

Predição e prevenção do parto pré-termo espontâneo

Prediction and prevention of spontaneous preterm birth

Mário Dias Corrêa Júnior¹, Eduardo Sérgio Valério Borges da Fonseca², Aline Costa Calisto³, Aline Arão Evangelista³

DOI: 10.5935/2238-3182.20130052

RESUMO

A incidência de parto pré-termo varia de 7-12% de todas as gestações e o nascimento prematuro é das principais causas de morbimortalidade neonatal, responsável por mais de três quartos das mortes neonatais, quando malformações congênicas são excluídas. Várias estratégias são adotadas com o objetivo de reduzir as taxas de partos prematuros, incluindo a identificação de fatores de risco e o uso profilático de progesterona. Destacam-se, entre as principais ações da progesterona, o efeito relaxante sobre a musculatura uterina, a capacidade de bloquear os efeitos da ocitocina, o efeito anti-inflamatório e imunossupressor. O uso de progesterona exógena reduz as taxas de prematuridade em pacientes com risco de parto prematuro, tal como história prévia de parto prematuro, e colo uterino curto demonstrado pela ultrassonografia transvaginal no segundo trimestre de gestação. Esta revisão objetiva, inicialmente, evidenciar aspectos importantes a serem abordados na assistência ambulatorial e, posteriormente descrever as principais ações preditivas e preventivas do nascimento prematuro disponíveis na assistência obstétrica.

Palavras-chave: Nascimento Prematuro/prevenção & controle; Trabalho de Parto Prematuro; Mortalidade Infantil.

ABSTRACT

Incidence of preterm delivery ranges from 7-12% of all gestations and premature birth is one of the main causes for newborn morbimortality. It is responsible for over three quarters of neonatal deaths, minus congenital malformations. Several strategies can be adopted to reduce premature delivery rates, including risk factor identification and prophylactic use of progesterone. Among the main actions of progesterone is its relaxing effect upon uterine muscles, the ability to block the effects of cytokin, and its anti-inflammatory and immunosuppressive effects. The use of exogenous progesterone reduces the rates of prematurity for patients under risk of premature delivery, such as those with a history of premature deliveries, and short cervix as revealed by transvaginal ultrasound in the second quarter of pregnancy. This review aims to highlight important aspects to be considered in the outpatient clinic and describe the main predictive and preventive actions of premature birth available in obstetric care.

Key words: *Premature Birth/prevention & control; Obstetric Labor, Premature; Infant Mortality.*

Recebido em: 08/07/2013
Aprovado em: 22/07/2013

Instituição:
Faculdade de Medicina da UFMG
Belo Horizonte, MG – Brasil

Autor correspondente:
Mário Dias Corrêa Júnior
E-mail: mariodcorrea@ufmg.br

INTRODUÇÃO

O parto pré-termo representa um dos maiores desafios na prática médica atual, apresentando-se como principal causa de morbimortalidade neonatal em todo o mundo. Influencia também, de forma relevante, a assistência à saúde, devido a se-

quelas a longo prazo, como alterações no desenvolvimento neurológico e aumento do risco de doenças crônicas no adulto.¹

É pré-termo o parto que ocorre antes de completadas as 37 semanas de gestação e pode ser espontâneo, na maior parte das vezes, ou induzido terapêuticamente pelo médico (ou iatrogênico), em virtude de complicações maternas e/ou fetais, estando associados, respectivamente², ao trabalho de parto pré-termo e à amniorrexe prematura pré-termo, ou diante da resolução da gestação por indicação médica devido a complicações clínicas ou obstétricas que coloquem em risco a saúde da mãe ou do feto. Constituem exemplos o crescimento intrauterino restrito, pré-eclampsia grave, placenta prévia, estado fetal não tranquilizador ou descolamento prematuro de placenta.

O parto pode ser classificado de acordo com a idade gestacional³ ao nascimento: pré-termo extremo (da viabilidade [20-22 semanas] até 28 semanas); muito pré-termo (28 a 32 semanas); pré-termo moderado (32 a 37 semanas incompletas). Inclui-se pré-termo tardio o parto que ocorre após a 34^o semana de gestação. Considerando o peso ao nascimento, o recém-nascido pode ser⁴: baixo peso (<2.500 g), muito baixo peso (<1.500 g) e baixo peso extremo (<1.000 g). Ambas as classificações são relevantes por influenciar no desfecho de morbimortalidade neonatal e sequelas a longo prazo.

ASPECTOS IMPORTANTES DO PARTO PRÉ-TERMO

A prematuridade e suas graves consequências representam grave problema de saúde pública, sendo a principal causa de morbimortalidade neonatal.

Tarefa difícil é determinar com segurança a incidência do parto pré-termo. Poucos países apresentam dados confiáveis sobre esse evento obstétrico e diversos fatores influenciam sua incidência: população estudada, qualidade da assistência pré-natal, características da instituição onde se realiza a pesquisa, conceituação de parto pré-termo e sua subdivisão em espontâneo e induzido.

Há alta incidência de partos pré-termos nos países subdesenvolvidos. Em todo o mundo, a taxa situa-se em 11%, desde 5% na Europa a 18% na África. Cerca de 15 milhões de crianças nascem prematuras a cada ano. Entre os partos pré-termo, 84, 10 e 5%

ocorrem entre 32 e 36, 28 e 32 e antes de 28 semanas, respectivamente.^{3,5}

Nos EUA, a incidência de prematuridade tem aumentado nos últimos anos, passando de 9,5% em 1981 para 12,7% em 2005.⁶ Paradoxalmente, parte desse incremento pode ser explicado pelo aumento na tecnologia de cuidados médicos, gerando diagnósticos de estados maternos e fetais que indiquem parto pré-termo induzido, além do aumento da incidência de gestação múltipla e em idade mais avançada, a partir de técnicas de reprodução assistida. A melhoria na assistência neonatal deixa de desestimular interrupções mais precoces em casos de indicação relativa.

A taxa de prematuridade no Brasil foi de 6,6% em 2006 e está estável desde 2001 (6,3%). Esses dados devem ser interpretados com cautela, levando-se em conta a subnotificação secundária à dificuldade do acesso à ultrassonografia para confirmação da idade gestacional, realidade em várias partes do país. A análise dos dados relativos ao peso ao nascimento revela que, em 2006, 8,2% dos 2.944.928 nascidos vivos registrados no Brasil tinham peso inferior a 2.500 g (sem diferenciação entre prematuridade e CIUR), o que corresponde a 241.606 recém-nascidos. Em 1994, essa taxa era de 7,4%.⁷

A prematuridade no Brasil apresentou incremento nas taxas de parto pré-termo de 3,4 a 15% entre 1978 e 2004, nas regiões Sul e sudeste, respectivamente. No Nordeste, essas taxas variaram de 3,8 a 10,2% entre 1984 e 1998, respectivamente.⁸

PREDIÇÃO DO PARTO PRÉ-TERMO

O parto prematuro é considerado, classicamente, de etiologia desconhecida em cerca de 50% dos casos, mas frequentemente ocorre associação de fatores de riscos maternos e fetais que podem ser classificados em: epidemiológicos, obstétricos, ginecológicos, clínico-cirúrgicos, genéticos, iatrogênicos e desconhecidos.

Assistência pré-natal

A previsão de parto prematuro tem sido buscada por intermédio da análise de vários parâmetros, como: história clínica, idade materna (menor de 18 anos e maior de 35 anos), hábitos (tabagismo, etilismo e uso de drogas ilícitas), condições sociais (evento estressante, trabalho excessivo), passado gineco-obstétrico (paridade, abortamento anterior, história sugestiva

de insuficiência cervical, leiomiomas e malformações uterinas). É importante buscar com precisão a idade gestacional do parto prematuro anterior, objetivando definir predisposição ao parto pré-termo; diagnóstico de infecções vaginais e urinárias por meio de culturas e Gram; identificação de marcadores bioquímicos, como a fibronectina fetal (fFN) no conteúdo vaginal, ou o fator de crescimento insulina “like” (pHIGFBP-1); avaliação do colo curto pela medida ultrassonográfica transvaginal; e aferição das contrações uterinas excessivas a partir de monitorização cardiotocográfica.⁹⁻¹¹

Pesquisa de infecções vaginais

Na gestante com risco de parto prematuro, além da colpocitologia oncótica, devem ser realizados o exame bacteriológico e a cultura do conteúdo vaginal na primeira consulta pré-natal e repetidos no último trimestre. Deve ser feito o tratamento específico frente aos seguintes agentes: *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* sp., *Bacterioides* sp., *Mycoplasma hominis*, *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum* e *Treponema pallidum*, entres outros. A vaginose bacteriana é diagnosticada pela redução de lactobacilos ou presença de *clue cells* à microscopia (Gram) ou pelo exame bacterioscópico e cultura revelando *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* sp., *Bacterioides* sp., *Mycoplasma hominis*. A vaginose bacteriana pode ser aventada se o pH vaginal é igual ou superior a cinco ou pela detecção de odor de amônia após contato com solução de hidróxido de potássio.

Caso haja estreptococo do grupo B no conteúdo vaginal ou na urina durante qualquer fase da gestação, mesmo que seja feito o tratamento durante a gestação, é obrigatória a profilaxia durante o trabalho de parto com o objetivo de impedir a transmissão vertical e diminuir o risco de infecção neonatal.

Monitoração das contrações uterinas

Durante o trabalho de parto, seja ele termo ou pré-termo, as contrações aumentam progressivamente de intensidade, de duração e frequência, causando repercussões no colo, como apagamento, dilatação, formação da bolsa das águas e descida do polo cefálico.¹²

A cardiotocografia é método que permite o registro da atividade uterina. Embora a monitoração das con-

trações uterinas não seja bom método de rastreamento para o parto prematuro, diante de pacientes com risco elevado e com queixas de dores no baixo ventre, sua utilização pode corroborar o diagnóstico ou excluir o trabalho de parto e/ou o útero irritável, permitindo a utilização de terapêutica adequada ou evitando medidas desnecessárias, como tocólise e/ou corticoterapia.

Em virtude do elevado falso-positivo, caso seja diagnosticado aumento de contrações uterinas, o teste deve ser comparado com outros marcadores e com exames anteriores para evitar exageros de conduta.

Fibronectina fetal (fFN) e outros marcadores bioquímicos

Certos marcadores bioquímicos são utilizados como análise para predição de parto pré-termo, entre eles: hormônios liberadores da corticotropina no soro e no sangue materno; estrógeno salivar; colagenase sérica; citocinas cervicovaginais; elastasegranulocítica e fibronectina fetal.¹³

A fibronectina fetal (fFN) é o marcador bioquímico mais utilizado como fator de predição do parto pré-termo. É uma glicoproteína produzida pelo trofoblasto. Normalmente, a fFN está presente no conteúdo vaginal durante as primeiras 20 semanas de gestação. Após a 22ª semana, ocorre fusão completa do âmnio com o cório e a fFN não mais deve estar presente no conteúdo vaginal até que o trabalho de parto esteja se aproximando. Entre a 22ª e a 36ª semana de gestação, a fFN no conteúdo vaginal associa-se a processo inflamatório e/ou infeccioso local, com processo isquêmico na interface coriódécidual e caso haja rotura prematura de membranas. Em tais situações, comporta-se como marcador preditivo do parto prematuro, sendo preconizada, principalmente, em gestantes de risco e no auxílio do diagnóstico do trabalho de parto prematuro.^{14,15}

Outro marcador pesquisado no conteúdo vaginal é o fator de crescimento insulina-simile (pHIGFBP-1), (pHIGFBP-1), uma proteína secretada pela decídua e que próximo do trabalho de parto é encontrada na secreção vaginal.¹¹

Apesar da utilização de ambos os marcadores ser promissora, principalmente em pacientes sintomáticas em que se faz mister diferenciar o falso do verdadeiro trabalho de parto prematuro, sua utilização no Brasil é restrita a centros de pesquisa. Seu emprego

deveria ser avaliado por órgãos do governo, pois no âmbito da Medicina pública, permitiria ação mais efetiva em pacientes sintomáticas, evitando remoções e internações desnecessárias. Isso certamente diminuiria o custo relacionado ao processo hospitalar e de transporte e, sobretudo, evitaria remoções desnecessárias de cidades sem infraestrutura hospitalar para locais com atenção terciária à saúde.

Avaliação do comprimento cervical

A ultrassonografia (US) endovaginal seriada permite acompanhar as alterações no colo uterino e nas membranas amnióticas. É grande avanço na predição do parto pré-termo.

O risco de parto pré-termo aumenta progressivamente com a diminuição do colo uterino. Pacientes entre 20 e 24 semanas têm risco aumentado de parto pré-termo quando o colo uterino tem medida menor que 2,5 cm.¹⁶

O rastreamento para risco de parto pré-termo por meio de US não deve ser feito em pacientes sem fatores de risco ou antes da 16ª semana, quando tem pouco valor, pois é difícil diferenciar o seguimento do colo uterino.

Outros marcadores evidenciados à US podem ser associados à medida do colo para prever parto pré-termo. A funelização da membrana amniótica corresponde ao apagamento do colo uterino, que implicará na diminuição do comprimento do colo. A perda da região glandular cervical é parte do processo de maturação do colo uterino e indica risco aumentado de parto pré-termo. Outro parâmetro que deve ser citado é a “lama amniótica”, que corresponde ao infiltrado linfocitário e indica infecção intracavitária, podendo cursar com parto pré-termo.¹⁶

A gravidez gemelar é importante fator de risco para parto pré-termo. No entanto, a realização de US endovaginal nessas gestantes tem baixo valor preditivo positivo para parto pré-termo. Nenhum tipo de intervenção, como cerclagem e suplementação com progesterona, mostraram-se benefícios em gestação múltipla com colo uterino curto.^{17,18}

PREVENÇÃO DO NASCIMENTO PRÉ-TERMO

Com o intuito de reduzir as taxas de parto pré-termo, deve-se pensar na eliminação de fatores de risco, assim como no uso de intervenções potencialmente efetivas, ligadas diretamente à prevenção. A identi-

cação de fatores de risco para o parto pré-termo antes que ele aconteça, ou mesmo no início da gestação, oferece oportunidade de intervenção para que esse desfecho seja prevenido. Todavia, muitos desses partos ocorrem em mulheres sem fatores de risco identificáveis, o que dificulta o uso das medidas preventivas, podendo-se prevenir o parto pré-termo ao eliminar os fatores de risco. Nesse sentido, busca-se garantir o intervalo entre partos ideal de 18 a 24 meses¹⁹; diagnosticar e intervir nos casos sugestivos de insuficiência cervical e de colo curto; identificar e tratar miomas uterinos; realizar acompanhamento pré-natal rigoroso em gestações múltiplas; pesquisar e tratar bacteriúria assintomática, infecção genital e doenças periodontais; esvaziar eventual polidramnia; adequar a intensidade de atividade física e laboral;²⁰ abolir o tabagismo e o uso de álcool e drogas;²¹ reduzir atividade sexual em casos específicos; e usar preservativo.

Existem evidências de que a cerclage reduz o risco de recorrência de parto pré-termo e perdas gestacionais diante de história pregressa de dilatação cervical, mesmo na ausência de contrações e diante da ausência de causa direta para o trabalho de parto, como infecção, por exemplo.

O diagnóstico de insuficiência cervical deve ser formulado a partir da investigação cuidadosa e inclui história obstétrica com abortamentos espontâneos tardios – a partir de 14 semanas de gestação, com eliminação de feto vivo, sem sangramento prévio. Engloba, ainda, partos pré-termo precoces – anterior a 26 semanas, sem identificação de atividade uterina. Normalmente, essas perdas são de repetição. Nos casos de história típica, as características do colo na gestação em vigência, como seu esvaecimento e seu comprimento à US, têm pouco valor.

A cerclage deve ser realizada, preferencialmente, entre 12 e 16 semanas de gravidez, quando terminada a fase em que as aberrações cromossômicas figuram como causa de aborto espontâneo e é precoce o suficiente para interferir de forma positiva na continuidade da gestação, ao corrigir a insuficiência cervical.

PROGESTERONA E PREVENÇÃO DO PARTO PRÉ-TERMO ESPONTÂNEO

A progesterona é hormônio esteroide de papel fundamental na manutenção da gravidez inicial, produzido pelo corpo lúteo até que a placenta assum

essa função, em torno de sete a nove semanas. Evidenciando esse aspecto, a remoção do corpo lúteo (fonte de progesterona) ou a administração de antagonista da progesterona induz abortamento antes de sete semanas de gestação.

O papel mais tardio da progesterona é pouco claro. Parece ser importante na manutenção da quiescência uterina na segunda metade da gestação, possivelmente por limitar a produção de prostaglandinas e inibir a expressão de genes de proteínas associadas a contrações no miométrio. Atua inibindo canais iônicos, receptores de ocitocina, prostaglandinas e junções do tipo *gap*, causando relaxamento da musculatura lisa e bloqueio da atividade uterina.^{22,23}

Apesar dos níveis de progesterona na circulação materna não sofrerem alteração significativa nas semanas que antecedem o trabalho de parto, existe atenuação funcional desse hormônio no nível uterino nesse momento.²⁴

A progesterona previne apoptose na membrana fetal tanto em condição basal quanto pró-inflamatória. Isso parece ajudar na prevenção da amniorrexe prematura pré-termo, causa comum de parto pré-termo.

Essas observações permitem embasar o uso da suplementação com progesterona para prevenção do parto pré-termo.²⁵⁻²⁷ A recomendação atual consiste no uso da suplementação com progesterona por via vaginal (100 a 200 mg), iniciando com 16 semanas e mantendo até 34 a 36 semanas de gestação nos casos com indicação discutida a seguir. A aplicação deve ser à noite, ao deitar-se, para evitar a perda de parte do medicamento pelo ortostatismo. A partir da investigação da história obstétrica, a progesterona está indicada nos casos de parto pré-termo prévio.²⁸ O uso da progesterona também não se aplica em caso de amniorrexe ou trabalho de parto já instalado.^{29,30}

A progesterona também é útil nas pacientes com colo curto à US (menor que 25 mm), reduzindo a ocorrência de prematuridade abaixo de 33, 34 e 35 semanas.^{31,32}

O risco de parto³³ pré-termo abaixo de 32 semanas está estreitamente ligado à medida do colo uterino feita entre 20 e 24 semanas de gestação: 0,2% se colo 6,0 cm, até 78% se colo 0,5 cm.

Não está estabelecido o benefício da progesterona na gestação gemelar, provavelmente devido ao mecanismo desencadeador do trabalho de parto nesses casos estar mais relacionado à distensão aumentada do útero e não à desregulação no balanço prostagênico.¹⁷

CONCLUSÕES

A partir das consequências médicas, sociais e econômicas do parto pré-termo e considerando-se que a principal causa da prematuridade é o parto espontâneo⁴, previni-lo é tarefa imprescindível no pré-natal, em qualquer nível de assistência à gestante.

Muitas dúvidas ainda permeiam a etiologia e a fisiopatologia do parto pré-termo, mas a anamnese completa configura o primeiro passo na busca da redução das taxas de prematuridade, a fim de identificar os fatores de risco e, assim, atuar naqueles passíveis de reversão. Investigação adicional com US e teste bioquímico devem ser realizados para que medidas de prevenção possam ser implementadas.

A progesterona constitui-se em ótima opção para a prevenção da prematuridade em pacientes bem selecionadas.

REFERÊNCIAS

1. Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, Newton CR. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet*. 2012 Feb 4;379(9814):445-52.
2. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm delivery. *Lancet* 2002;360:1489-97.
3. World Health Organization – WHO. March of Dimes, Partnership for Maternal, Newborn & Child Health, Save the Children. Born too soon: the global action report on preterm birth. [Cited 2012 May 04]. Available from: www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/born_too_soon/en/
4. WHO Statistical Information System (WHOSIS). Low birthweight newborns. [Cited 2012 Apr. 16]. Available from: www.who.int/whosis/indicators/compendium/2008/2bwn/en/index.html
5. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012 Jun 9;379(9832):2162-72. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60820-4.
6. Armstrong J. 17 Progesterone for preterm birth prevention: a potential 2 billion dollar opportunity. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Mar; 196(3):194-5.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Fundação Nacional de Saúde. Centro Nacional de Epidemiologia. Sistema de Informações Hospitalares. DATASUS. Brasília, 2002. [Citado em 2009 abr 20]. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/sih/mrmap.htm>.
8. Silveira MF, Santos IS, Barros AJD, Matijasevich A, Barros FC, Vitcora CG. Increase in preterm birth in Brazil: review of population based studies. *Rev Saúde Pública*. 2008; 42: 1-7.
9. Meis PJ, Michielutte R, Peters TJ, Wells HB, Sands RE, Coles EC, et al. Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales. I. Univariable and multivariable analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 1995; 173:590-6.

10. Helmerhorst FM, Perquin DA, Donker D, Keirse MJ. Perinatal outcome of singletons and twins after assisted conception: a systematic review of controlled studies. *BMJ*. 2004; 328:261-6.
11. Bittar RE, Fonseca EB, Carvalho MH, Martinelli S, Zugaib M. Predicting preterm delivery in asymptomatic patients with prior preterm delivery by measurement of cervical length and phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007; 29:562-7.
12. 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.
13. Lockwood CL. The diagnosis of preterm labor and prediction of preterm labor. *Clin Obstet Gynecol*. 1995; 38: 657-87.
14. Lockwood CJ. Fetal fibronectin for prediction of preterm labor and delivery. UpToDate. [Cited 2013 May 13]. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/fetal-fibronectin-for-prediction-of-preterm-labor-and-delivery>
15. Andersen HF. Use of fetal fibronectin in women of risk for preterm delivery. *Clin Obstet Gynecol*. 2000; 43:746-58.
16. Goya M, Pratcorona L, Merced C, Rodó C, Valle L, Romero A, *et al*. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PE-CEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2012 May 12; 379(9828):1800-6.
17. Conde-Agudelo A, Romero R, Hassan SS, Yeo L. Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 203:128.e1.
18. Lim AC, Hegeman MA, Huis In 't Veld MA, Opmeer BC, Bruinse HW, Mol BW. Cervical length measurement for the prediction of preterm birth in multiple pregnancies: a systematic review and bivariate meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011 Jul; 38(1):10-7. doi: 10.1002/uog.9013.
19. Zhu BP, Rolfs RT, Nangle BE, Horan JM. Effect of the interval between pregnancies on perinatal outcomes. *New Engl Med J*. 1999; 340:589-94.
20. Domingues MR, Barros AJ, Matijasevich A. Leisure time physical activity during pregnancy and preterm birth in Brazil. *Int J Gynaecol Obstet*. 2008; 103:9-15.
21. Lumley J, Oliver SS, Chamberlain C, Oakley L. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2009.
22. Norwitz ER, Robinson JN, Challis JR. The control of labor. *N Engl J Med*. 1999 Aug 26; 341(9):660-6.
23. Norwitz ER, Lye SJ. Biology of parturition. In: Creasy RK, Resnick R, Iams JD, *et al*. (editors). *Creasy & Resnick's Maternal-Fetal Medicine*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2009. p. 69-85.
24. Lockwood CJ, Stocco C, Murk W, Kayisli UA, Funai EF, Schatz FH. Human labor is associated with reduced decidual cell expression of progesterone, but not glucocorticoid, receptors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 May; 95(5):2271-5. doi: 10.1210/jc.2009-2136. Epub 2010 Mar 17.
25. 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.
26. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, *et al*. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med*. 2003; 348:2379-85.
27. Dodd JM, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth. In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2009.
28. Likis FE, Andrews JC, Woodworth AL, *et al*. Progesterone for Prevention of Preterm Birth. Comparative Effectiveness Review No. 74. (Prepared by the Vanderbilt Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-2007-10065-I). AHRQ Publication No. 12-EHC105-EF Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; September 2012. [Cited 2013 May 13]. Available from: www.effectivehealthcare.ahrq.gov/reports/final.cfm.
29. Borna S, Sahabi N. Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labour: a randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2008; 48:58.
30. Rozenberg P, Chauveaud A, Deruelle P, *et al*. Prevention of preterm delivery after successful tocolysis in preterm labor by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 206:206.e1.
31. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med*. 2007 Aug 2; 357(5):462-9.
32. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, *et al*. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol*. 2012; 206:124.e1.
33. Khandelwal M. Vaginal progesterone in risk reduction of preterm birth in women with short cervix in the midtrimester of pregnancy. *Int J Womens Health*. 2012; 4:481-90. doi: 10.2147/IJWH.S28944.