controles, apenas 2% foram classificados como pós-termo.

Quanto à análise dos fatores de risco, as variáveis do bloco 1 – características sócio-econômicas maternas e familiares que não foram selecionadas na análise univariada ($p > 0,20$) foram: mães migrantes há menos de 2 anos e com baixa escolaridade; domicílios com acabamento incompleto, com mais de uma pessoa/cômodo,

Tabela 1

Distribuição de casos e controles, *odds ratios* – OR (brutas e ajustadas), respectivos intervalos de 95% de confiança (IC95%), e valor de *p* das variáveis do bloco 1, *Características Sócio-econômicas Maternas e Familiares*, residentes em Londrina, Paraná, Brasil, 2007.

Variáveis	Casos		Controles		OR bruta	IC95%	Valor de p	OR ajustada	IC95%	Valor de p
	n	%	n	%						
Raça/Cor materna										
Negra /parda	89	27,1	77	20,9	1,41	1,00-2,00	0,0525	1,21	0,83-1,78	0,3244
Branca/Amarela/Indígena	239	72,9	292	79,1	1,00	Referência		1,00	Referência	
Ocupação materna							0,0835			0,0522
Desempregada	23	7,0	11	3,0	2,20	0,95-5,08		1,66	0,64-4,27	
Do lar ou estudante	156	47,6	193	52,3	0,85	0,52-1,37		0,64	0,36-1,16	
Manual ou semi-qualificada	109	33,2	123	33,3	0,93	0,56-1,54		0,73	0,41-1,29	
Qualificada	40	12,2	42	11,4	1,00	Referência		1,00	Referência	
Tipo de família										
Não nuclear	87	26,5	79	21,4	1,33	0,93-1,88	0,1141	1,19	0,76-1,85	0,4546
Nuclear	241	73,5	290	78,6	1,00	Referência		1,00	Referência	
Renda per capita familiar menor que 1 salário mínimo										
Sim	185	56,4	180	48,8	1,36	1,01-1,83	0,0443	1,35	0,98-1,86	0,0703
Não	143	43,6	189	51,2	1,00	Referência		1,00	Referência	
Número de moradores contribuintes da renda familiar										
4 ou mais	17	5,2	11	3,0	1,78	0,82-3,86	0,1395	2,12	0,92-4,77	0,0700
1-3	311	94,8	358	97,0	1,00	Referência		1,00	Referência	
Local da moradia										
Favela	34	10,4	21	5,7	1,92	1,09-3,37	0,0223	1,57	0,87-2,84	0,1360
Não favela	294	89,6	348	94,3	1,00	Referência		1,00	Referência	
Idade do responsável pelo sustento (anos)										
16-29	152	46,3	129	35,0	1,61	1,18-2,18	0,0022	1,64	1,19-2,26	0,0024
30 ou mais	176	53,7	240	65,0	1,00	Referência		1,00	Referência	
Escolaridade do responsável pelo sustento (anos de estudo)										
Menos de 12	276	84,1	296	80,2	1,31	0,88-1,94	0,1778	0,95	0,57-1,58	0,8314
12 ou mais	52	15,9	73	19,8	1,00	Referência		1,00	Referência	

com duas ou mais crianças, com a presença de morador idoso; ocupação e posição na ocupação do responsável pelo sustento familiar e quem era o responsável (dados não mostrados). A Tabela 1 apresenta as variáveis selecionadas do bloco 1 ($p < 0,20$). As variáveis eliminadas após análise de regressão do bloco foram: raça materna, tipo de família e escolaridade do responsável pelo sustento ($p > 0,20$).

As variáveis do bloco 2 – características pré-concepcionais e história reprodutiva materna não selecionadas na análise univariada foram: idade materna; paridade; perda fetal anterior; intervalo entre as gestações e planejamento da gestação (dados não mostrados). A Tabela 2 demonstra as variáveis selecionadas na análise univariada do bloco 2. Observa-se que após ajuste no bloco somente a variável filho anterior com baixo peso não foi selecionada.

As variáveis: reação negativa à gestação, da própria mãe, da família e do pai da criança, depressão auto-referida, brigas com o companheiro (marido ou namorado) e realização de esforço físico durante a gestação (em afazeres domésticos e no trabalho) não foram selecionadas para análise

de regressão do bloco 3 – condições maternas durante a gestação (dados não mostrados). Na Tabela 3, encontram-se as variáveis selecionadas do bloco 3; constata-se que após ajuste com as demais variáveis do bloco, não permaneceram no modelo ($p > 0,20$): tentativa de aborto, hábito de fumar, presença de doença familiar ou amigo, e trabalho materno, inclusive o realizado em posição ortostática.

As intercorrências maternas na gestação foram analisadas no bloco 4. Destas, as ocorrências de anemia, corrimento vaginal auto-referido e infecção urinária não foram selecionadas na análise univariada (dados não mostrados). Todas as variáveis pré-selecionadas do bloco 4 (Tabela 4) foram associadas ao nascimento pré-termo na análise univariada, com exceção da presença de diabetes materno. Após ajuste com as variáveis do bloco, todas as variáveis foram selecionadas, apenas a categoria de mães com hipertensão sem eclampsia não permaneceu estatisticamente significativa.

Das variáveis relacionadas às características fetais (bloco 5), a presença de anomalia congênita e o recém-nascido classificado como pequeno

Tabela 2

Distribuição de casos e controles, *odds ratios* – OR (brutas e ajustadas), respectivos intervalos de 95% de confiança (IC95%), e valor de *p* das variáveis do bloco 2, *Características Pré-concepcionais e História Reprodutiva Materna*, residentes em Londrina, Paraná, Brasil, 2007.

Variáveis	Casos		Controles		OR bruta	IC95%	Valor de p	OR ajustada	IC95%	Valor de p
	n	%	n	%						
IMC (kg/m ²)							0,0006 *			0,0009
< 19	74	22,6	48	13,0	2,09	1,40-3,12		2,16	1,42-3,27	
19-29	220	67,4	298	80,8	1,00	Referência		1,00	Referência	
≥ 30	27	8,2	20	5,4	1,83	1,00-3,35		1,70	0,89-3,24	
Ignorado	6	1,8	3	0,8	2,71	0,67-10,95		2,90	0,70-11,95	
Cesárea anterior										
Sim	75	22,9	102	27,9	0,77	0,55-1,09	0,1423	0,68	0,46-0,98	0,0406
Não	253	77,1	266	72,1	1,00	Referência		1,00	Referência	
Filho anterior pré-termo										
Sim	61	18,6	25	6,8	3,14	1,92-5,14	< 0,0001	3,39	2,03-5,66	< 0,0001
Não	267	81,4	344	93,2	1,00	Referência		1,00	Referência	
Filho anterior com baixo peso										
Sim	45	13,7	28	7,6	1,94	1,18-3,18	0,0083	0,75	0,37-1,55	0,4443
Não	283	86,3	341	92,4	1,00	Referência		1,00	Referência	
Tratamento para engravidar										
Sim	16	4,9	4	1,1	4,68	1,55-14,14	0,0027	6,69	2,19-20,40	0,0008
Não	312	95,1	365	98,9	1,00	Referência		1,00	Referência	
Hipertensão arterial antes da gestação										
Sim	19	5,8	10	2,7	2,21	1,01-4,82	0,0419	2,13	0,93-4,86	0,0723
Não	309	94,2	359	97,3	1,00	Referência		1,00	Referência	

* Teste de exato de Fisher.

Tabela 3

Distribuição de casos e controles, odds ratios – OR (brutas e ajustadas), respectivos intervalos de 95% de confiança (IC95%), e valor de p das variáveis do bloco 3, *Condições Maternas Durante a Gestação (Psicossociais, Hábitos, Trabalho, Atividade Física e Assistência Pré-natal)*, residentes em Londrina, Paraná, Brasil, 2007.

Variáveis	Casos		Controles		OR bruta	IC95%	Valor de p	OR ajustada	IC95%	Valor de p
	n	%	n	%						
Reside com companheiro há no máximo 2 anos										
Sim	171	52,1	164	44,4	1,36	1,01-1,84	0,0425	1,37	1,00-1,87	0,0503
Não	157	47,9	205	55,6	1,00	Referência		1,00	Referência	
Tentativa de aborto										
Sim	6	1,8	2	0,5	3,42	0,69-17,06	0,1570 *	2,46	0,48-12,69	0,2812
Não	322	98,2	367	99,5	1,00	Referência		1,00	Referência	
Fumo materno na gestação										
Sim	66	20,1	50	13,6	1,61	1,08-2,40	0,0201	1,25	0,81-1,92	0,3120
Não	262	79,9	319	86,4	1,00	Referência		1,00	Referência	
Frequência de bebida alcoólica na gestação										
Semanal	25	7,6	13	3,5	2,26	1,14-4,49	0,0174	2,44	1,17-5,05	0,0167
Não bebia ou máximo 2 vezes/mês	303	92,4	356	96,5	1,00	Referência		1,00	Referência	
Uso de drogas psicoativas na gestação (lícitas ou ilícitas) **										
Sim	27	8,2	17	4,6	1,86	0,99-3,47	0,0495	1,96	0,99-3,86	0,0523
Não	301	91,8	352	95,4	1,00	Referência		1,00	Referência	
Preocupações durante na gestação										
Sim	94	28,7	82	22,2	1,41	1,00-1,98	0,0509	1,34	0,93-1,92	0,1130
Não	234	71,3	287	77,8	1,00	Referência		1,00	Referência	
Separação do marido										
Sim	20	6,1	11	3,0	2,11	1,00-4,48	0,0464	2,01	0,93-4,32	0,0754
Não	308	93,9	358	97,0	1,00	Referência		1,00	Referência	
Doença de familiar ou amigo										
Próximo	59	18,0	55	14,9	1,20	0,80-1,80		1,20	0,78-1,83	
Distante	14	4,3	28	7,6	0,56	0,29-1,09		0,64	0,32-1,29	
Não houve	255	77,7	286	77,5	1,00	Referência		1,00	Referência	
Caminhada ou outra atividade física										
Sim	70	21,3	122	33,1	0,55	0,39-0,77	0,0005	0,49	0,34-0,70	0,0001
Não	258	78,7	247	66,9	1,00	Referência		1,00	Referência	
Trabalho materno durante a gestação										
Sim	178	54,3	221	59,9	0,79	0,59-1,07	0,1344	0,95	0,59-1,50	0,8143
Não	150	45,7	148	40,1	1,00	Referência		1,00	Referência	
Trabalho materno na posição ortostática										
Sim	144	43,9	181	49,1	0,81	0,60-1,10	0,1738	0,89	0,56- 1,41	0,6181
Não	184	56,1	188	50,9	1,00	Referência		1,00	Referência	
Qualidade do pré-natal										
Inadequado II	26	7,9	8	2,2	4,24	1,88-9,56		3,95	1,73-9,02	
Inadequado I	88	26,8	90	24,4	1,28	0,90-1,80		1,19	0,84-1,70	
Não fez	7	2,1	1	0,3	9,13	1,11-74,79		5,15	0,60-43,91	
Adequado	207	63,1	270	73,2	1,00	Referência		1,00	Referência	

* Teste de exato de Fisher;

Tabela 4

Distribuição de casos e controles, *odds ratios* – OR (brutas e ajustadas), respectivos intervalos de 95% de confiança (IC95%), e valor de p das variáveis do bloco 4, *Intercorrências Maternas Durante a Gestação*, e do bloco 5, *Características Fetais*, residentes em Londrina, Paraná, Brasil, 2007.

Variáveis	Casos		Controles		OR bruta	IC95%	Valor de p	OR ajustada	IC95%	Valor de p
	n	%	n	%						
Sangramento										
Sim	65	19,8	12	3,3	7,35	3,89-13,89	< 0,0001	5,56	2,83-10,94	< 0,0001
Não	263	80,2	357	96,7	1,00	Referência		1,00	Referência	
Infecção do trato genital										
Sim	32	9,8	7	1,9	5,59	2,43-12,85	< 0,0001	3,17	1,25-8,08	0,0154
Não	296	90,2	362	98,1	1,00	Referência		1,00	Referência	
Alteração do volume do líquido amniótico										
Sim	46	14,0	8	2,2	7,36	3,42-15,85	< 0,0001	4,64	2,03-10,59	0,0003
Não	282	86,0	361	97,8	1,00	Referência		1,00	Referência	
Diabetes										
Sim	16	4,9	11	3,0	0,60	0,27-1,31	0,1995	1,20	0,44-3,29	0,7175
Não	312	95,1	358	97,0	1,00	Referência		1,00	Referência	
Hipertensão arterial na gestação										
Sim, com eclampsia	56	17,1	11	3,0	7,14	3,66-13,92	< 0,0001	6,08	3,01-12,28	< 0,0001
Sim, sem eclampsia	36	11,0	27	7,3	1,87	1,10-3,17		1,57	0,88-2,81	
Não teve	236	72,0	331	89,7	1,00	Referência		1,00	Referência	
Internação durante a gestação										
Sim	90	27,4	15	4,1	8,92	5,04-15,79	< 0,0001	4,61	2,49-8,53	0,0001
Não	238	72,6	354	95,9	1,00	Referência		1,00	Referência	
Sexo do recém-nascido										
Masculino	193	58,8	191	51,8	1,33	0,99-1,80	0,0607	1,34	0,98-1,83	0,0625
Feminino	135	41,2	178	48,2	1,00	Referência		1,00	Referência	
Tipo de gestação										
Múltipla	40	12,2	2	0,5	1,00	6,12- 106,21	< 0,0001	25,60	6,14-106,78	< 0,0001
Única	288	87,8	367	99,5	25,49	Referência		1,00	Referência	

para idade gestacional não foram selecionadas na análise univariada (dados não mostrados). Os nascimentos de gestações múltiplas apresentaram forte associação com os nascimentos de pré-termo na análise univariada (Tabela 4). Esta associação foi mantida após ajuste pela variável sexo do recém-nascido.

A análise de regressão logística hierarquizada entre os blocos (Tabela 5) se deu inicialmente com as variáveis dos blocos 1 e 2. As características sócio-econômicas que se mantiveram no modelo após este ajuste foram moradia em favela e a baixa idade (19 a 29 anos) do responsável pelo sustento. Os fatores de risco relacionados às características pré-concepcionais e história reprodutiva materna (bloco 2) identificados foram: mães com IMC < 19kg/m² (magras) e IMC ≥ 30kg/m² (obesas); com filho anterior pré-termo e que realizaram tratamento para engravidar.

Na seqüência, as variáveis dos blocos 1 e 2 que apresentaram p < 0,05 foram acrescentadas

às variáveis pré-selecionadas do bloco 3. Após o ajuste, os fatores de risco que dizem respeito às condições da gestação foram: mães que residiam com companheiro há no máximo dois anos, que usaram bebida alcoólica semanalmente, as que relataram preocupações durante a gestação e as que tiveram o pré-natal avaliado como inadequado II (três ou mais quesitos negativos). Observou-se que entre as mães que não tiveram atenção pré-natal houve aumento de cinco vezes na chance de nascimentos pré-termo, porém esta categoria não foi estatisticamente significativa. A prática de caminhada ou outro exercício físico na gestação se manteve como fator de proteção.

Após o acréscimo das variáveis significativas dos blocos anteriores ao bloco 4, verificou-se que as variáveis deste bloco permaneceram no modelo e estando fortemente associadas ao desfecho: sangramento; infecção do trato genital; alteração do volume de líquido amniótico,

Tabela 5

Resultado da regressão logística multivariada, *odds ratios* – OR (ajustada), respectivos intervalo de 95% de confiança (IC95%), e valor de p segundo os blocos de variáveis. Residentes em Londrina, Paraná, Brasil, 2007.

Blocos/Variáveis	OR ajustada	IC95%	Valor de p
Bloco 1			
Local da moradia			
Favela	1,80	1,02-3,19	0,0432
Não favela	1,00	Referência	
Idade do responsável pelo sustento (anos)			
16-29	1,57	1,15-2,13	0,0040
30 ou mais	1,00	Referência	
Bloco 2			
IMC (kg/m ²)			0,0008
Menos de 19	2,12	1,40-3,21	
19-29	1,00	Referência	
30 ou mais	1,96	1,04-3,70	
Ignorado	2,95	0,71-12,32	
Filho anterior pré-termo			
Sim	3,04	1,83-5,05	< 0,0001
Não	1,00	Referência	
Tratamento para engravidar			
Sim	8,28	2,70-25,41	0,0002
Não	1,00	Referência	
Bloco 3			
Reside com companheiro há no máximo 2 anos			
Sim	1,44	1,03-2,00	0,0326
Não	1,00	Referência	
Frequência de bebida alcoólica na gestação			
Semanal	2,52	1,19-5,36	0,0163
Não bebia ou até 2 vezes/mês	1,00	Referência	
Preocupações durante na gestação			
Sim	1,52	1,05-2,21	0,0283
Não	1,00	Referência	
Caminhada ou outra atividade física			
Sim	0,48	0,33-0,70	0,0001
Não	1,00	Referência	
Qualidade do pré-natal			0,0154
Inadequado II	3,57	1,48-8,58	
Inadequado I	1,14	0,78-1,65	
Não fez pré-natal	5,71	0,64-50,87	
Adequado	1,00	Referência	
Bloco 4			
Sangramento			
Sim	5,19	2,54-10,60	< 0,0001
Não	1,00	Referência	
Infecção do trato genital			
Sim	2,96	1,09-7,99	0,0326
Não	1,00	Referência	
Alteração do volume do líquido amniótico			
Sim	5,82	2,32-14,56	0,0002
Não	1,00	Referência	
Hipertensão arterial na gestação			< 0,0001
Sim com eclampsia	8,67	4,09-18,37	
Sim sem eclampsia	1,91	1,01-3,61	
Não	1,00	Referência	

(continua)

Tabela 5 (continuação)

Blocos/Variáveis	OR ajustada	IC95%	Valor de p
Interação durante a gestação			
Sim	5,55	2,86-10,77	< 0,0001
Não	1,00	Referência	
Bloco 5			
Tipo de gestação			
Múltipla	20,10	4,44-90,99	0,0001
Única	1,00	Referência	

hipertensão arterial na gestação com eclampsia e sem eclampsia e mãe que foi internada na gestação.

Após ajuste das variáveis do bloco 5, com as significativas dos blocos 1, 2, 3 e 4 apenas as gestações múltiplas mantiveram-se no modelo final.

Discussão

No estudo caso-controle, bastante adequado na identificação de fatores de risco, a definição de casos e controles é uma etapa importante, tendo em vista a validade interna da pesquisa. O desfecho nascimento pré-termo apresenta uma dificuldade a mais, em razão das diversas medidas de idade gestacional empregadas nos serviços de saúde. As medidas de idade gestacional (DUM fornecida pela mãe e dados coletados dos prontuários hospitalares – resultados de USG, idade gestacional definida pelo obstetra e pediatra) nem sempre são concordantes.

A idade gestacional pelo USG anterior à 20ª semana de gestação é considerada a medida mais acurada⁸, no entanto a medida só estava presente em aproximadamente 50% de casos e controles. Por conta desses resultados, optou-se por priorizar a idade gestacional pelo exame de ultra-sonografia anterior à 20ª semana de gestação, em segundo lugar a idade gestacional registrada pelo obstetra, em terceiro lugar a idade gestacional obtida pela DUM e por último a idade gestacional registrada pelo pediatra. Além disso, adotou-se como critério haver concordância na definição de nascimentos pré-termo e não pré-termo entre os métodos, o que impôs maior rigidez na seleção dos casos e controles.

Quanto às características sócio-econômicas – bloco 1, não foi identificado nenhum estudo relacionado à saúde perinatal que tenha pesquisado a variável baixa idade do responsável pelo sustento familiar como fator de risco, contudo é tida como um importante marcador do baixo ní-

vel sócio-econômico, sendo um dos indicadores que compõem o Índice Paulista de Vulnerabilidade Social (IPVS) no Estado de São Paulo¹⁸. Após o ajuste das demais variáveis dos blocos 1 e 2, mostrou-se como bom indicador da presença de condições sócio-econômicas desfavoráveis. A variável moradia em favela, associada ao nascimento pré-termo, neste estudo, também foi relacionada à mortalidade neonatal precoce na região sul do Município de São Paulo¹⁹. Pesquisa realizada no Vietnã apontou risco de nascimento pré-termo com a moradia em zona rural²⁰.

Entre as variáveis do bloco 2 – relacionadas à história reprodutiva e características pré-concepcionais, mães com baixo IMC apresentaram um risco estimado duas vezes mais elevado que as mães com IMC entre 19 e 29kg/m² (que incluiu as normais e com sobrepeso). Outros estudos têm descrito a associação entre baixo IMC materno e os nascimentos de pré-termo^{21,22,23}. Após o ajuste pelas variáveis do bloco anterior sobre as características maternas, a categoria mães com sobrepeso também passou a ser estatisticamente significativa, sugerindo que esta condição fica realçada como risco para nascimentos pré-termo na presença de condições sócio-econômicas desfavoráveis. Este resultado é concordante com o de outros estudos^{23,24}.

A presença de filho anterior pré-termo foi associada ao desfecho em todas as análises realizadas, podendo indicar a presença de características biológicas das mães no desenvolvimento da gestação. Resultados semelhantes foram obtidos por outros autores^{20,25}.

O tratamento para engravidar foi identificado como risco no presente estudo, aumentando em cerca de oito vezes a chance de nascimentos pré-termo, independentemente do tipo de tratamento realizado. Observou-se também um aumento da OR no processo de ajuste com as variáveis representativas das condições maternas da mãe antes da gestação e das variáveis sócio-econômicas, sugerindo a presença de condições

maternas adversas que dificultavam a gestação. Muitas pesquisas, especialmente entre gestações múltiplas²⁶, têm demonstrado que as gestações resultantes de reprodução assistida estão associadas aos nascimentos pré-termo, quando comparadas às gestações por concepção natural. O estudo de revisão abrangendo gestações únicas e múltiplas de Helmerhorst et al.²⁷ confirmou tal hipótese, exceto para os gemelares muito pré-termo (menos de 32 semanas), que neste estudo representam somente 19% dos recém-nascidos de pré-termo.

Entre as variáveis que retratam as condições da gestação (bloco 3), a caminhada ou outra atividade física materna revelou-se como um fator de proteção, sugerindo que estas atividades podem ter efeito positivo no controle de situações estressantes ou podem também trazer benefícios diretos para o desenvolvimento da gestação. Entretanto, a pesquisa realizada num Centro Médico de San Diego, Estados Unidos, não apontou associação entre as classificações de intensidade na realização de exercícios físicos durante a gravidez (nenhum/ baixo/ médio e alto) e a duração da gestação²⁸.

Apesar de as variáveis do bloco 3, relacionadas às condições maternas durante a gestação e fatores psicossociais, serem bastante estudadas, ainda há resultados divergentes sobre seu efeito nos nascimentos de pré-termo, mostrando a necessidade de aperfeiçoamento de sua abordagem. A variável “mãe que reside com o companheiro há no máximo dois anos” foi entendida como um possível fator de insegurança da mãe e apresentou associação significativa com o nascimento pré-termo no modelo final. Outras pesquisas também têm demonstrado associação entre as uniões instáveis e nascimentos pré-termo^{29,30,31}.

O consumo semanal de álcool foi identificado como risco para os nascimentos de pré-termo. Outros estudos também encontraram associação com o alto consumo de bebida alcoólica e a prematuridade^{32,33}.

Para classificar a qualidade da assistência pré-natal foi utilizada uma variável composta, que incluiu diferentes aspectos, como procedimentos e exames realizados, orientações recebidas, além do trimestre de início e número de consultas, para o qual se empregou um corte de apenas três consultas, em função do desfecho considerado. No modelo final, não se obteve associação estatisticamente significativa entre a ausência de pré-natal e o desfecho, possivelmente por causa de sua baixíssima frequência (sete casos e um controle) e pelo ajuste ocasionado pela presença de outras variáveis que podem estar associadas à não realização de pré-natal.

A classificação de pré-natal inadequado II (quando três quesitos ou mais eram negativos) foi associada ao nascimento pré-termo. Vale lembrar que o pré-natal inadequado pode estar refletindo diferentes condições maternas como a dificuldade de acesso aos serviços de saúde, a não aceitação da gestação e outros indicadores de baixo nível sócio-econômico. Outros estudos observaram associação entre a não realização de pré-natal e o nascimento pré-termo^{12,20,34}; ou ao baixo número de consultas^{35,36}.

Durante a entrevista foi perguntado às mães sobre a presença de eventos que pudessem desencadear situações estressantes (presença de doenças, brigas, violência durante a gestação), as quais não se mostraram associadas ao nascimento pré-termo. Já a variável “preocupações na gestação” estava associada aos nascimentos pré-termo. Esse resultado pode indicar que a formulação mais subjetiva e aberta “fale sobre a presença de preocupações durante a gestação” pode ser a forma mais adequada para esse tipo de abordagem. Foram identificadas diferentes manifestações de preocupação como a própria saúde na gestação, problemas financeiros, conflitos familiares, situações de mudança, roubos e sobretudo questões relacionadas a preocupações com o trabalho e o estudo. Algumas repetiram situações que já haviam sido indagadas. Os resultados sugerem que a percepção de problemas é diferenciada entre as mães e que formas subjetivas e mais compreensivas podem ser utilizadas para identificar fatores psicossociais.

Dole et al.³⁷, ao utilizarem uma escala para classificação do estresse, identificaram associação do nascimento pré-termo à ansiedade da gestante, aos eventos vitais de alto impacto e à percepção de discriminação racial; todavia não observaram associação com os diferentes níveis de suporte social pesquisados. Em Jundiá (São Paulo), Rondó et al.³⁸ também utilizaram escalas de classificação e encontraram associação entre o estresse materno no terceiro trimestre e o nascimento pré-termo. Já a pesquisa realizada por Lu & Chen³⁹ não identificou associação nas diversas classificações de estresse utilizadas: emocional, financeiro, relacionado ao parceiro e traumático. Uma explicação encontrada para a associação do estresse ao nascimento pré-termo seria pelo aumento da liberação de adrenalina, noradrenalina e cortisol no plasma, que provocam a liberação do hormônio corticotrófico placentário, desencadeando prematuramente a cadeia biológica que leva ao trabalho de parto⁴⁰. Associa-se a isso o fato que de as mulheres expostas a situações de estresse também apresentam maior concentração plasmática de marcadores para inflamação, que pode ser um mecanismo

adicional pelo qual o estresse aumenta o risco de nascimento pré-termo⁵.

Com relação às intercorrências maternas na gestação (bloco 4), verificou-se que as variáveis apresentaram importante ajuste na análise multivariada do bloco, sugerindo que mais de um desses agravos podiam estar presentes, bem como alguns deles possam ter levado à internação da mãe durante a gestação. Assim como no presente estudo, outras pesquisas observaram que as mães que foram internadas na gestação têm maior risco de nascimento pré-termo^{41,42}. Este fator sugere relação com todos os agravos de risco que também foram detectados.

Entre os agravos maternos, o sangramento vaginal foi fortemente associado ao nascimento pré-termo e outros estudos também têm demonstrado tal associação^{20,41,43,44,45}. O sangramento pode acometer até um quarto das gestantes, e parte dos episódios tem causa desconhecida. Uma possível hipótese seria a produção de trombina que induziria uma cascata proteolítica, acarretando ruptura prematura de membranas ou trabalho de parto prematuro. Outra hipótese é que o sangramento pode estar associado à infecção uterina inaparente, que também pode levar à ruptura de membranas e ao trabalho de parto prematuro⁴⁵.

As infecções do trato genital foram associadas ao nascimento pré-termo neste estudo. Os processos infecciosos estimulam mecanismos imunológicos que, por sua vez, estimulam a produção das prostaglandinas, grandes responsáveis pela contração uterina e pela degradação da matriz extracelular das células da membrana. Estes mecanismos induzem, respectivamente, o trabalho de parto prematuro e a ruptura prematura de membranas⁴⁶. Entre os estudos sobre infecções do trato genital que apontaram associação com o nascimento pré-termo encontram-se: uma revisão bibliográfica sobre a associação à vaginose bacteriana⁴⁷; gestantes que apresentaram *Trichomonas vaginalis* dentro do período de quatro semanas antes do parto⁴⁸ e uma coorte de gestantes americanas em que a infecção do trato genital baixo foi associada ao nascimento pré-termo de baixo peso apenas entre mães negras⁴⁹.

As alterações do volume do líquido amniótico, polidramnia ou oligodramnia, que estão relacionados a diversos problemas materno-fetais, foram associadas ao nascimento pré-termo, como tem sido descrito na literatura⁴⁶.

Quanto à hipertensão na gestação, neste estudo foi identificado risco tanto para as mães que apresentaram as formas mais graves (pré-eclampsia) como para as que não a apresentaram. Outros trabalhos também identificaram associa-

ção da hipertensão na gestação e o nascimento pré-termo^{20,41,50,51}. Verificou-se inicialmente que a presença de hipertensão (sem eclampsia) mostrava-se associada ao nascimento pré-termo, no entanto, no processo de ajuste com outras intercorrências, esta condição deixava de ser associada ao desfecho, fato que sugeria que seu efeito pudesse ser expresso por outras condições adversas presentes na gestação. Contudo, observou-se que tal condição voltou a ser estatisticamente significativa quando foi realizado ajuste pelas variáveis dos blocos precedentes, sugerindo que esta condição, na presença de condições sócio-econômicas desfavoráveis ou de condições adversas de desenvolvimento da gestação, como por exemplo, pré-natal inadequado ou ausente, pode constituir-se em risco para nascimentos de pré-termo. Os resultados sugerem que esta condição deva ser diagnosticada precocemente e adequadamente controlada na atenção pré-natal.

Com relação às características do feto (bloco 5), verificou-se que apenas as gestações múltiplas estavam associadas aos nascimentos pré-termo. Detectou-se uma prevalência de 12,2% entre os nascimentos pré-termo e apenas 0,5% entre os controles. A alta taxa de nascimentos gemelares pré-termo espontâneos é explicada por uma hiper distensão uterina, resultando em contrações e/ou rotura prematura de membranas⁵². A gemelaridade tem sido indicada como risco por muitos autores^{3,7,53,54}. Nos Estados Unidos, aproximadamente 60% dos nascimentos de gestações múltiplas são pré-termo. Dentre eles, 40% são em função do trabalho de parto prematuro ou por rotura prematura de membranas; os demais (60%) são por indicação médica por causa da pré-eclampsia ou outros agravos materno-fetais⁵.

O nascimento pré-termo é uma complexa expressão de diferentes fatores inter-relacionados, que podem variar para diferentes populações. Muito se tem avançado no tratamento das crianças nascidas pré-termo, inclusive com melhorias na sobrevivência, mas pouco se conhece sobre a prevenção dos nascimentos pré-termo.

No Brasil, são escassas as pesquisas de base populacional para detecção desses fatores de risco para nascimentos pré-termo. Um ponto crucial para realização de pesquisas na área é a definição concreta do problema, envolvendo conhecer a verdadeira prevalência do agravo e dos fatores relacionados a ele. Para isso, faz-se necessário o estabelecimento de diretrizes nacionais para a padronização das medidas de idade gestacional. A informação da idade gestacional presente na Declaração de Nascido Vivo não define a medida de idade gestacional a ser utilizada e não disponibiliza a idade gestacional exata, apenas

idades agrupadas, dificultando o conhecimento do problema de maneira mais fidedigna.

Dada a complexidade e inter-relacionamento dos fatores associados ao nascimento pré-termo, envolvendo as condições ambientais, sócio-econômicas, fatores biológicos, reprodutivos,

genéticos, comportamento individual e fatores psicossociais, acesso e qualidade dos serviços de saúde, a abordagem multidisciplinar nas pesquisas poderia avançar na investigação de cada condição específica, sem perder de vista a inter-relação entre os diversos fatores.

Resumo

Objetivou-se identificar fatores de risco para nascimentos pré-termo por meio de estudo caso-controle populacional que envolve nascidos vivos hospitalares de mães residentes em Londrina, Paraná, Brasil. Os casos foram os 328 nascimentos pré-termo e os controles, uma amostra proporcional de 369 nascimentos com 37 semanas ou mais. Realizou-se análise de regressão logística múltipla hierarquizada. Verificou-se associação ($p < 0,05$) para as variáveis: sócio-econômicas – moradia em favela e baixa idade do chefe familiar; características maternas: IMC < 19 e ≥ 30 kg/m², com filho anterior pré-termo, com tratamento para engravidar; características maternas durante a gestação: com companheiro há no máximo dois anos, preocupações, bebida alcoólica semanal, pré-natal inadequado, prática de caminhada como proteção; agravos na gestação – sangramento, infecção do trato genital, volume alterado do líquido amniótico, hipertensão arterial e internação; gestação múltipla. A identificação de fatores de risco e a melhoria da qualidade da atenção pré-concepcional e pré-natal podem reduzir a prematuridade.

Nascimento Prematuro; Gravidez; Fatores de Risco; Estudos de Casos e Controles

Colaboradores

A. M. R Silva e M. F Almeida participaram da concepção, delineamento, análise, interpretação de dados e redação do artigo. T. Matsuo participou da análise e interpretação de dados. D. A. Soares participou da concepção, delineamento, redação e revisão do artigo.

Agradecimentos

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo financiamento da pesquisa (processo nº. 2005/56552-5).

Referências

1. Organização Mundial da Saúde. Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde: 10ª revisão. v. 1. São Paulo: Centro Colaborador da OMS para a Classificação de Doenças em Português/EDUSP; 1994.
2. Vaast P, Houfflin-Debarge V, Deruelle P, Subtil D, Storne L, Puech F. Could the consequences of premature delivery be further attenuated by means of new prenatal strategies? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 117 Suppl 1:21-4.
3. Moutquin JM. Classification and heterogeneity of preterm birth. *BJOG* 2003; 110 Suppl 20:30-3.
4. McParland, Jones G, Taylor, D. Preterm labor and prematurity. *Curr Obstet Gynaecol* 2004; 14: 309-14.
5. Goldemberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet* 2008; 371:75-84.
6. Johnston Jr. RB, Williams MA, Hogue CJR, Mattison DR. Overview: new perspectives on the stubborn challenge of preterm birth. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001; 15 Suppl 2:3-6.
7. Tucker J, McGuire W. Epidemiology of preterm birth. *BMJ* 2005; 329:675-8.
8. Berhman RE, Butler AS. Preterm birth: causes, consequences and prevention. Washington DC: National Academies Press; 2006.
9. McCormic MC, Behrman RE. The quiet epidemic of premature birth: commentary on a recent Institute of Medicine Report. *Ambul Pediatr* 2007; 7:8-9.
10. Ancel PY. Perspectives in the prevention of premature birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 117 Suppl 1:2-5.
11. Silva AAM, Simões VMF, Barbieri MA, Bettiol H, Lamy-Filho F, Coimbra LC, et al. Young maternal age and preterm birth. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003; 17:332-9.
12. Aragão VMF, Silva AAM, Aragão LF, Barbieri MA, Bettiol H, Coimbra LC, et al. Risk factors for preterm births in São Luís, Maranhão, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2004; 20:57-63.
13. Bettiol H, Rona RJ, Chinn S, Goldani M, Barbieri MA. Factors associated with preterm births in southeast Brazil: a comparison of two birth cohorts born 15 years apart. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000; 14:30-8.
14. Leal MC, Gama SGN, Campos MR, Cavalini LT, Garbayo LS, Brasil CLP, et al. Fatores associados à morbi-mortalidade perinatal em uma amostra de maternidades públicas e privadas do Município do Rio de Janeiro, 1999-2001. *Cad Saúde Pública* 2004; 20 Suppl 1:S20-33.
15. Goldani MZ, Bettiol H, Barbieri MA, Tomkins A. Maternal age, social changes, and pregnancy outcome in Ribeirão Preto, southeast Brazil, in 1978-79 and 1994. *Cad Saúde Pública* 2000; 16:1041-7.
16. Silva AAM, Coimbra LC, Silva RA, Alves MTSSB, Lamy Filho F, Lamy ZC, et al. Perinatal health and mother-child health care in the municipality of São Luís, Maranhão State, Braz. *Cad Saúde Pública* 2001; 17:1413-23.
17. Barros FC, Victora CG, Barros AJD, Santos IS, Albernaz E, Matijasevich A, et al. The challenge of reducing neonatal mortality in middle income countries: findings from three Brazilian birth cohorts in 1982, 1993, and 2004. *Lancet* 2005; 365:847-54.
18. Fundação Sistema Estadual de Análise de Dados. Índice paulista de vulnerabilidade social. São Paulo. <http://www.seade.gov.br/produtos/ipvs/pdf/metodologia.pdf> (acessado em 12/Jan/2008).
19. Schoeps D, Almeida MF, Alencar GP, França Jr. I, Novaes HMD, Siqueira AAF, et al. Fatores de risco para mortalidade neonatal precoce. *Rev Saúde Pública* 2007; 41:1013-22.
20. Nguyen N, Savitz DA, Thorp JM. Risk factors for preterm birth in Vietnam. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 86:70-8.
21. Ehrenberg HM, Dierker L, Milluzzi C, Mercer BM. Low maternal weight, failure to thrive in pregnancy and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:1726-30.
22. Simhan HN, Bodnar LM. Prepregnancy body mass index, vaginal inflammation, and the racial disparity in preterm birth. *Am J Epidemiol* 2006; 163: 459-66.
23. Nohr EA, Bech BH, Vaeth M, Rasmussen KM, Henriksen TB, Olsen J. Obesity, gestational weight gain and preterm birth: a study within Danish National Birth Cohort. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007; 21:5-14.
24. Beaten JM, Bukusi EA, Lambe M. Pregnancy complications and outcomes among overweight and obese nulliparous women. *Am J Public Health* 2001; 91:436-40.
25. Ananth CV. Menstrual versus clinical estimate of gestational age dating in the United States: temporal trends and variability in indices of perinatal outcomes. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007; 21 Suppl 2:22-30.
26. Pinborg A, Loft A, Andersen AN. Neonatal outcome in a Danish national cohort of 8602 children born after in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection: the role of twin pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83:1071-8.
27. Helmerhorst FM, Perquin DAM, Donker D, Keirse MJNC. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ* 2004; 328:261.
28. Magann EF, Evans SE, Weitz B, Newnham J. Antepartum, intrapartum, and neonatal significance of exercise on healthy low-risk pregnant working women. *Obstet Gynecol* 2002; 99:466-72.
29. Rolett A, Kiely JL. Maternal sociodemographic characteristics as risk factors for preterm birth in twins versus singletons. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000; 14:211-8.
30. Zeitlin JA, Sauerl-Cubizolles KJ, Ancel PY; EURO-POP Group. Marital status, cohabitation, and the risk of preterm birth in Europe: where births outside marriage are common and uncommon. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2002; 16:124-3.
31. Thompson JMD, Irgens LM, Rasmussen S, Daltveit AK. Secular trends in socio-economic status and the implications for preterm birth. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006; 20:182-7.

32. Strandberg TE, Andersson S, Järvenpää AL, McKeigue PM. Preterm birth and licorice consumption during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 803-5.
33. Albertsen K, Andersen AMN, Olsen J, Gronbaek M. Alcohol consumption during pregnancy and the risk of preterm delivery. *Am J Epidemiol* 2004; 159:155-61.
34. Vintzileos AM, Ananth CV, Smulian JC, Scorza WE. The impact of prenatal care on preterm births among twin gestations in the United States, 1989-2000. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:818-23.
35. Goldenberg R, Figueiredo MCT, Silva RS. Gravidez na adolescência, pré-natal e resultados perinatais em Montes Claros, Minas Gerais, Brasil. *Cad Saúde Pública* 2005; 21:1077-86.
36. Bezerra LC, Oliveira SMJV, Latorre MRDO. Prevalência e fatores associados à prematuridade entre gestantes submetidas à inibição de trabalho de parto prematuro. *Rev Bras Saúde Matern Infant* 2006; 6:223-9.
37. Dole N, Savitz DA, Hertz-Picciotto I, Siega-Riz AM, McMahon MJ, Buekens P. Maternal stress and preterm birth. *Am J Epidemiol* 2003; 157:14-24.
38. Rondó PHC, Ferreira RF, Nogueira F, Ribeiro MCN, Lobert H, Artes R. Maternal psychological and distress as predictor of low birth weight, prematurity and intrauterine growth retardation. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57:266-72.
39. Lu MC, Chen B. Racial and ethnic disparities in preterm birth: the role of stressful life events. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:691-9.
40. Hobel CJ, Dunkel-Schetter C, Roesch SC, Castro LC, Arora CP. Maternal plasma corticotropin-releasing hormone associated with stress at 20 weeks' gestation in pregnancies ending in preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180:257-63.
41. Orr ST, Miller CA, James SA, Babones S. Unintended pregnancy and preterm birth. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2000; 14:309-13.
42. Tanir HM, Sener T, Tekin N, Aksit A, Ardic N. Preterm premature rupture of membranes and neonatal outcome prior to 34 weeks of gestation. *Int J Gynecol Obstet* 2003; 82:167-72.
43. Misra DP, O'Campo P, Strobino D. Testing a socio-medical model for preterm delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001; 15:110-22.
44. Yang J, Savitz DA. The effect of vaginal bleeding during pregnancy on preterm and small-for-gestational-age births: US National Maternal and Infant Health Survey, 1988. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001; 15:34-9.
45. Yang J, Hartmann KE, Savitz DA, Herring AH, Dole N, Olshan AF. Vaginal bleeding during pregnancy and preterm birth. *Am J Epidemiol* 2004; 160: 118-25.
46. Goldenberg R, Nagahawatte NT. Poverty, maternal health and adverse pregnancy outcomes. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1136:80-5.
47. Chaim W, Mazor M, Lelberman JR. The relationship bacterial vaginosis and preterm birth. A review. *Arch Gynecol Obstet* 1997; 259:51-8.
48. Buchmayer S, Sparén P, Cnattingius S. Signs of infection in Pap smears and risk of adverse pregnancy outcome. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2003; 17:340-6.
49. Hitti J, Nugent R, Boutain D, Gardella C, Hillier SL, Eschenbach DA. Racial disparity in risk of preterm birth associated with lower genital tract infection. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2007; 21:330-7.
50. Zareian Z. Hypertensive disorders of pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 2004; 87:194-98.
51. Sibai BM. Preeclampsia as a cause of preterm and late preterm (near preterm) births. *Semin Perinatol* 2006; 30:16-9.
52. Romero R, Espinoza J, Kusanovic J, Gotsch F, Hassan S, Erez O, et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG* 2006; 113 Suppl 3:17-42.
53. Kramer MS. The epidemiology of adverse pregnancy outcomes: an overview. *J Nutr* 2003; 133 (5 Suppl 2):1592S-1596S.
54. Lee YM, Cleary-Goldman J, D'Alton ME. Multiple gestations and late preterm (near-term) deliveries. *Semin Perinatol* 2006; 30:103-12.

Recebido em 02/Mar/2009

Versão final reapresentada em 17/Jun/2009

Aprovado em 23/Jun/2009