

Intervenções obstétricas no parto pré-termo: revisão da literatura e atualização terapêutica

Obstetric interventions in preterm birth: a literature review and therapeutic update

Mário Dias Corrêa Júnior¹, Evilane do Carmo Patrício², Lara Rodrigues Félix²

DOI: 10.5935/2238-3182.20130051

RESUMO

A prematuridade constitui-se em tema de grande repercussão em saúde pública e individual. Persiste como a maior causa de morbimortalidade perinatal e suas consequências envolvem efeitos imediatos e tardios potencialmente graves. Existe ainda grande limitação na identificação precoce dos casos de trabalho de parto pré-termo quanto à adoção de medidas capazes de prevenir suas complicações, entretanto, muitos avanços foram obtidos em função de como melhor oferecer assistência à gestante e ao recém-nascido, além da difusão de centros de terapia intensiva neonatal. Esta revisão objetiva apresentar as medidas terapêuticas capazes de minimizar as consequências do parto pré-termo. Devem ser empregadas, sempre que houver indicação, as medicações para tocolise, maturação pulmonar fetal, neuroproteção e prevenção de infecções, uma vez que qualquer intervenção capaz de melhorar o prognóstico fetal possui forte impacto social, psicológico e financeiro nas famílias afetadas por esse problema.

Palavras-chave: Trabalho de Parto Prematuro; Prematuro; Nascimento Prematuro; Descolamento Prematuro da Placenta; Antibioticoprofilaxia; Mortalidade Materna.

ABSTRACT

Prematurity is an important theme that impacts greatly both public and individual health. It is still the highest cause of morbimortality in the perinatal period and its consequences include potentially severe immediate and late effects. Although there are still severe limitations to the early identification of preterm labor as well as in the measures to avoid complications, many advances have been made in terms of assistance to pregnant mothers and neonates, including more widespread neonatal intensive care centers. This review aims to present therapeutic measures that can minimize the consequences of preterm delivery. Whenever indicated, medication for tocolysis, fetus lung maturation, neural protection, and infection prevention must be prescribed, given that any intervention capable of improving fetal prognosis has relevant social, psychological and financial impact on affected families.

Key words: *Obstetric Labor, Premature; Infant, Premature; Premature Birth; Abruptio Placentae; Antibiotic Prophylaxis; Maternal Mortality.*

INTRODUÇÃO

A prematuridade, mesmo com os grandes avanços científicos e tecnológicos ocorridos nas últimas décadas, persiste como importante problema médico. Constitui-se na maior causa de morbimortalidade perinatal, sendo responsável por 75% dos óbitos

¹ Professor Adjunto do Departamento de Ginecologia e Obstetria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais-UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

² Residente de Ginecologia e Obstetria do Hospital das Clínicas da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

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

Instituição:
Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil

Autor correspondente:
Mário Dias Corrêa Junior
E-mail: mario.dcorrea@ufmg.br

nesse período.¹ Suas consequências envolvem efeitos imediatos e tardios, como danos físicos e mentais permanentes. Aproximadamente 50% das sequelas neurológicas podem ser atribuídos à prematuridade.¹

Devido à tamanha repercussão em termos de saúde pública e na qualidade de vida das famílias afetadas, constitui-se em tema dos mais estudados em Obstetrícia e Perinatologia. A predição de sua ocorrência é tarefa difícil, entretanto, muito se avançou em relação à terapêutica capaz de reduzir suas consequências.

Aproximadamente 45% dos casos de prematuridade decorrem de parto pré-termo com as membranas amnióticas íntegras; 30% em consequência de rotura prematura das membranas amnióticas e em 25% o parto pré-termo é realizado para tratamento de complicações maternas e/ou fetais.²

PRINCIPAIS COMPLICAÇÕES DOS RNS PREMATUROS

O risco de desenvolver complicações perinatais é diretamente proporcional à diminuição da idade gestacional e ao peso ao nascer.³ As crianças nascidas antes de 25 semanas de gestação têm alta taxa de mortalidade (cerca de 50%) e em alguns centros essa idade gestacional é considerada o limite da viabilidade fetal.

Algumas das complicações mais relevantes relacionadas à prematuridade são:

- **hipotermia:** decorre da perda de calor que se instala de forma rápida em recém-nascidos prematuros, devido à superfície corporal relativamente grande e à incapacidade de produzir calor suficiente. Pode contribuir para distúrbios metabólicos como hipoglicemia ou acidose;
- **complicações respiratórias:** são a principal causa de internação em unidades neonatais e incluem a síndrome do desconforto respiratório (causada pela deficiência de surfactante), a displasia broncopulmonar (complicação tardia frequente em recém-nascidos de muito baixo peso) e a apneia da prematuridade (ocorre em 25% dos recém-nascidos prematuros);
- **complicações cardiovasculares:** incluem a persistência do canal arterial (afeta 30% dos recém-nascidos de muito baixo peso)³ e hipotensão sistêmica. Esses recém-nascidos não estão preparados para a transição da circulação placentária para a extrauterina, o que demanda adaptações

progressivas e essenciais para seu adequado funcionamento cardiovascular;

- **enterocolite necrosante:** de causa multifatorial determinada por isquemia intestinal e consequente lesão da mucosa, edema, ulceração e passagem de gás e bactérias pela parede intestinal. Ocorre em 2 a 10% dos recém-nascidos de muito baixo peso e associa-se a importante aumento da mortalidade;
- **sepsse tardia:** definida como hemocultura positiva associada a sinais clínicos sugestivos de infecção e ocorre geralmente após três dias de vida. Está relacionada à imaturidade do sistema imunológico fetal e a fatores que predis põem à infecção, como intubação e acesso intravascular prolongados e enterocolite necrosante. Além disso, a infecção fúngica, principalmente candidíase, é responsável por 9% dos casos de sepsse tardia.⁴ Associa-se ao aumento da probabilidade de retardo no desenvolvimento neurológico e restrição de crescimento;
- **retinopatia da prematuridade:** doença vascular proliferativa da retina dos prematuros. Pode ser agravada por hipóxia, hiperóxia, transfusões sanguíneas ou infecções. Ocorre especialmente a partir de cerca de 34 semanas de idade corrigida. Tem resolução espontânea na maioria das crianças. No entanto, os pacientes com retinopatia grave não tratada estão em alto risco de desenvolver alguma deficiência visual;
- **hemorragia intraventricular:** decorre do toco-traumatismo e constitui-se em importante causa de lesão cerebral em recém-nascidos prematuros. Associa-se a importantes sequelas neurológicas em longo prazo. Sua incidência diminuiu desde a década de 1980, entretanto, mantém-se como problema grave, devido à melhora da sobrevivência de prematuros extremos.^{1,5} É mais frequente em crianças nascidas antes de 32 semanas de gestação ou com menos de 1.500 g de peso de nascimento.

Tocólise

As medidas inibitórias só se justificam quando se comprova o diagnóstico de trabalho de parto. Porém, o diagnóstico correto do trabalho de parto pré-termo nem sempre é fácil e o primeiro passo é sempre a anamnese e exame físico. A presença de no mínimo duas contrações em 10 minutos durando pelo menos 25 segundos parece constituir-se em bom parâmetro diagnóstico.

Importantes são também as modificações no canal cervical (apagamento e dilatação), altura do polo fetal e a avaliação de integridade ou não das membranas.

É ainda controversa a definição de qual a idade gestacional própria para a inibição do parto pré-termo. O limite superior considerado é a 34ª, mas pode ser aceita a sua inibição até a 36ª semana de gestação. O limite inferior também é questionável, considerando-se que recém-nascidos com mais de 20-22 semanas são viáveis, o que justifica tentar inibir o parto desde essa época, de acordo com protocolo de cada serviço.

Deve-se considerar que nem todo parto pré-termo deve ser inibido. Existem importantes contra-indicações obstétricas. As consideradas absolutas são: infecção intrauterina, rotura das membranas amnióticas com suspeita de infecção, insuficiência placentária com sofrimento fetal crônico (CIUR ou oligodramnia), malformações fetais incompatíveis com a vida extrauterina, malformações múltiplas, doenças maternas graves, óbito fetal comprovado e maturidade pulmonar fetal comprovada. Cita-se como contra-indicação relativa principalmente a rotura prematura das membranas amnióticas (RPM). Nesses casos, o parto pode ser inibido por 72 horas, tempo julgado suficiente para que haja a maturação dos pulmões fetais após a rotura das membranas. A tocolise, após a RPM, entretanto, pode ser maléfica para o RN e aumentar as complicações infecciosas maternas⁶.

Antes de se optar pela inibição do trabalho de parto, é importante avaliar qual o risco real de parto e as possibilidades de êxito com as medidas inibitórias. Para isso, utiliza-se um índice de risco bem consolidado a partir da soma de algumas variáveis importantes (Tabela 1).

Tabela 1 - Índice de risco de parto pré-termo

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
Bolsa d'água	Não formada	Formada	Herniada
Contrações	< 1 / hora	1 / 10' / 15"	≥ 2 / 10' / 25"

A somatória dos pontos pode ajudar a definir o risco iminente de parto pré-termo, como: a) inferior a 6: não se justificam as medidas inibitórias; b) 6 a 10: risco iminente e, se não existirem contra-indicações,

devem ser iniciadas imediatamente as medidas inibitórias; c) acima de 10: caracterizam trabalho de parto em evolução e não mais se justifica tentar inibi-lo.

A inibição deve ser feita com a paciente internada. Recomenda-se a hidratação intravenosa desde que a hipovolemia se associe ao aumento da atividade uterina.⁷ A administração de fluidos deve ser cuidadosa, devido ao risco de sobrecarga hídrica e edema pulmonar.⁸

Devem ser empregados também agentes tocolíticos, cujo principal objetivo é cessar o padrão de contrações uterinas, com a possibilidade de se induzir a maturação fetal ou transferir a gestante para um centro de referência. Desse modo, direta ou indiretamente eles contribuem para a redução da morbidade e da mortalidade perinatal.

Os agentes tocolíticos empregados na inibição do parto pré-termo podem ser divididos em vários grupos (Tabela 2).

Não existe tocolítico ideal. Todos apresentam baixa eficácia e vários efeitos colaterais. Porém, mesmo um curto período de inibição é suficiente para que sejam tomadas outras medidas, como administração de corticoides e transferência para centros com Unidade de Terapia Intensiva Neonatal, a fim de melhorar o desfecho do RN prematuro.

Uma vez que os tocolíticos apresentam eficácia semelhante, outros fatores como incidência de efeitos colaterais e custo devem ser levados em consideração. Dessa forma, as primeiras escolhas geralmente são a nifedipina e a indometacina. Em gestações abaixo de 32 semanas e em casos de polidramnia a indometacina parece ser mais eficaz que a nifedipina.⁹

A associação de drogas não deve ser utilizada, pelo risco de potencialização dos efeitos colaterais, sem melhora dos resultados.

O uso de tocolíticos de forma profilática ou como terapia de manutenção após a inibição não mostrou bons resultados e não é recomendado.

O emprego da progesterona após a inibição do trabalho de parto pré-termo tem mostrado bons resultados. Pode ser usado o caproato de 17-alfa-hidroxiprogesterona, por via intramuscular, em pacientes internadas para inibição de trabalho de parto pré-termo, entre 25 e 34 semanas, o que prolonga a gestação, com alta taxa de parto após 37 semanas e maior peso médio ao nascimento.¹⁰ Os mesmos resultados podem ser obtidos com o uso da progesterona na dose de 400 mg por via vaginal, acrescentando reduzida incidência de desconforto respiratório¹¹.

Tabela 2 - Principais drogas utilizadas na inibição do trabalho de parto pré-termo

Classe / Atuação	Representantes	Considerações
Estimuladores dos receptores beta-adrenérgicos (Relaxamento da musculatura uterina)	Salbutamol Ritodrina Terbutalina	Muitos efeitos colaterais (taquicardia materna e fetal, palpitação, dispnéia, tremores e hiperglicemia). Não reduzem morbimortalidade neonatal
Inibidores da Síntese e Liberação das Prostaglandinas	Indometacina	Uso apenas em gestações < 32 sem e por até 72 h. Risco de oligodrâmnio, fechamento precoce do ducto arterial, hemorragia intraventricular, enterocolite necrotizante e hiperbilirrubinemia
Antagonistas dos Receptores de ocitocina	Atosiban	Baixa incidência de efeitos colaterais. Alto custo
Bloqueadores dos canais de cálcio (Reduzem a resistência vascular e a atividade miometrial)	Nifedipina	Baixo custo e rápida ação. Contraindicados em pacientes em uso de sulfato de magnésio ou com hipotensão.
Sulfato de Magnésio (Supressão da transmissão nervosa para os músculos lisos do útero e efeito direto sobre as células miométrais)	Sulfato de Magnésio	Risco de depressão do sistema nervoso central e taxas elevadas de efeitos colaterais.
Doadores de Óxido Nítrico (Relaxamento da musculatura miometrial)	Nitroglicerina	Rápida ação. Risco de hipotensão e efeitos cardiovasculares. Difícil manejo

Tabela 3 - Principais drogas utilizadas na inibição do trabalho de parto pré-termo e dose de uso

Droga	Ataque	Manutenção
Nifedipina	30mg VO	10mg 6/6h
Salbutamol	10 – 48 mcg/min EV	10 – 48 mcg/min EV
Indometacina	100mg VR ou 50mg VO	25 a 50mg 4/4h por 2 dias
MgSO4	4g a 20% EV	1 a 3g/h EV
Atosibano	6,75 mg EV	300mg/min – 3h
		100mg/min – 45h

Apesar desses resultados favoráveis, ainda existem poucos estudos disponíveis e não há consenso sobre a melhor posologia da progesterona a ser usada, sendo necessárias novas pesquisas antes que o seu uso seja recomendado para esse fim.

USO DE ANTIBIÓTICOS

As infecções estão frequentemente envolvidas no desencadeamento do trabalho de parto pré-termo e existem algumas evidências de que a antibioticoprofilaxia reduza sua incidência sem determinar benefício real em prolongar a gestação ou reduzir a morbimortalidade neonatal, sendo útil apenas na redução nas taxas de infecções maternas.¹²

A antibioticoprofilaxia é recomendada apenas na prevenção da infecção neonatal por *Streptococcus* do grupo beta (SGB)¹³ e diante da possibilidade de parto pré-termo, a não ser que as culturas vaginal e retal sejam negativas nas últimas cinco semanas. Deve ser feita com penicilina cristalina, na dose de ataque de 5.000.000 UI por via endovenosa, e a seguir 2.500.000 UI de 4/4 horas até o parto. Deve ser mantida por 48

horas se o trabalho de parto for inibido. A cultura para SGB deve ser coletada, se for possível, no momento da admissão da paciente e, se negativa e a paciente entrar em trabalho de parto nas próximas cinco semanas, não é necessário fazer novo tratamento.

NA BOLSA ROTA

A rotura prematura de membranas é responsável por aproximadamente 25 a 35% dos casos de parto pré-termo e associa-se a curto período de latência até o parto e a complicações como compressão do cordão umbilical e corioamnionite. A colonização bacteriana por via ascendente constitui-se em um dos principais fatores que a predispõem, resultando na liberação de enzimas pró-inflamatórias locais que “fragilizam” as membranas e causam sua ruptura precoce. A cultura de líquido amniótico ou a pesquisa de proteína C reativa diante de amniorrexe prematura pré-termo assintomática identifica taxa de colonização bacteriana de 30-50%,¹⁴ o que torna a antibioticoterapia benéfica, além de válida a modulação da resposta inflamatória materna e fetal, que desencadeia o trabalho de parto pré-termo, e a morbidade neonatal.¹⁵ Recomenda-se, nessa circunstância, a antibioticoprofilaxia venosa por 48 horas com ampicilina ou eritromicina, seguida, por uma semana, das duas drogas por via oral. Essa medida a melhora o prognóstico neonatal e reduz as taxas de mortalidade, desconforto respiratório agudo, sepse precoce, hemorragia intraventricular grave e enterocolite necrotizante, além de reduzir a taxa de amnionite e prolongamento da gestação por até uma semana. A antibioticoterapia de amplo espectro

associada à profilaxia intraparto para paciente com cultura para SGB positiva, diante de amniorrexe prematura e idade gestacional ≤ 32 semanas, prolonga a gestação, reduz a taxa de infecção e da morbidade relacionada à idade gestacional, sem aumentar as complicações perinatais.¹⁶

O estudo ORACLE1¹⁷ também avaliou os benefícios do uso de antibióticos na amniorrexe prematura pré-termo e envolveu 4.826 gestantes com ruptura prematura de membranas e idade gestacional < 37 semanas. O estudo randomizado definiu o curso de 10 dias de eritromicina (n: 1.197) ou amoxicilina + clavulanato (n: 1.212) ou combinação de ambos (n: 1.192) ou placebo (n: 1.225). Os achados foram breve prolongamento da gestação (48 horas), no grupo tratado com eritromicina, e redução na necessidade de oxigenioterapia suplementar para o recém-nascido, além de baixa taxa de hemoculturas positivas. No grupo submetido a tratamento com amoxicilina + clavulanato houve prolongamento da gestação por até sete dias e redução da necessidade de suplementação de oxigênio para o RN, porém com aumento da taxa de enterocolite necrotizante. Esse foi o único grande estudo de tratamento conservador diante de ruptura prematura de membranas que avaliou em longo prazo a evolução dos recém-nascidos. A avaliação feita com os pais após sete anos de seguimento não evidenciou diferenças significativas entre o grupo que usou antibiótico e o controle em relação a condições médicas, alterações comportamentais ou comprometimento funcional dessas crianças.

A antibioticoterapia na ruptura prematura de membranas deve ser empregada nos casos em que o prolongamento da gestação tem chances de reduzir as morbidades relacionadas à prematuridade e quando o risco de morte neonatal é mais alto do que o risco relatado de 1-2% de decesso fetal na conduta expectante. Esse tratamento deve incluir agentes de amplo espectro e ser empregado inicialmente por via endovenosa, com continuidade por até sete dias caso o parto não ocorra.¹⁴

CORTICOTERAPIA

A corticoterapia possui vários benefícios para o recém-nascido prematuro, sem efeitos indesejáveis significativos. Os seus principais benefícios consistem em redução da incidência e da gravidade de depressão respiratória, hemorragia intraventricular, enterocolite necrosante e mortalidade neonatal. A

corticoterapia melhora as funções pulmonar, circulatória, nervosa e os níveis de APGAR.

A paciente a ser submetida à tocólise com idade gestacional entre 24 e 34 semanas deve receber betametasona intramuscular, 12 mg, duas doses, com intervalo de 24 horas entre elas, ou dexametasona, intramuscular, 6 mg, de 12/12 horas, no total de quatro doses.

A corticoterapia é recomendada diante da ruptura prematura de membranas, antes de 32 semanas de idade gestacional, para reduzir o risco de desconforto respiratório agudo e morbimortalidade perinatal. Sua eficácia na ruptura prematura de membranas entre 32 e 34 semanas de idade gestacional é controversa, mas pode ser benéfica, especialmente diante de imaturidade pulmonar fetal.¹⁸ A corticoterapia reduz também a taxa de mortalidade neonatal de síndrome da angústia respiratória e de hemorragia intraventricular, sem aumento significativo das taxas de infecção materna.¹⁹

O efeito máximo da corticoterapia ocorre entre 48 horas e sete dias após sua aplicação, mas há benefícios mesmo se o parto ocorrer antes de 48 horas (oito a 15 horas).²⁰

Não se observa redução na mortalidade neonatal com a repetição da dose de corticoides a cada sete ou 14 dias. A administração de doses múltiplas de corticoides associa-se à redução no peso ao nascimento e na circunferência craniana dos recém-nascidos,²¹ entretanto, recomenda-se uma dose única de resgate se a corticoterapia ocorreu há mais de duas semanas, se a idade gestacional é inferior a 32 6/7 semanas e se há risco de que o trabalho de parto ocorra nos próximos sete dias.²²

SULFATO DE MAGNÉSIO PARA NEUROPROTEÇÃO

Entre as mais temidas complicações da prematuridade estão as sequelas neurológicas.

O sulfato de magnésio parece possuir ação neuroprotetora para o feto e diminuir a incidência de lesões relacionadas à hipóxia, principalmente em gestações abaixo de 28 semanas, pois estabiliza a membrana dos vasos cerebrais. Seu uso para inibição do parto pré-termo associa-se a baixas taxas de paralisia cerebral em recém-nascidos.²³

Deve ser empregado na dose de ataque de 6 g, por via endovenosa, seguido de infusão de 2 g por hora por pelo menos três horas.²³

VIA DE PARTO

A maior preocupação em relação à via de parto são os riscos de tocotraumatismo, hipóxia, infecção e hemorragia intraventricular fetais, uma vez que a assistência obstétrica tem papel determinante no desenvolvimento neuropsicomotor futuro do recém-nascido prematuro.

A decisão sobre a melhor via de parto deve envolver a avaliação de fatores como a idade gestacional, o peso estimado do feto, a apresentação fetal, a integridade das membranas amnióticas e a possibilidade de se monitorar adequadamente as condições fetais.

A ultrassonografia transfontanela seriada em recém-nascidos de baixo peso para rastreamento de hemorragia cerebral pós-parto mostra que a incidência de hemorragia é similar no parto vaginal e abdominal. A hemorragia imediata é maior em recém-nascidos de parto vaginal e a tardia nos nascidos pela via abdominal.²⁴

Recomenda-se, caso se opte pela condução do parto por via vaginal, a realização de episiotomia ampla, uma vez que ela pode reduzir a duração do período expulsivo e facilitar o desprendimento fetal, possivelmente diminuindo a incidência de hemorragia intraventricular.

Orienta-se, ainda, a episiotomia com a finalidade de minimizar o traumatismo craniano, a formação de bossas serossanguíneas e o retardo da amniotomia até o final do período de dilatação. Acredita-se que a bolsa das águas agiria como fator protetor mecânico para o polo cefálico fetal.

Não se justifica a prática da cesariana de forma rotineira como fator protetor de lesão fetal intraparto. Observa-se que as taxas de lesões fetais são se-

melhantes às do parto vaginal, principalmente em fetos prematuros maiores, apesar de que à primeira vista este é um tipo de parto considerado menos traumático. A via transabdominal não é isenta de riscos, principalmente no que diz respeito à dificuldade de extração do feto prematuro e à frequente necessidade de realização de histerotomia corporal, que aumenta as taxas de sangramento intraparto e complicações puerperais.

CONCLUSÕES

Houve significativos progressos no que concerne à redução da morbimortalidade fetal decorrente do parto pré-termo, sendo decorrente de medidas intraparto capazes de prevenir complicações futuras da prematuridade, da melhor assistência ao parto e, em especial, aos progressos da assistência neonatal e à difusão de centros de terapia intensiva para recém-nascidos.

Por outro lado, pouco se avançou no conhecimento em relação à prevenção do parto pré-termo, o que representa a intervenção ideal em relação a esse problema de saúde pública, e todos os esforços devem se concentrar no maior esclarecimento da fisiopatologia e de medidas que reduzam sua incidência.

Devem sempre ser empregadas medicações para tocolise, maturação pulmonar fetal, neuroproteção e prevenção de infecções, uma vez que qualquer medida capaz de melhorar o prognóstico fetal tem forte impacto social, psicológico e financeiro nas famílias afetadas por esse problema (Tabela 4).

Tabela 4 - Evidências sobre o acompanhamento da gestação em risco de trabalho de parto pré-termo

Objetivo	Intervenção	Nível de evidência	Grau de recomendação
Tratamento	Tocolíticos tem efeito pequeno (inibição 48 horas a 7 dias) mas significativo	1A	A
	Corticoterapia reduz a morbimortalidade neonatal	1A	A
	Antibioticoprofilaxia não melhora a morbimortalidade neonatal	1A	A
	Profilaxia para streptococcus β pode ser benéfica	1A	A
	MgSO ₄ parece ter efeito neuroprotetor abaixo de 28 semanas	1A	A

REFERÊNCIAS

1. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008; 37:75-84.
2. Tucker JM, Goldenberg RI, Davis ROI, *et al*. Etiologies of preterm birth in an indigent populations: it's prevention a logical expectation? *Obstet Gynecol*. 1991; 97:343-8.
3. 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.
4. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, *et al*. The length of the cervix and the risk of spontaneous preterm delivery. *N Engl J Med*. 1996; 334:567-72.
5. Armstrong J. 17 Progesterone for preterm birth prevention: a potential 2 billion dollar opportunity. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 196:194-5.
6. Mercer BM. Is there a role for tocolytic therapy during conservative management of preterm premature rupture of the membranes? *Clin Obstet Gynecol*. 2007; 50: 487-96.
7. Hearne AE, Nagey DA. Therapeutic agents in preterm labor. Tocolytic agents. *Clin Obstet Gynecol*. 2000; 43:787-801.
8. Freda MC, Devore N. Should hydration be the first line of defense with threatened preterm labor? A critical review of literature. *J Perinatol*. 1996; 61:239-44.
9. Haas DM, Imperiale TF, Kirkpatrick PR, Klein RW, Zollinger TW, Golichowski AM. Tocolytic therapy: a meta-analysis and decision analysis. *Obstet Gynecol*. 2009; 113:585-94.
10. Facchinetti F, Paganelli S, Comitini G, Dante G, Volpe A. Cervical length changes during preterm cervical ripening: effects of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecol*. 2007; 196:453.e1-4
11. Borna S, Sahabi N. Progesterone for maintenance tocolytic therapy after threatened preterm labour: a randomised controlled trial. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2008; 48:58-63.
12. King J, Flenady V. Prophylactic antibiotics for inhibiting preterm labour with intact membranes. *In: The Cochrane Library, Issue 1, 2009*.
13. Centers of Disease Control and Prevention. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: Revised Guidelines from CDC, 2002. [Cited 2013 Jan 21]. Available from: <http://www.cdc.gov>.
14. Mercer B. Antibiotics in the management of PROM and preterm labor. *Obstet Gynecol Clin N Am*. 2012; 39:65-76.
15. Simhan HN, Canavan TP. Preterm premature rupture of membranes: diagnosis, evaluation and management strategies. *BJOG: Int J Obstet Gynaecol*. 2005; 112(Suppl 1):32-7.
16. Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, *et al*. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *JAMA*. 1997; 278:989-95.
17. Kenyon, SL, Taylor DJ, Tarnow- Mordi W, ORACLE Collaborative group. Broad-Spectrum antibiotics for preterm prelabor rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised Trial. ORACLE Collaborative Group. *Lancet*. 2001 Jul 14; 358(9276):156.
18. The American College of Obstetricians and Gynecologists-ACOG Committee Opinion. *Obstet Gynecol* 2011; 117:1240-1
19. Crowley P. Prophylactic corticosteroids for preterm birth. *In: The Cochrane Library, Issue 1, 2009*.
20. 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.
21. Bonanno C, Wapner RJ. Antenatal corticosteroid treatment: what's happened since Drs Liggins and Howie? *Am J Obstet Gynecol*. 2009; 200:448-57.
22. Garite TJ, Kurtzman J, Maurel K, Clark R. Impact of a 'rescue course' of antenatal corticosteroids: a multicenter randomized placebo-controlled Trial. *Obstetric Collaborative Research Network. Am J Obstet Gynecol*. 2009; 200:248.e1-248.e9.
23. Rouse DJ, Hirtz DG, Thom E, Varner MW, Spong CY, Mercer BM, *et al*. A randomized, controlled trial of magnesium sulfate for the prevention of cerebral palsy. *N Engl J Med*. 2008 Aug 28; 359(9):895-905.
24. Shaver DC, Bada HS, Korones SJ, *et al*. Early and late intraventricular hemorrhage; the role of obstetric factors. *Obstet Gynecol*. 1992; 80:831-5.