

Trabalho de parto pré-termo: aspectos atuais

Preterm birth: actual aspects

Carolina Lins Rodrigues¹, Lívia Paula Freire Bonfim¹, Lorena Batista Pascoal¹, Luana Vieira Monteiro¹, Ludmila Helene Ferreira de Freitas¹, Natália Bragança Oliveira¹, Priscilla Kelly Soares Torres¹, Stéphanie Oliveira Magalhães Fernandes¹, Thaís Meyin Lin Santos¹, Gabriel Costa Osanan²

RESUMO

O parto pré-termo (PPT) ocorre da vigésima à trigésima sétima semana incompleta de gestação. A sua taxa de incidência no Brasil é de 9,3% e, em Belo Horizonte, de 7,6%.² e representa a principal causa de morbimortalidade perinatal, responsável por 75% de todos os casos. O desconhecimento da fisiopatologia do PPT é das principais razões para as falhas de sua prevenção. É desencadeado por múltiplos mecanismos, incluindo infecção, inflamação, isquemia ou hemorragia uteroplacentária, hiperdistensão uterina, estresse e outros processos mediados imunologicamente.

Palavras-chave: parto pré-termo, PPT, morbimortalidade perinatal.

ABSTRACT

The preterm birth (PTB) occurs from the twentieth to the thirty-seventh incomplete week of pregnancy. It has an incidence in Brazil of 9,3% and of 7,6% in Belo Horizonte, and represents the major cause of perinatal morbimortality, being responsible for 75% of all cases. The lack of knowledge about the physiopathology of PTB is one of the main reasons of failure in its prevention. It is initiated by multiple mechanisms, including infection, inflammation, uteroplacental ischaemia or haemorrhage, uterine overdistension, stress and other immunologically mediated processes.

Key words: preterm birth, PTB, perinatal morbimortality.

INTRODUÇÃO

O parto pré-termo (PPT) é definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como aquele que ocorre entre a 20^a e a 37^a semanas incompletas de gestação. A incidência de prematuridade em países em desenvolvimento e desenvolvidos varia de 10 a 43% e 6 a 28%, respectivamente.¹ A taxa de incidência de PPT no Brasil é de 9,3% e, em Belo Horizonte, de 7,6%.² A prematuridade é a principal causa de morbimortalidade perinatal, responsável por 75% de todos os casos. Nota-se, a despeito dos avanços na perinatalogia, da criação das Unidades de Tratamento Intensivo Neonatal e da crescente incidência do PPT, que houve significativa redução das taxas de morbimortalidade perinatal nos últimos anos.³

O desconhecimento da fisiopatologia do PPT é das principais razões para as falhas de sua prevenção. As evidências clínicas e laboratoriais indicam que muitos PPTs resultam da ativação de células no colo, na decídua e nas membranas fetais,

¹ Acadêmicos da Faculdade de Medicina da UFMG
² Mestre em Ginecologia e Obstetrícia pela UFMG e Professor substituto do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da UFMG

Instituição:

Hospital das Clínicas/ Faculdade de Medicina da UFMG

Endereço para correspondência:
Faculdade de Medicina da UFMG
Av. Alfredo Balena, 190
Belo Horizonte/ MG
CEP 30130-100
Email: osanange@yahoo.com.br

em resposta a mediadores do estresse materno ou fetal, infecção ascendente do trato genital, ou de hemorragias decíduais.⁴ A infecção no trato genital materno ou sua colonização podem ser dos mais importantes fatores de risco para o PPT.⁵

O PPT é compreendido como uma síndrome desencadeada por múltiplos mecanismos, incluindo infecção, inflamação, isquemia ou hemorragia utero-placentária, hiperdistensão uterina, estresse e outros processos mediados imunologicamente.⁶ Há aumento de fatores de risco que parecem interagir de forma a provocar a transição do estado de quiescência uterina para o início do trabalho de parto precoce.⁷ São considerados fatores de risco para PPT: história prévia de trabalho de parto pré-termo, extremos de idade e de peso, exposição a teratógenos, baixo nível socioeconômico, etnia negra, higiene precária, malformações uterinas, infecções recorrentes (principalmente as do trato urinário), intercorrências gestacionais, procedimentos obstétricos traumáticos prévios, fatores assistenciais, dentre outros. O real papel de cada um desses fatores de risco, entretanto, é controverso.⁷

DIAGNÓSTICO DO TRABALHO DE PARTO PRÉ-TERMO (TPPT)

É difícil estabelecer critérios definidos para o diagnóstico de TPPT. O critério tradicional, caracterizado por contrações uterinas persistentes acompanhadas de dilatação do colo uterino, torna-se razoavelmente confiável desde que estejam presentes: pelo menos, seis ou mais contrações uterinas por hora e dilatação cervical mínima de três centímetros; e/ou apagamento de 80% do colo uterino ou presença de sangramento; e/ou rotura prematura de membranas. A utilização de valores de referência de dilatação e apagamento do colo para diagnóstico de TPPT menores do que os que foram citados promovem aumento das taxas de falso positivo e não alteram a taxa de diagnóstico correto.⁸ A fibronectina e a medida ultrassonográfica do colo uterino podem melhorar a acurácia do diagnóstico de trabalho de parto, entretanto, devem sempre estar associadas aos achados clínicos.⁸

PREDIÇÃO

Existem marcadores clínicos (toque vaginal e contrações), bioquímicos (destaque para fibronectina) e ultrassonográficos (comprimento do colo uterino) de predição do TPPT. A acurácia da predição de prematuridade não é determinada isoladamente por nenhum desses marcadores.

A fibronectina, uma glicoproteína constituinte da junção corioteccidual, atua como substância adesiva na interface materno-fetal. Em determinadas circunstâncias, como TPPT e infecção, há separação precoce da referida interface e consequente liberação de fibronectina, a qual pode ser detectada na secreção vaginal.^{9,10} O método apresenta sensibilidade de 73% e especificidade de 92% para a predição do TPPT. Cerca de 40% das mulheres com fibronectina positiva cursam com PPT, enquanto aquelas com exame negativo tem baixa probabilidade de PPT.⁹

A medida do comprimento do colo uterino avalia o comprimento do cérvix pela ultrassonografia endovaginal e/ou pélvica. A medida do comprimento cervical inferior a 2,5 cm associa-se a uma taxa de prematuridade que varia de 5 a 20%. A avaliação seriada tem melhor valor que a avaliação única, devendo ser realizada entre 15 e 32 semanas de gestação.¹¹ O valor de corte proposto é de 1,5 cm, abaixo do qual devem ser propostas intervenções para se evitar o TPPT.⁹

O esvaecimento, amolecimento e encurtamento do colo somente ocorrem a partir da 32ª semana de gestação. A precocidade de aparecimento dessas alterações durante a gestação é proposta como marcador de prematuridade. Sua aplicabilidade clínica, entretanto, não é confirmada quando usada de forma isolada.^{8,9} O monitoramento e/ou percepção isolados das contrações uterinas também não é fidedigno para o diagnóstico de TPPT.⁸

PROFILAXIA PRIMÁRIA

A profilaxia primária consiste na realização de intervenções direcionadas a todas as mulheres antes ou durante a gestação, no sentido de prevenir e reduzir o risco de prematuridade. Envolve aconselhamento pré-concepcional, pré-natal adequado, correção dos hábitos de vida inadequados ou de risco para TPPT e triagem e tratamento de intercorrências, tais como infecções urinárias, vaginoses e doenças periodontais.¹²

PROFILAXIA SECUNDÁRIA

Constituem medidas direcionadas a pacientes com risco de TPPT o uso da progesterona, de antibióticos e da cerclagem uterina.

Progesterona: constitui-se em hormônio predominantemente pró-gestacional, com ação supressiva em genes pró-trabalho de parto e efeito regulador negativo em proteínas associadas à contração, tais como a conexina 43. Promove diminuição da sensibilidade uterina à ocitocina, provavelmente por intermédio de efeito direto sobre o receptor de ocitocina, e inibe a atividade das prostaglandinas pela ação sobre a desidrogenase das prostaglandinas, principal enzima responsável pela inativação e metabolismo das prostaglandinas.¹³

A via preferencial do uso da progesterona é a vaginal, com dose que varia de 100/200 mg/dia. Deve ser iniciada entre a 16^a e 18^a semanas de gestação, e descontinuada entre a 34^a e 36^a semanas de gestação, em pacientes com história de TPPT, ou com achado acidental de colo uterino com comprimento aquém de 1,5 cm e/ou que tiveram o TPPT inibido.^{14,15}

Uso de antibiótico: a utilidade da antibioticoprofilaxia é controversa. Não deve ser administrada rotineiramente para pacientes em TPPT com membranas intactas e sem evidência clínica de infecção (*ORACLE II Trial*). O tratamento está indicado em gestantes com risco de TPPT e que apresentam bacteriúria assintomática, infecção do trato urinário e vaginose bacteriana sintomática, já que nesses casos parece diminuir a incidência de prematuridade e de infecção neonatal.^{12,16} Está também indicada a administração de penicilina cristalina na profilaxia da sepse neonatal precoce pelo estreptococo beta-hemolítico.¹²

Cerclagem: é realizada em pacientes com suspeita de incompetência istmocervical. Pode beneficiar mulheres com comprimento do colo reduzido e história prévia de TPPT; entretanto, inexistem evidências conclusivas e critérios definidos para que sejam selecionadas pacientes para sua realização. Não existem evidências de que a cerclagem profilática em pacientes com história prévia de TPPT sem encurtamento do colo uterino seja benéfica.¹²

PROFILAXIA TERCIÁRIA

A profilaxia terciária constitui-se em medidas direcionadas a pacientes com risco iminente de TPPT ou

que já se encontrem em processo de parturição. Essas medidas objetivam reduzir a morbimortalidade fetal relacionada à prematuridade. Destacam-se, nesse grupo, o uso profilático de penicilina na prevenção da sepse neonatal por estreptococos *beta*-hemolíticos e a administração de tocolíticos e corticosteroides, bem como os cuidados obstétricos no acompanhamento do TPPT.

Corticoterapia: a administração de corticoides à gestante associa-se a diversos efeitos benéficos para o recém-nascido prematuro, incluindo a redução da incidência e da gravidade da depressão respiratória, da hemorragia intraventricular, da enterocolite necrotizante e da mortalidade neonatal. O tratamento resulta em melhora das funções pulmonar, circulatória e do sistema nervoso central. Inicialmente, admitiu-se que esses efeitos só se manifestassem após 48 horas do início do tratamento. No entanto, já se acredita que isso possa ocorrer entre 8 e 15 horas após a administração.¹⁷ Recomenda-se o uso da corticoterapia em pacientes com risco de PPT iminente, geralmente com idade gestacional entre 24 e 34 semanas. Um único ciclo de tratamento consiste na administração de 12 mg de beta-metasona intramuscular em duas doses, com intervalo de 24 horas entre elas, ou então 6 mg de dexametasona intramuscular a cada 12 horas, num total de quatro doses. A administração de múltiplos ciclos (a cada 7 ou 14 dias) não demonstrou melhora nos resultados dos PPT e está associada à diminuição da estatura, do peso e da circunferência craniana ao nascimento.¹⁸ Atenção especial deve ser dada às pacientes diabéticas que recebem corticoterapia para maturação pulmonar fetal, pelo risco de cetoacidose diabética.¹⁹

Terapia tocolítica: a terapia tocolítica, indicada no TPPT entre 24 e 34 semanas, objetiva adiar o parto por, pelo menos, 48 horas, de modo a permitir a administração antenatal de corticosteroides visando à maturação pulmonar, e a transferência da mãe para uma unidade de tratamento neonatal intensivo. A indicação de tocolise, na prática, será dada pela quantificação do risco de PPT, que é determinado pela avaliação das seguintes variáveis: condições do colo, altura da apresentação fetal, características das membranas amnióticas e padrão de contrações (tabela 1). As medidas de tocolise não devem ser aplicadas quando o somatório de pontos é inferior a seis, o que implica ausência de risco iminente de PPT; entretanto, entre 6 e 10 pontos, estão caracterizados seu risco iminente e a justificativa de medidas inibitórias. Os valores acima de dez pontos indicam parto em evolução, sem possibilidade de inibição.²⁰

Tabela 1 - Quantificação do risco de Parto pré-termo calculado para gestante (adaptado de Córrea²⁰)

Resultado do exame	Valores atribuídos		
	0	1	2
Posição do colo	Posterior	Intermediário	Centralizado
Apagamento	Imaturo	30% a 50%	≥50%
Dilatação	Nenhuma	2 a 4 cm	> 4 cm
Altura da apresentação	Alta (móvel)	Média (fixa)	Baixa
Bolda d'água	Não formada	Formada	Herniada
Contrações	< 1/hora	1/10'/15	≥2/10'/25'

Inibidores das prostaglandinas: dentre as prostaglandinas, a indometacina é a droga mais usada. Apesar de constituir-se em tocolítico eficiente,²¹ existe preocupação em relação ao seu uso depois da 32^a semana de gestação e por mais de 48 horas, devido à possibilidade de risco aumentado de fechamento prematuro do ducto arterioso, enterocolite necrotizante e hemorragia intracraniana.²² Deve ser evitada, entretanto, em portadoras de problemas renais ou hepáticos, úlcera péptica, asma, distúrbio de coagulação e trombocitopenia. A dose é de 50 mg, via oral, devendo ser repetida em uma hora se não houver redução do padrão de contrações. A manutenção se faz com 25 a 50 mg, a cada quatro horas, por dois a três dias.

Bloqueadores de canal de cálcio: são drogas que inibem o influxo transmembrana de cálcio através de canais de voltagem dependentes, levando à redução do cálcio intracelular e da contratilidade miometrial.¹⁰ A nifedipina tem sido considerada o protótipo da classe, por sua baixa incidência de efeitos colaterais, baixo custo, início de ação rápido e fácil posologia. Alguns a tem como primeira opção na inibição do trabalho de parto prematuro, já que seu uso associa-se ao aumento significativo na média de idade gestacional e de peso ao nascimento.²² A nifedipina apresenta a mesma eficácia dos *beta*-adrenérgicos em inibir o TPPT, porém com muito menos efeitos colaterais, destacando-se hipotensão e cefaleia.²⁰ Os inibidores dos canais de cálcio estão contraindicados nas gestantes com pressão arterial inferior a 90/50 mmHg e em cardiopatas, e devem ser usados com cautela em nefropatas. Sua administração em concomitância com o sulfato de magnésio deve ser evitada, pelo risco de bloqueio neuromuscular. Outros efeitos colaterais incluem edema periférico, rubor e tontura.²³ A nifedipina está contraindicada como tocolítico de manutenção após inibição de trabalho de parto.²⁴

Beta-miméticos: os *beta*-miméticos estimulam os receptores β_2 -adrenérgicos na musculatura lisa, ativando a via da proteína G-adenilil ciclase – AMPc, culminando na redução dos níveis do cálcio intracelular e da sensibilidade ao mesmo e, conseqüentemente, na redução no tônus da musculatura uterina.¹⁰ Os *beta*-miméticos, entretanto, reduzem as contrações e não atuam sobre o amadurecimento cervical ou sobre as membranas fetais.¹⁰ As drogas mais empregadas são o salbutamol, a ritodrina e a terbutalina. Os β_2 -agonistas reduzem a incidência de PPT nas primeiras 48 horas. Apresenta, entretanto, alta taxa de efeitos colaterais como dor precordial, dispneia, taquicardia, palpitações, tremor, cefaleia, hipocalemia, hiperglicemia, náusea/vômito e até morte.²² Deve-se evitar o uso do salbutamol por mais de 48 horas, pelo risco de efeitos colaterais graves. O uso de medicação oral é ineficaz, devendo ser proscrito pelos potenciais riscos à saúde materno-fetal.¹⁰ O uso de β_2 -agonistas deve ser evitado em pacientes com cardiopatia, diabetes e hipertireoidismo.²³

Atosibano: constitui-se em peptídeo sintético que age no receptor de ocitocina, reduzindo seus efeitos fisiológicos. A ocitocina estimula a contratilidade miometrial por meio da conversão do fosfatidilinositol trifosfato a inositol trifosfato. Esta molécula liga-se a uma proteína do retículo sarcoplasmático, levando à liberação de cálcio livre no citoplasma. Possui propriedades tocolíticas semelhantes aos *beta*-agonistas, com diminuição significativa dos efeitos colaterais maternos.^{8,22} O atosibano e a nifedipina possuem a mesma eficácia,²² entretanto, possuem diferença significativa em relação aos efeitos colaterais maternos, respectivamente 17,5 e 40%. O atosibano e os inibidores da prostaglandina possuem equivalência na eficácia em retardar o parto por sete dias.²¹ O uso de atosibano, em função de seu alto custo, tem sido proposto apenas em gestantes selecionadas, com o intuito de reduzir sua exposição aos efeitos colaterais dos outros tocolíticos. Preconiza-se a utilização do atosibano por via intravenosa por 48 horas, com dose inicial em *bolus*, seguida por infusão intravenosa contínua por 48 horas (300 mcg/min nas primeiras três horas e 100 mcg/min nas demais 45 horas). O medicamento não é ativo por via oral, apresentando absorção por via nasal. A meia-vida efetiva na gestante é de 18 minutos.²²

Sulfato de magnésio: age como antagonista do cálcio na junção neuromuscular. É o tocolítico mais usado nos Estados Unidos, apesar das evidências para que seja administrado com restrição. Tem sido sugerido seu uso no TPPT como agente neuroprotetor.^{25,26,27}

Contraindicações à terapia tocolítica: são contraindicações absolutas a presença de infecção intrauterina, rotura de membranas amnióticas com certeza ou suspeita de infecção, insuficiência placentária de qualquer etiologia, malformações fetais múltiplas ou incompatíveis com a vida extrauterina, doenças maternas graves ou de difícil controle, óbito fetal comprovado e maturidade fetal evidenciada por métodos propedêuticos. As contraindicações relativas são o sangramento de segunda metade da gestação, rotura prematura de membranas sem sinais de infecção intraútero e colo com dilatação superior a 4 cm.²⁰

VIA DE PARTO

O objetivo da assistência ao PPT é prevenir a hipóxia, a asfixia e o tocotraumatismo.¹ A via de parto deve ser individualizada, levando-se em consideração a idade gestacional, o peso fetal estimado, a apresentação fetal, o número de fetos, a possibilidade de monitorização fetal e a experiência da equipe responsável.^{20,28} A cesariana de rotina, em todos os casos de prematuridade, é controversa, e a maioria dos estudos não apoia sua prática.^{12,29}

O parto vaginal é conduzido nas situações em que não há contraindicação à sua realização, especialmente nos fetos que estejam em apresentação de vertix, com bolsa íntegra e vitalidade preservada. Deve-se preconizar monitorização contínua nos fetos com menos de 34 semanas de gestação.¹ Uma vez optada a via vaginal, a assistência ao parto prematuro deve obedecer alguns princípios básicos: (a) amniotomia tardia ao final do período de dilatação; (b) evitar o uso de ocitócito e/ou drogas sedativas; (c) realizar episiotomia ampla, mesmo em multíparas; (d) abreviar o período expulsivo com a utilização de fórceps de alívio, principalmente nas primigestas; (e) clampagem precoce do cordão umbilical ao nascimento; e (f) presença do neonatologista na sala de parto e UTI neonatal preparada para receber a criança.^{1,30}

A otimização de partos de fetos de muito baixo peso frequentemente envolve a necessidade de cesariana antes do início do trabalho de parto, devido a complicações associadas, como restrição do crescimento intrauterino, rotura prematura de membranas, prolapso de cordão e sangramento ou dificuldades esperadas com o parto vaginal.¹² Nos fetos em apresentação pélvica, a indicação do parto cesáreo é mais liberal, uma vez que a via abdominal poderia reduzir tocotraumatismos e hipóxia fetal.^{12,29}

CONCLUSÃO

Muitos estudos foram realizados em mulheres em TPPT, mas sua condução ainda é assunto controverso. O grande progresso atingido em termos de diminuição da morbimortalidade perinatal deve-se principalmente à melhoria dos cuidados neonatais e à corticoterapia anteparto. O uso da progesterona e de novas drogas como o atosibano mostrou resultados positivos, embora haja a necessidade de mais trabalhos que comprovem sua eficácia e demonstrem seus efeitos colaterais a longo prazo.

REFERÊNCIAS

1. Cabral ACV, Diniz SSA. *Obstetrícia*. 2ª ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2002. p. 427.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Mortalidade perinatal. [Citado em 2009 maio 08]. Disponível em: www.datasus.gov.br.
3. Camano L. Manual de orientação FEBRASGO: assistência ao parto e tocurgia. São Paulo: Ponto; 2002.
4. Lockwood CJ. Recent Advances in elucidating the pathogenesis of preterm delivery. The Detection of patients at risk and preventive therapies. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1994; 6:7-18.
5. Yost NP, Cox SM. Infection and preterm labor. *Clin Obstet Gynecol*. 2000; 43:759-67.
6. Romero R, Espinoza J, Kusanovic J, Gotsch F, Hassan S, Erez O, et al. The preterm parturition syndrome. *BJOG*. 2006; 113:17-42.
7. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Preterm Birth 1: Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008; 371:75-84.
8. Creasy RK, Resnik R, Iam JD, Lockwood CJ, Moore TR. Preterm labor and Birth. In: Iams DJ, Romero R, Creasy RK. *Maternal-Fetal medicine*. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2008. p. 545-83.
9. Norman JE. Cervical function and prematurity. In: *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2007; 21(5):791-806.
10. Groom KM. Pharmacological prevention of prematurity. In: Norman, JE. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2007; 21(5):843-56.
11. Bergella V. Does transvaginal sonographic measurement of cervical length before 14 weeks predict preterm delivery in high risk pregnancies. *Ultrasound obstet Gynecol*. 2000; 96:972-8.
12. Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Preterm Birth 2: Primary, Secondary, and Tertiary Interventions to Reduce the Morbidity and Mortality of Preterm Birth. *Lancet*. 2008; 371:164-75.
13. Patel FA, Clifton VL, Chwalisz K, Challis JRG. Steroid regulation of prostaglandin dehydrogenase activity and expression in human term placenta and chorio-decidua in relation to labor. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999; 84:291-9.

14. Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MHB, 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; 188:419-24.
15. Tita ATN, Rouse DJ. Progesterone for preterm birth prevention: na evolving intervention. *Am J Obstet Gynecol.* 2009 Mar; 219:24.
16. Carbonne B, Rosenblatt J. Prévention des récurrences de prématurité par la progestérone: le retour? *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2005; 34(suppl.1).
17. Ikegami M, Polk D, Jobe A. Minimum interval from fetal betamethasone treatment to postnatal lung response in preterm lambs. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 174:1408-13.
18. Murphy KE, Hannah ME, Willan AR, Hewson SA, Ohlsson A, Kelly EN, et al. Multiple courses of antenatal corticosteroids for preterm birth (MACS): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008; 372:2143-51.
19. Bedalov A, Balasubramanyam A. Glucocorticoide-induced ketoacidosis in gestacional diabetes: sequela of acute treatment of preterm labor. A case report. *Diabetes Care.* 1997; 20: 922.
20. Corrêa MD, Corrêa Júnior MD. Parto pré-termo, In: Corrêa MD, Melo VH, Aguiar RAL, Corrêa Júnior MD. *Noções práticas de obstetrícia.* 13.ed. Belo Horizonte: Coopmed - Cooperativa Editora de Cultura Médica LTDA; 2004. p.305-28.
21. Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW, Golichowski AM. Tocolytic Therapy: A Meta-Analysis and Decision Analysis. *Obstet Gynecol.* 2009 Mar; 113(3):585-94.
22. Giles W, Bisits A. Preterm labours: the present and future of tocolysis. *Best Practice & Research Clinical Obstet Gynaecol.* 2007 Oct; 21(5):857-68.
23. JR Thorp, John M. Acog Practice Bulletin: Management of Preterm Labor. *Obstet Gynecol.* 2003 May; 101(5).
24. Lyell DJ, Pullen KM, Mannan J, Chitkara U, Caughey AB, Sayed. Maintenance Nifedipine Tocolysis Compared With Placebo. *Obstet Gynecol.* 2008; 112(6).
25. Simhan H, Caritis S. Inhibition of acute preterm labor. Last literature review version 17.1. Janeiro 2009. This topic last updated: Dezembro 16, 2008.
26. Crowther CA, Hiller JE, Doyle LW, Haslam RR. Effect of magnesium sulfate given for neuroprotection before preterm birth: a randomized controlled Trial. *JAMA.* 2003; 290(20):2669-76.
27. Marret S, Marpeau L, Zupan-Simunek V, Eurin D. Magnesium sulphate given before very-preterm birth to protect infant brain: the randomized controlled PREMAG Trial. Published Online Early 24 November 2006.
28. Di Renzo GC, Roura LC. Guidelines for the management of spontaneous preterm labour. *J Perinat Med.* 2006; 34:359-66.
29. Heberst A, Källén K. Influence of mode of delivery on neonatal mortality and morbidity in spontaneous preterm breech delivery. *Euro J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2007; 133: 25-9.
30. Antônio CVC, Aguiar RAL, Vitral ZNRI. *Manual de Assistência ao Parto.* Ed. São Paulo: Atheneu; 2002. p. 85-98.