



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
ESCOLA DE NUTRIÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
DOUTORADO EM ALIMENTOS, NUTRIÇÃO E SAÚDE**

**ALINE DOS SANTOS ROCHA**

**FATORES ASSOCIADOS AO NASCIMENTO PREMATURO  
INCIDENTE, RECORRENTE E TERMO PRECOCE NO BRASIL**

**SALVADOR  
2022**

**ALINE DOS SANTOS ROCHA**

**FATORES ASSOCIADOS AO NASCIMENTO PREMATURO  
INCIDENTE, RECORRENTE E TERMO PRECOCE NO BRASIL**

Tese apresentada ao Colegiado do Curso de Pós-graduação em Alimentos, Nutrição e Saúde da Escola de Nutrição da Universidade Federal da Bahia, como requisito para obtenção do título de Doutra em Alimentos, Nutrição e Saúde.

Área de concentração: Epidemiologia dos Distúrbios Nutricionais e Políticas Públicas.

Orientadora: Profa. Dra. Rita de Cássia Ribeiro Silva  
Coorientadora: Profa. Dra. Márcia Furquim de Almeida

**SALVADOR  
2022**

R672 Rocha, Aline dos Santos.

Fatores associados ao nascimento prematuro incidente, recorrente e termo precoce no Brasil/Aline dos Santos Rocha. – Salvador, 2022.

159 f.: il.

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Rita de Cássia Ribeiro Silva; coorientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Márcia Furquim de Almeida.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal da Bahia, Escola de Nutrição/Programa de Pós-Graduação em Alimentos, Nutrição e Saúde, 2022.

Inclui referências e anexos.

1. Fatores de risco. 2. Nascimento pré-termo. 3. Nascimento prematuro recorrente. 4. Risco de recorrência. 5. Cesariana. 6. Nascimento termo precoce. I. Silva, Rita de Cássia Ribeiro. II. Almeida, Márcia Furquim de. III. Universidade Federal da Bahia. IV. Título.

CDU 613.952(81)

## **TERMO DE APROVAÇÃO**

**ALINE DOS SANTOS ROCHA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Alimentos, Nutrição e Saúde da Escola de Nutrição, da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutora em Alimentos, Nutrição e Saúde.

### **FATORES ASSOCIADOS AO NASCIMENTO PREMATURO INCIDENTE, RECORRENTE E TERMO PRECOCE NO BRASIL**

**ALINE DOS SANTOS ROCHA**

#### **BANCA EXAMINADORA**



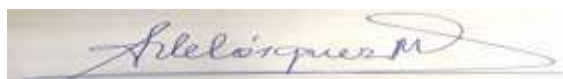
---

Profa. Dra. Rita de Cássia Ribeiro Silva (Orientadora)



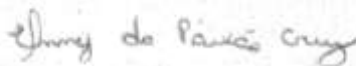
---

Profa. Dra. Maria do Carmo Leal (Examinadora)



---

Prof. Dr. Jorge Gustavo Velasquez Melendez (Examinador)



---

Profa. Dra. Enny Santos da Paixão (Examinadora)



---

Prof. Dr. Maurício Lima Barreto (Examinador)

**SALVADOR**  
**2022**

## APRESENTAÇÃO

Recém-nascidos prematuros e termo precoce estão em maior risco de resultados adversos ao nascimento do que bebês nascidos a termo, por isso merecem uma atenção e uma avaliação cuidadosa. As consequências adversas do nascimento prematuro e termo precoce vão para além de sua contribuição para a mortalidade infantil e podem ser observadas em curto e em longo prazo. Além disso, os nascimentos antes do termo podem gerar várias consequências econômicas em decorrência das sequelas clínicas adversas associadas.

Para explorar este tema, foi elaborado o presente trabalho, apresentado na forma de quatro artigos de acordo com o regimento interno do Programa de Pós-Graduação em Alimentos, Nutrição e Saúde da Universidade Federal da Bahia (UFBA). O primeiro intitulado **“Determinantes do nascimento prematuro: proposta de um modelo teórico hierarquizado”** apresenta um modelo teórico hierarquizado dos determinantes do nascimento prematuro, fornecendo subsídios para uma discussão mais profunda das inter-relações desses diferentes determinantes; o segundo denominado **“Recurrence of preterm births: a population-based linkage with 3.5 million live births from the Cidacs birth cohort”** investiga a recorrência de nascimentos prematuros na população brasileira mais pobre, utilizando os dados da Coorte de Nascimentos do Centro de Integração de Dados e Conhecimentos para Saúde (CIDACS) entre 2001 e 2015; o terceiro artigo **“Differences in risk factors for incident and recurrent preterm birth: a population-based linkage of 3.5 million births from the CIDACS birth cohort”** também utiliza os dados da coorte de nascimentos do CIDACS, e investiga os diferentes fatores de risco associados ao nascimento prematuro de acordo com a idade gestacional do nascimento anterior (termo ou pré-termo); e, o último artigo da Tese **“Cesarean sections and early-term births according to Robson groups: a population-based study with more than 17 million births in Brazil”** avalia a associação entre cesariana e nascimentos termo precoce de acordo com a classificação de Robson e utiliza os dados de rotina do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), no período de 2012-2019.

O estudo foi financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) que concedeu bolsa de estudos durante os quatro anos de formação da doutoranda. Além disso, o estudo também contou com apoio do CIDACS, que recebe financiamento da Fundação Bill & Melinda Gates Grandes Desafios Brasil – Desenvolvimento Saudável para Todas as Crianças, Wellcome Trust, Secretaria de Vigilância em Saúde do

Ministério da Saúde, Estado da Bahia, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB), Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP) e Secretaria de Ciência e Tecnologia do Estado da Bahia (SECTI).

Com este estudo, espera-se contribuir para o desenvolvimento de estratégias de intervenção e de implementação de políticas públicas que visem à redução do nascimento prematuro e de termo precoce em um país com histórico de grandes desigualdades sociais e de saúde.

## AGRADECIMENTOS

São tantos e tão especiais...

A ti, Senhor, agradeço primeiramente, pelo dom da vida, pela saúde, pela força e pela coragem dados diariamente e por todas as maravilhosas oportunidades concedidas.

À minha mãe, Hilda, e ao meu pai, Aloisio, pelo amor, pelas palavras de incentivo, por compreender meu estresse, meus medos e aflições, e pelo apoio em todas as apostas feitas ao longo de toda a minha jornada acadêmica. Maior que a minha gratidão, só o amor que sinto por vocês.

Às minhas irmãs, Alain e Alice, por estarem sempre presentes, mesmo diante dos 260km que nos separam fisicamente, e por trazerem a alegria da forma tão peculiar que é de cada uma de vocês.

Ao meu primo e irmão de coração Joandisson, por compartilhar comigo o dia a dia, por todo apoio e incentivo, e por estar sempre em prontidão para me ouvir e para vibrar comigo a cada conquista.

Aos amigos (SOS CIDACS) Andréa, Camila, Flávia e Natanael pela amizade, pelo apoio incondicional e por todo conhecimento compartilhado. Durante esses quatro anos, vocês estavam ali, sempre em prontidão, nos momentos mais difíceis e mais gloriosos.

As amigas Karine, Ila, Joeli, Jamily e Luana, por todo incentivo e por compartilharem comigo grandes momentos durante esta jornada.

À minha orientadora, professora Rita de Cássia Ribeiro Silva e à minha coorientadora Márcia Furquim de Almeida, por compartilharem comigo tanta experiência e por toda dedicação em prol da construção deste trabalho. Hoje me sinto muito mais apaixonada pela pesquisa e pela docência e isso devo também a vocês.

À Enny Paixão que, além de excelente colaboradora, atuou muitas vezes como coorientadora. Obrigada por compartilhar tanto conhecimento. Aprendi muito com você nestes anos de convivência.

Aos professores e funcionários do Programa de Pós-Graduação em Alimentos, Nutrição e Saúde, por seu trabalho de excelência, pela empatia e pelo cuidado conosco.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela oportunidade de financiamento da bolsa de estudos.

Aos pesquisadores e colaboradores do Centro de Integração de Dados e Conhecimentos para Saúde (CIDACS), por colaborarem com minha formação como pesquisadora e por ajudarem no desenvolvimento deste estudo. Em especial, ao Prof. Dr. Maurício Lima Barreto e à Prof. Dra. Maria Yury Ichihara, pelas oportunidades, pelas contribuições e pela confiança em meu trabalho.

Enfim, agradeço a todos que de alguma forma contribuíram nessa trajetória.



## RESUMO

**Introdução:** As consequências adversas do nascimento prematuro (NP) e termo precoce podem ser observadas em curto e em longo prazo. O NP é uma síndrome complexa, resultante de fatores sociodemográficos, psicossociais, nutricionais, comportamentais e biológicos. Um NP anterior é considerado o preditor mais importante para um NP subsequente. Estudos vêm apontando também que os fatores associados ao nascimento termo precoce são semelhantes ao do NP. Além disso, tem-se observado que a cesariana (CS) configura risco aumentado para o nascimento termo precoce. Embora vários estudos tenham examinado os fatores de risco associados ao NP recorrente, são escassos os estudos que avaliam, ao mesmo tempo, os fatores associados ao NP incidente e ao recorrente. Estudos que avaliam a associação entre CS e nascimento termo precoce também são limitados, sobretudo em países de baixa e de média renda. **Objetivo geral:** Avaliar os fatores associados ao NP incidente, recorrente e termo precoce entre os nascidos vivos do Brasil. **Objetivos específicos:** 1) Desenvolver um modelo teórico hierarquizado dos determinantes do NP; 2) Investigar a recorrência do nascimento prematuro na coorte de nascimento do Centro de Integração de Dados e Conhecimento para a Saúde (CIDACS); 3) Explorar se os fatores de risco para o nascimento prematuro são diferentes de acordo com a idade gestacional do nascimento anterior (termo ou pré-termo); 4) Investigar a associação entre CS e nascimento termo precoce de acordo com a Classificação de Robson. **Métodos:** A Tese apresenta-se na forma de 4 artigos de acordo com cada objetivo específico. No primeiro artigo, foi proposto um modelo teórico hierarquizado dos determinantes do NP que descreve as inter-relações entre as variáveis que compõem cada nível de sua determinação (distal, intermediário e proximal). O segundo e o terceiro artigos foram desenvolvidos com dados da Coorte de nascimentos do CIDACS, com base no modelo teórico desenvolvido no primeiro artigo. Essa coorte foi criada ligando dados do Sistema Nacional de Nascidos Vivos do Brasil (SINASC) e a linha de base da Coorte 100 Milhões de Brasileiros no período de 1º de janeiro de 2001 a 31 de dezembro de 2015. No artigo 2, o NP foi definido como um nascimento com menos de 37 semanas de gestação. Regressão logística multivariada foi utilizada para estimar a associação entre o NP na primeira gestação e o NP subsequente. No artigo 3, o NP incidente foi definido como nascimento vivo com idade gestacional inferior a 37 semanas de gestação e precedido de um nascimento a termo anterior. Já o NP recorrente, foi definido como nascimento vivo com idade gestacional inferior a 37 semanas de gestação, precedido de um NP anterior. Utilizou-se modelo de transição longitudinal com regressão logística para investigar se os fatores de risco variaram entre NP incidente e recorrente. Para o desenvolvimento do

último artigo, foi conduzido um estudo transversal de base populacional com os dados de rotina do SINASC, no período de 2012 a 2019. Mulheres em idade reprodutiva foram classificadas em um dos dez grupos de Robson com base nas características da gravidez e do parto. Foram utilizados scores de propensão para parear as mulheres que tiveram cesarianas com partos vaginais (1: 1) e regressão logística para avaliar associação entre cesariana e termo precoce.

**Resultados:** No segundo artigo, foram avaliados 3,528,050 nascidos vivos. O odds ratio ajustado para a recorrência de NP foi de 2,58 (Intervalo de confiança de 95% [IC] 95% 2,33-2,62). A idade gestacional mais jovem no primeiro nascimento aumentou as chances de um NP subsequente (OR ajustada [aOR] <28 semanas 3,61; IC 95% 3,41-3,83; aOR 28 a 31 semanas 3,34; IC 95% 3,19-3,49; e aOR 32 a 36 semanas 2,42; IC 95% 2,38-2,47). Nascidos vivos de mulheres que tiveram dois NPs anteriores foram mais propensos à recorrência do NP (aOR 4,98; IC 95% 4,70-5,27). A recorrência de NP foi mais provável quando o intervalo entre os nascimentos foi inferior a 12 meses. No artigo 2, diferentes fatores de risco para o NP incidente e para o recorrente foram identificados. Foram associados a maior chance de NP incidente, mas não recorrente: superlotação domiciliar (aOR 1,09; IC 95% 1,07-1,10); raça/etnia materna (preta/parda - aOR 1,04; IC 95% 1,03-1,06; e indígena - aOR 1,34; IC 95% 1,24-1,44); idade materna jovem (14-19 anos - aOR 1,16; IC 95% 1,14-1,18) e parto cesáreo (aOR 1,09; IC 95% 1,08-1,11). Foram associados ao NP incidente e ao recorrente, respectivamente, estado civil solteiro (aOR 0,85; IC 95% 0,84-0,86 vs aOR 0,90; IC 95% 0,87-0,93); número reduzido de consultas de pré-natal [(sem consulta - aOR 2,56; IC 95% 2,47-2,66 vs aOR 2,16; IC 95% 1,98-2,36) e (1 a 3 consultas - aOR 2,44; IC 95% 2,40-2,49 vs aOR 2,24; IC 95% 2,14-2,33)]; intervalo curto entre nascimentos [(12 a 23 meses - aOR 1,04; IC 95% 1,02-1,06 vs aOR 1,22; IC 95% 1,17-1,26) e (<12 meses - aOR 1,89; IC 95% 1,80-1,98 vs aOR 2,58; IC 95% 2,38-2,79)] e idade materna avançada (35-49 anos - aOR 1,42; IC 95% 1,38-1,47 vs aOR 1,45; IC 95% 1,33-1,58). Para a maioria dos fatores de risco, as estimativas pontuais foram maiores para NP incidente do que para NP recorrente. No quarto artigo, foram avaliados 17,081,685 nascidos vivos. Os nascidos por CS tiveram maiores chances de nascimento termo precoce (aOR 1,32; IC 95% 1,32-1,32) em comparação com partos vaginais. As chances de um nascimento termo precoce variam entre os nascidos vivos de mulheres nos diferentes grupos de Robson. Os nascidos vivos por CS de mulheres em grupos com baixa necessidade clínica e taxa esperada de CS apresentaram as maiores chances de serem termo precoce, em comparação com partos vaginais: grupo 2 (aOR 1,50; IC 95% 1,49-1,51); e grupo 4 (aOR 1,57; IC 95% 1,56-1,58). Maiores chances de um nascimento termo precoce também foram observadas entre os nascidos vivos de mulheres do grupo 3 (aOR 1,30; IC 95% 1,29-1,31). Além disso, nascidos

vivos de mulheres com CS em gestação anterior (Grupo 5 - aOR 1,36; IC 95% 1,35-1,37), com gestação pélvica única [(Grupo 6 - aOR 1,16; IC 95% 1,11-1,21) e (Grupo 7 - aOR 1,19; IC 95% 1,16-1,23)], e com gestações múltiplas (Grupo 8 -aOR 1,46; IC 95% 1,40-1,52) tiveram altas chances de nascimento termo precoce. **Conclusão:** Esses artigos apresentam informações importantes a respeito dos fatores associados ao nascimento prematuro incidente, recorrente e termo precoce no Brasil. Os resultados podem contribuir para o desenvolvimento de estratégias de intervenção e de implementação de políticas públicas que visem à redução do NP em uma gestação subsequente e à redução do número excessivo de cesáreas clinicamente desnecessárias que permitirão a redução do número de nascimentos termo precoce.

**Palavras-chave:** Fatores de risco. Nascimento Pré-termo. Nascimento prematuro recorrente. Risco de recorrência. Cesariana. Nascimento termo precoce.

## ABSTRACT

**Introduction:** The adverse consequences of preterm birth (PTB) and early term can be observed in the short and long term. PTB is a complex syndrome resulting from sociodemographic, psychosocial, nutritional, behavioral and biological factors. A previous PTB is considered the most important predictor for a subsequent NP. Studies have shown that risk factors for early-term birth are similar to those for PTB, with emphasis on cesarean section (CS). Although several studies have examined the risk factors associated with recurrent PTB, few studies assess, at the same time, the factors associated with incident and recurrent PTB. Studies evaluating the association between CS and early-term birth are also limited, especially in low- and middle-income countries. **General objective:** To assess the factors associated with incident and recurrent PTB and early-term birth among live births in Brazil. Specific objectives: 1) Develop a hierarchical theoretical model of PTB determinants; 2) Estimate the associations between the previous PTB and the recurrence of the PTB; 2) Investigate the recurrence of preterm birth in the Center for Data and Knowledge Integration for Health (CIDACS) birth cohort; 3) Explore whether risk factors for preterm birth are different according to the gestational age of the previous birth (term or preterm); 4) Investigate the association between CS and early-term birth according to the Robson Classification. **Methods:** The thesis was presented in four articles according to each specific objective. To carry out the first article, a hierarchical theoretical model of the PTB determinants was proposed, which describes the interrelationships between the variables in each level of its determination (distal, intermediate, and proximal). The second and third articles were developed with data from the CIDACS birth cohort, based on the theoretical model developed on the previous objective. This cohort was created by linking data from the National System of Live Births in Brazil (SINASC) and the 100 Million Brazilians Cohort baseline for the period from January 1, 2001, to December 31, 2015. In article 2, PTB was defined as birth with less than 37 weeks of gestation. Multivariate logistic regression was used to estimate the association between PTB in the first pregnancy and the subsequent PTB. In article 3, incident PTB was defined as a live birth with a gestational age less than 37 weeks and preceded by a previous full-term birth; and recurrent PTB was defined as live birth with a gestational age less than 37 weeks preceded by a previous PTB. Longitudinal transition model with logistic regression was used to investigate whether risk factors varied between incident and recurrent PTB. For the development of the 4th article, a population-based cross-sectional study was conducted with routine data from SINASC, from 2012 to 2019. Women of reproductive age were classified into one of the ten Robson groups based on

characteristics of pregnancy and delivery. Propensity scores were used to match women who had cesarean sections with women who had vaginal deliveries (1: 1). Logistic regression was used to assess the association between cesarean section and early-term. **Results:** In the second article, 3,528,050 live births were evaluated. The adjusted odds for the recurrence of a PTB was 2.58 (95% confidence interval [CI] 2.53–2.62). Lower gestational ages in a previous pregnancy increased the odds of a subsequent PTB (<28 weeks: adjusted OR [aOR] 3.61, 95% CI 3.41–3.83; 28–31 weeks: aOR 3.34, 95% CI 3.19–3.49; and 32–36 weeks: aOR 2.42, 95% CI 2.38–2.47). Women who had two previous PTBs were at high risk of having a third (aOR 4.98, 95% CI 4.70–5.27). Recurrence of PTB was more likely when the interbirth interval was less than 12 months. In the second article, different risk factors for incident and recurrent PTB were identified. The following factors were associated with an increased chance for PTB incidence, but not recurrence: household overcrowding (aOR 1.09; 95% CI 1.07-1.10), maternal race/ethnicity [(black/mixed: aOR 1.04; 95% CI 1.03-1.06) and (indigenous: aOR 1.34; 95% CI 1.24-1.44)], young maternal age (14–19 years: aOR 1.16; 95% CI 1.14-1.18), and cesarean delivery (aOR 1.09; 95% CI 1.08-1.11). The following factors were associated with both incident and recurrent PTB, respectively: single marital status (OR 0.85; 95% CI 0.84-0.86 vs 0.90; 95% CI 0.87-0.93), reduced number of prenatal visits [(No visit: aOR 2.56; 95% CI 2.47-2.66 vs aOR 2.16; 95% CI 1.98-2.36) and (1–3 visits: aOR 2.44; 95% CI 2.40-2.49 vs OR 2.24; 95% CI 2.14-2.33)], short interbirth intervals [(12–23 months: aOR 1.04; 95% CI 1.02-1.06 vs aOR 1.22; 95% CI 1.17-1.26), and (<12 months: aOR 1.89; 95% CI 1.80-1.98 vs aOR 2.58; 95% CI 2.38-2.79)], and advanced maternal age (35–49 years: aOR 1.42; 95% CI 1.38-1.47 vs aOR 1.45; 95% CI 1.33-1.58). For most risk factors, the point estimates were higher for PTB incidence than recurrence. In the fourth article, 17,081,685 live births were included. Births by CS had higher odds of early-term birth (aOR 1.32; 95% CI 1.32-1.32) compared with vaginal deliveries. Births by CS to women in groups with low clinical need and expected rate of CS showed the highest odds of early term compared with vaginal deliveries: group 2 (aOR 1.50; 95% CI 1.49–1.51) and group 4 (aOR 1.57; 95% CI 1.56-1.58). Increased odds of early-term births were also observed among births of women in group 3 (aOR 1.30; 95% CI 1.29–1.31). Also, births from women with a previous CS (Group 5: aOR 1.36; 95% CI 1.35–1.37), single breech pregnancy [(Group 6: aOR 1.16; 95% CI 1.11-1.21) and (Group 7: aOR 1.19; 95% CI 1.16-1.23)], and multiple pregnancies (Group 8: aOR 1.46, 95% CI 1.40–1.52) had high odds of an early-term birth. **Conclusion:** These articles present important information regarding the factors associated with incident and recurrent preterm birth and early-term birth in Brazil. The results can contribute to the development of intervention strategies and implementation of

public policies aimed at reducing PTB in a subsequent pregnancy and reducing the excessive number of clinically unnecessary cesarean sections which will allow the reduction in the number of early-term births.

**Keywords:** Risk factors. Preterm Birth. Recurrent preterm birth; Recurrence risk. Caesarean. Early-term birth.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

### **ARTIGO 1 - Determinantes do nascimento prematuro: proposta de um modelo teórico hierarquizado**

Figura 1	Modelo teórico hierarquizado dos determinantes do nascimento prematuro	71
----------	--	----

### **ARTIGO 2 - Recurrence of preterm births: a population-based linkage with 3.5 million live births from the CIDACS birth cohort**

Figure 1	Study population flow diagram	83
Table 1.	Mother's sociodemographic characteristics, prenatal care, and type of delivery on the first birth, 2001–2015 (n=1 764 025).	83
Figure 2	Gestational age at second birth by gestational age on the first birth.	85
Table 2	Premature birth (<37 weeks of gestation) on the second live birth by preterm birth in the first live birth and inter-birth interval, 2001–2015 (n=1 764 012).	95
Figure 3	Recurrent preterm birth (<37 weeks of gestation) in the second pregnancy by gestational age of the first birth, 2001–2015 (n=1 764 025).	86
Figure 4	Recurrent preterm birth (<37 weeks) in the third pregnancy by term vs preterm birth in the first and second births, 2001–2015 (n=544 665).	86
Table 3	Recurrent preterm birth (<37 weeks) on the third live birth by term vs preterm birth on the first and second live births and inter-birth interval, 2001–2015 (n=544 665).	87
Figure S1	Study population flow diagram.	88
Table S1	Recurrent preterm birth (<37 weeks of gestation) in the second birth by gestational age of the first birth, 2011–2015 (n=319 464).	89
Table S2	Recurrent preterm birth (<37 weeks) on the third live birth by term vs preterm birth on the first and second live births, 2011–2015 (n=42 073).	89

### **ARTIGO 3 - Differences in risk factors for incident and recurrent preterm birth: a population-based linkage of 3.5 million births from the CIDACS birth cohort**

Figure 1	Study population flow diagram	105
Table 1.	Mother's sociodemographic characteristics, prenatal care assistance, type of delivery and live birth at second pregnancy by preterm birth status at the first birth, 2001-2015 (n=1,764,025)	106

Table 2	Frequency and factors associated with incident and recurrent preterm birth in the second pregnancy, 2001-2015 (n = 1,764,025)	108
Table 3	Incident and recurrent preterm birth in the second pregnancy according to change in the number of prenatal visits between the first and the second pregnancies, 2001-2015 (n = 1,764,025).	109
Table S1	Univariate analyses of factors associated with incident and recurrent preterm birth in the second pregnancy, 2001-2015 (n = 1,764,025).	110
Table S2	Frequency and factors associated with incident and recurrent preterm birth in the second pregnancy, 2012-2015 (n = 189,227).	111
Table S3	Incident and recurrent preterm birth in the second pregnancy according to change in the number of prenatal visits between the first and the second pregnancies, 2012-2015 (n = 189,482).	112
Table S4	Factors associated with incident and recurrent preterm birth in the second pregnancy, using cross-validation technique, 2001-2015.	113
Figure S1	ROC curve for logistic regression model of incident preterm birth in cross-validation analysis.	114
Figure S2	ROC curve for logistic regression model of recurrent preterm birth in cross-validation analysis.	114

**ARTIGO 4 - Cesarean sections and early-term births according to Robson groups: a population-based study with more than 17 million births in Brazil**

Figure 1	Study population flow diagram.	127
Table 1	Characteristics of term births by gestational age in Brazil, 2012-2019 (n= 17,081,685).	128
Table 2	Characteristics of term births by type of delivery in Brazil, 2012-2019 (n= 17,081,685).	129
Table 3	Characteristics of term births by Robson groups and type of delivery, Brazil 2012-2019 (n= 17,081,685).	130
Table 4	Early-term births by type of delivery according to the Robson Groups classification in Brazil, 2012-2019 (n=17,081,68).	131
Table S1	Robson classification and cesarean delivery rate in Brazil, 2012-2019 (n=17,081,685).	132
Table S2	Standardized mean differences (SMD) before and after matching for the matching covariates, for all Robson groups (n=17,081,685)	133
Table S3	Standardized mean differences (SMD) before and after matching for the matching covariates, Robson Group 1-4 (n= 6,762,401)	134
Table S4	Standardized mean differences (SMD) before and after matching for the matching covariates, Robson Group 5 (n= 4,394,385).	135



Table S5	Standardized mean differences (SMD) before and after matching for the matching covariates, Robson Group 6-9 (n = 704,392).	136
Figure S1	Propensity score distribution by type of delivery.	137
Table S6	Sensitivity analyses for early-term births by type of delivery according to the Robson classification in Brazil, 2012-2019 (n=17,081,685).	138
Table S7	Additional analyses for early-term births (37 weeks gestation) by type of delivery according to the Robson classification in Brazil, 2012-2019 (n=12,827,121)	139
Table S8	Additional analyses for early-term birth (38 weeks of gestation) by type of delivery according to the Robson classification, Brazil 2012-2019 (n=15,222,249).	140

## ABREVIATURAS E SIGLAS

CadÚnico	Cadastro Único para Programas Sociais do Governo Federal
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CGIAE	Coordenação Geral de Informações e Análise Epidemiológica
CIDACS	Centro de Interação de Dados e Conhecimento para a Saúde
CS	Cesariana
CO	Monóxido de carbono
DASI	Departamento de Análises e Situação em Saúde
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DN	Declaração de nascido vivo
DNTs	Doenças não transmissíveis
DUM	Data da última menstruação
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IG	Idade gestacional
IMC	Índice de Massa Corporal
MDS	Ministério do Desenvolvimento Social e Combate à Fome
MS	Ministério da Saúde
NO <sub>2</sub>	Dióxido de nitrogênio
NP	Nascimento Prematuro
O <sub>3</sub>	Monóxido de ozônio
OMS	Organização Mundial da Saúde
PETI	Programa de Erradicação do Trabalho Infantil
PIG	Pequeno para a idade gestacional
PM <sub>2,5</sub>	Partículas em suspensão (diâmetro inferior a 2,5 micrometros)
PM <sub>10</sub>	Partículas em suspensão (diâmetro inferior a 10 micrometros)
PPR	Parto prematuro recorrente
RCIU	Restrição de crescimento intrauterino
RN	Recém-nascido
RPM	Ruptura prematura da membrana
SES	Status socioeconômico
SINASC	Sistema Nacional de Nascidos Vivos

SNPs	Polimorfismos de nucleotídeo único
SO <sub>2</sub>	Dióxido de enxofre
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
USG	Ultrassonografia
UTIN	Unidades de Terapia Intensiva Neonatal
VBAC	Parto vaginal após cesariana

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	20
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	24
2.1 NASCIMENTO PREMATURO .....	24
<b>2.1 Definições, conceitos e epidemiologia</b> .....	24
2.2 RECORRÊNCIA DO NASCIMENTO PREMATURO.....	27
2.3 NASCIMENTO TERMO PRECOCE .....	35
<b>2.3.1 Aspectos gerais</b> .....	35
<b>2.3.2 Cesariana e nascimento termo precoce</b> .....	37
3 JUSTIFICATIVA .....	41
4 OBJETIVOS.....	43
4.1 OBJETIVO GERAL .....	43
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	43
5 METODOLOGIA.....	44
6 RESULTADOS .....	47
6.1 ARTIGO 1 - DETERMINANTES DO NASCIMENTO PREMATURO: PROPOSTA DE UM MODELO TEÓRICO HIERARQUIZADO .....	47
<b>6.1.1 Resumo</b> .....	47
<b>6.1.2 Introdução</b> .....	47
<b>6.1.3 Determinantes do nascimento prematuro</b> .....	48
<b>6.1.4 Considerações Finais</b> .....	58
<b>6.1.5 Referências</b> .....	59
<b>6.1.6 Figura</b> .....	71
6.2 ARTIGO 2 – RECURRENCE OF PRETERM BIRTHS: A POPULATION-BASED LINKAGE WITH 3.5 MILLION LIVE BIRTHS FROM THE CIDACS BIRTH COHORT .....	72
<b>6.2.1 Abstract</b> .....	72
<b>6.2.2 Introduction</b> .....	72
<b>6.2.3 Materials and methods</b> .....	73
<b>6.2.4 Results</b> .....	76
<b>6.2.5 Discussion</b> .....	77
<b>6.2.6 Conclusions</b> .....	79
<b>6.2.7 References</b> .....	80

<b>6.2.8 Tables and figures</b> .....	83
6.3 ARTIGO 3 - DIFFERENCES IN RISK FACTORS FOR INCIDENT AND RECURRENT PRETERM BIRTH: A POPULATION-BASED LINKAGE OF 3.5 MILLION BIRTHS FROM THE CIDACS BIRTH COHORT .....	90
<b>6.3.1 Abstract</b> .....	90
<b>6.3.2 Introduction</b> .....	91
<b>6.3.3 Methods</b> .....	91
<b>6.3.4 Results</b> .....	94
<b>6.3.5 Discussion</b> .....	96
<b>6.3.6 Conclusions</b> .....	99
<b>6.3.7 References</b> .....	101
<b>6.3.8 Tables and figures</b> .....	105
6.4 ARTIGO 4 – CESAREAN SECTIONS AND EARLY-TERM BIRTHS ACCORDING TO ROBSON GROUPS: A POPULATION-BASED STUDY WITH MORE THAN 17 MILLION BIRTHS IN BRAZIL .....	115
<b>6.4.1 Abstract</b> .....	115
<b>6.4.2 Introduction</b> .....	115
<b>6.4.3 Methods</b> .....	117
<b>6.4.4 Results</b> .....	119
<b>6.4.5 Discussion</b> .....	120
<b>6.4.6 Conclusion</b> .....	123
<b>6.4.7 References</b> .....	124
<b>6.4.8 Tables and figures</b> .....	127
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS .....	141
REFERÊNCIAS .....	145
ANEXO A .....	153
ANEXO B .....	154
ANEXO C .....	156
PROJETO DE QUALIFICAÇÃO .....	159

## 1 INTRODUÇÃO

Historicamente, a gestação tem sido tratada como um fator binário (termo versus pré-termo) (FLEISCHMAN; OINUMA; CLARK, 2010). O nascimento prematuro é definido como sendo todo nascimento que ocorra antes das 37 semanas completas de gestação ou em menos de 259 dias desde o primeiro dia do último período menstrual (DUM) (WHO, 1997), enquanto o nascimento a termo refere-se àqueles que ocorrem entre 37 a menos de 42 semanas completas (259 a 293 dias) de gestação (BRÄMER, 1998). Mais recentemente, os nascimentos a termo foram subdivididos e os nascimentos termo precoce foram classificados como aqueles que acontecem entre 37 e 38 semanas de gestação para descrever a continuidade do risco de eventos adversos ao nascimento nesse intervalo gestacional (ACOG, 2013).

Estimativas globais mostraram taxas elevadas de nascimento prematuro e termo precoce. A taxa global de nascimento prematuro aumentou de 2000 a 2014 em todo o mundo e foi estimada em 10,6% em 2014 (aproximadamente 15 milhões de nascidos vivos). O Brasil é um dos países com as maiores taxas de nascimentos prematuros do mundo. Em 2014, 11,2% dos nascimentos registrados no país foram prematuros (CHAWANPAIBOON *et al.*, 2019). Também são altas as taxas de nascimento termo precoce, variando entre 15,6% e 30,8% em países desenvolvidos (DELNORD *et al.*, 2018). No entanto, os dados sobre a prevalência e as tendências de nascimentos termo precoce em países de baixa e média renda são escassos. No Brasil, os termos precoces representaram 35% (IC 95% 33,4%-36,7%) de todos os nascidos vivos do estudo de base populacional “Nascer no Brasil”, 2011-2012 (LEAL *et al.*, 2017).

Os resultados neonatais variam dependendo da idade gestacional ao nascimento (ACOG, 2013). As complicações do nascimento prematuro foram consideradas a principal causa de morte entre os menores de cinco anos em 2016 (UNICEF, 2017). Além da sua contribuição para a mortalidade, o nascimento prematuro tem efeitos ao longo da vida da criança, incluindo o aumento do risco de paralisia cerebral, de problemas de aprendizagem, de comprometimento visual, de deficiência auditiva, de doenças respiratórias, além de um aumento do risco de doenças crônicas na vida adulta (BLENCOWE *et al.*, 2013; MWANIKI *et al.*, 2012). A severidade dos efeitos adversos do nascimento prematuro está relacionada à idade gestacional no parto, uma vez que a redução da idade gestacional está associada ao aumento da mortalidade, da incapacidade e da intensidade dos cuidados neonatais necessários (BLENCOWE *et al.*, 2012).

Da mesma forma, recém-nascidos a termo precoce estão em maior risco de resultados adversos ao nascimento do que bebês nascidos a termo completo e merecem atenção e avaliação cuidadosa (ACOG, 2013). Evidências crescentes sugerem que o nascimento termo precoce está associado à morbidade neonatal, à admissão em Unidades de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), a complicações respiratórias ao nascimento, a hospitalizações, à mortalidade neonatal, a complicações de saúde durante a primeira infância e a atraso nos resultados de desenvolvimento no longo prazo, quando comparados aos nascimentos com 39 a 41 semanas de gestação (BROWN *et al.*, 2014; BULUT; BUYUKKAYHAN, 2021; DONG *et al.*, 2012; LEAL *et al.* 2017; MACHADO *et al.* 2014; SENGUPTA *et al.* 2013)

O nascimento prematuro é uma síndrome resultante de uma rede complexa de causas e de fatores subjacentes, incluindo os sociodemográficos, psicossociais, nutricionais, comportamentais e biológicos (BLENCOWE *et al.*, 2013; GOLDENBERG *et al.*, 2008). Um nascimento prematuro anterior é considerado o preditor mais importante para um nascimento prematuro subsequente (DEPA; GUNDABATTULA, 2019; PHILLIPS *et al.*, 2017; SEYAMA *et al.*, 2020). Fatores de risco genéticos, ambientais e comportamentais, compartilhados entre duas gestações, podem contribuir para a recorrência do nascimento prematuro por disfunção placentária, por infecções intrauterinas recorrentes e por outras complicações obstétricas, como diabetes e hipertensão (ANANTH, 2007; GOLDENBERG *et al.*, 2008). Uma meta-análise mostrou existir um risco aumentado em 30% (IC95% 27%-34%) para os nascimentos subsequentes a um nascimento pré-termo. No entanto, apenas estudos de países de alta renda foram incluídos nessa meta-análise e a maioria baseou-se em hospitais com um tamanho de amostra limitado (PHILLIPS *et al.*, 2017). No Brasil, a prematuridade anterior tem sido identificada como importante fator de risco para parto prematuro subsequente. No entanto, estudos que estimam a magnitude dessa associação são limitados. No estudo “Nascer no Brasil”, mulheres com parto prematuro anterior tiveram chances aumentadas de terem prematuridade recorrente (OR 3,72; IC 95% 3,01–4,61) (DIAZ *et al.*, 2022).

Alguns estudos epidemiológicos apontam que o risco de nascimento prematuro recorrente é influenciado pela idade gestacional do prematuro anterior, em que quanto mais precoce o parto anterior, maior o risco de parto prematuro subsequente (ANANTH *et al.*, 2006a; LAUGHON *et al.*, 2014; YANG *et al.*, 2016). Além disso, pelo número e pela ordem de partos prematuros anteriores, com maior risco de parto prematuro se o nascimento imediatamente anterior for prematuro (LAUGHON *et al.*, 2014; MCMANEMY *et al.*, 2007). Além disso, fatores de risco já conhecidos na literatura como sendo associados ao nascimento prematuro (BLENCOWE *et al.*, 2013; GOLDENBERG *et al.*, 2008) também têm sido observados no

nascimento prematuro recorrente (BAER *et al.*, 2018; DEPA; GUNDABATTULA, 2019; GIRSEN *et al.*, 2018; KISTKA *et al.*, 2007; RATZON; SHEINER; SHOHAM-VARDI, 2011; SIMONSEN *et al.*, 2013; YAMASHITA *et al.*, 2015; YANG *et al.*, 2016). Embora vários estudos tenham examinado os determinantes do nascimento prematuro recorrente (BAER *et al.*, 2018; DEPA; GUNDABATTULA, 2019; GIRSEN *et al.*, 2018; KISTKA *et al.*, 2007; RATZON; SHEINER; SHOHAM-VARDI, 2011; SIMONSEN *et al.*, 2013; YAMASHITA *et al.*, 2015; YANG *et al.*, 2016), os estudos que avaliam, ao mesmo tempo, os fatores associados ao nascimento prematuro incidente e recorrente são escassos (GRANTZ *et al.*, 2015), sobretudo em populações socioeconomicamente vulneráveis de países de média e de baixa renda, como o Brasil.

Estudos também têm mostrado que os fatores de risco para o nascimento termo precoce são semelhantes aos do nascimento prematuro (BROWN *et al.*, 2014; DELNORD *et al.*, 2018). Isso sugere que poderia haver mecanismos compartilhados entre ambos os desfechos do nascimento (DELNORD; ZEITLIN, 2019). Os fatores de riscos clínicos incluem gravidez múltipla; infecção; inflamação; diabetes; colo do útero encurtado e distúrbios da placenta; estado nutricional materno e condições médicas maternas pré-existentes (a exemplo: diabetes, obesidade, hipertensão, pré-eclâmpsia) (BLENCOWE *et al.*, 2013; DELNORD *et al.*, 2018; GOLDENBERG *et al.*, 2008). Somam-se a esses fatores, as características sociodemográficas maternas, o estilo de vida e as condições ambientais (BLENCOWE *et al.*, 2013; DELNORD *et al.*, 2018; GOLDENBERG *et al.*, 2008; HU *et al.*, 2017; VICEDO-CABRERA *et al.*, 2016).

Além disso, tem-se observado que a cesariana configura risco aumentado para o nascimento termo precoce (BARROS *et al.*, 2018; FORDE; DEFRANCO, 2020; HUTCHEON *et al.*, 2014). As taxas de cesariana estão aumentando em todo o mundo, com estimativas de 29,7 milhões (21,1%) de nascimentos em 2015 (BOERMA *et al.*, 2018). O Brasil é um dos países com maiores taxas de cesárea do mundo, com 56% dos partos ocorrendo por cesariana anualmente (BOERMA *et al.*, 2018) e, entre as mulheres que recebem cuidados de saúde privados durante o parto, a taxa de cesárea é de quase 90% (DOMINGUES *et al.*, 2014). Um estudo realizado com dados de rotina do Sistema de Informação sobre Nascimentos (SINASC) mostrou que a prevalência de nascimento termo precoce foi de 1,64 (IC 95% 1,62–1,61) vezes maior nos municípios com taxas elevadas de cesariana ( $\geq 80\%$ ) quando comparados aos municípios com menores taxas ( $< 30\%$ ) (BARROS *et al.*, 2018). No entanto, esse estudo não foi capaz de avaliar as indicações da cesariana.

Para avaliar, monitorar e comparar taxas de cesáreas globalmente, a Organização Mundial da Saúde (OMS) tem recomendado a utilização da Classificação de Robson. Essa



classificação agrupa as mulheres em 10 grupos com base em suas características obstétricas (paridade; número de fetos; cesariana anterior; início do trabalho de parto; idade gestacional e apresentação fetal) (WHO, 2015). Essa pode ser uma ferramenta útil para avaliar a relação entre cesariana e nascimento termo precoce por ter o potencial de informar novas estratégias para otimizar a cesariana e para reduzir os nascimentos a termo precoce.

Diante do exposto, o estudo dos fatores associados ao nascimento prematuro incidente, recorrente e termo precoce é um passo importante na tentativa de interromper a cadeia causal que torna algumas mulheres vulneráveis à ocorrência desses eventos adversos da gestação. Assim, pretende-se, com o presente estudo, adicionar evidências a um conjunto limitado de conhecimentos sobre os fatores associados à incidência e à recorrência do nascimento prematuro e do nascimento termo precoce entre os nascidos vivos do Brasil. Espera-se que os resultados deste estudo venham contribuir com avanços no conhecimento sobre epidemiologia e saúde materno-infantil e que possam contribuir para o desenvolvimento de estratégias específicas de prevenção para o nascimento prematuro e a termo precoce, especialmente nos países de média e de baixa renda.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 NASCIMENTO PREMATURO

#### **2.1 Definições, conceitos e epidemiologia**

As complicações do nascimento prematuro continuam sendo a principal causa de mortalidade neonatal e uma causa significativa de perda do potencial humano entre sobreviventes em todo o mundo (WHO, 2012).

A prematuridade é subdividida em categorias, com base na idade gestacional do recém-nascido: extremamente prematuro (<28 semanas), muito prematuro ( $\geq 28$  e <32 semanas) e prematuro moderado ( $\geq 32$  e <37 semanas completas de gestação) (BICK, 2012). A categoria de nascimento prematuro moderado pode ser ainda subdividida em nascimento prematuro tardio ( $\geq 34$  e <37 semanas completas de gestação) (WHO, 2012). Essas subdivisões são importantes, uma vez que a redução da idade gestacional está associada à sobrevida do recém-nascido e a complicações neonatais (BLENCOWE *et al.*, 2012). Ressalva-se que o ponto de corte estabelecido para o nascimento prematuro (<37 semanas de gestação) é considerado arbitrário, visto que os resultados neonatais, especialmente a morbidade respiratória, variam de acordo com a idade gestacional ao nascer (GOLDENBERG *et al.*, 2012).

O nascimento prematuro pode ser tecnicamente classificado em dois grupos: (i) parto prematuro espontâneo, definido como início espontâneo do trabalho de parto ou após ruptura prematura de membranas (RPM) e (ii) parto prematuro iniciado por profissionais de saúde (anteriormente denominado “iatrogênico”), definido como indução de parto ou cesariana eletiva antes de 37 semanas completas de gestação por indicações maternas ou fetais (por exemplo: pré-eclâmpsia, descolamento placentário, restrição de crescimento intrauterino e sofrimento fetal), ou por outras razões não médicas (GOLDENBERG *et al.*, 2012). A RPM é definida como a ruptura espontânea das membranas em menos de 37 semanas de gestação, pelo menos, 1h antes do início das contrações (GOLDENBERG *et al.*, 2008).

A idade gestacional (IG) pode ser determinada por diferentes métodos e a data da última menstruação (DUM) está entre os mais utilizados nos serviços de saúde. Também podem ser empregados métodos como a medida de ultrassonografia (USG) e avaliação obstétrica, ou, ainda, as estimativas pós-parto, baseadas na avaliação clínica do recém-nascido (GOLDENBERG *et al.*, *et al.*, 1989). Embora a USG realizada no intervalo de 10 a 13 semanas e seis dias de gestação seja considerada o método mais preciso para estimar a idade gestacional

(NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR WOMEN'S AND CHILDREN'S HEALTH (UK), 2008), a DUM é o método recomendado pela OMS, em razão de sua ampla acessibilidade e de seu baixo custo (WHO, 1994). No entanto, a DUM pode ser um método falho devido às circunstâncias como variações individuais na duração do ciclo menstrual, no sangramento de implantação e, principalmente, nos vieses de memória (WALLER *et al.*, 2005).

No Brasil, a partir de 2011, a DUM começou a ser utilizada como método prioritário para estimar a idade gestacional, sendo aceitos alternativamente resultados de USG, exames físicos e outros métodos de mensuração (BRASIL, 2011). Pereira *et al.* (2014), ao avaliarem a validade de diversas fontes de informação e de medidas para estimar a idade gestacional ao nascimento no Brasil, observaram que a proporção de discordância (+/- 7 dias) entre a DUM relatada pela puérpera na entrevista e a USG precoce foi de 40,6%, sendo maior frequência de discordâncias negativas do que de discordâncias positivas, o que mostra uma tendência de subestimação da idade gestacional quando calculada pela DUM. Os autores sugerem cautela ao se utilizar a DUM como primeiro método de estimação da idade gestacional no Brasil devido à tendência de subestimação da idade gestacional quando calculada por esse método e ressaltam o uso de informações oriundas de USG precoce para a estimação da idade gestacional. Vale ressaltar, no entanto, que embora o uso da USG para acompanhamento obstétrico venha aumentando no Brasil (GONCALVES *et al.*, 2009), é possível que existam dificuldades para o agendamento do exame e para sua realização no primeiro trimestre da gestação (PEREIRA *et al.*, 2014).

As estimativas globais mostraram um aumento na taxa de nascimentos prematuros ao longo dos anos, que equivale a um número estimado de 14,64 milhões de prematuros dos 139,95 milhões de nascidos vivo. As taxas de nascimento prematuro estimadas por região variaram de 13,4% no norte da África (6,3%-30,9%) a 8,7% na Europa (6,3%-13,3%). Ásia e África subsaariana foram responsáveis por 81,1% do total de nascimentos prematuros em todo o mundo no mesmo período. Os países da América Latina e Caribe tiveram taxa de nascimento prematuro de 9,8% (8,6%-11,3%), sendo especificamente de 11,2% para o Brasil, o que o coloca entre os 10 principais países do mundo em número de nascimentos prematuros. Dados de prematuridade de acordo com a idade gestacional, disponibilizados para 67 países, mostraram que 84,7% (83,2%-86,1%) dos nascimentos prematuros ocorreram no período pré-termo moderado a tardio (32 a <37 semanas). Foi observada variação regional de 81,2% (77,7%-84,7%) na América Latina e Caribe a 85,9% (84,4-87,3) na Ásia (CHAWANPAIBOON *et al.*, 2019).

No Brasil, os dados do SINASC, disponíveis no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde – TabNet DATASUS, apontaram aumento na proporção de nascimentos prematuros em todo o país, com variação total de 6,7% para 7,1% entre os anos de 2000 e 2010 (BRASIL, 2020a). Ainda assim, esses valores podem ser considerados subestimados quando comparados a resultados de estudos com dados primários (PEREIRA *et al.*, 2013; SILVEIRA *et al.*, 2010). A partir de 2011, houve mudanças no preenchimento da IG na declaração de nascido vivo (DN), cujo registro se dava de forma agrupada (<22; 22-27; 28-31; 32-36, 37- 41 e 42 semanas e mais) para o registro em semanas, e a DUM da mãe foi priorizada como método de cálculo da idade gestacional em semanas (BRASIL, 2011), sendo observado um aumento do número de registros de nascimentos prematuros no SINASC, 9,8% para o ano de 2011 e 11,9%, para 2012. Essa proporção manteve-se constante nos anos seguintes. Os dados consolidados no ano de 2018 mostraram 11% de nascimentos prematuros entre os nascidos vivos no país, variando entre 11,6% na região Norte e 10,8% na região Nordeste. Esse resultado é semelhante ao apresentado pela pesquisa de dados primários “Nascer no Brasil”, cuja taxa de prematuridade foi de 11,5%, dos quais 74% eram prematuros tardios (34 a 36 semanas gestacionais) (LEAL *et al.*, 2016). Os autores atribuíram a alta taxa de prematuridade observada nesse estudo a uma alta proporção de partos iniciados por profissionais (39,3% do total), especificamente por cesariana pré-parto (90%), que ocorreram, sobretudo, entre as mulheres que receberam cuidados de saúde privados durante o parto (LEAL *et al.*, 2016).

As complicações do nascimento prematuro contribuíram para aproximadamente 16% de todas as mortes e 35% das mortes entre os recém-nascidos em 2016. Além de sua contribuição para a mortalidade, consequências adversas do nascimento prematuro podem ser observadas em curto e em longo prazo. Em curto prazo, podem-se citar problemas como dificuldades respiratórias (síndrome do desconforto respiratório infantil), leucomalácia periventricular, hemorragia intracraniana, displasia broncopulmonar, enterocolite necrosante arterial persistente, retinopatia refratária e outros (CHAWANPAIBOON *et al.*, 2019). Em longo prazo, são observados déficits neurológicos e de desenvolvimento, deficiência visual e auditiva e aumento do risco de doenças crônicas na vida adulta (BLENCOWE *al.*, 2013; MWANIKI *et al.*, 2012), este último ocorrendo com mais severidade entre os extremos e muito prematuros (<32 semanas de gestação) (SHAPIRO-MENDOZA; LACKRITZ, 2012; TEUNE *et al.*, 2011). Recém-nascidos prematuros tardios apresentam menos riscos de mortalidade e de morbidade infantil, mas seus problemas de saúde constituem uma parte substancial da carga geral de doenças desse grupo, devido a seu maior número absoluto (DELNORD *et al.*, 2018).

Importa, ainda, mencionar que os nascimentos prematuros geram importantes repercussões sociais e econômicas, pois crianças nascidas prematuras necessitam de cuidados intensivos neonatais de curto e de longo prazo. As necessidades educacionais e os cuidados continuados, por exemplo, que são decorrentes das complicações apresentadas, podem elevar os custos econômicos das famílias de uma criança nascida prematura (WHO 2012).

O nascimento prematuro é uma síndrome resultante de uma complexa relação entre fatores sociodemográficos, psicossociais, nutricionais, comportamentais e biológicos (BLENCOWE *et al.*, 2013; GOLDENBERG *et al.*, 2008), que podem ser organizados em vários níveis hierárquicos de determinação. Dessa forma, a complexidade de um desfecho de saúde, a exemplo do nascimento prematuro, é possível de ser observada tanto por meio da influência que cada um dos fatores exerce sobre sua ocorrência, quanto pelas inter-relações e interdependências desses diferentes fatores (SANTOS *et al.*, 2020). Fatores de risco socioeconômicos da mãe, da família, do domicílio e do bairro (nível distal) podem exercer efeitos indiretos sobre o nascimento prematuro por meio de fatores psicossociais e comportamentais que se expressam, entre outros, nos padrões de consumo alimentar, de tabaco e de álcool (nível intermediário). Esses fatores, por sua vez, podem afetar fatores de risco biológicos, que são aqueles relacionados à mãe, à gestação, ao parto e ao nascimento (nível proximal), que apresentam um efeito direto sobre o NP.

Os fatores de risco do nascimento prematuro serão detalhadamente apresentados no artigo 1 desta tese, intitulado “Determinantes do nascimento prematuro: proposta de um modelo teórico hierarquizado”.

## 2.2 RECORRÊNCIA DO NASCIMENTO PREMATURO

O nascimento prematuro em gestação anterior é um evento adverso que vem sendo descrito como um preditor importante para o nascimento prematuro subsequente (DEPA; GUNDABATTULA, 2019; PHILLIPS *et al.*, 2017; SEYAMA *et al.*, 2020). A recorrência do nascimento prematuro é definida como sendo a repetição de dois ou mais partos antes das 37 semanas completas de gestação (MAZAKI-TOVI *et al.*, 2007). No entanto, essa definição não é uniforme, o que afeta a estimativa e a comparação das taxas de nascimento prematuros recorrentes entre os estudos (MAZAKI-TOVI *et al.*, 2007; PHILLIPS *et al.*, 2017). Em revisão com meta-análise, Phillips *et al.* (2017) observaram que risco absoluto de parto prematuro espontâneo recorrente (<37 semanas) foi estimado em 30% (IC 95% 27% a 34%) em países economicamente desenvolvidos. O risco de recorrência devido à RPM foi de 7% (IC95% 6% a

9%) e o risco de recorrência devido ao trabalho de parto prematuro foi de 23% (IC 95% 13% a 33%). As inter-relações para a recorrência do nascimento prematuro ainda não são claras, no entanto é provável que fatores de riscos ambientais ou comportamentais contribuam para a recorrência, independentemente ou em combinação com fatores genéticos. Da mesma forma, fatores de riscos compartilhados entre as gestações podem também contribuir para a recorrência do nascimento prematuro (ANANTH, 2007).

Os primeiros estudos populacionais sobre o risco de nascimento prematuro recorrente avaliaram principalmente os nascimentos na segunda gestação e se concentraram em partos prematuros espontâneos (ADAMS *et al.*, 2000; IAMS *et al.*, 1998; MERCER *et al.*, 1999) ou por RPM (ASRAT *et al.*, 1991; MERCER *et al.*, 2000). Posteriormente, outros estudos já consideraram em suas análises o subtipo de parto prematuro: espontâneo ou indicado (ANANTH *et al.*, 2006b; LAUGHON *et al.*, 2014; YANG *et al.*, 2016). Esses estudos demonstram a influência da via clínica subjacente no parto prematuro recorrente, mostrando que mulheres com parto prematuro espontâneo têm mais probabilidade de ter parto prematuro espontâneo subsequente; assim como mulheres com parto prematuro indicado tendem a repetir esse resultado. No estudo realizado por Laughon *et al.* (2014), a taxa de parto prematuro recorrente foi de 31,6% para parto espontâneo anterior e 23,0% para o parto indicado anterior. O parto prematuro espontâneo prévio esteve associado a um risco 5,6 vezes maior de parto prematuro espontâneo subsequente (aRR 5,64; IC95% 5,27-6,05). Já o parto indicado prévio, aumentou em 9,10 vezes o risco de parto prematuro indicado subsequente (aRR 9,10; IC 95% 4,68–17,71).

Entretanto, estudos sugerem que pode haver sobreposição entre essas condições, em que uma paciente com um parto prematuro indicado também possa estar em risco de um parto prematuro espontâneo, assim como uma paciente com um parto prematuro espontâneo corre o risco de um parto prematuro indicado em uma gravidez subsequente (ANANTH *et al.*, 2006b; LAUGHON *et al.*, 2014; MAZAKI-TOVI *et al.*, 2007). Laughon *et al.* (2014) também observaram que um parto indicado na gravidez anterior esteve associado a um risco aumentado de parto prematuro espontâneo na gravidez subsequente (aRR 2,70; IC 95% 2,00-3,65) e que, embora sem significância estatística, um parto prematuro espontâneo prévio esteve associado a um parto prematuro indicado em uma gestação subsequente (aRR 1,61; IC 95% 0,98–2,67). No Brasil, Dias *et al.* (2020) observaram que, independentemente do tipo de prematuridade prévia, as mulheres com parto prematuro anterior apresentaram chances aumentadas de terem prematuridade recorrente espontânea (aOR: 3,89; IC95% 3,01–5,03) e por intervenção obstétrica (aOR: 3,47; IC95% 2,59–4,66), quando comparadas a mulheres com recém-nascidos

termo completo. Pesquisadores argumentam que os partos prematuros espontâneos e medicamente indicados provavelmente compartilhem etiologias comuns e que os dois subtipos clínicos talvez não sejam distintos (ANANTH *et al.*, 2006b; ANANTH; VINTZILEOS, 2006; MAZAKI-TOVI; ROMERO *et al.*, 2007).

Com as observações de que o parto prematuro espontâneo não está associado apenas ao aumento da recorrência do parto prematuro espontâneo, mas também do parto indicado e vice-versa, e que os dois subtipos clínicos podem compartilhar etiologias comuns (ANANTH *et al.*, 2006b; ANANTH; VINTZILEOS, 2006), é importante entender se há variação dos fatores de risco de acordo com o subtipo do nascimento prematuro. Para explorar essa questão, Grant *et al.* (2015) investigaram se os fatores de risco para o parto prematuro recorrente diferiram após levar em consideração o subtipo anterior do parto prematuro. Os autores observaram que o uso de álcool entre mulheres com parto prematuro espontâneo prévio (aRR 2,55; IC95% 1,60-4,05) e depressão entre mulheres com parto prematuro indicado anteriormente (aRR 2,86; IC95% 1,04-7,89) foram associados à recorrência. A doença tireoidiana foi associada ao parto prematuro recorrente para ambos os subtipos, espontâneo (aRR 1,48; IC95% 1,04-2,11) e indicado (aRR 4,42 IC95% 1,29-15,15). Simonsen *et al.* (2013), ao avaliarem os fatores de risco para o parto prematuro recorrente (PPR) no terceiro nascimento, estratificando por subtipo de parto, verificaram que os fatores de risco associados significativamente ao nascimento prematuro recorrente incluíam a presença de anomalia fetal (aRR 1,59; IC 95% 1,35–1,87 para PPR espontâneo e aRR 1,69; IC 95% 1,25–2,27 para PPR indicado); intervalo entre gestações <6 meses (aRR 1,56; IC 95% 1,32–1,83 para PPR espontâneo e aRR 1,61; IC 95% 1,15–2,25 para PPR indicado); presença de condição médica materna (aRR 1,33; IC 95% 1,17–1,53 para PPR espontânea e aRR 1,35; IC 95% 1,09–1,67 para PPR indicado) e história de parto anterior com 28 a 32 semanas (aRR 1,24; IC 95% 1,09–1,40 para PPR espontânea e aRR 1,29; IC 95% 1,04–1,60 para PPR indicado). Os fatores de risco para nascimento prematuro recorrente espontâneo, mas não indicado, incluíram idade materna jovem (20 a 24 anos – aRR 1,13; IC95% 1,02–1,25); baixo IMC pré-gestacional (aRR 1,18; IC 95% 1,04–1,35); ganho de peso gestacional inferior ao considerado adequado (aRR 1,14; IC 95% 1,02–1,27) e morte fetal na gravidez mais recente (aRR 1,99; IC 95% 1,05–3,76). O único fator de risco associado apenas ao nascimento prematuro recorrente indicado foi a ausência de informação do pai no registro de nascimento (aRR 1,50; IC 95% 1,11–2,02).

No Brasil, Dias *et al.* (2022) observaram mais chances de prematuridade recorrente espontânea em mães adolescentes (aOR 2,08; IC 95% 1,60–2,71) e que fumavam 10 ou mais cigarros por dia no terceiro trimestre de gestação (aOR 1,74; IC 95% 1,22–2,47). Chances

reduzidas de prematuridade espontânea foram observadas entre as mulheres com classe econômica média (aOR 0,73; IC 95% 0,61–0,88) e alta (aOR 0,51; IC 95% 0,40–0,64). Por outro lado, mulheres com idade materna  $\geq 35$  anos (aOR 1,74; IC 95% 1,39–2,19), de classe socioeconômica alta (aOR 1,89; IC 95% 1,43–2,51), com cesárea prévia (aOR 2,30; IC 95% 1,89–2,81), hipertensão crônica (aOR 3,06; IC 95% 2,12–4,40) e diabetes crônica (aOR 3,09; IC 95% 1,74–5,49) apresentaram maiores chances de prematuridade recorrente por intervenção obstétrica, quando comparados aos recém-nascidos termo completo.

Ressalta-se que, em alguns estudos que avaliaram o nascimento prematuro recorrente, as análises foram estratificadas por subtipo e também por subgrupos de idade gestacional (ANANTH *et al.*, 2006b; YANG *et al.*, 2016). O risco de nascimento prematuro recorrente tende a ser aumentado na mesma janela de idade gestacional que o nascimento prematuro prévio, independentemente do subtipo clínico. Por exemplo, mulheres que dão à luz em idades gestacionais moderadas (32-33 semanas) e tardias (34-36 semanas) em uma gravidez anterior têm um risco aumentado de parto nessas mesmas janelas de idades gestacionais, ou mais cedo, em uma gravidez subsequente (ANANTH *et al.*, 2006a). O estudo de Yang *et al.* (2016) mostrou que as gestantes que tiveram partos com menos de 32 semanas na primeira gestação apresentaram maior chances para partos prematuros subsequentes nessa mesma janela de idade gestacional (aOR 23,3; IC 95% 17,2-31,7). Observou-se, ainda, que a chance foi reduzida com o aumento da idade gestacional (32 a 36 semanas de gestação – aOR 9,2; IC 95% 7,6-11,1; 37 a 38 semanas – aOR 1,9; IC95% 1,6-2,2). Estimativas semelhantes foram encontradas nas análises estratificadas por subtipos de parto (YANG *et al.*, 2016).

Yang *et al.* (2016) também avaliaram os fatores de risco para o parto prematuro recorrente por categoria de idade gestacional (<32 semanas, 32 a 36 semanas, 37 a 38 semanas), e observaram que mulheres de raça negra, intervalo gestacional curto (<6 meses e 6 a 23 meses) e longo ( $\geq 48$  meses) entre as gestações, tabagismo, mudanças de paternidade entre gestações e escolaridade da mãe inferior a 12 anos completos na segunda gestação estavam associados ao risco aumentado de parto prematuro recorrente. Ao avaliar os fatores obstétricos e características maternas, em ambas as gestações (primeira ou segunda), os autores observaram risco aumentado de parto prematuro recorrente entre as mulheres com hipertensão pré-existente com pré-eclâmpsia, hipertensão gestacional sem pré-eclâmpsia e com pré-eclâmpsia, diabetes pré-gestacional, diabetes gestacional, infecção do trato urinário, distúrbio mental e abuso de drogas (YANG *et al.*, 2016). Em sua maioria, os riscos de parto prematuro recorrente foram substancialmente maiores quando o parto aconteceu antes das 32 semanas de gestação ou quando os mesmos fatores de risco estavam presentes em ambas as gestações. Os autores



sugerem que o nascimento prematuro e o nascimento prematuro recorrente compartilhem etiologias comuns e possam refletir um contínuo risco relacionado a uma menor duração da idade gestacional (YANG *et al.*, 2016).

Além do subtipo do nascimento prematuro e do subgrupo de idade gestacional, o número e a ordem de partos prematuros anteriores têm sido explorados na literatura como preditores do nascimento prematuro recorrente (KAMPHUIS *et al.*, 2018; LAUGHON *et al.*, 2014; MCMANEMY *et al.*, 2007). No estudo de McManemy *et al.* (2007), o risco de recorrência foi de 42% para mulheres com 2 partos pré-termo; 21% para termo/pré-termo; 13% para pré-termo/termo e 5% para termo/termo. A análise estratificada pela idade gestacional demonstrou que o risco de parto prematuro na terceira gravidez foi maior (56%) para as mulheres com 2 partos muito prematuros anteriores (em gestações de 21-31 semanas de duração). No estudo de Laughon *et al.* (2014), o risco de repetição de parto prematuro no terceiro parto foi maior entre as mulheres com dois partos pré-termo anteriores (RR 10,57; IC 95% 9,05-12,34). Para mulheres com história de parto prematuro na segunda gestação, o risco de parto prematuro recorrente na terceira gestação foi de 5,50 (IC 95% 4,66-6,50). Quando o parto prematuro prévio foi na primeira gestação, o risco de parto prematuro recorrente na terceira gestação foi reduzido para 3,5 (RR 3,50; IC 95% 2,86-4,28) (LAUGHON *et al.*, 2014). Também no estudo de Kamphuis *et al.* (2018), as chances de parto prematuro recorrente (PPR) foram superiores entre as mulheres com dois partos prematuro anteriores (espontâneo ou iatrogênico). Quando o nascimento prematuro aconteceu em apenas uma gravidez, o resultado da segunda gravidez foi mais preditivo para o nascimento prematuro recorrente na terceira gravidez do que o resultado da primeira gravidez, com (aOR 5,8; IC 95% 4,1-8,2 para PPR iatrogênico) e (aOR 8,0; IC 95% 6,7-9,5 para PPR espontâneo) na segunda gravidez vs. (aOR 3,1; IC 95% 2,4-4,1 para PPR iatrogênico) e (aOR 3,1; IC 95% 2,6-3,6 para PPR espontâneo) na primeira gravidez.

Um estudo para a avaliação do parto prematuro recorrente no terceiro nascimento, segundo o padrão de termo (T) e pré-termo (P), no primeiro e segundo nascidos vivos, demonstrou que os fatores de risco compartilhados entre os três grupos, TP, PT e PP, incluíram intervalo gestacional <6 meses (aRR 1,20; IC 95% 1,04–1,40 para TP; aRR 1,96; IC95% 1,42–2,72 para PT; e aRR 1,30; IC95% 1,03–1,64 para PP) e história de parto com 28 a 32 semanas (aRR 1,19; IC 95% 1,03–1,38 para TP; aRR 1,4; IC 95% 1,06–1,68 para PT; e aRR 1,22; IC 95% 1,03–1,45 para PP) (SIMONSEN *et al.*, 2013). Entre mulheres com história anterior de um parto a termo e outro a pré-termo (TP), o intervalo gestacional 6-12 meses (aRR 1,20; IC 95% 1,03–1,40) e a morte fetal na gravidez mais recente (aRR 1,87; IC 95% 1,08–3,6) aumentaram o risco de parto prematuro recorrente no terceiro nascimento. Entre mulheres com

histórico de dois partos pré-termo anteriores (PP), a etnia hispânica foi observada como sendo um fator que reduziu o risco de um segundo parto pré-termo recorrente (aRR 0,76; IC 95% 0,63–0,98). Fatores de risco para uma primeira recorrência no terceiro nascimento (PT), mas não para uma segunda recorrência (PP), incluíram a presença de uma condição médica materna (aRR 1,42; IC 95% 1,10–1,83); anomalia fetal (aRR 2,17; IC 95% 1,58–2,98); baixo IMC pré-gestacional (aRR 1,47; IC 95% 1,13–1,93); ausência de registro do pai na certidão de nascimento (aRR 1,39; IC 95% 1,03–1,89) e longo intervalo gestacional (>36 meses) (aRR 1,35; IC 95% 1,06–1,73) (SIMONSEN *et al.*, 2013).

Fatores de risco já descritos na literatura como associados ao nascimento prematuro também têm sido observados no nascimento prematuro recorrente, independentemente do subtipo de parto, do subgrupo de idade gestacional ou do número e da ordem de partos prematuros anteriores. Ratzon, Sheiner, Shoham-Vard (2011) mostraram que a idade materna jovem aumentou as chances de nascimento prematuro recorrente ( $\leq 20$  anos - aOR 1,41; IC 95% 1,06-1,90). Simonsen *et al.* (2013) observaram risco mais elevado de parto prematuro recorrente entre as mulheres com idade jovem no segundo (<20 anos -aRR 1,31; IC 95% 1,07-1,59; e 20-24 anos – aRR 1,15; IC 95% 1,00-1,31) e no terceiro nascimento (20-24 anos – aRR 1,09; IC 95% 1,01-1,18).

O baixo IMC pré-gestacional e o baixo ganho de peso durante a gestação vêm sendo também associados ao risco de nascimento prematuro recorrente (GIRSEN *et al.*, 2018; KISTKA *et al.*, 2007; MERCER *et al.*, 2006; SIMONSEN *et al.*, 2013). Simonsen *et al.* (2013) observaram que o nascimento prematuro recorrente era mais comum entre mulheres com baixo IMC pré-gestacional (<18,5 kg/m<sup>2</sup>) tanto no segundo (aRR 1,24; IC 95% 1,06-1,46) como no terceiro nascimento (aRR 1,24; IC 95% 1,03-1,26). Foi também observado que o ganho de peso total menor que o apropriado (considerando as diretrizes de 2009 publicadas pelo Institute of Medicine) esteve associado ao nascimento prematuro recorrente no terceiro nascimento (aRR 1,10; IC 95% 1,01-1,19) (SIMONSEN *et al.*, 2013). No estudo realizado por Girsén *et al.* (2018), observou-se que 21,8% das mulheres com baixo IMC na primeira gravidez tiveram um parto prematuro recorrente. O estudo demonstrou também que a redução de peso ou nenhuma mudança de peso entre gestações aumentou as chances de parto prematuro recorrente entre essas mulheres (GIRSEN *et al.*, 2018).

O intervalo curto entre gestações foi destacado como um fator de risco importante para a repetição do nascimento prematuro (RATZON; SHEINER; SHOHAM-VARDI, 2011; SIMONSEN *et al.*, 2013; YAMASHITA *et al.*, 2015; YANG *et al.*, 2016). Ratzon, Sheiner, Shoham-Vard (2011) observaram que o intervalo curto entre gestações ( $\leq 6$  meses) esteve

associado a maior recorrência de parto prematuro (aOR 1,39; IC 95% 1,07-1,80), comparado ao intervalo entre gestações > 6 meses. Yamachita *et al.* (2015) observaram também que o intervalo entre as gestações <12 meses esteve associado ao nascimento prematuro recorrente espontâneo (aOR: 2,13; IC 95% 1,17–3,85), comparado ao intervalo entre gestações ≥12 meses. Já Simonsen *et al.* (2013), demonstraram que um intervalo entre as gestações (<6 meses versus 2-3 anos) foi um fator de risco para nascimento prematuro recorrente no segundo (aRR 1,77; IC 95% 1,44-2,17) e no terceiro nascimento (aRR 1,43; IC 95% 1,26-1,62).

Condições médicas maternas também têm sido associadas ao nascimento prematuro recorrente (DEPA; GUNDABATTULA, 2019; KISTKA *et al.*, 2007; RATZON; SHEINER; SHOHAM-VARDI, 2011; SIMONSEN *et al.*, 2013). As complicações na segunda gravidez que requerem cuidados especiais (diabetes gestacional; hipertensão gestacional; infecção gestacional; contrações prematuras; ruptura prematura de membranas; polidrâmnio; oligodrâmnio; descolamento da placenta; insuficiência cervical e suspeita de restrição de crescimento intrauterino) estiveram associadas a uma chance 2,45 vezes maior de recorrência de parto prematuro (IC 95% 1,87–2,22) (RATZON; SHEINER; SHOHAM-VARDI, 2011). Também o risco aumentado de nascimento prematuro recorrente na presença de uma condição médica materna pré-existente, como doenças cardíacas, doenças pulmonares agudas ou crônicas, diabetes pré-existente, hemoglobinopatia, hipertensão crônica e doença renal, foi maior no segundo (aRR 1,38; IC 95% 1,15-1,55) e no terceiro nascimento (aRR 1,25; IC 95% 1,13-1,38) (SIMONSEN *et al.*, 2013). Além disso, a pré-eclâmpsia e suas complicações foram significativamente associadas à recorrência do nascimento prematuro (OR 7,10; IC 95% 3,33-15,11) (DEPA; GUNDABATTULA, 2019). A doença da tireoide (RR 1,53; IC 95% 1,11-2,12) e a depressão materna (RR 1,32; IC 95% 1,04-1,67) também têm sido apontadas como associadas a um risco aumentado de parto prematuro recorrente e (RR 1,32; IC 95% 1,04-1,67) (GRANTZ *et al.*, 2015).

Alguns resultados da gestação anterior também têm sido relacionados ao nascimento prematuro recorrente, com estudos demonstrando chances 1,58 vezes maior (IC 95% 1,17-2,14) para mulheres com pelo menos um aborto anterior, comparado com mulheres que não tiveram aborto (RATZON; SHEINER; SHOHAM-VARDI, 2011) e chances 2,26 vezes maiores (IC95% 1,19-4,30) para mulheres com nascimento prematuro espontâneo múltiplo anterior, comparado com mulheres sem nascimento prematuro múltiplo anterior (YAMASHITA *et al.*, 2015).

Hábitos maternos também podem estar associados ao nascimento prematuro recorrente (GRANTZ *et al.*, 2015; KISTKA *et al.*, 2007). Kistka *et al.* (2007) observaram que o tabagismo

esteve associado a maiores chances de parto prematuro recorrente entre os menores de 34 semanas (aOR 1,48; IC 95% 1,37-1,59). No estudo de Grantz *et al.* (2015); o consumo de álcool foi também associado a um risco aumentado de parto prematuro recorrente (RR 2,38; IC 95% 1,53-3,71). Estudos demonstraram, ainda, a associação entre ausência do pré-natal e parto prematuro recorrente (KISTKA *et al.*, 2007; RATZON; SHEINER; SHOHAM-VARDI, 2011). Kistka *et al.* (2007) observaram chances elevadas de parto prematuro recorrente (<34 semanas de gestação - aOR 3,00; IC 95% 2,69-3,37) na ausência do pré-natal. Também Ratzon, Sheiner, Shoham-wardi (2011) demonstraram que a falta de pré-natal na segunda gravidez elevou as chances da recorrência do parto prematuro (<37 semanas aOR - 4,03; IC 95% 2,04–7,97) e muito prematuro (<34 semanas - aOR 2,75; IC 95% 1,54–4,88).

As anormalidades fetais também se mostraram associadas a maior recorrência de parto prematuro (RATZON; SHEINER; SHOHAM-VARDI, 2011; SIMONSEN, *et al.*, 2013). Ratzon, Sheiner, Shoham-wardi (2011) observaram que anomalia fetal na segunda gestação elevaram as chances de recorrência de parto prematuro (aOR: 3,61; IC 95% 2,46-5,31). Simonsen *et al.* (2013) também observaram que anomalia fetal no registro de nascimento estava associada a um risco de nascimento prematuro recorrente no segundo (aRR 1,63; IC 95% 1,33-2,01) e no terceiro nascimento (aRR 1,44; IC95% 1,26-1,64).

Além dos fatores de risco biológicos, comportamentais e de acesso aos serviços de saúde, os aspectos socioeconômicos também estão associados ao nascimento prematuro recorrente (BAER *et al.*, 2018; KISTKA *et al.*, 2007; YANG *et al.*, 2016). Estudos apontam que a raça/cor negra é um fator de risco independente para o nascimento prematuro recorrente (BAER *et al.*, 2018; KISTKA; PALOMAR *et al.*, 2007; YANG *et al.*, 2016). Yang *et al.* (2016) observaram que mulheres de raça/cor negra tiveram maiores chances de nascimento prematuro recorrente, sendo 3,1 vezes maior entre os nascimentos com menos de 32 semanas de gestação (IC 95% 2,3-4,2) e 1,7 vezes para 32-36 semanas (IC 95% 1,5-2,0). Baer *et al.* (2018) também observaram chances aumentadas de nascimento prematuro recorrente entre as mulheres negras, sendo as chances ainda maiores entre as que tiveram a primeira gestação com idade entre 25-34 anos e a segunda gestação com  $\geq 35$  anos (OR 6,4; IC 95% 2,9-13,8). Além da raça, a baixa escolaridade materna (<12 anos de estudo) e a situação conjugal solteira aumentaram em 1,33 (IC 95% 1,23-1,44) e em 1,6 vezes (IC 95% 1,45-1,76), respectivamente, as chances de nascimento prematuro recorrente (KISTKA *et al.*, 2007). A condição de não ter o nome do pai no registro de nascimento da criança foi também um fator socioeconômico que aumentou em 1,23 vezes (IC 95% 1,02-1,54) o risco de nascimento prematuro recorrente (SIMONSEN *et al.*, 2013).

As explicações para as associações entre esses fatores de risco e o nascimento prematuro recorrente podem ser as mesmas que explicam a associação com o nascimento prematuro. Logo, compreende-se que esses fatores de risco podem contribuir para o nascimento prematuro recorrente de forma independente ou combinada, e que fatores de risco observados e não observados, compartilhados entre as duas gestações, também podem contribuir para a recorrência (ANANTH, 2007). Além disso, mostra-se importante a investigação dos fatores de risco para o nascimento prematuro recorrente, de acordo com o subtipo de nascimento prematuro (espontâneo e indicado), com o subgrupo de idade gestacional, com a ordem e com o número do nascimento anterior.

## 2.3 NASCIMENTO TERMO PRECOCE

### 2.3.1 Aspectos gerais

O nascimento a termo já foi considerado um grupo homogêneo ao qual são comparados os riscos associados os nascimentos prematuros e pós-termo. Mais recentemente, os nascimentos a termo foram subdivididos em termo precoce (37 e 38 semanas de gestação), termo completo (39 a 40 semanas de gestação), termo tardio (41 semanas de gestação) e pós-termo (42 semanas de gestação) para descrever com mais precisão os nascimentos ocorridos em ou além das 37 semanas de gestação (ACOG, 2013). Estudos documentaram morbidades de longo prazo associadas tanto ao parto prematuro tardio (34 a 36 semanas) quanto ao nascimento termo precoce. Além disso, há evidências que sugerem diferenças significativas nos resultados de bebês nascidos dentro do intervalo de 37 a 41 semanas (ACOG, 2013).

Recém-nascidos termo precoce estão em maior risco de resultados adversos ao nascimento do que nascidos vivos com 39 a 41 semanas de gestação (ACOG, 2013; DELNORD; ZEITLIN, 2019). Apesar de serem considerados a termo, os bebês nascidos termo precoce apresentam maior morbidade neonatal, admissão em UTIN, complicações respiratórias ao nascimento, mortalidade neonatal, atraso nos resultados de desenvolvimento ao longo prazo do que bebês nascidos com 39 a 41 semanas de gestação (BROWN *et al.*, 2014; BULUT; BUYUKKAYHAN, 2021; LEAL *et al.*, 2017; DONG; CHEN; YU, 2012; MACHADO *et al.*, 2014; SENGUPTA *et al.*, 2013). Além disso, o nascimento termo precoce pode gerar várias consequências econômicas relacionadas ao custo com serviços de saúde, sociais e educacionais (PETROU, 2019).

Em países desenvolvidos, as taxas de nascimento termo precoce variaram entre 15,6% e 30,8% em 2010 (DELNORD *et al.*, 2018). No entanto, os dados epidemiológicos sobre os nascimentos termo precoce em países de baixa e média renda são menos conhecidos. No Brasil, Leal *et al.* (2017) observaram que 35% (IC95% 33,4% a 36,7%) de todos os nascidos vivos do estudo “Nascer no Brasil” foram termo precoce. Raspantini *et al.* (2016) verificaram que os nascidos termo precoce respondiam por mais de 34,5% dos nascimentos no município de São Paulo em 2013/2014.

Estudos têm demonstrado que os fatores de risco para o nascimento termo precoce são semelhantes aos do nascimento prematuro (BROWN *et al.*, 2014; DELNORD *et al.*, 2018). Isso sugere que poderia haver mecanismos compartilhados entre ambos os desfechos do nascimento (DELNORD; ZEITLIN, 2019). História obstétrica anterior, condições maternas pré-existent, complicações da gravidez estão associadas ao nascimento termo precoce (BROWN *et al.*, 2015; 2016; DELNORD *et al.*, 2018). Nos partos espontâneos, os fatores de risco para o nascimento termo precoce incluem diabetes mellitus, polidrâmnio e oligodrâmnio, isquemia placentária, baixa estatura, baixo peso materno (BROWN *et al.*, 2015; DELNORD *et al.*, 2018). Para os partos clinicamente indicados, pré-eclâmpsia/eclâmpsia, hipertensão, diabetes mellitus, pequeno para a idade gestacional, descolamento prematuro da placenta, obesidade, primiparidade e paridade ( $\geq 4$ ) foram associados ao nascimento termo precoce (BROWN *et al.*, 2016; DELNORD *et al.*, 2018).

Embora muitas pesquisas sobre o nascimento termo precoce tenha indicado existir uma associação entre fatores de risco biológicos e este desfecho, ainda são escassos os estudos que avaliaram as características sociodemográficas maternas, o estilo de vida e as condições ambientais (DELNORD *et al.*, 2018; HU *et al.*, 2017; VICEDO-CABRERA *et al.*, 2016). Delnord *et al.* (2018), em um estudo realizado na França, observaram que mulheres com baixa escolaridade e com origem estrangeira apresentavam maior risco de parto termo precoce. Um estudo suíço mostrou que as proibições de fumar em locais públicos diminuiu o risco de nascimento termo precoce em 5,0% (IC 95% -7,5% a -2,5%) (VICEDO-CABRERA *et al.*, 2016). Também configura risco para o nascimento termo precoce a exposição pré-natal a níveis elevados de vanádio (HU *et al.*, 2017). Além desses fatores, a ansiedade também foi descrita como um fator de risco para o nascimento termo precoce. Na Noruega, mulheres com os maiores escores de ansiedade apresentaram maior chance (OR 1,7; IC 95% 1,3-2,0) para o parto termo precoce (VOLLRATH *et al.*, 2016).

### 2.3.2 Cesariana e nascimento termo precoce

As taxas de cesariana vêm aumentando constantemente nas últimas décadas tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento (BOERMA *et al.*, 2018). Estima-se que 29,7 milhões (21,1%) de nascimentos ocorreram por meio de cesariana em 2015. No entanto, segundo a OMS, não há nenhuma justificativa para uma taxa de cesarianas maior que 10-15% em qualquer região do mundo (WHO, 2015). As taxas de cesariana variaram entre as diferentes regiões, com 44,3% (41,3–47,4) na América Latina e no Caribe a 4,1% (3,6–4,6) na África Ocidental e Central. Os principais determinantes dessa disparidade e as razões específicas para o aumento nas taxas de cesariana na maior parte do mundo permanecem obscuros. No entanto, articula-se que o aumento global e regional foi impulsionado pelo número crescente de cesáreas sem indicação médica. No Brasil, as taxas de cesariana já superam as de parto vaginal, representando 56% dos nascimentos em 2015 (BOERMA *et al.*, 2018).

A Classificação de Robson, proposta inicialmente pelo médico Michael Robson, em 2001 (ROBSON, 2001), representa uma ferramenta útil para avaliar, para monitorar e para comparar taxas de cesáreas ao longo do tempo em um mesmo hospital e entre diferentes hospitais (WHO, 2015). Essa classificação agrupa as gestantes em 10 grupos conforme suas características obstétricas: 1) paridade (nulípara ou multípara com e sem cesárea anterior); 2) início do parto (espontâneo, induzido ou por cesárea antes do início do trabalho de parto); 3) idade gestacional (pré-termo ou termo); 4) apresentação/situação fetal (cefálica, pélvica ou transversa); e 5) número de fetos (único ou múltiplo) (WHO, 2015). Esperam-se baixas taxas de cesáreas em grupos de mulheres com gestação a termo, com apresentação cefálica e feto único (Grupos de Robson 1 a 4). Por outro lado, níveis mais altos de taxas de cesariana são esperados em mulheres com CS anterior (Grupo de Robson 5) e aquelas com gêmeos, com apresentações anormais do feto e parto prematuro (Grupos de Robson 6 a 10) (ROBSON, 2001).

A classificação de Robson oferece muitas vantagens quando comparada com outras classificações de cesariana (TORLONI *et al.*, 2011). Suas categorias são mutuamente exclusivas e totalmente inclusivas. Além disso, podem ser facilmente implementadas em países de alta e de baixa renda (ROBSON, 2001; TORLONI *et al.*, 2011). No Brasil, poucos estudos utilizaram a classificação de Robson para analisar as taxas de cesariana (PAIXAO *et al.*, 2021; RUDEY; LEAL; REGO, 2020). Paixão *et al.* (2021) mostraram que 55,7% de todos os nascidos vivos no período de 2011 a 2017 ocorreram por cesariana. Mulheres com cesariana prévia (Grupo 5) representaram o maior grupo do estudo e apresentaram taxas de cesariana acima de 80%, contribuindo com 18,4% de todos os partos cesáreos no período do estudo. Este foi

seguido por mulheres primigestas que tiveram parto induzido ou cesariana antes do início do trabalho de parto (Grupo 2, 17,2%) e mulheres primigestas com gravidez cefálica única com 37 ou mais semanas de gestação em trabalho de parto espontâneo (Grupo 1, 16,1%). A classificação de Robson é uma ferramenta importante que ajudar a identificar os grupos de mulheres que devem ser alvo para a implementação de estratégias que visem à redução das taxas de cesariana.

De acordo com a OMS, o grupo 5 vem contribuindo para o aumento nas taxas de cesárea nos últimos anos. Esse aumento tem sido atribuído ao aumento das taxas de cesárea em mulheres nulíparas após indução ou cesariana antes do início do trabalho de parto, aumentando, assim, o número de mulheres com cesariana anterior que têm maior probabilidade de repetir cesárea (VOGEL *et al.*, 2015). No entanto, o sucesso do parto vaginal após cesariana (VBAC) tem sido relatado com uma escolha razoável e segura para a maioria das mulheres com cesariana prévia (GUISE *et al.*, 2010). Assim, um incentivo a essa prática e a redução da cesariana primária medicamente desnecessária poderiam reduzir as elevadas taxas de cesariana observadas.

No Brasil, as cesarianas são mais frequentes em mulheres atendidas por serviços privados de saúde, com melhor escolaridade e situação econômica mais favorável (NAKAMURA-PEREIRA *al.*, 2016; PAIXAO *et al.*, 2021; RUDEY; LEAL; REGO, 2020). Nakamura-Pereira *et al.* (2016) observaram que a taxa de cesárea no país foi mais que duas vezes mais alta em mulheres atendidas por serviços privados de saúde do que em mulheres que deram à luz no setor público. Os mesmos autores também mostraram que as mulheres que deram à luz no setor privado eram mais frequentemente brancas, mais velhas e com ensino superior. As taxas de cesariana também são maiores em municípios com diferentes condições socioeconômicas locais, como demonstrado por Paixão *et al.* (2021), em que municípios com maior Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) apresentaram maiores taxas de cesárea do que municípios com menor IDH.

A cesariana é uma intervenção eficaz para prevenir a mortalidade e a morbidade materna e perinatal quando indicada por razões médicas. O acesso inadequado à cesariana oportuna pode resultar em asfixia perinatal, natimorto, ruptura uterina ou fístula obstétrica. Dessa forma, a cesariana deve ser realizada quando clinicamente necessária. No entanto, não há evidências que demonstrem os benefícios do procedimento para mulheres e bebês quando a cesariana não é necessária (BETRAN *et al.*, 2015). A cesariana, particularmente sem indicação médica, pode levar a desfechos negativos de saúde em curto e em longo prazo, que podem se estender além do parto atual e afetar futuras gestações (SANDALL *et al.*, 2018). Em crianças, a cesariana



está associada a alteração do desenvolvimento imunológico, alergia, atopia, asma, diversidade reduzida do microbioma intestinal, diabetes tipo 1 e obesidade (SANDALL *et al.*, 2018). Estudos mostram, ainda, que a cesariana está associada a um risco aumentado de parto prematuro e de mortalidade infantil (PAIXAO *et al.*, 2021; SANDALL *et al.*, 2018).

Tem-se observado também associação entre cesariana e nascimento a termo precoce (BARROS *et al.*, 2018; FORDE; DEFRANCO, 2020; HUTCHEON *et al.*, 2014). Em um estudo de coorte na Colúmbia Britânica no Canadá, observou-se que o risco de parto termo precoce foi maior entre as mulheres com maior número de cesarianas anteriores. Em comparação com mulheres com uma única cesariana anterior, as mulheres com duas cesarianas anteriores tiveram um risco de parto termo precoce 8,2 vezes maior (IC 95% 5,5-11,0) após o ajuste para possíveis fatores de confusão. O risco de parto prematuro foi ainda maior entre as mulheres com três ou mais cesarianas anteriores, com um risco estimado 11,3 vezes maior quando comparado a mulheres com apenas uma única cesariana anterior (IC 95% 5,1, 17,4) (HUTCHEON *et al.*, 2014).

Também em um estudo de coorte retrospectivo, realizado nos Estados Unidos, em que foi avaliada a associação entre história de cesariana prévia e risco aumentado de parto termo precoce, observou-se o risco elevado de nascimento nas 37 semanas de gestação entre as mulheres com dois ou mais partos cesáreos anteriores [(2 cesárias anteriores - aRR 1,13; IC95% 1,12–1,15); (3 cesárias anteriores - aRR 1,41; IC95% 1,37–1,44); (4 cesárias anteriores - aRR 1,56; IC95% 1,52–1,61)], quando comparado a mulheres sem parto cesáreo anterior (FORDE; DEFRANCO, 2020).

Estudos que avaliaram a associação entre cesariana e nascimento a termo precoce em países de renda baixa e média são escassos (BARROS *et al.*, 2018). No Brasil, em um estudo realizado com dados de rotina do SINASC, em que foi avaliado se as altas taxas de CS estavam afetando a prevalência de nascimentos termo precoce, observou-se prevalência de nascimento termo precoce de 1,64 (IC 95% 1,62–1,61) vezes maior nos municípios com taxas muito elevadas de CS ( $\geq 80\%$ ) quando comparados aos municípios com menores taxas de CS ( $< 30\%$ ) (BARROS *et al.*, 2018).

A associação entre CS e o nascimento termo precoce pode diferir entre as mulheres com indicações materna ou fetal (por exemplo: pré-eclâmpsia, descolamento placentário, sofrimento fetal), de cesárea eletiva e sem indicação médica. No entanto, sugere-se que essa associação esteja mais fortemente relacionada à cesariana por motivos de preferência médica ou materna. Leal *et al.* (2017) observaram que, entre os nascidos vivos termo precoce, 47% foram iniciados por profissionais de saúde, principalmente por meio de CS antes do início do trabalho de parto,

e 30% foram iniciados por profissionais em mulheres sem condições médicas materno-fetais. Além disso, é possível especular que o elevado número de nascimento a termo precoce no país possa estar associado à cesariana em mulheres atendidas em serviços privados de saúde (NAKAMURA-PEREIRA *et al.*, 2016; DINIZ *et al.*, 2016). Raspantini *et al.* (2016) observaram maior proporção de nascimentos termo precoce (52,2%) em hospitais da rede privada do que da rede pública (30,3%). Essa diferença resultou também em um desvio à esquerda na curva de idade gestacional nos hospitais privados, com média de idade gestacional de 38 semanas em relação aos hospitais públicos em que a média de idade foi de 39 semanas. Da mesma forma, Diniz *et al.* (2016) observaram que a maior concentração de nascimentos por cesariana no sistema privado ocorreu no termo precoce (35%). Nos serviços de saúde privados, é muito provável que a cesárea não esteja relacionada à presença de complicações obstétricas, mas a maior preferência das mulheres pela cesariana.

São claros os benefícios em permitir que a gravidez alcance o termo completo, visto que os nascidos termo precoce estão em maior risco de resultados adversos ao nascimento (BROWN *et al.*, 2014; BULUT; BUYUKKAYHAN, 2021; LEAL *et al.*, 2017; DONG; CHEN; YU, 2012; MACHADO *et al.*, 2014; SENGUPTA *et al.*, 2013), especialmente os nascidos por cesariana (SENGUPTA *et al.*, 2013). Dessa forma, diferentes organizações, como a American College of Obstetricians and Gynecologists, têm recomendado que as cesarianas sem indicações clínicas sejam realizadas na 39<sup>a</sup> semana de gestação, em vez de intervir em 37 ou 38 semanas (ACOG, 2013).

### 3 JUSTIFICATIVA

As consequências adversas do nascimento prematuro vão para além de sua contribuição para a mortalidade infantil e podem ser observadas em curto e em longo prazo, incluindo déficits neurológicos e cognitivos, deficiência visual e auditiva, e aumento do risco de doenças crônicas na vida adulta (MWANIKI *et al.*, 2013). Da mesma forma, recém-nascidos termo precoce estão em maior risco de morbidade neonatal, admissão em UTIN, complicações respiratórias ao nascimento, hospitalizações, complicações de saúde durante a primeira infância e atraso no desenvolvimento, quando comparados a recém-nascidos com 39 a 41 semanas (BROWN *et al.*, 2014; BULUT; BUYUKKAYHAN, 2021; LEAL *et al.*, 2017; DONG; CHEN; YU, 2012; MACHADO *et al.*, 2014; ACOG, 2013; SENGUPTA *et al.*, 2013).

Além disso, o nascimento prematuro e o termo precoce podem gerar várias consequências econômicas em decorrência das sequelas clínicas adversas associadas (WHO, 2012; PETROU, 2019). Estudos vêm demonstrando a associação inversa entre a idade gestacional mais precoce ao nascimento e os custos econômicos, estes relacionados à necessidade de cuidados intensivos neonatais em curto e em longo prazo, necessidades educacionais e cuidados continuados (WHO, 2012; PETROU, 2019). O custo social também é alto, pois famílias de recém-nascidos prematuros geralmente sofrem consideráveis dificuldades psicológicas (WHO, 2012).

O nascimento prematuro é uma síndrome complexa, resultante não apenas de riscos diretos em nível individual, mas também de exposições sociais durante estágios críticos do desenvolvimento fetal (GOLDENBERG *et al.*, 2008). O status socioeconômico, em particular, a renda familiar, a educação e a ocupação, têm sido identificados na literatura como fatores de risco estruturantes (distais) associados a resultados adversos da gravidez (KRAMER *et al.*, 2001). O nascimento prematuro espontâneo é comum em países de baixa e de média renda, onde as disparidades socioeconômicas têm sido associadas ao nascimento prematuro entre os socialmente desfavorecidos (BLUMENSHINE *et al.*, 2010; SILVESTRIN *et al.*, 2013).

Muitos fatores têm sido associados ao nascimento prematuro (JIANG *et al.*, 2018; LEAL; ESTEVES-PEREIRA *et al.*, 2016; SANTOS *et al.*, 2020; STANEVA *et al.*, 2015). Contudo, um parto prematuro prévio é descrito como o preditor mais importante para um nascimento prematuro subsequente (DEPA; GUNDABATTULA, 2019; PHILLIPS *et al.*, 2017; SEYAMA *et al.*, 2020). Embora haja evidências disponíveis em países desenvolvidos, os estudos que avaliam os fatores de risco associados ao nascimento prematuro recorrente são escassos entre as populações socioeconômicas vulneráveis de países de baixa e de média renda,

como o Brasil. Além disso, se os fatores de risco para o nascimento prematuro diferem no contexto da história gestacional anterior (termo ou pré-termo) ainda é menos compreendido. Para este estudo, consideraram-se dados da “Coorte de Nascimentos do CIDACS”, criada através da ligação entre o SINASC e a linha de base da Coorte 100 Milhões de Brasileiros. Estudos de coorte para a análise da recorrência de nascimento prematuro são difíceis de realizar, portanto uma grande vantagem deste estudo é o grande volume de informações sobre a história reprodutiva das mulheres ao longo de mais de uma década. Além disso, o *linkage* entre esses dois conjuntos de dados permitiu acompanhar mulheres individualmente, através de gestações subsequentes, e investigar os determinantes do nascimento prematuro incidente e recorrente.

Da mesma forma, tem-se observado que a cesariana configura risco aumentado para o nascimento termo precoce (BARROS *et al.*, 2018; FORDE; DEFRANCO, 2020; HUTCHEON *et al.*, 2014). No entanto, os dados de países de renda baixa e média são limitados. Além disso, as indicações da cesariana e a associação com o nascimento termo precoce ainda não foram estudados. Dessa forma, a utilização da classificação de Robson como uma proxy para a indicação de cesárea é uma opção viável e inovadora na avaliação da associação entre cesariana e nascimento termo precoce.

Espera-se que a identificação de fatores de risco para o nascimento prematuro incidente e recorrente e do nascimento termo precoce venha a favorecer o desenvolvimento apropriado de ações e de políticas públicas que busquem reduzir a ocorrência desses desfechos entre mulheres socioeconomicamente vulneráveis. Ademais, os resultados deste estudo podem fornecer subsídios para a implementação de estratégias que visem reduzir o número excessivo de cesáreas, o que permitirá a redução do número de nascimentos termo precoce.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar os fatores associados ao nascimento prematuro incidente, recorrente e termo precoce entre os nascidos vivos do Brasil.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- ✓ Desenvolver um modelo teórico hierarquizado dos determinantes do nascimento prematuro;
- ✓ Investigar a recorrência do nascimento prematuro na coorte de nascimento do CIDACS, no período entre 2001 e 2015;
- ✓ Explorar se os fatores de risco para o nascimento prematuro na coorte de nascimento do CIDACS são diferentes de acordo com a idade gestacional do nascimento anterior (termo ou pré-termo);
- ✓ Investigar a associação entre cesariana e nascimento termo precoce de acordo com a Classificação de Robson na população de nascidos vivos do Brasil, no período entre 2012 e 2019.

## 5 METODOLOGIA

O presente trabalho contempla quatro artigos que empregam metodologias diferentes e, desse modo, serão apresentadas detalhadamente na seção métodos de cada estudo realizado.

O primeiro artigo, intitulado “Determinantes do nascimento prematuro: proposta de um modelo teórico hierarquizado” apresenta um modelo teórico hierarquizado dos determinantes do nascimento prematuro e descreve as inter-relações entre as variáveis que compõem cada nível de sua determinação, considerando características maternas, bem como aspectos sociodemográficos, psicossociais, nutricionais, comportamentais e biológicos, tradicionalmente associados ao risco aumentado do nascimento prematuro. No modelo proposto, as variáveis foram distribuídas em seis dimensões, alocadas em três níveis hierárquicos (distal, intermediário e proximal).

Os artigos 2 e 3, intitulados “Recurrence of preterm births: A population-based linkage with 3.5 million live births from the CIDACS Birth Cohort” e “Differences in risk factors for incident and recurrent preterm birth: a population-based linkage of 3.5 million births from the CIDACS Birth Cohort”, foram desenvolvidos com dados da ‘Coorte de nascimentos CIDACS’. Essa coorte é composta por 24.695.617 nascidos vivos, a maioria filhos de mães mais jovens, solteiras, com menor escolaridade e com maior probabilidade de nascer por parto normal, em comparação com as crianças da população geral brasileira (PAIXAO *et al.*, 2020).

A “coorte de Nascimentos CIDACS” foi criada utilizando dados do SINASC e a linha de base da ‘Coorte de 100 Milhões de Brasileiros’, que inclui pessoas inscritas no CadÚnico, com registros de 114.001.661 indivíduos e 40.542.929 famílias (CIDACS, 2018b). Os dados socioeconômicos da Coorte de 100 Milhões de Brasileiros foram vinculados aos do SINASC, utilizando o algoritmo CIDACS Record (ALMEIDA *et al.*, 2020; BARBOSA *et al.*, 2020). Essa ferramenta de vinculação de registros considera os seguintes atributos em seu processo de correspondência: nome da mãe ou nome do recém-nascido; município de residência da mãe no momento do registro / parto; data de nascimento do recém-nascido e / ou idade da mãe. Nomes e duplicatas ausentes ou implausíveis foram excluídos. No processo de vinculação, o número de registros vinculados foi de 55,51% e a precisão estimada foi superior a 90% / ano.

O CadÚnico é um instrumento que identifica e caracteriza as famílias de baixa renda, entendidas como aquelas que têm renda mensal de até meio salário mínimo por pessoa ou renda mensal total de até três salários mínimos. O Cadastro Único permite conhecer a realidade socioeconômica dessas famílias, trazendo informações de todo o núcleo familiar, das características do domicílio, das formas de acesso a serviços públicos essenciais e também

dados de cada um dos componentes da família. Sua coordenação está a cargo do Ministério do Desenvolvimento Social e Combate à Fome (MDS), devendo ser obrigatoriamente utilizado para a seleção de beneficiários de programas sociais do Governo Federal, como o Programa Bolsa Família; Programa Minha Casa Minha Vida; Bolsa Verde (Programa de Apoio à Conservação Ambiental); Programa de Erradicação do Trabalho Infantil (PETI); Fomento (Programa de Fomento às Atividades Produtivas Rurais); Carteira do Idoso; Aposentadoria para pessoa de baixa renda; Programa Brasil Carinhoso; Programa de Cisternas; Telefone Popular; Carta Social; Pro Jovem Adolescente; Tarifa Social de Energia Elétrica; Passe Livre para pessoas com deficiência; Isenção de Taxas em Concursos Públicos (CAIXA ECONÔMICA FEDERAL, 2018; MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO SOCIAL, 2018).

O SINASC é um sistema de informação que contém informações das mães e dos recém-nascidos de todo o território brasileiro. O sistema foi implantado oficialmente a partir de 1990, de forma gradual, com o objetivo de reunir informações epidemiológicas dos nascimentos informados em todo o território nacional e de fornecer dados sobre natalidade para todos os níveis do Sistema de Saúde (BRASIL, 2008). O SINASC possui uma grande cobertura nacional (acima de 90%) e, em geral, alto nível de concordância no que se refere à qualidade do preenchimento das informações, o que reforça a utilização deste sistema como fonte de informação para estudos epidemiológicos (SZWARCOWALD *et al.*, 2019). O SINASC possibilita a construção de indicadores úteis para o planejamento de gestão dos serviços de saúde. Entre os benefícios que podem ser atribuídos à essa base de dados, destacam-se: subsidiar as intervenções relacionadas à saúde materno-infantil para todos os níveis do Sistema Único de Saúde (SUS); subsidiar ações de atenção à gestante e ao recém-nascido e identificar as prioridades de intervenção, com acompanhamento da evolução das séries históricas (BRASIL, 2008). A Declaração de Nascido Vivo é o instrumento que alimenta o SINASC e se constitui em um formulário padronizado, impresso em três vias, previamente numeradas, distribuído gratuitamente para as Secretarias Estaduais de Saúde que as fornecem às Secretarias Municipais de Saúde e, por sua vez, repassam aos estabelecimentos de saúde e aos cartórios. Sua distribuição e impressão, possíveis alterações no layout e os manuais do sistema são de responsabilidade da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS), mais especificamente da Coordenação Geral de Informações e Análise Epidemiológica e Departamento de Análises e Situação em Saúde (CGIAE/DASIS) (BRASIL, 2020).

O quarto artigo desta tese, intitulado “Caesarean sections and early-term births according to Robson Groups: a population-based study with more than 17 million births in Brazil”, foi

realizado com os dados de rotina do SINASC, no período de 2012 a 2019. Nesse conjunto de dados, está disponibilizado o registro da idade gestacional de forma contínua, o que permitiu classificar os nascimentos em termo precoce e termo completo/tardio. Além disso, disponibiliza informações clínicas, como semanas gestacionais no parto, número de fetos, parto (cesariana pré-parto, parto vaginal induzido ou espontâneo) e apresentação fetal, que permitiu classificar os nascimentos de acordo com os grupos de Robson e estudar a associação entre cesariana e nascimento termo precoce.

Este estudo faz parte de um projeto maior, intitulado “Impactos do Bolsa Família em desfechos de mortalidade e hospitalizações no Brasil”, aprovado pelo Comitê de Ética em pesquisa do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia (ISC-UFBA) (números 41695415.0.0000.5030 e 18022319.4.4.2319.4.5030) (ANEXO A). Além disso, a aprovação ética da Coorte de nascimentos do CIDACS foi obtida pela London School of Hygiene and Tropical Medicine, número de referência 22817 (ANEXO B).

Os dados secundários oriundos dos sistemas oficiais de informações, disponibilizados para uso neste estudo, foram utilizados em conformidade com o que estabelece a regulamentação nacional da Comissão Nacional de Ética em pesquisa do Conselho Nacional de Saúde, resolução 466 de dezembro de 2012, a qual define que o uso de dados sem o termo de consentimento livre e esclarecido na pesquisa em saúde pode ser feita na impossibilidade de obtenção do consentimento das pessoas, considerando-se que a pesquisa oferece riscos mínimos e que os direitos ou interesses dos envolvidos não serão violados e a privacidade e anonimato serão preservados (BRASIL, 2012).



## 6 RESULTADOS

### 6.1 ARTIGO 1 - DETERMINANTES DO NASCIMENTO PREMATURO: PROPOSTA DE UM MODELO TEÓRICO HIERARQUIZADO

**Status:** Aceito para publicação na Ciência & Saúde Coletiva

#### 6.1.1 Resumo

O nascimento prematuro (NP) é uma síndrome resultante de uma complexa relação entre múltiplos fatores que não possuem relações e causalidade totalmente compreendidas. Esse artigo traz uma discussão de um modelo teórico hierarquizado dos determinantes do NP, considerando características maternas como os aspectos sociodemográficos, psicossociais, nutricionais, comportamentais e biológicos, tradicionalmente associados ao risco aumentado do NP. As variáveis foram distribuídas em seis dimensões, alocadas em três níveis hierárquicos (distal, intermediário e proximal). Nesse modelo, os determinantes socioeconômicos da mãe, da família, do domicílio e do bairro exercem efeitos indiretos sobre o NP por meio de mediadores no nível intermediário, que, por sua vez, afetam fatores biológicos de risco no nível proximal os quais apresentam um efeito direto sobre o NP. O estudo apresenta um modelo teórico hierarquizado dos fatores envolvidos na cadeia de determinação do NP e suas inter-relações. O entendimento dessas inter-relações é um passo importante na tentativa de interromper a cadeia causal que torna algumas mulheres vulneráveis ao parto prematuro.

**Descritores:** Nascimento Prematuro; Fatores de Risco; Determinantes; Modelos teóricos.

#### 6.1.2 Introdução

O nascimento prematuro (NP) é definido como sendo todo nascimento que ocorra antes das 37 semanas completas de gestação ou em menos de 259 dias desde o primeiro dia do último período menstrual (DUM) (1). Estimativas globais mostram um aumento na taxa de nascimentos prematuros ao longo dos anos, variando de 9,8% em 2000 a 10,6% em 2014. Esse aumento equivale a um número estimado de 14,6 milhões de prematuros no mundo (2). Em 2016, as complicações do NP foram consideradas a principal causa de morte entre crianças menores de cinco anos de idade, correspondendo a aproximadamente 16% de todas as mortes e a 35% das mortes entre os recém-nascidos (3). Além de sua contribuição para a mortalidade,

o NP tem efeitos ao longo da vida dos sobreviventes, com consequências relacionadas a déficits neurológicos e cognitivos, deficiência visual/auditiva e aumento do risco de doenças crônicas na vida adulta (4, 5).

O NP pode ser subdividido em categorias com base na idade gestacional do recém-nascido: extremamente prematuro (<28 semanas); muito prematuro ( $\geq 28$  e <32 semanas) e prematuro moderado a tardio ( $\geq 32$  e <37 semanas completas de gestação) (6). Essas subdivisões são importantes, uma vez que a redução da idade gestacional está associada à sobrevida do recém-nascido e a complicações neonatais (7). O NP pode ainda ser classificados em dois grandes subtipos: (i) parto prematuro espontâneo, definido como início espontâneo do trabalho de parto ou após ruptura prematura de membranas (RPM); e (ii) parto prematuro iniciado por profissionais de saúde (anteriormente denominado “iatrogênico”), definido como indução de parto ou cesariana eletiva, antes de 37 semanas completas de gestação por indicações maternas ou fetais ou por outras razões não médicas (8).

O nascimento prematuro é uma síndrome resultante de uma complexa relação entre fatores maternos sociodemográficos, psicossociais, nutricionais, comportamentais e biológicos. Contudo, embora esses fatores de risco sejam bastante conhecidos na literatura, a causa e a relação entre eles não são totalmente compreendidas (9). Assim, modelos teóricos têm sido propostos na tentativa de explicitar as potenciais inter-relações entre os diversos fatores de risco na determinação de resultados em saúde (10, 11). No entanto, a utilização de um modelo teórico hierárquico para a construção de estudos de revisão sobre os determinantes do nascimento prematuro é uma abordagem diferencial e inovativa. Logo, esse artigo de revisão de literatura apresenta um modelo teórico hierarquizado dos determinantes do nascimento prematuro, fornecendo subsídios para o aprofundamento da discussão das inter-relações desses diferentes determinantes.

### **6.1.3 Determinantes do nascimento prematuro**

A complexidade de um desfecho de saúde é possível de ser observada tanto por meio da influência que cada um dos fatores exerce sobre sua ocorrência, quanto pelas inter-relações e interdependências desses diferentes fatores (12). A predição do nascimento prematuro em um nível mais próximo pode ser determinada por fatores biológicos como parto prematuro anterior, gravidez múltipla, comorbidades maternas, por exemplo, hipertensão e diabetes e outras condições relacionadas ao recém-nascido, como a restrição do crescimento intrauterino e sofrimento fetal (5, 13). Fatores que representam estilo de vida e saúde psicológica da mãe e de

assistência à saúde são potencialmente observados nos níveis intermediários de determinação. Por fim, os fatores mais distais referem-se, em geral, às condições socioeconômicas e demográficas da mãe.

Com base em uma extensa revisão da literatura, foi proposto um modelo teórico hierarquizado dos determinantes do nascimento prematuro que descreve as inter-relações entre as variáveis que compõem cada nível de sua determinação (Figura 1). No modelo apresentado, as variáveis foram distribuídas em seis dimensões, alocadas em três níveis hierárquicos (distal, intermediário e proximal). As variáveis de uma mesma dimensão estão conectadas por linhas contínuas. Os efeitos diretos entre os diferentes níveis de determinação ou diferentes dimensões em um mesmo nível estão representados por setas. As setas de duplo sentido indicam as dimensões que estabelecem relações bidirecionais entre si. Os efeitos indiretos entre as dimensões de diferentes níveis sobre o desfecho estão representados por setas tracejadas. Finalmente, os efeitos diretos no desfecho, exercidos por determinantes situados no nível proximal, estão representados por setas.

### Determinantes distais

Os determinantes socioeconômicos têm sido consistentemente identificados como fatores de risco distais associados ao nascimento prematuro. O status socioeconômico (SES) é um preditor importante das disparidades em saúde, uma vez que grupos socioeconomicamente desfavorecidos tendem a ter piores desfechos em saúde (14). A dimensão econômica, representada particularmente pela renda familiar, pela educação e pela ocupação, possui importante papel na determinação e nos resultados adversos da gravidez (15).

A renda é destacada como um dos fatores socioeconômicos mais importantes relacionados à desigualdade social e, conseqüentemente, às desigualdades em saúde (16). As diferenças de renda determinam a natureza das condições de trabalho das pessoas, de habitação, de acesso a alimentos e a serviços de saúde, que são fatores explicativos nos caminhos pelos quais a renda se associa ao nascimento prematuro (17, 18). A renda familiar é tão importante quanto os fatores socioeconômicos individuais para explicar a relação entre SES e saúde. A renda familiar representa um padrão de vida e das oportunidades de vida que os membros da família experimentam por meio do compartilhamento de bens e de serviços (19).

O nível educacional é um proxy do SES que prediz com mais força e consistência as condições de saúde, especialmente para as mulheres e para seus filhos (15). Mulheres com maior nível educacional possuem maior acesso a melhores posições de trabalho e de renda que,

por sua vez, levam ao acesso a bens essenciais, como alimentos de melhor qualidade. O nível educacional é também um marcador importante de acesso aos serviços de saúde, sobretudo em relação a aspectos como a decisão sobre o número e sobre o momento da gestação, sobre aumento no acesso e no uso de informações médicas, bem como na redução de comportamentos de risco, como o uso de álcool e de tabaco (20).

O impacto das desigualdades socioeconômicas determina também a natureza das condições de trabalho das pessoas. O trabalho extenuante, desenvolvido por mulheres em nível socioeconômico mais baixo, muitas vezes com menor nível de escolaridade, também está associado a resultados adversos do nascimento, incluído o nascimento prematuro (21, 22). Ocupações caracterizadas por trabalho manual pesado, em condições estressantes, com exposição a agentes químicos ou a longa permanência no local de trabalho, são fatores que justificam essa relação (23-25).

Além dos aspectos relacionados à renda, estudos sugerem associação entre a situação conjugal materna e resultados da gestação (26-28). Mães solteiras sofrem mais com o aumento do estresse materno relacionado à incerteza do futuro, à insegurança no relacionamento, a menor apoio emocional/social e à desvantagem econômica, quando comparadas com as mães com companheiros (26, 29).

O papel da raça/etnia no nascimento prematuro vem sendo relatado em muitos estudos que evidenciaram variações na duração da gestação entre grupos étnicos diversos (30, 31). Para mulheres negras, a exposição a estressores psicossociais (pobreza, falta de moradia, residência em bairros perigosos, violência doméstica, experiência de discriminação ou racismo) e comportamentos de risco associados ao estresse podem favorecer o aumento do risco de nascimento prematuro (32).

A segregação residencial, definida como a extensão em que grupos sociais caracterizados por renda ou por raça/etnia estão espacialmente separados uns dos outros, também pode contribuir para as disparidades no nascimento prematuro (33). A segregação residencial é uma manifestação do racismo estrutural que afeta oportunidades em muitas dimensões, incluindo bem-estar econômico, educação e saúde (34). Mulheres residentes em bairros racialmente isolados acumulam desvantagens, como menor acesso à educação básica de qualidade e maior instabilidade econômica e residencial, o que limita as oportunidades associadas à melhoria da saúde e aumenta o estresse, que podem levar a resultados negativos no nascimento (35).

A habitação é outro determinante social associado aos desfechos do nascimento (36-39). As condições inadequadas da moradia (revestimento de piso e de parede, exposição ao

mofo ou à umidade e saneamento básico) e aglomeração intradomiciliar estão associadas com o maior risco à saúde, principalmente pela ocorrência de doenças infecciosas e respiratórias, que se configuram como fatores de risco importantes do nascimento prematuro (36, 37). A aglomeração intradomiciliar também é um marcador de pobreza e de privação social (40, 41), podendo estar associada ao nascimento prematuro, visto que o número de pessoas em uma família pode influenciar o acesso a alimentos e a outros serviços essenciais. A aglomeração pode também desencadear fatores de estresse na saúde e no bem-estar da gestante (42), exposição a fatores de risco associados a lesões no lar, a tensões sociais e à exposição ao fumo passivo (43). Além disso, a posse da casa pode atribuir sentimentos de segurança e/ou de prestígio ao indivíduo, especialmente quando comparada às situações de instabilidade como aluguel (social ou privado) e domicílios improvisados, passíveis de despejo. Essa instabilidade implica diretamente no comprometimento psicossocial, o que gera impactos na duração da gestação (38). Também o ônus com o aluguel pode comprometer a disponibilidade de recursos para a compra de alimentos mais saudáveis, de remédios e a cuidados em saúde.

As características socioeconômicas no nível da vizinhança podem ser consideradas importantes determinantes para desfechos adversos do parto (17, 33, 44), independentemente das medidas socioeconômicas no nível individual (17). As características da área de residência podem influenciar o nascimento prematuro através de diferenças no acesso aos cuidados de saúde e a outros bens essenciais (17, 38), de estresse psicossocial materno e de comportamentos de saúde (17).

Estudos sugerem que a violência do bairro de residência também pode levar a um efeito indireto no aumento do risco nascimento prematuridade e a outros desfechos do nascimento (45, 46). A exposição à violência contextual pode induzir ao medo e ao estresse psicológico, principalmente no primeiro trimestre da gravidez, o que pode levar à prematuridade. Além disso, a violência também pode levar a efeitos indiretos adicionais sobre os resultados do parto, por exemplo, interrupção do acesso a serviços de saúde, em particular aos serviços de pré-natal, e comportamentos de risco como o aumento do tabagismo e do consumo de álcool durante a gravidez em resposta ao estresse (45).

### Determinantes intermediários

No nível intermediário de determinação, a saúde psicológica materna, os comportamentos de risco e o acesso e a utilização de serviços de saúde estão associados ao trabalho de parto prematuro (5).

Níveis elevados de estresse materno, de ansiedade e de depressão durante a gestação podem ter um impacto negativo no desenvolvimento do feto e se associarem ao trabalho de parto prematuro (18, 47-49). A vulnerabilidade das mulheres grávidas ao estresse, à ansiedade e à depressão pode ser aumentada por fatores como falta de estabilidade emocional, incerteza sobre o futuro, instabilidade de habitação, insegurança no relacionamento, apoio fraco de um parceiro, violência por parceiro íntimo, dificuldades financeiras, gravidez inesperada ou indesejada e falta de sistema de apoio social adequado (48, 50, 51). Em certas circunstâncias, a gravidez, por si só, pode se tornar uma experiência de vida estressante e difícil (26). Esses fatores psicossociais maternos podem ser importantes determinantes dos desfechos do nascimento, atuando por meio de vias comportamentais ou fisiológicas (52, 53).

Além disso, mulheres expostas às condições estressantes durante a gestação apresentam concentrações séricas aumentadas de hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e de citocinas pró-inflamatórias. Esses achados sugerem a inflamação sistêmica como um caminho fisiopatológico pelo qual a ansiedade e o estresse podem aumentar o risco de parto prematuro (54, 55). A depressão materna durante a gestação pode ser resultado da desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenocortical, que estimula a liberação de cortisol e de catecolaminas. Essas alterações biológicas podem resultar em hipofusão placentária e consequente restrição de oxigênio e de nutrientes ao feto, o que leva à restrição do crescimento fetal e/ou à precipitação ao nascimento prematuro (56, 57). A depressão pré-natal pode ser outro fator de comprometimento do funcionamento do sistema imunológico que, por sua vez, pode levar à infecção do trato reprodutivo e ao nascimento prematuro (56). O aumento do tabagismo, o uso de drogas e álcool, a má alimentação e a menor utilização do serviço de saúde entre as mulheres com depressão também podem contribuir para uma pior saúde psicológica materna (47).

Embora os efeitos biológicos da maioria dos produtos químicos na fumaça do cigarro sejam desconhecidos (58), sabe-se que a nicotina e o monóxido de carbono são potentes vasoconstritores que estão associados a danos placentários e à diminuição do fluxo sanguíneo uteroplacentário, que podem levar à restrição do crescimento fetal que é um dos fatores de risco para o nascimento prematuro (9, 59). O tabagismo também está associado a uma resposta inflamatória sistêmica que pode aumentar o nascimento prematuro espontâneo por essa via (60, 61).

O elevado consumo de álcool também é um fator comportamental associado ao risco de parto prematuro (39, 62-64), que pode estar relacionado ao aumento da secreção de prostaglandinas e das contrações uterinas (63, 65). Além disso, o álcool pode aumentar o risco

de distúrbios hipertensivos na gravidez, que é um dos fatores de risco para o parto prematuro (66). Também o uso de substâncias químicas e de heroína tem sido associado a resultados adversos da gravidez, devido ao estresse hipóxico intrauterino recorrente (67, 68). A exposição materna a narcóticos pode induzir ciclos flutuantes de intoxicação e de abstinência ao feto, que pode não ter suas necessidades de oxigênio atendidas durante a abstinência (69). Simultaneamente, outros problemas de saúde associados ao comportamento de alto risco entre usuárias dessas substâncias, incluindo consultas de pré-natal insuficientes, restrição alimentar, aumento de infecções maternas, também podem aumentar o risco do nascimento prematuro (70, 71). Alguns autores ressaltam a dificuldade de distinguir os efeitos do uso de uma substância isolada (heroína, opioide, outros) dos efeitos de outros fatores de risco sobre os desfechos da gestação (67, 68).

A dieta e os hábitos alimentares maternos também podem favorecer o parto prematuro (72-74). A experiência de insegurança alimentar, quando não há garantia de acesso regular e permanente a alimentos de qualidade e em quantidade suficiente (75), é uma condição prevalente entre as mulheres de baixa renda (17). Além disso, a insegurança alimentar antecede estágios de deficiências nutricionais que podem ter um efeito negativo no crescimento fetal e nos resultados do nascimento (76).

Da mesma forma, o acesso e a utilização de serviços de saúde estão associados ao nascimento prematuro (77). Estudos apontam que o número de consultas pré-natais, o início tardio do pré-natal e a qualidade do pré-natal exercem forte influência na ocorrência ou não de nascimento prematuro (18, 22, 28, 39, 78-80). Apesar da expansão da cobertura da assistência pré-natal no Brasil nas últimas décadas, ainda existem desigualdades regionais e sociais no acesso à assistência pré-natal adequada (81). Nesse sentido, mulheres com menor probabilidade de ter acesso e de realizar regularmente o pré-natal durante a gravidez estão mais propensas a ter resultados adversos durante a gravidez ou no parto (77). Além disso, o pré-natal também pode ser considerado como um mediador das condições socioeconômicas maternas (82).

No Brasil, diferenças na distribuição de partos prematuros podem ser observadas de acordo com o tipo de serviços de saúde (público ou privado). Leal *et al.* (2016b) observaram maior prevalência de parto prematuro tardio espontâneo e por ruptura prematura da membrana (RPM) entre as mulheres que receberam serviços de saúde pública durante o parto. Por outro lado, maior prevalência de parto prematuro tardio iniciado pelo profissional de saúde foi observado entre as mulheres que receberam serviços de saúde privados. Além disso, as mulheres que receberam cuidados de saúde privados tiveram maiores chances de parto prematuro tardio iniciado pelo provedor, independentemente do risco obstétrico. Essas

diferenças podem estar associadas às elevadas taxas de cesariana antes do trabalho de parto realizadas nos serviços de saúde privados brasileiros (NAKAMURA-PEREIRA et al., 2016), nos quais a assistência ao pré-natal e ao parto são geralmente realizadas pelo mesmo médico, o que sugere um aconselhamento favorável a cesariana, questões econômicas e financeiras (DOMINGUES et al., 2016; LEAL *et al.*, 2016b).

### Determinantes proximais

Entre os determinantes proximais do nascimento prematuro, destacam-se os fatores maternos e aqueles associados ao feto (5, 9, 83). As idades maternas jovem e avançada têm sido associadas a um risco aumentado de prematuridade (9, 28, 80). Na adolescência, o alto risco de parto prematuro ocorre devido à imaturidade biológica e de suprimento sanguíneo do útero ou do colo uterino (84) e à competição por nutrientes entre o feto e a gestante adolescente (85). Essa associação pode estar relacionada também às consequências psicológicas e socioeconômicas que uma gravidez na adolescência pode acarretar (84). O início precoce da vida sexual, associado à ausência do uso de métodos contraceptivos, à baixa escolaridade e às dificuldades de acesso aos serviços de saúde, é um dos fatores que contribuem para o aumento da gravidez na adolescência (84). Em idades avançadas, ou seja, mães com idade  $\geq 35$  anos no momento do nascimento, o parto pré-termo pode estar associado às condições maternas pré-existentes, como a hipertensão arterial e outras complicações obstétricas (86) que são mais frequentes neste grupo de idade. Vale mencionar que as gestações na adolescência têm sido observadas entre grupos de baixa renda e de escolaridade, enquanto que tem crescido o início tardio da vida reprodutiva (grupo de mulheres de 35 anos e mais) entre as mulheres de elevado grau de instrução.

O estado nutricional materno durante a gravidez, especificamente o baixo peso ou a obesidade pré-gestacional, pode aumentar o risco de nascimento prematuro por meio de diferentes mecanismos potenciais (64, 87-90). Entre mulheres desnutridas, o parto prematuro pode estar relacionado à vulnerabilidade à infecção, associada a baixas concentrações de vitaminas e de minerais, o que leva à diminuição do fluxo sanguíneo (91-93). Por outro lado, o excesso de peso materno também está relacionado com o maior risco de complicações na gravidez, responsáveis pelo parto prematuro medicamente induzido, como pré-eclâmpsia e diabetes (9, 94). A associação entre o estado nutricional e o risco de parto prematuro pode diferir segundo o grupo étnico e socioeconômico, o que ressalta a complexidade do papel que a nutrição desempenha no desencadeamento do nascimento prematuro (89).



O intervalo curto entre gestações (por exemplo, menos de 18 meses) também tem sido frequentemente associado a risco aumentado de nascimento prematuro (9, 95, 96). Intervalos curtos entre as gestações aumentam o risco de nascimento prematuro devido ao tempo que o útero leva para retornar ao estado normal, incluindo a resolução do estado inflamatório associado à gravidez anterior (9, 97). Outra associação refere-se à depleção nutricional materna e à depleção de folato, uma vez que os estoques maternos de vitaminas essenciais, de minerais e de aminoácidos podem ser escassos em um intervalo curto entre as gestações (9, 97). É importante destacar que, em países de baixa e de média renda, o status socioeconômico, a menor escolaridade e a idade mais jovem da mãe são frequentemente associados a intervalos curtos entre partos (98). Da mesma forma, intervalos longos (por exemplo, mais de 60 meses) entre as gestações se associa a risco aumentado de parto prematuro (97). É possível que, fisiologicamente, a mãe retorne ao estado físico de uma mulher que ainda não teve uma gravidez, o que a torna menos preparada fisicamente para engravidar (98).

Múltiplas gestações representam também um risco substancial de parto prematuro (5, 9, 99), pois a hiperdistensão uterina pode provocar contrações e RPM, sendo este um mecanismo causador do aumento da taxa de nascimentos prematuros espontâneos (100). Adicionalmente, a ocorrência de pré-eclâmpsia ou de outros distúrbios maternos ou fetais pode resultar em nascimentos prematuros indicados (9). A crescente disponibilidade de reprodução assistida em países de alta renda tem sido apontadas como contribuinte para a elevada incidência de nascimentos múltiplos (99, 101).

A infecção é uma condição frequente na gestação, o que desempenha um papel importante na prematuridade (5, 9, 83). Os mecanismos pelos quais as infecções intrauterinas levam ao trabalho de parto prematuro estão relacionados à ativação do sistema imune e à contratilidade miometrial, o que pode induzir a ruptura da membrana (83, 102). Dentre estas, destacam-se as infecções intrauterinas, as infecções do trato genital e as infecções maternas sistêmicas (83, 102). No entanto, não está claro se a infecção é uma causa ou uma consequência da RPM. A infecção intrauterina é reconhecida como uma das causas mais importantes e potencialmente evitáveis do nascimento prematuro precoce (102).

Doenças crônicas maternas, como diabetes, hipertensão, anemia, asma e doença da tireoide, estão associadas ao aumento das taxas de parto prematuro, que, em muitos casos, são indicados devido a complicações maternas (5, 9, 103-105). Relações bidirecionais entre nascimento prematuro, baixo peso ao nascer e doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), como diabetes e hipertensão, resultam em um ciclo de risco intergeracional vicioso (106). Mulheres com DCNT possuem um risco elevado de ter um filho prematuro, por sua vez, os

bebês prematuros correm maior risco de desenvolver DNTs na vida adulta e, se forem mulheres, de ter um bebê prematuro (106, 107). Dessa forma, mulheres com condições crônicas na gestação exigem maior atenção à saúde e aos cuidados maternos, incluindo o diagnóstico pré-natal e o manejo das DCNTs (91).

A história de parto prematuro prévio também é um fator de risco para o nascimento prematuro subsequente (13). Contudo, embora o nascimento prematuro tenha uma tendência de repetição, o mecanismo para a recorrência nem sempre é claro. Acredita-se que as infecções intrauterinas persistentes ou recorrentes, provavelmente, expliquem muitos nascimentos prematuros espontâneos repetitivos. Também a persistência de distúrbios subjacentes entre as gestações que causam os nascimentos pré-termo como diabetes, hipertensão ou obesidade (9). Da mesma forma, os fatores de risco compartilhados entre as gestações (por exemplo, fumar durante a gravidez) também podem contribuir para a recorrência do parto prematuro (108, 109).

Outros eventos adversos em gestação anterior também têm sido descritos na literatura como risco para um nascimento prematuro em gestação subsequente, a exemplo do aborto, do natimorto, do nascimento pequeno para a idade gestacional, do descolamento prematuro da placenta e da pré-eclâmpsia (110-113). O enfraquecimento do colo do útero, devido a danos decorrentes do manejo cirúrgico do aborto, é uma possível condição para essas associações (114) assim como outras condições comuns ou compartilhadas entre os desfechos, como anormalidade na placenta com perfusão placentária reduzida (115-118).

Dados na literatura evidenciam também uma predisposição genética ou epigenética para o nascimento prematuro (119, 120). Algumas das evidências da contribuição genética no nascimento prematuro são herdabilidade genética mostrada em estudos realizados com gêmeos; aumento do risco de recorrência de parto prematuro em mulheres com prematuridade prévia; mulheres que nasceram prematuras, apresentando risco aumentado de ter parto prematuro; aumento do risco de parto prematuro entre irmãs, filhas de mulheres que tiveram um parto prematuro; e disparidades raciais no nascimento prematuro que são independentes de fatores socioeconômicos (102). Estudos com genes candidatos identificaram mais de 30 polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), predominantes nas vias inflamatórias e de remodelação tecidual, associados a riscos aumentados ou diminuídos de nascimento prematuro ou de RPM (121, 122).

Além dos fatores maternos, fatores de risco relacionados ao feto também estão sendo associados ao nascimento prematuro (5). Uma gravidez com feto masculino tem sido associada a um risco aumentado de complicações na gravidez e a desfechos obstétricos adversos, devido, por exemplo, a maior incidência de trabalho de parto prematuro neste sexo (123). Possíveis

mecanismos têm sido propostos para explicar essa associação, como o peso relativamente maior de fetos masculinos em comparação com os fetos femininos e a maior susceptibilidade a complicações da gravidez (hipertensão ou infecção) em mulheres portadoras de feto masculino (124).

O nascimento prematuro iniciado por profissionais de saúde, ou seja, a indução de parto ou cesariana eletiva, está associado a indicações materna, fetal ou outras razões não médicas (8). As causas diretas mais importantes, reconhecidas com complicações maternas e fetais, são pré-eclâmpsia, descolamento placentário, restrição de crescimento intrauterino e sofrimento fetal. No entanto, essas condições também podem predispor o início espontâneo do trabalho de parto em idades gestacionais prematuras (125).

A pré-eclâmpsia é a forma mais grave de distúrbio hipertensivo da gravidez e está associada ao nascimento prematuro indicado (126, 127). Níveis mais altos de pressão arterial estão associados com a RCIU e, conseqüentemente, com o nascimento prematuro (127). A intervenção obstétrica antes do prazo também pode explicar a associação entre pré-eclâmpsia e parto prematuro, visto que, quando a pressão arterial se torna incontrolável e/ou a eclâmpsia ocorre, uma intervenção precoce para esvaziar o útero torna-se a opção para o manejo de mulheres com complicações hipertensivas na gravidez (126).

O descolamento da placenta é caracterizado pela disfunção placentária crônica e pela separação da parede uterina, cuja progressão pode levar a uma diminuição correspondente na área da superfície placentária disponível para troca de oxigênio e de suprimento de nutrientes para o feto (128). Além disso, o descolamento da placenta pode progredir para perda significativa de sangue materno, para hipóxia e para morte fetal, além de exigir cesariana emergente (118, 129). Todos esses processos podem elevar o risco de nascimento prematuro.

A RCIU é uma complicação comum da gravidez e está associada a fatores fetais (anomalias congênitas e infecções), à insuficiência placentária ou a fatores maternos (má nutrição, tabagismo e hipertensão gestacional) (130, 131). A restrição do fluxo sanguíneo para o feto é um elemento comum na maioria das gestações com RCIU, o que resulta em falta de oxigênio e de fornecimento de nutrientes ao feto (130).

Sofrimento fetal é o termo usado para descrever asfixia fetal, ou seja, feto com troca gasosa comprometida no período pré-parto ou intraparto. A hipóxia fetal resultante desse comprometimento, caso não seja revertida ou caso o parto atrase desnecessariamente, pode levar ao dano permanente ou à morte do feto (132). O sofrimento fetal requer intervenção imediata, estando na categoria de urgência para a cesariana, e, por conseqüência, para o parto prematuro iniciado por profissionais de saúde (133).

A ascensão nas taxas de prematuridade mundialmente está frequentemente associada à expansão das intervenções obstétricas, como a indução do parto e o parto cesáreo (134). As taxas de cesariana têm aumentado nas últimas décadas (135), sendo impulsionadas em grande parte pelo aumento do uso de cesarianas sem indicação médica (136). Alguns autores destacam que as cesarianas eletivas são mais frequentes entre as mulheres que recebem assistência de saúde privada durante o parto, com melhor escolaridade e situação econômica mais favorável (137). No setor privado, é muito provável que a cesariana não esteja relacionada à presença de risco obstétrico, mas a maior preferência das mulheres pela cesariana (137). Além disso, as mudanças nas características maternas e na prática profissional, assim como fatores econômicos, organizacionais, sociais e culturais, têm sido descritos como alguns dos fatores relacionados à ascensão nas taxas de nascimento prematuro (138, 139).

Além disso, recém-nascidos com anomalias congênitas, incluindo defeitos do tubo neural, são mais propensos a nascer prematuros (5, 113). O mecanismo para essa associação não está totalmente esclarecido, tendo em vista que o parto prematuro e as malformações congênitas são condições que possuem fatores de risco em comum (140). Além disso, o diagnóstico pré-natal de uma malformação do feto pode levar à indução do trabalho de parto ou de parto cesáreo, independentemente da idade gestacional (141).

Por fim, exposições ambientais também têm sido associadas a resultados adversos da gravidez em diferentes estudos (142-144). A poluição do ar [material particulado; monóxido de ozônio (O<sub>3</sub>); dióxido de enxofre (SO<sub>2</sub>); dióxido de nitrogênio (NO<sub>2</sub>); partículas em suspensão (PM<sub>2.5</sub> e PM<sub>10</sub>); monóxido de carbono (CO); chumbo e ozônio] pode estar diretamente associado ao nascimento prematuro através de diferentes mecanismos biológicos (142-144). O PM<sub>2.5</sub> pode induzir a ruptura da membrana e o descolamento da placenta (145) e aumentar a inflamação intrauterina (146). Da mesma forma, a exposição ao ozônio ambiente pode causar a liberação de mediadores pró-inflamatórios que contribuem para o nascimento prematuro (147).

#### **6.1.4 Considerações Finais**

O NP é um fenômeno complexo e multifatorial envolvendo uma rede de mecanismos causais, que não são possíveis de serem esgotados em um único modelo, como o proposto nesta revisão. Porém, o uso de um modelo hierarquizado na análise dos fatores determinantes do nascimento prematuro é uma abordagem possível e cabível sempre que ancorado em uma revisão de literatura pertinente sobre a temática. Aliado a isso, considerando a complexidade

do NP, esta é apenas uma das abordagens hierarquizadas possíveis, podendo ser propostos novos modelos nesse mesmo segmento.

No modelo apresentado, os fatores nos distintos níveis de determinação se inter-relacionam influenciando a ocorrência do nascimento prematuro. Os determinantes socioeconômicos foram classificados como fatores de risco distais que atuam indiretamente sobre o nascimento prematuro através de variáveis intermediárias, a exemplo dos fatores de atenção à saúde, dos psicossociais e dos comportamentais que se expressam, entre outros, nos padrões de consumo alimentar, de tabaco e álcool. Essas variáveis podem ser influenciadas pela condição socioeconômica da mãe, da família, do domicílio e do bairro. Esses fatores intermediários determinam os proximais, que são aqueles relacionados à mãe, à gestação, ao parto e ao feto. No nível proximal, os fatores de risco biológicos apresentam um efeito direto sobre o nascimento prematuro, sendo estes influenciados por fatores situados nos níveis superiores (variáveis distais) e inferiores (variáveis intermediárias).

Espera-se que esse modelo possa servir de base teórica para a modelagem estatística em estudos que avaliam as inter-relações e os efeitos de mediação dos determinantes do nascimento prematuro. A proposta é testá-lo em uma grande coorte de nascimentos. Espera-se que a aplicação desse modelo hierarquizado possa contribuir para a compreensão dos fatores de risco do nascimento prematuro e para o entendimento de suas inter-relações. Além disso, que contribua para o desenvolvimento de estratégias específicas de prevenção do nascimento prematuro, na tentativa de se interromper a cadeia de determinação desse desfecho.

#### *Agradecimento*

Agradecemos a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) pela bolsa de estudo concedida a ASR. O estudo também contou com apoio do CIDACS, que recebe financiamento da Fundação Bill & Melinda Gates, Wellcome Trust, Secretaria de Vigilância em Saúde do Ministério da Saúde, Estado da Bahia, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB), Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP) e Secretaria de Ciência e Tecnologia do Estado da Bahia (SECTI).

#### **6.1.5 Referências**

1. WHO. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1977;56(3):247-53.

2. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller A-B, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, *et al.* Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *The Lancet Global Health.* 2019;7(1): e37-e46.
3. UNICEF W, World Bank Group and United Nations. *Levels & Trends in Child Mortality.* UNICEF; 2017. p. 36.
4. Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, Newton CR. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet.* 2012;379(9814):445-52.
5. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, *et al.* Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reproductive health.* 2013;10 Suppl 1: S2.
6. Bick D. Born too soon: the global issue of preterm birth. *Midwifery.* 2012;28(4):341-2.
7. 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;379(9832):2162-72.
8. Goldenberg RL, Gravett MG, Iams J, Papageorghiou AT, Waller SA, Kramer M, *et al.* The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a classification system. *American journal of obstetrics and gynecology.* 2012;206(2):113-8.
9. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet.* 2008;371(9606):75-84.
10. Lima Sd, Carvalho MLd, Vasconcelos AGG. Proposta de modelo hierarquizado aplicado à investigação de fatores de risco de óbito infantil neonatal. *Cadernos de saude publica.* 2008;24(8):1910-6.
11. Rodrigues MCCd, Mello RRd, Silva KSd, Carvalho MLd. Desenvolvimento cognitivo de prematuros à idade escolar: proposta de modelo hierarquizado para investigação dos fatores de risco. *Cadernos de saude publica.* 2011; 27:1154-64.
12. Belfort GP, Santos MMAdS, Pessoa LdS, Dias JR, Heidelmann SP, Saunders C. Determinantes do baixo peso ao nascer em filhos de adolescentes: uma análise hierarquizada. *Ciência & Saúde Coletiva* 2018; **23**: 2609-20
13. Phillips C, Velji Z, Hanly C, Metcalfe A. Risk of recurrent spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2017;7(6): e015402.
14. Campbell EE, Gilliland J, Dworatzek PDN, De Vrijer B, Penava D, Seabrook JA. SOCIOECONOMIC STATUS AND ADVERSE BIRTH OUTCOMES: A POPULATION-BASED CANADIAN SAMPLE. *Journal of biosocial science.* 2018;50(1):102-13.
15. Kramer MS, Goulet L, Lydon J, Seguin L, McNamara H, Dassa C, *et al.* Socio-economic disparities in preterm birth: causal pathways and mechanisms. *Paediatric and perinatal epidemiology.* 2001; 15:104-23.
16. Kramer MS, Seguin L, Lydon J, Goulet L. Socio-economic disparities in pregnancy outcome: why do the poor fare so poorly? *Paediatric and perinatal epidemiology.* 2000;14(3):194-210.

17. Meng G, Thompson ME, Hall GB. Pathways of neighbourhood-level socio-economic determinants of adverse birth outcomes. *International journal of health geographics*. 2013; 12:32.
18. Almeida ACd, Jesus ACPd, Lima PFT, Márcio Flávio Moura de A, Araújo TMD. Fatores de risco maternos para prematuridade em uma maternidade pública de Imperatriz-MA. *Revista Gaúcha de Enfermagem*. 2012; 33:86-94.
19. Daly MC, Duncan GJ, McDonough P, Williams DR. Optimal indicators of socioeconomic status for health research. *American journal of public health*. 2002;92(7):1151-7.
20. Dolatian M, Mirabzadeh A, Forouzan AS, Sajjadi H, Alavimajd H, Mahmoodi Z, *et al.* Relationship between Structural and Intermediary Determinants of Health and Preterm Delivery. *Journal of reproduction & infertility*. 2014;15(2):78-86.
21. Cai C, Vandermeer B, Khurana R, Nerenberg K, Featherstone R, Sebastianski M, *et al.* The impact of occupational shift work and working hours during pregnancy on health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2019;221(6):563-76.
22. Gonzaga ICA, Santos SLD, Silva ARVd, Campelo V. Atenção pré-natal e fatores de risco associados à prematuridade e baixo peso ao nascer em capital do nordeste brasileiro. *Ciência & Saúde Coletiva*. 2016; 21:1965-74.
23. Park MJ, Son M, Kim YJ, Paek D. Social inequality in birth outcomes in Korea, 1995-2008. *Journal of Korean medical science*. 2013;28(1):25-35.
24. Norlén F, Gustavsson P, Wiebert P, Rylander L, Albin M, Westgren M, *et al.* Occupational exposure to inorganic particles during pregnancy and birth outcomes: a nationwide cohort study in Sweden. *BMJ Open*. 2019;9(2): e023879.
25. von Ehrenstein OS, Wilhelm M, Ritz B. Maternal occupation and term low birth weight in a predominantly latina population in los angeles, california. *Journal of occupational and environmental medicine*. 2013;55(9):1046-51.
26. Merklinger-Gruchala A, Kapiszewska M. The Effect of Prenatal Stress, Proxied by Marital and Paternity Status, on the Risk of Preterm Birth. *International journal of environmental research and public health*. 2019;16(2):273.
27. Bloch JR, Webb DA, Mathews L, Dennis EF, Bennett IM, Culhane JF. Beyond marital status: The quality of the mother–father relationship and its influence on reproductive health behaviors and outcomes among unmarried low income pregnant women. *Maternal and child health journal*. 2010;14(5):726-34.
28. Aragão VMdF, Silva AAMd, Aragão LFd, Barbieri MA, Bettiol H, Coimbra LC, *et al.* Risk factors for preterm births in São Luís, Maranhão, Brazil. *Cadernos de saude publica*. 2004; 20:57-63.
29. Zeitlin J, Saurel-Cubizolles MJ, De Mouzon J, Rivera L, Ancel PY, Blondel B, *et al.* Fetal sex and preterm birth: are males at greater risk? *Hum Reprod*. 2002;17(10):2762-8.
30. Sadovsky ADI, Mascarello KC, Miranda AE, Silveira MF. The associations that income, education, and ethnicity have with birthweight and prematurity: how close are they? *Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health*. 2018;42:e92-e.

31. Oliveira KAd, Araújo EMd, Oliveira KAd, Casotti CA, Silva CALd, Santos DBD. Association between race/skin color and premature birth: a systematic review with meta-analysis. *Revista de saude publica*. 2018; 52:26-.
32. Kramer MR, Hogue CJ, Dunlop AL, Menon R. Preconceptional stress and racial disparities in preterm birth: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90(12):1307-16.
33. Kim D, Saada A. The social determinants of infant mortality and birth outcomes in Western developed nations: a cross-country systematic review. *Int J Environ Res Public Health*. 2013;10(6):2296-335.
34. Kramer MR, Cooper HL, Drews-Botsch CD, Waller LA, Hogue CR. Metropolitan isolation segregation and Black-White disparities in very preterm birth: a test of mediating pathways and variance explained. *Social science & medicine (1982)*. 2010;71(12):2108-16.
35. Debbink MP, Bader MD. Racial residential segregation and low birth weight in Michigan's metropolitan areas. *Am J Public Health*. 2011;101(9):1714-20.
36. Vettore MV, Gama SGNd, Lamarca GdA, Schilithz AOC, Leal MdC. Housing conditions as a social determinant of low birthweight and preterm low birthweight. *Revista de Saúde Pública*. 2010;44:1021-31.
37. Harville EW, Rabito FA. Housing conditions and birth outcomes: The National Child Development Study. *Environ Res*. 2018; 161:153-7.
38. Miranda ML, Messer LC, Kroeger GL. Associations between the quality of the residential built environment and pregnancy outcomes among women in North Carolina. *Environmental health perspectives*. 2012;120(3):471-7.
39. Silva AMR, Almeida MFd, Matsuo T, Soares DA. Fatores de risco para nascimentos pré-termo em Londrina, Paraná, Brasil. *Cadernos de saude publica*. 2009; 25:2125-38.
40. Patrick Breysse NF, Warren Galke, Bruce Lanphear, Rebecca Morley, Linda Bergofsky. The relationship between housing and health: children at risk. *Environmental health perspectives*. 2004;112(15):1583-8.
41. Krieger J, Higgins DL. Housing and health: time again for public health action. *American journal of public health*. 2002;92(5):758-68.
42. Memmott P, Birdsall-Jones C, Greenop K. Australian Indigenous house crowding: Australian Housing and Urban Research Institute Melbourne, Australia; 2012.
43. Ormandy D. Housing and child health. *Paediatrics and child health*. 2014;24(3):115-7.
44. Ma X, Fleischer NL, Liu J, Hardin JW, Zhao G, Liese AD. Neighborhood deprivation and preterm birth: an application of propensity score matching. *Ann Epidemiol*. 2015;25(2):120-5.
45. Foureaux Koppensteiner M, Manacorda M. Violence and birth outcomes: Evidence from homicides in Brazil. *Journal of Development Economics*. 2016; 119:16-33.
46. Matoba N, Reina M, Prachand N, Davis MM, Collins JW. Neighborhood Gun Violence and Birth Outcomes in Chicago. *Maternal and child health journal*. 2019;23(9):1251-9.



47. Staneva A, Bogossian F, Pritchard M, Wittkowski A. The effects of maternal depression, anxiety, and perceived stress during pregnancy on preterm birth: A systematic review. *Women and Birth*. 2015;28(3):179-93.
48. Dunkel Schetter C, Tanner L. Anxiety, depression and stress in pregnancy: implications for mothers, children, research, and practice. *Curr Opin Psychiatry*. 2012;25(2):141-8.
49. Staneva A, Bogossian F, Pritchard M, Wittkowski A. The effects of maternal depression, anxiety, and perceived stress during pregnancy on preterm birth: A systematic review. *Women and birth: journal of the Australian College of Midwives*. 2015;28(3):179-93.
50. Merklinger-Gruchala A, Kapiszewska M. The Effect of Prenatal Stress, Proxied by Marital and Paternity Status, on the Risk of Preterm Birth. *International journal of environmental research and public health*. 2019;16(2).
51. Lancaster CA, Gold KJ, Flynn HA, Yoo H, Marcus SM, Davis MM. Risk factors for depressive symptoms during pregnancy: a systematic review. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2010;202(1):5-14.
52. Grote NK, Bridge JA, Gavin AR, Melville JL, Iyengar S, Katon WJ. A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(10):1012-24.
53. Littleton HL, Bye K, Buck K, Amacker A. Psychosocial stress during pregnancy and perinatal outcomes: a meta-analytic review. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2010;31(4):219-28.
54. Coussons-Read ME, Okun ML, Nettles CD. Psychosocial stress increases inflammatory markers and alters cytokine production across pregnancy. *Brain, behavior, and immunity*. 2007;21(3):343-50.
55. Mancuso RA, Schetter CD, Rini CM, Roesch SC, Hobel CJ. Maternal prenatal anxiety and corticotropin-releasing hormone associated with timing of delivery. *Psychosomatic Medicine*. 2004;66(5):762-9.
56. Federenko IS, Wadhwa PD. Women's mental health during pregnancy influences fetal and infant developmental and health outcomes. *CNS spectrums*. 2004;9(3):198-206.
57. Borders AEB, Grobman WA, Amsden LB, Holl JL. Chronic stress and low birth weight neonates in a low-income population of women. *Obstetrics & Gynecology*. 2007;109(2):331-8.
58. Benowitz NL, Dempsey DA, Goldenberg RL, Hughes JR, Dolan-Mullen P, Ogburn PL, *et al*. The use of pharmacotherapies for smoking cessation during pregnancy. *Tobacco Control*. 2000;9(suppl 3): iii91-iii4.
59. Meghea CI, Rus IA, Chereches RM, Costin N, Caracostea G, Brinzaniuc A. Maternal smoking during pregnancy and birth outcomes in a sample of Romanian women. *Cent Eur J Public Health*. 2014;22(3):153-8.
60. Tracy RP, Psaty BM, Macy E, Bovill EG, Cushman M, Cornell ES, *et al*. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1997;17(10):2167-76.

61. Bermudez EA, Rifai N, Buring JE, Manson JE, Ridker PM. Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *American Journal of Cardiology*. 2002;89(9):1117-9.
62. Nykjaer C, Alwan NA, Greenwood DC, Simpson NAB, Hay AWM, White KLM, *et al*. Maternal alcohol intake prior to and during pregnancy and risk of adverse birth outcomes: evidence from a British cohort. *Journal of epidemiology and community health*. 2014;68(6):542-9.
63. Ikehara S, Kimura T, Kakigano A, Sato T, Iso H, Japan Environment Children's Study G. Association between maternal alcohol consumption during pregnancy and risk of preterm delivery: the Japan Environment and Children's Study. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2019;126(12):1448-54.
64. Souza RT, Costa ML, Mayrink J, Feitosa FE, Filho EAR, Leite DF, *et al*. Clinical and epidemiological factors associated with spontaneous preterm birth: a multicentre cohort of low risk nulliparous women. *Sci Rep*. 2020;10(1):855-.
65. Anton RF, Becker HC, Randall CL. Ethanol increases PGE and thromboxane production in mouse pregnant uterine tissue. *Life Sci*. 1990;46(16):1145-53.
66. Iwama N, Metoki H, Nishigori H, Mizuno S, Takahashi F, Tanaka K, *et al*. Association between alcohol consumption during pregnancy and hypertensive disorders of pregnancy in Japan: the Japan Environment and Children's Study. *Hypertension Research*. 2019;42(1):85-94.
67. Maghsoudlou S, Cnattingius S, Montgomery S, Aarabi M, Semnani S, Wikström A-K, *et al*. Opium use during pregnancy and risk of preterm delivery: A population-based cohort study. *PloS one*. 2017;12(4): e0176588-e.
68. Pinto S, Dodd S, Walkinshaw S, Siney C, Kakkar P, Mousa H. Substance abuse during pregnancy: effect on pregnancy outcomes. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2010;150(2):137-41.
69. Huestis MA, Choo RE. Drug abuse's smallest victims: in utero drug exposure. *Forensic Science International*. 2002;128(1-2):20-30.
70. Vucinovic M, Roje D, Vučnović Z, Capkun V, Bucat M, Banović I. Maternal and neonatal effects of substance abuse during pregnancy: our ten-year experience. *Yonsei medical journal*. 2008;49(5):705-13.
71. Bandstra ES, Morrow CE, Mansoor E, Accornero VH. Prenatal drug exposure: infant and toddler outcomes. *Journal of addictive diseases*. 2010;29(2):245-58.
72. Englund-Ögge L, Brantsæter AL, Sengpiel V, Haugen M, Birgisdottir BE, Myhre R, *et al*. Maternal dietary patterns and preterm delivery: results from large prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed)*. 2014;348: g1446-g.
73. Myhre R, Brantsæter AL, Myking S, Eggesbø M, Meltzer HM, Haugen M, *et al*. Intakes of garlic and dried fruits are associated with lower risk of spontaneous preterm delivery. *The Journal of nutrition*. 2013;143(7):1100-8.
74. Englund-Ögge L, Brantsæter AL, Haugen M, Sengpiel V, Khatibi A, Myhre R, *et al*. Association between intake of artificially sweetened and sugar-sweetened beverages and preterm delivery: a large prospective cohort study. *The American journal of clinical nutrition*. 2012;96(3):552-9.

75. Brasil. Lei nº 11.346, de 15 de setembro de 2006. Cria o Sistema Nacional de Segurança Alimentar e Nutricional-SISAN com vistas em assegurar o direito humano à alimentação adequada e dá outras providências. Diário Oficial da União. 2006;143(179).
76. Keats EC, Haider BA, Tam E, Bhutta ZA. Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. The Cochrane database of systematic reviews. 2019;3(3): Cd004905.
77. Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. Lancet. 2008;371(9607):164-75.
78. Yamey G, Horvath H, Schmidt L, Myers J, Brindis CD. Reducing the global burden of Preterm Birth through knowledge transfer and exchange: a research agenda for engaging effectively with policymakers. Reproductive health. 2016; 13:26.
79. Cascaes AM, Gauche H, Baramarchi FM, Borges CM, Peres KG. Prematuridade e fatores associados no Estado de Santa Catarina, Brasil, no ano de 2005: análise dos dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos. Cadernos de saúde pública. 2008;24(5):1024-32.
80. Assunção PL, Novaes HMD, Alencar GP, Melo ASdO, Almeida MFd. Fatores associados ao nascimento pré-termo em Campina Grande, Paraíba, Brasil: um estudo caso-controle. Cadernos de saúde pública. 2012; 28:1078-90.
81. Domingues RMSM, Viellas EF, Dias MAB, Torres JA, Theme-Filha MM, Gama SGNd, *et al.* Adequação da assistência pré-natal segundo as características maternas no Brasil. Revista panamericana de salud pública. 2015; 37:140-7.
82. Oliveira AAd, Almeida MFd, Silva ZPd, Assunção PLd, Silva AMR, Santos HGd, *et al.* Fatores associados ao nascimento pré-termo: da regressão logística à modelagem com equações estruturais. Cadernos de saúde pública. 2019;35:e00211917.
83. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: one syndrome, many causes. Science. 2014;345(6198):760-5.
84. Amorim MMR, Lima Lda, Lopes CV, Araújo DKLd, Silva JGG, César LC, *et al.* Fatores de risco para a gravidez na adolescência em uma maternidade-escola da Paraíba: estudo caso-controle. Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. 2009; 31:404-10.
85. Restrepo-Méndez MC, Lawlor DA, Horta BL, Matijasevich A, Santos IS, Menezes AMB, *et al.* The association of maternal age with birthweight and gestational age: a cross-cohort comparison. Paediatric and perinatal epidemiology. 2015;29(1):31-40.
86. Ludford I, Scheil W, Tucker G, Grivell R. Pregnancy outcomes for nulliparous women of advanced maternal age in South Australia, 1998-2008. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2012;52(3):235-41.
87. Hannaford KE, Tuuli MG, Odibo L, Macones GA, Odibo AO. Gestational weight gain: association with adverse pregnancy outcomes. American journal of perinatology. 2017;34(02):147-54.
88. Baugh N, Harris DE, Aboueissa A-M, Sarton C, Lichter E. The impact of maternal obesity and excessive gestational weight gain on maternal and infant outcomes in Maine: analysis of pregnancy risk assessment monitoring system results from 2000 to 2010. Journal of pregnancy. 2016;2016.

89. Torloni MR, Fortunato SJ, Betran AP, Williams S, Brou L, Drobek CO, *et al.* Ethnic disparity in spontaneous preterm birth and maternal pre-pregnancy body mass index. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285(4):959-66.
90. Pigatti Silva F, Souza RT, Cecatti JG, Passini R, Jr., Tedesco RP, Lajos GJ, *et al.* Role of Body Mass Index and gestational weight gain on preterm birth and adverse perinatal outcomes. *Sci Rep.* 2019;9(1):13093-.
91. Requejo J, Merialdi M, Althabe F, Keller M, Katz J, Menon R. Born too soon: care during pregnancy and childbirth to reduce preterm deliveries and improve health outcomes of the preterm baby. *Reproductive health.* 2013;10 Suppl 1: S4.
92. Neggers Y, Goldenberg RL. Some thoughts on body mass index, micronutrient intakes and pregnancy outcome. *The Journal of nutrition.* 2003;133(5 Suppl 2):1737S-40S.
93. Goldenberg RL. The plausibility of micronutrient deficiency in relationship to perinatal infection. *The Journal of nutrition.* 2003;133(5 Suppl 2):1645S-8S.
94. Poalelungi CV, Ples L, Hudita D, Ceausu I. Risk factors and clinical follow-up of patients with preterm births in a tertiary referral maternity unit in Bucharest, Romania. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association.* 2018;68(4):559-64.
95. Barclay K, Baranowska-Rataj A, Kolk M, Ivarsson A. Interpregnancy intervals and perinatal and child health in Sweden: A comparison within families and across social groups. *Population Studies.* 2020:1-16.
96. Koullali B, Kamphuis EI, Hof MH, Robertson SA, Pajkrt E, De Groot CJ, *et al.* The effect of interpregnancy interval on the recurrence rate of spontaneous preterm birth: a retrospective cohort study. *American journal of perinatology.* 2017;34(02):174-82.
97. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermudez A, Castano F, Norton MH. Effects of birth spacing on maternal, perinatal, infant, and child health: a systematic review of causal mechanisms. *Stud Fam Plann.* 2012;43(2):93-114.
98. Pimentel J, Ansari U, Omer K, Gidado Y, Baba MC, Andersson N, *et al.* Factors associated with short birth interval in low- and middle-income countries: a systematic review. *BMC pregnancy and childbirth.* 2020;20(1):156-.
99. Santana DS, Cecatti JG, Surita FG, Tedesco RP, Passini Jr R, Souza RT, *et al.* Maternal and perinatal outcomes and factors associated with twin pregnancies among preterm births: Evidence from the Brazilian Multicenter Study on Preterm Birth (EMIP). *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* 2020.
100. Romero R, Espinoza J, Kusanovic JP, Gotsch F, Hassan S, Erez O, *et al.* The preterm parturition syndrome. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology.* 2006;113 Suppl 3:17-42.
101. Sunderam S, Kissin DM, Crawford SB, Folger SG, Jamieson DJ, Warner L, *et al.* Assisted reproductive technology surveillance—United States, 2014. *MMWR Surveillance Summaries.* 2017;66(6):1.
102. Gravett MG, Rubens CE, Nunes TM, Group GR. Global report on preterm birth and stillbirth (2 of 7): discovery science. *BMC pregnancy and childbirth.* 2010;10 Suppl 1: S2.

103. Gui J, Xu W, Zhang J. Association between thyroid dysfunction and perinatal outcomes in women with gestational hypertension: a retrospective study. *BMC pregnancy and childbirth*. 2020;20(1):1-9.
104. MAGALHÃES I. Programa Minha Casa, Minha Vida 2: novo momento, características e agentes. *ENCONTRO NACIONAL DA INDÚSTRIA DA CONSTRUÇÃO*. 2011;83.
105. Souza RT, Cecatti JG, Passini R, Jr., Tedesco RP, Lajos GJ, Nomura ML, *et al*. The Burden of Provider-Initiated Preterm Birth and Associated Factors: Evidence from the Brazilian Multicenter Study on Preterm Birth (EMIP). *PloS one*. 2016;11(2): e0148244-e.
106. Hovi P, Andersson S, Eriksson JG, Jarvenpaa AL, Strang-Karlsson S, Makitie O, *et al*. Glucose regulation in young adults with very low birth weight. *The New England journal of medicine*. 2007;356(20):2053-63.
107. Bertagnolli M, Luu TM, Lewandowski AJ, Leeson P, Nuyt AM. Preterm birth and hypertension: is there a link? *Current hypertension reports*. 2016;18(4):28.
108. Ananth CV. Epidemiologic approaches for studying recurrent pregnancy outcomes: challenges and implications for research. *Semin Perinatol*. 2007;31(3):196-201.
109. McManemy J, Cooke E, Amon E, Leet T. Recurrence risk for preterm delivery. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2007;196(6):576 e1-6; discussion e6-7.
110. Van Oppenraaij R, Jauniaux E, Christiansen O, Horcajadas J, Farquharson R, Exalto N. Predicting adverse obstetric outcome after early pregnancy events and complications: a review. *Human reproduction update*. 2009;15(4):409-21.
111. Malacova E, Regan A, Nassar N, Raynes-Greenow C, Leonard H, Srinivasjois R, *et al*. Risk of stillbirth, preterm delivery, and fetal growth restriction following exposure in a previous birth: systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2018;125(2):183-92.
112. Baer RJ, Yang J, Berghella V, Chambers CD, Coker TR, Kuppermann M, *et al*. Risk of preterm birth by maternal age at first and second pregnancy and race/ethnicity. *Journal of perinatal medicine*. 2018;46(5):539-46.
113. Passini R, Jr., Cecatti JG, Lajos GJ, Tedesco RP, Nomura ML, Dias TZ, *et al*. Brazilian multicentre study on preterm birth (EMIP): prevalence and factors associated with spontaneous preterm birth. *PloS one*. 2014;9(10):e109069-e.
114. McCarthy FP, Khashan AS, North RA, Rahma MB, Walker JJ, Baker PN, *et al*. Pregnancy loss managed by cervical dilatation and curettage increases the risk of spontaneous preterm birth. *Hum Reprod*. 2013;28(12):3197-206.
115. Getahun D, Lawrence JM, Fassett MJ, Strickland D, Koebnick C, Chen W, *et al*. The association between stillbirth in the first pregnancy and subsequent adverse perinatal outcomes. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2009;201(4):378. e1-. e6.
116. Salihu HM, August EM, De La Cruz C, Weldeselasse H, Sanchez E, Alio AP, *et al*. All-cause infant mortality and the risk for subsequent preterm birth. *Minerva ginecologica*. 2013;65(5):557-66.

117. MacDorman MF, editor Race and ethnic disparities in fetal mortality, preterm birth, and infant mortality in the United States: an overview. *Seminars in perinatology*; 2011: Elsevier.
118. Tikkanen M. Placental abruption: epidemiology, risk factors and consequences. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. 2011;90(2):140-9.
119. Menon R. Spontaneous preterm birth, a clinical dilemma: etiologic, pathophysiologic and genetic heterogeneities and racial disparity. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2008;87(6):590-600.
120. Pennell CE, Jacobsson B, Williams SM, Buus RM, Muglia LJ, Dolan SM, *et al*. Genetic epidemiologic studies of preterm birth: guidelines for research. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2007;196(2):107-18.
121. Buhimschi CS, Rosenberg VA, Dulay AT, Thung S, Sfakianaki AK, Bahtiyar MO, *et al*. Multidimensional system biology: genetic markers and proteomic biomarkers of adverse pregnancy outcome in preterm birth. *Am J Perinatol*. 2008;25(3):175-87.
122. Crider KS, Whitehead N, Buus RM. Genetic variation associated with preterm birth: a HuGE review. *Genet Med*. 2005;7(9):593-604.
123. Al-Qaraghoul M, Fang YMV. Effect of Fetal Sex on Maternal and Obstetric Outcomes. *Front Pediatr*. 2017; 5:144-.
124. McGregor JA, Leff M, Orleans M, Baron A. Fetal gender differences in preterm birth: findings in a North American cohort. *Am J Perinatol*. 1992;9(1):43-8.
125. Ananth CV, Vintzileos AM. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstet*. 2006;19(12):773-82.
126. Aseidu EK, Bandoh DA, Ameme DK, Nortey P, Akweongo P, Sackey SO, *et al*. Obstetric determinants of preterm delivery in a regional hospital, Accra, Ghana 2016. *BMC pregnancy and childbirth*. 2019;19(1):248.
127. Bakker R, Steegers EAP, Hofman A, Jaddoe VWV. Blood pressure in different gestational trimesters, fetal growth, and the risk of adverse birth outcomes: the generation R study. *American journal of epidemiology*. 2011;174(7):797-806.
128. Ananth CV, Oyelese Y, Prasad V, Getahun D, Smulian JC. Evidence of placental abruption as a chronic process: associations with vaginal bleeding early in pregnancy and placental lesions. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2006;128(1-2):15-21.
129. Downes KL, Grantz KL, Shenassa ED. Maternal, Labor, Delivery, and Perinatal Outcomes Associated with Placental Abruption: A Systematic Review. *American journal of perinatology*. 2017;34(10):935-57.
130. Mayer C, Joseph KS. Fetal growth: a review of terms, concepts and issues relevant to obstetrics. *Ultrasound in obstetrics & gynecology: the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 2013;41(2):136-45.
131. Sato Y, Benirschke K, Marutsuka K, Yano Y, Hatakeyama K, Iwakiri T, *et al*. Associations of intrauterine growth restriction with placental pathological factors, maternal

factors and fetal factors; clinicopathological findings of 257 Japanese cases. *Histology and histopathology*. 2013;28(1):127-32.

132. Parer JT, Livingston EG. What is fetal distress? *American journal of obstetrics and gynecology*. 1990;162(6):1421-5; discussion 5-7.

133. Afolayan JM, Olajumoke TO, Esangbedo SE, Edomwonyi NP. Spinal anaesthesia for caesarean section in pregnant women with fetal distress: time for reappraisal. *Int J Biomed Sci*. 2014;10(2):103-10.

134. Morisaki N, Togoobaatar G, Vogel JP, Souza JP, Rowland Hogue CJ, Jayaratne K, *et al*. Risk factors for spontaneous and provider-initiated preterm delivery in high and low Human Development Index countries: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2014;121 Suppl 1:101-9.

135. Boerma T, Ronsmans C, Melesse DY, Barros AJD, Barros FC, Juan L, *et al*. Global epidemiology of use of and disparities in caesarean sections. *The Lancet*. 2018;392(10155):1341-8.

136. Vogel JP, Betrán AP, Vindevoghel N, Souza JP, Torloni MR, Zhang J, *et al*. Use of the Robson classification to assess caesarean section trends in 21 countries: a secondary analysis of two WHO multicountry surveys. *The Lancet Global health*. 2015;3(5):e260-70.

137. Nakamura-Pereira M, do Carmo Leal M, Esteves-Pereira AP, Domingues RM, Torres JA, Dias MA, *et al*. Use of Robson classification to assess cesarean section rate in Brazil: the role of source of payment for childbirth. *Reproductive health*. 2016;13(Suppl 3):128.

138. Mi J, Liu F. Rate of caesarean section is alarming in China. *Lancet*. 2014;383(9927):1463-4.

139. Leal M, Pereira A, Domingues R, Filha M, Dias M, Nakamura-Pereira M, *et al*. Obstetric interventions during labor and childbirth in Brazilian low-risk women. *Cad Saúde Pública*. 2014;30(suppl.1): pp. S17-S32.

140. Grandi C, Luchtenberg G, Rittler M. The contribution of birth defects to spontaneous preterm birth. *Am J Perinatol*. 2007;24(8):487-92.

141. Kelkay B, Omer A, Teferi Y, Moges Y. Factors associated with singleton preterm birth in Shire Suhul general hospital, Northern Ethiopia, 2018. *Journal of pregnancy*. 2019;2019.

142. Xiao Q, Chen H, Strickland MJ, Kan H, Chang HH, Klein M, *et al*. Associations between birth outcomes and maternal PM2.5 exposure in Shanghai: A comparison of three exposure assessment approaches. *Environ Int*. 2018; 117:226-36.

143. Balakrishnan K, Ghosh S, Thangavel G, Sambandam S, Mukhopadhyay K, Puttaswamy N, *et al*. Exposures to fine particulate matter (PM2.5) and birthweight in a rural-urban, mother-child cohort in Tamil Nadu, India. *Environ Res*. 2018; 161:524-31.

144. Chen G, Guo Y, Abramson MJ, Williams G, Li S. Exposure to low concentrations of air pollutants and adverse birth outcomes in Brisbane, Australia, 2003-2013. *Sci Total Environ*. 2018;622-623:721-6.

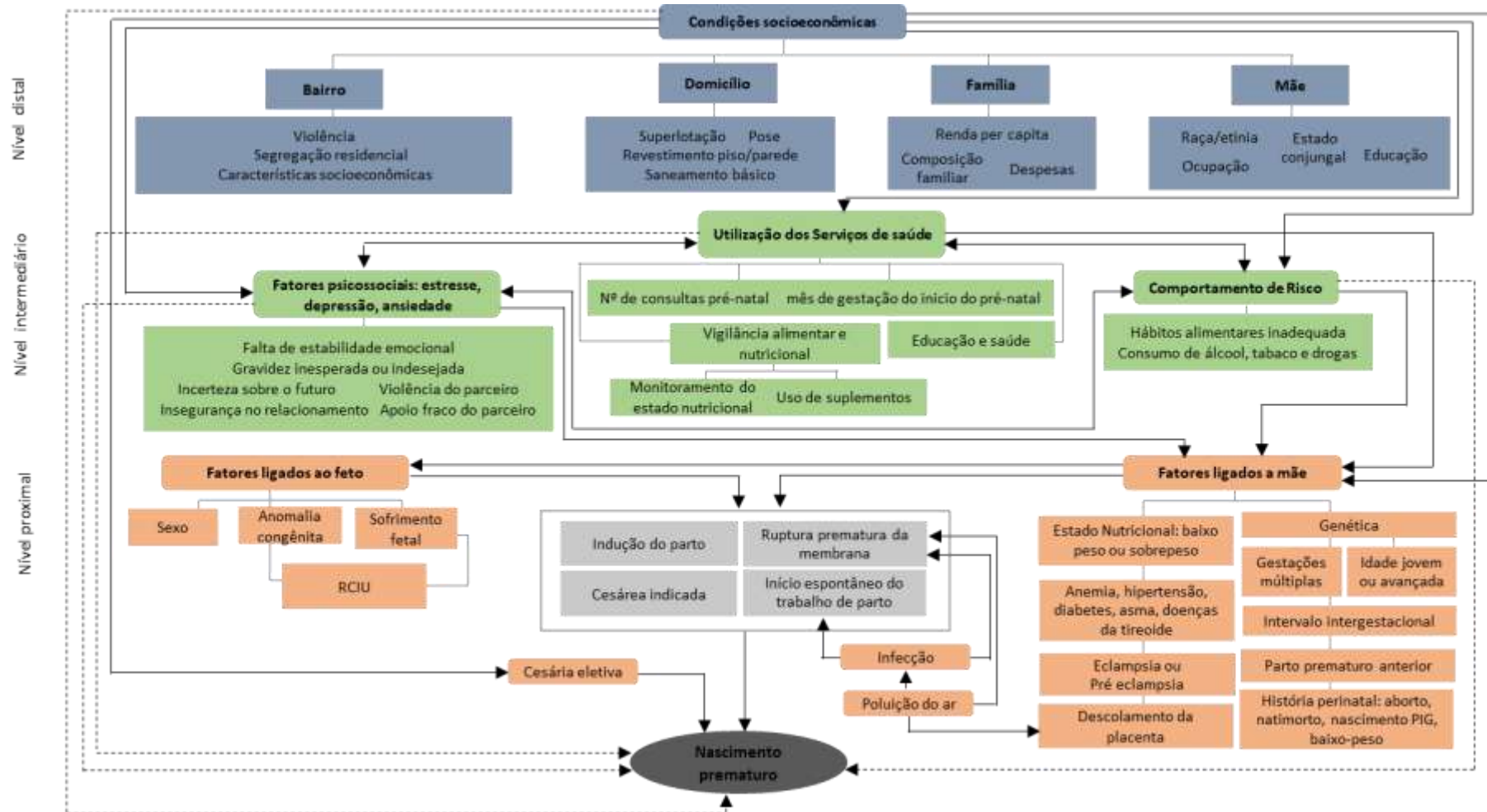
145. Bell ML, Ebisu K, Belanger K. Ambient air pollution and low birth weight in Connecticut and Massachusetts. *Environmental health perspectives*. 2007;115(7):1118-24.

146. Nachman RM, Mao G, Zhang X, Hong X, Chen Z, Soria CS, *et al.* Intrauterine Inflammation and Maternal Exposure to Ambient PM<sub>2.5</sub> during Preconception and Specific Periods of Pregnancy: The Boston Birth Cohort. *Environ Health Perspect.* 2016;124(10):1608-15.
147. Lin Y-T, Jung C-R, Lee YL, Hwang B-F. Associations Between Ozone and Preterm Birth in Women Who Develop Gestational Diabetes. *American Journal of Epidemiology.* 2015;181(4):280-7.



6.1.6 Figura

Figura 1: Modelo teórico hierarquizado dos determinantes do nascimento



## 6.2 ARTIGO 2 – RECURRENCE OF PRETERM BIRTHS: A POPULATION-BASED LINKAGE WITH 3.5 MILLION LIVE BIRTHS FROM THE CIDACS BIRTH COHORT

**Status:** Publicado em International Journal of Gynecology & Obstetrics

### 6.2.1 Abstract

**Objective:** To investigate the recurrence of preterm birth (PTB) among the poorest half of the Brazilian population.

**Methods:** A population-based retrospective study was conducted in Brazil with the live births of multiparous women extracted from the CIDACS Birth Cohort between 2001 and 2015. We used multivariate logistic regression to estimate the odds of recurrent PTB in second and third births.

**Results:** A total of 3 528 050 live births from 1 764 025 multiparous women were analyzed. The adjusted odds for the occurrence of a PTB given a previous PTB was 2.58 (95% confidence interval [CI] 2.53–2.62). Lower gestational age increased the odds of a subsequent PTB (<28 weeks: adjusted OR [aOR] 3.61, 95% CI 3.41–3.83; 28–31 weeks: aOR 3.34, 95% CI 3.19–3.49; and 32–36 weeks: aOR 2.42, 95% CI 2.38–2.47). Women who had two previous PTBs were at high risk of having a third (aOR 4.98, 95% CI 4.70–5.27). Recurrence of PTB was more likely when the inter-birth interval was less than 12 months.

**Conclusion:** In Brazil, a middle-income country, women with a previous PTB had an increased risk of a subsequent one. This association was affected by gestational age, the number of PTBs, severity of previous PTBs, and a short interval between births.

**Keywords:** birth cohort, poor populations, preterm birth, recurrent preterm birth

### 6.2.2 Introduction

Preterm births (PTBs) account for more than 10% of all births worldwide, and subsequent complications are the leading cause of death in children under the age of 5 years [1]. A preterm birth may have lifelong effects, including neurological and cognitive deficits, visual and hearing impairment, and an increased risk of chronic diseases in adulthood [2, 3]. Global estimates showed an increase in preterm birth rates, from 9.8% in 2000 to 10.6% in 2014, which is equivalent to an estimated 14.64 million preterm births out of 139.95 million

live births [4]. In Brazil, 11.2% of births are premature, which places the country among the 10 countries in the world with the highest PTB rates [4].

A previous PTB has been reportedly associated with a subsequent one. Genetic, environmental, and behavioral risk factors shared between two pregnancies may contribute to the recurrence of PTB through placental dysfunction, recurrent intrauterine infections, and other obstetric complications, such as diabetes and hypertension [5, 6]. A recent meta-analysis reported the absolute risk of PTB among women with a previous preterm birth to be 30% [7], in which the earlier the gestational age of the previous birth, the higher the risk of a subsequent PTB [8–10]. However, only studies from high-income countries were included in the meta-analysis, most were hospital-based, and had a limited sample size. Data from low- and middle-income countries are in short supply. An example is a hospital-based study conducted in India with a sample of 291 women in which the PTB recurrence rate was estimated at 32% [11].

In Brazil, a previous PTB has been identified as an important risk factor for subsequent PTBs [12]. However, there are no studies estimating the magnitude of this association. The aim of the present study was to investigate the recurrence of PTB among the poorest Brazilian population using data on more than 3.5 million live births from the Centre for Data and Knowledge Integration for Health (CIDACS) Birth Cohort. A better understanding of the magnitude and effects of a previous PTB on a future pregnancy, especially among a disadvantaged population, is essential to assist policies and individual level care.

### **6.2.3 Materials and methods**

#### Study design and population

A population-based retrospective cohort study was conducted using the CIDACS Birth Cohort. This cohort was created by linking data from the national live birth system of Brazil (Sistema de Informação sobre Nascimentos [SINASC]) and the 100 million Brazilian Cohort baseline for the period between January 1, 2001, and December 31, 2015.

The CIDACS Birth Cohort is composed of 24 695 617 live births. In general, the children included in the cohort were born from younger, unmarried, less educated mothers, and are more likely to be born via vaginal delivery, compared to children in the general Brazilian population [13]. In the present study, successive pregnancies were identified using the unique maternal identifier and the newborn's date of birth. The present study was approved by the Federal University of Bahia Collective Health Institute (ISC-UFBA) research ethics committee

(CAAE registration numbers: 41695415·0·0000·5030 and 18022319·4·0000·5030) and the London School of Hygiene and Tropical Medicine (reference number 22817).

Data were obtained from SINASC. SINASC includes information on the mother (e.g. maternal age, level of education, marital status, and ethnicity), pregnancy information (e.g. antenatal appointments, length of gestation, and multiple fetuses), and information on the newborn (e.g. birth weight and sex) [14]. The 100 million Brazilian Cohort is primarily built from the Cadastro Único (CadÚnico), a shared register for more than 20 social programs, which covers the poorest half of the Brazilian population (families with a monthly income equal to or below three minimum wages [~750 USD]) [15].

SINASC live birth records were linked with the 100 million Brazilian Cohort using the following variables: mother's name, maternal age at birth, maternal date of birth, and the mother's municipality of residence at the time of delivery. Missing, implausible names, and duplicates were excluded. The linkage was performed using CIDACS RL-Record Linkage, a novel record-linkage tool developed to link large-scale administrative datasets at CIDACS [16, 17]. Linkage procedures were conducted at CIDACS in a strict data protection environment, and according to ethical and legal regulations [18].

The study population included live births of multiparous women aged 14–49 years, who started to be followed up in the CIDACS Birth Cohort as nulliparous. The following were excluded: multiple births, live births with congenital anomalies, those weighing less than 500 g or with a gestational age under 22 weeks, and with missing information on gestational age. Also excluded were those with a birth date before the date of the mother's entry into the cohort, and those with no information about siblings (Figs. 1 and S1).

### Study Variables

The main outcome of the present study was PTBs in the second and third pregnancies, defined as a live birth at less than 37 weeks of gestation. Gestational age was defined as completed weeks. Since PTB tends to recur in a subsequent delivery, offspring were compared according to the gestational age at birth of the first pregnancy. Recurrence of PTB for the third birth was defined as a PTB after a PTB for the first and/or second pregnancy.

The following covariates were considered in the analyses: mother's residential area (urban/rural), household overcrowding (up to two inhabitants per room or more than two inhabitants per room), mother's self-declared race/skin color (white, mixed race, black, or indigenous), mother's level of education (up to 3 years, 4–7 years, or 8 years or more of formal

education), mother's marital status (married: married or in a stable relationship, or unmarried: single, divorced, or widowed), number of prenatal visits (none, 1–3 visits, 4–6 visits, or 7 or more visits), inter-birth interval (less than 12 months, 12–24 months, or 24 months or more), type of delivery (vaginal or cesarean), and maternal age (14–19 years, 20–34 years, or 35–49 years). Household overcrowding, an important marker of poverty and social deprivation [19], was calculated by dividing the number of individuals living in the house and the number of rooms. If it was impossible to estimate the inter-pregnancy interval, the inter-birth interval was estimated (in months) by the difference between the second or third child's birthdate and that of the previous child.

### Statistical analysis

Logistic regression was used to calculate the odds ratio (OR) and 95% confidence interval [CI] to estimate the association between PTB in the first pregnancy and the consequent risk in the second. The reference was the first pregnancy at term. To avoid introducing bias from factors that may have changed due to a poor outcome in the first birth, the following were adjusted for: mother's residential area, family density, self-declared race/skin color, mother's level of education, marital status, number of prenatal visits, maternal age, type of delivery, and newborn's year of birth at the time of the first birth. Individuals with missing observations in any of the variables were excluded from the multiple models.

The OR of a preterm birth in the third pregnancy was also estimated using logistic regression, adjusted by the covariables mentioned above. The reference group was first and second pregnancy at term. The results of PTB were presented based on the order of birth to term and previous PTBs: Term / Term (reference category), Preterm / Term, Term / Preterm, and Preterm / Preterm.

Under the hypothesis that a short interval between pregnancies increases the chances of recurrent PTBs, an analysis was performed stratified by the inter-birth interval (less than 12 months, 12–24 months, and 24 months or more).

### *Supplementary analysis*

Additional analyses were performed with live births after 2011 due to changes in the gestational age in the live birth records on SINASC from this date [20] (Supplementary Material).

All data were processed and analyzed using STATA version 15.1 (Stata Corp., College Station, TX, USA).

#### 6.2.4 Results

The CIDACS Birth Cohort population is composed of 14 508 888 live births from multiparous women. After applying the exclusion criteria, 3 528 050 live births from 1 764 025 multiparous women were selected to participate in this study. Overall, 129 772 (7.36%) of the women had a PTB in the first pregnancy and 139 139 (7.89%) in the second, 23 362 (18.00%) of which were classified as a recurrent PTB (Fig. 1). The population characteristics according to the PTB status in the first pregnancy are described in Table 1. Compared to term live births, preterm live births were more likely among younger mothers who live in crowded households and who had attended fewer prenatal care appointments.

The adjusted PTB OR after a previous PTB was 2.58 (95% CI 2.53–2.62) compared to a first birth at term. It was also observed that most of the second PTBs occurred in the same gestational age group as the first birth (Fig. 2). Lower gestational age at the first birth increased the odds of a subsequent PTB (32–36 weeks: adjusted OR [aOR] 2.42, 95% CI 2.38–2.47; 28–31 weeks: aOR 3.34, 95% CI 3.19–3.49; <28 weeks: aOR 3.61, 95% CI 3.41–3.83) (Fig. 3).

Live births to women with PTBs in the two previous pregnancies (compared to those of women with two at term births) were 4.98 (95% CI 4.70–5.27) times more likely to result in a third PTB. The OR of a third pregnancy with a premature delivery was 2.42 (95% CI 2.34–2.50) among live births of women with a first birth at term, followed by a PTB, and higher than among women with a PTB first followed by a second birth at term (OR 1.73, 95% CI 1.67–1.80) (Fig. 4).

The analyses stratified by the inter-birth interval showed that the shorter the interval, the greater the risk of a recurrent PTB. The risk of recurrence was higher in the inter-birth interval of less than 12 months (aOR 2.86, 95% CI 2.60–3.15), followed by 12–24 months (aOR 2.54, 95% CI 2.45–2.63) and 24 months or more (aOR 2.53, 95% CI 2.48–2.58) (Table 3). It was also observed that the live births of women with two previous PTBs and an inter-birth interval of less than 12 months were more likely to have a third PTB (aOR 6.53, 95% CI 4.91–8.69), followed by 12–24 months (aOR 5.52, 95% CI 4.96–6.14) and 24 months or more (aOR 4.69, 95% CI 4.31–4.98) (Table 4).

An analysis restricted to births after 2011 had similar aORs (Tables S1 and S2).

### 6.2.5 Discussion

In the present study, live births to women with a previous PTB were over twice as likely to have a subsequent PTB, compared to those with a birth at term on their first pregnancy. In addition, the lower the gestational age at the first birth, the higher the odds of a subsequent PTB. The third birth of women with two previous PTBs was five times more likely to be a PTB when compared to those with two previous at term births. For women with a history of one previous PTB and one previous term birth, the closer the last PTB, the higher the risk of a PTB in the third pregnancy.

The present study has the largest sample size to estimate the risk of PTB in a second or third subsequent pregnancy using a population-based approach and conducted in a middle-income country. Although the association between PTB in a previous and subsequent pregnancy had been observed, the mechanisms underlying this association are not well understood. It has been suggested that specific maternal factors can predispose women to PTBs, since they have been associated with repeated placental complications, and are more susceptible to recurrent intrauterine infections and underlying disorders between pregnancies (e.g., diabetes and hypertension) [5]. Similarly, risk factors shared between pregnancies (e.g., smoking during pregnancy) may also contribute to the recurrence of a PTB [6, 21].

The risk of a subsequent PTB increased as the inter-birth interval decreased. The biological mechanisms that may explain this finding are related to the time it takes for the uterus to return to its normal state, including resolution of the inflammatory condition associated with the previous pregnancy [5]. A further explanation is the depletion of maternal vitamins and folate, since maternal stores of essential vitamins, minerals, and amino acids are consumed during pregnancy, and a short interval decreases the opportunity to replace these nutrients between pregnancies [5, 22].

The results described in this study are consistent with the literature [8, 9, 21, 23], except that the estimates of risk in these studies were much higher for the subsequent second or third birth. The reasons for these differences are unclear, but may be due to the differences in data sources, or the populations studied. One potential explanation for these differences may be that some studies included stillbirths in their analyses [8, 9]. The number of stillbirths that occur before 37 weeks of gestation is much higher than the number of preterm live births, which may increase the magnitude of the association. A further difference is the population in the present study; only the poorest population from a middle-income country was included. Therefore, there is a more comprehensive array of structural and social causes associated with the

occurrence of a PTB, which may have influenced the observation of the underlying biological probabilities estimated in the study. In all analyses, adjusting for demographic and obstetric factors reduced the estimated risk for recurrent preterm delivery, suggesting that unmeasured variables other than those observed, including the presence of chronic maternal diseases and infections, access to health care, and other social determinants (which are not available in the present dataset), may play an important role in the occurrence of PTBs. The third point is the sample size, which was small and hospital-based in some studies, and this may have led to an overestimation of the measures, due to the inclusion of a higher proportion of high-risk pregnancies [21, 23]. Finally, this difference may have occurred due to the misclassification of PTBs in the Brazilian dataset. SINASC gathers secondary data on gestational age at birth. However, until 2010 the gestational age at birth was collected over wide intervals of weeks of gestation [20], and the prematurity rate was considered underestimated when compared to results from local studies with primary data collection [24]. From 2011, although SINASC started to collect the gestational age as a continuous variable, the mother's last menstruation was prioritized as a method of calculating the gestational age in weeks [20]. This can be a flawed method, due to circumstances such as individual variations in the length of the menstrual cycle and recall biases in particular [24].

It is known that effective preventive measures and interventions during pregnancy can reduce the biological, social, and behavioral risk factors associated with PTBs [25]. Services provided during prenatal care for all pregnant women and women at high risk of PTB should include the identification and treatment of pre-existing conditions (e.g. diabetes, asthma, and other chronic conditions), sexually transmitted diseases, and other infections and pregnancy complications (e.g. hypertensive disorders of pregnancy and antepartum hemorrhage), nutritional support, including multiple nutrient supplementation, and counseling to reduce risky behaviors, among others [25, 26]. There is increasing, almost universal coverage of prenatal care in Brazil. However, regional and social inequalities persist in the access to adequate prenatal care, contributing to the high rates of premature birth observed in the country [27].

### Strengths and Limitations

The present study has both strengths and weaknesses. It is the first study to assess the recurrence of PTB in a poor population of a middle-income country. The large sample size enabled the analysis of the recurrence of PTB in subsequent second and third births, and to perform an analysis stratified by the interval between births. However, the present study has a



number of limitations. The first is regarding the use of secondary data. The proportion of PTBs recorded on SINASC-Brazil was found to be underestimated by 15% [28], and misclassification, based on the criteria used to assess the gestational age at birth information (the date of the last menstrual period in most cases), may have occurred. However, they are probably non-differential errors and, therefore, the results of the present study may be underestimated, that is, the magnitude of the association found may be even higher than that found in the present analysis. In addition, it was not possible to classify the PTB subtypes (spontaneous, or with medical indication) due to a lack of information in our dataset. Second, residual confounding is possible, since data on maternal health conditions (e.g., co-morbidities such as diabetes and infections), as well as access, the quality of local health services, or special care for women with high-risk pregnancies, were not available in the present dataset. In addition, the database does not allow for the evaluation of whether cases with previous PTBs had any intervention in subsequent pregnancies. Third, the present study was conducted among the poorest population of a middle-income country with a history of major social and health inequalities, which may limit the generalizability of these findings.

### **6.2.6 Conclusions**

In conclusion, the present study showed an increased risk of a subsequent PTB in women who had a PTB in their previous pregnancy. This association was affected by gestational age, the number and order of previous PTBs, and the interval between births. These findings may contribute to clinical practice, the care of women with a history of previous PTBs, and to support policies for the prevention of high-risk pregnancies and PTBs. The study highlights the importance of expanding access and the quality of prenatal care, introducing protocols for early identification, and the clinical management of women with a previous PTB, or who are at risk of a PTB, including a previous PTB birth, and applying timely therapeutic approaches. Further research is recommended to analyze the impact of effective interventions in reducing the rates of PTB. Furthermore, studies are required in different low- and middle-income settings to uncover more evidence in such contexts, and for subsequent investigations according to PTB subtypes.

### *Acknowledgments*

The study was funded by MCTI / CNPq / MS / SCTIE / Decit / the Bill & Melinda Gates Foundation's Grandes Desafios Brasil – Desenvolvimento Saudável para Todas as Crianças

(Major Challenges in Brazil – Healthy Development for all Children - Call number 47/2014). CIDACS received core support from the Department of Health Surveillance, Ministry of Health, Brazil; State of Bahia Research Support Foundation (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia - FAPESB); Wellcome Trust (grant number 202912/Z/16/Z); Funding Authority for Studies and Projects (Financiadora de Estudos e Projetos - FINEP); and the Department of Science and Technology of the State of Bahia (SECTI). ASR received a doctoral scholarship from the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES). We thank the CIDACS/FIOCRUZ data production team collaborators for their work on linking this data and providing information on data quality. We also thank the IT team for all their efforts to help make access to data as smooth as possible.

#### *Conflicts of interest*

The authors have no conflicts of interest.

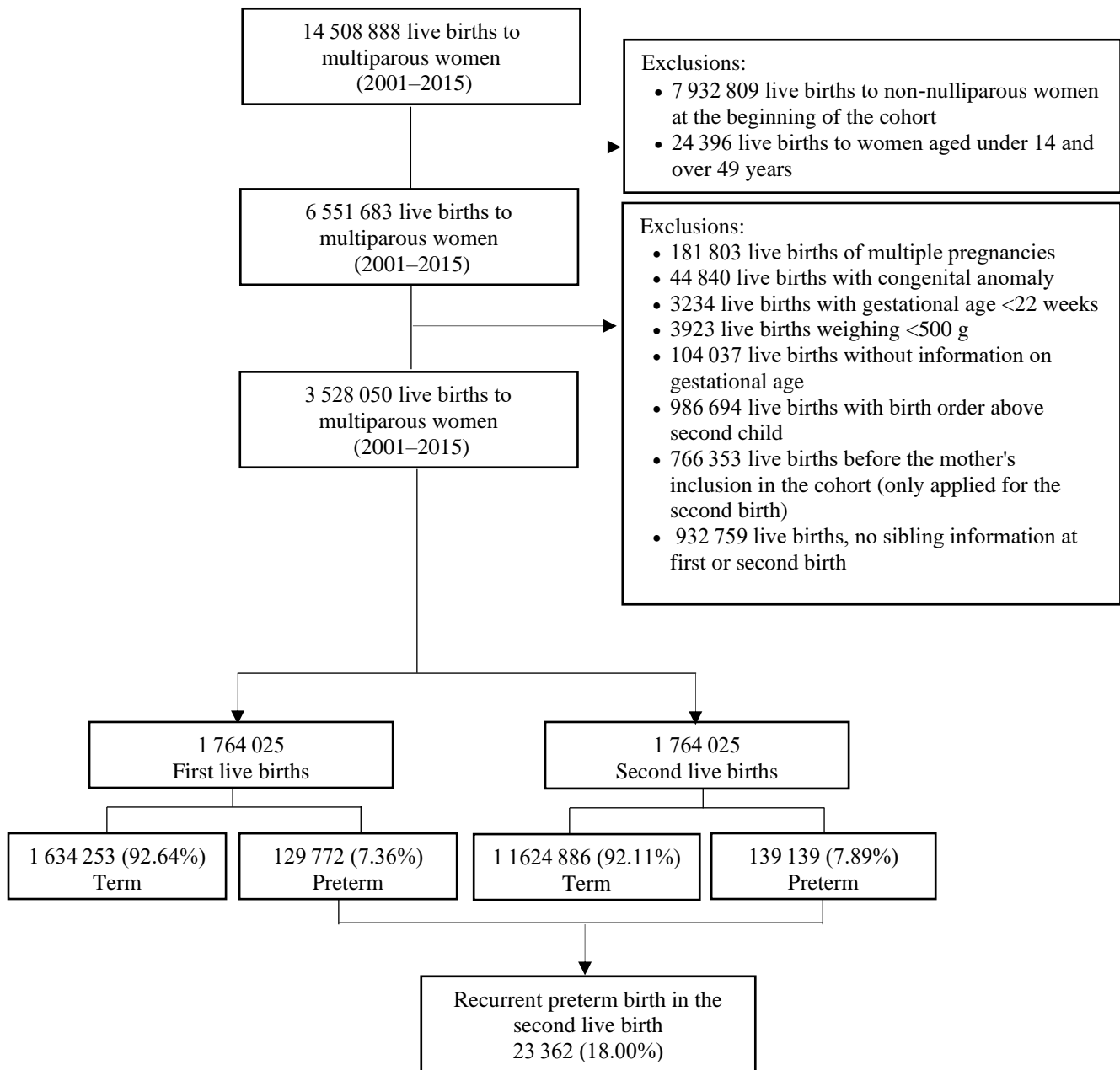
#### **6.2.7 References**

- [1] UNICEF W, World Bank Group and United Nations. Levels & Trends in Child Mortality. UNICEF. 2017: 36.
- [2] Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, Newton CR: Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet* 2012;379(9814): 445-452.
- [3] Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, *et al.*: Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reproductive health* 2013;10 Suppl 1: S2.
- [4] Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller A-B, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, *et al.*: Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *The Lancet Global Health* 2019;7(1): e37-e46.
- [5] Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R: Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet* 2008;371(9606): 75-84.
- [6] Ananth CV: Epidemiologic approaches for studying recurrent pregnancy outcomes: challenges and implications for research. *Semin Perinatol* 2007;31(3): 196-201.
- [7] Phillips C, Velji Z, Hanly C, Metcalfe A: Risk of recurrent spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2017;7(6): e015402.
- [8] Laughon SK, Albert PS, Leisher K, Mendola P: The NICHD Consecutive Pregnancies Study: recurrent preterm delivery by subtype. *American journal of obstetrics and gynecology* 2014;210(2): 131 e131-138.
- [9] Yang J, Baer RJ, Berghella V, Chambers C, Chung P, Coker T, *et al.*: Recurrence of Preterm Birth and Early Term Birth. *Obstet Gynecol* 2016;128(2): 364-372.

- [10] Ananth CV, Oyelese Y, Prasad V, Getahun D, Smulian JC: Evidence of placental abruption as a chronic process: associations with vaginal bleeding early in pregnancy and placental lesions. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2006;128(1-2): 15-21.
- [11] Depa AR, Gundabattula SR: Recurrence risk of preterm births: a retrospective Indian study. *J Obstet Gynaecol* 2019: 1-4.
- [12] Leal MD, Esteves-Pereira AP, Nakamura-Pereira M, Torres JA, Theme-Filha M, Domingues RM, *et al.*: Prevalence and risk factors related to preterm birth in Brazil. *Reproductive health* 2016;13(Suppl 3): 127.
- [13] Paixao ES, Cardim LL, Falcao IR, Ortelan N, Silva NJ, Rocha ADS, *et al.*: Cohort Profile: The Center for Data and Knowledge Integration for Health (CIDACS) Birth Cohort. *Int J Epidemiol* 2020.
- [14] Brazil, Department to Analyze Health Situations, Health. SdVe. Instruction manual to complete the Live Birth Declaration. Brasília: Ministry of Health. 2011.
- [15] Campello T, Neri MC. Bolsa Família Program: a decade of social inclusion and citizenship. Ipea. 2013.
- [16] Almeida D, Gorender D, Ichihara MY, Sena S, Menezes L, Barbosa GCG, *et al.*: Examining the quality of record linkage process using nationwide Brazilian administrative databases to build a large birth cohort. *BMC Med Inform Decis Mak* 2020;20(1): 173-173.
- [17] Barbosa GCG, Ali MS, Araujo B, Reis S, Sena S, Ichihara MYT, *et al.*: CIDACS-RL: a novel indexing search and scoring-based record linkage system for huge datasets with high accuracy and scalability. *BMC Med Inform Decis Mak* 2020;20(1): 289.
- [18] Barreto ML, Ichihara MY, de Araujo Almeida B, Barreto ME, Cabral L, Fiaccone R, *et al.*: The Center for Data and Knowledge Integration for Health (CIDACS): An Experience of Linking Health and Social Data in Brazil. *International Journal of Population Data Science* 2019;4(2).
- [19] Organization WH: WHO housing and health guidelines. 2018.
- [20] Brazil, General Coordination of Epidemiological Information and Analyses – CGIAE, Department of Health Surveillance, Health. Md: Consolidação Sistema de informações sobre nascidos vivos: 2011. Brasília: Ministry of Health 2013.
- [21] McManemy J, Cooke E, Amon E, Leet T: Recurrence risk for preterm delivery. *American journal of obstetrics and gynecology* 2007;196(6): 576 e571-576; discussion 576 e576-577.
- [22] Conde-Agudelo A, Rosas-Bermudez A, Castano F, Norton MH: Effects of birth spacing on maternal, perinatal, infant, and child health: a systematic review of causal mechanisms. *Stud Fam Plann* 2012;43(2): 93-114.
- [23] Simonsen S, Lyon J, Stanford J, Porucznik C, Esplin M, Varner M: Risk factors for recurrent preterm birth in multiparous Utah women: a historical cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2013;120(7): 863-872.
- [24] Wegienka G, Baird DD: A comparison of recalled date of last menstrual period with prospectively recorded dates. *J Womens Health (Larchmt)* 2005;14(3): 248-252.

- [25] Requejo J, Merialdi M, Althabe F, Keller M, Katz J, Menon R: Born too soon: care during pregnancy and childbirth to reduce preterm deliveries and improve health outcomes of the preterm baby. *Reproductive health* 2013;10 Suppl 1: S4.
- [26] Brazil, Ministry of Health, Department of Health Care, Strategic. DdAP. High risk management: technical manual. Brasília: Published by the Ministry of Health. 2012: 302.
- [27] Domingues RMSM, Viellas EF, Dias MAB, Torres JA, Theme-Filha MM, Gama SGNd, *et al.*: Adequacy of prenatal care according to maternal characteristics in Brazil. *Revista panamericana de salud pública* 2015;37: 140-147.
- [28] Matijasevich A, Silveira, Mariângela Freitas da, Matos, Ana Cristina Guimarães, Rabello Neto, Dacio, Fernandes, Roberto M., Maranhão, Ana Goretti, Cortez-Escalante, Juan José, Barros, Fernando C., Victora, Cesar G: Improved estimates of preterm birth prevalence in Brazil, 2000 a 2011. *Epidemiologia e Serviços de Saúde* 2013;22(4): 557-564.

## 6.2.8 Tables and figures

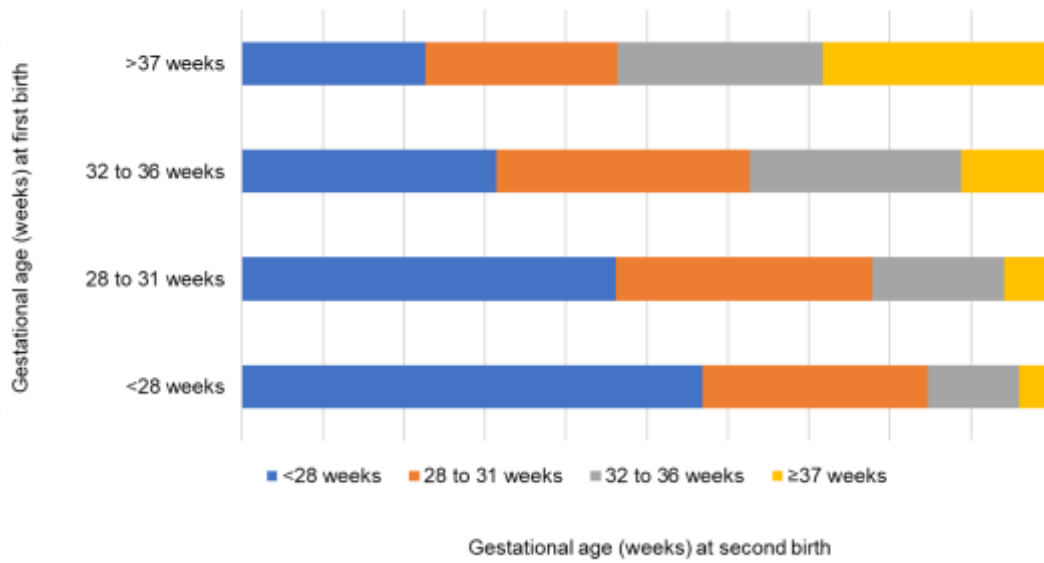


**Figure 1.** Study population flow diagram.

**Table 1.** Mother's sociodemographic characteristics, prenatal care, and type of delivery on the first birth, 2001–2015 (n=1 764 025).<sup>a</sup>

<b>First birth variables</b>	<b>Missing data</b>	<b>Total population (n=1 764 025)</b>	<b>Term birth (n=1 634 253)</b>	<b>Preterm birth (n=129 772)</b>
<i>Urban/rural area of residence</i>				
Urban	72 395	1 303 734 (77.07)	1 205 132 (76.88)	98 602 (79.46)
Rural	(4.10)	387 896 (22.93)	362 403 (23.12)	25 493 (20.54)
<i>Household overcrowding</i>				
≤2 inhabitants per	131 777	1 015 851 (62.24)	946 688 (62.60)	69 163 (57.67)
>2 inhabitants per	(7.47)	616 397 (37.76)	565 627 (37.40)	50 770 (42.33)
<i>Maternal race/ethnicity</i>				
White	144 507	541 650 (33.45)	501 731 (33.44)	39 919 (33.55)
Brown/Mixed race	(8.19)	934 694 (57.71)	866 655 (57.76)	68 039 (57.17)
Black		132 622 (8.19)	122 564 (8.17)	10 058 (8.45)
Indigenous		10 552 (0.65)	9564 (0.64)	988 (0.83)
<i>Maternal level of education</i>				
≥ 8 years of formal	26 192	951 910 (54.78)	881 011 (54.72)	70 899 (55.48)
4 to 7 years of formal	(1.48)	654 220 (37.65)	605 495 (37.61)	48 725 (38.13)
≤3 years of formal		131 703 (7.58)	123 538 (7.67)	8165 (6.39)
<i>Marital status</i>				
Married, civil union	21 486	542 199 (31.12)	503 711 (31.20)	38 488 (30.00)
Single, divorced, widowed	(1.22)	1 200 340 (68.88)	1 110 540 (68.80)	89 800 (70.00)
<i>Number of prenatal visits</i>				
None	16 542	22 373 (1.28)	18 614 (1.15)	3759 (2.93)
1–3	(0.94)	143 507 (8.21)	119 919 (7.41)	23 588 (18.41)
4–6		670 595 (38.38)	610 347 (37.69)	60 250 (47.03)
≥7		911 006 (52.13)	870 501 (53.76)	40 505 (31.62)
<i>Maternal age at birth (years)</i>				
14–19	0 (0.0)	1 057 494 (59.95)	972 640 (59.52)	84 854 (65.39)
20–34		697 675 (39.55)	653 556 (39.99)	44 119 (34.00)
35–49		8856 (0.50)	8057 (0.49)	799 (0.61)
<i>Type of delivery</i>				
Vaginal	1622	1 104 033 (62.64)	1 020 453 (62.50)	83 580 (64.46)
Cesarean	(0.09)	658 370 (37.36)	612 288 (37.50)	46 082 (35.54)

<sup>a</sup> Values are given as number (percentage).



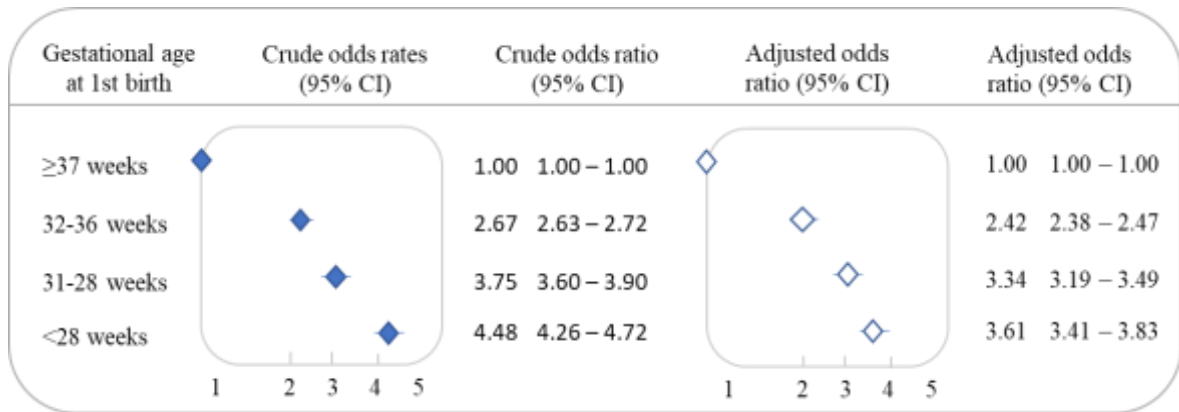
**Figure 2.** Gestational age at second birth by gestational age on the first birth.

**Table 2.** Premature birth (<37 weeks of gestation) on the second live birth by preterm birth in the first live birth and inter-birth interval, 2001–2015 (n=1 764 012).<sup>a</sup>

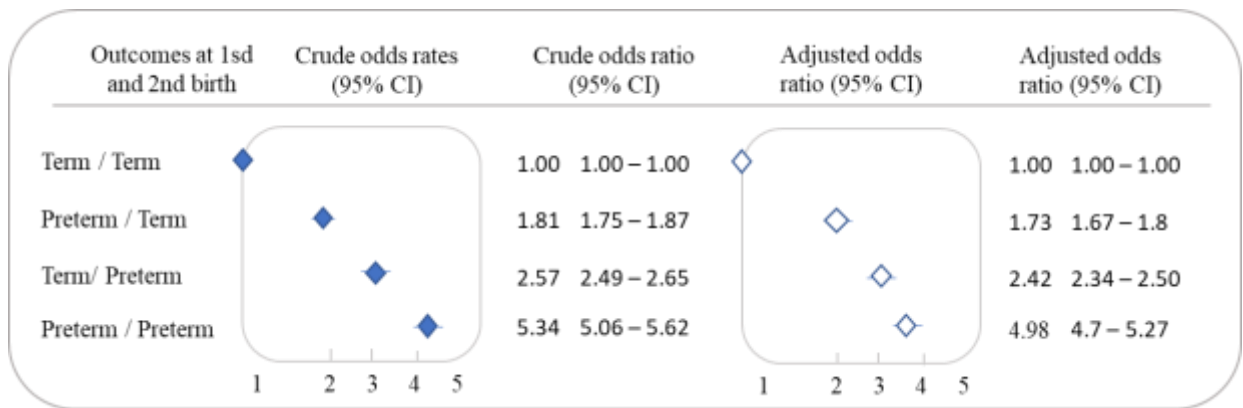
Inter-birth interval (months)	Preterm on first birth (weeks)	Preterm on second birth	
		Unadjusted	Adjusted <sup>b</sup>
<12	≥37	Reference	Reference
	<37	3.48 (3.21–3.77)	2.86 (2.60–3.15)
12–24	≥37	Reference	Reference
	<37	2.97 (2.88–3.06)	2.54 (2.45–2.63)
≥24 months	≥37	Reference	Reference
	<37	2.70 (2.65–2.75)	2.53 (2.48–2.58)

<sup>a</sup> Values are given as odds ratio (95% confidence interval).

<sup>b</sup> Analysis adjusted by mother's residential area, household overcrowding, mother's self-declared race/skin color, mother's level of education, mother's marital status, number of prenatal visits, maternal age, type of delivery, and newborn's year of birth at the time of the first birth.



**Figure 3.** Recurrent preterm birth (<37 weeks of gestation) in the second pregnancy by gestational age of the first birth, 2001–2015 (n=1 764 025). Unadjusted (filled diamonds) and adjusted (open diamonds) odds ratio by mother's residential area, household overcrowding, mother's self-declared race/skin color, mother's level of education, mother's marital status, number of prenatal visits, maternal age, type of delivery, and newborn's year of birth at the time of the first birth. Abbreviation: CI, confidence interval.



**Figure 4.** Recurrent preterm birth (<37 weeks) in the third pregnancy by term vs preterm birth in the first and second births, 2001–2015 (n=544 665). Unadjusted (filled diamonds) and adjusted (open diamonds) odds ratio by mother's residential area, household overcrowding, mother's self-declared race/skin color, mother's level of education, mother's marital status, number of prenatal visits, maternal age, type of delivery, and newborn's year of birth at the time of the first birth. Abbreviation: CI, confidence interval.



**Table 3.** Recurrent preterm birth (<37 weeks) on the third live birth by term vs preterm birth on the first and second live births and inter-birth interval, 2001–2015 (n=544 665).<sup>a</sup>

Inter-birth interval (months)	First and second birth outcomes	Preterm on third birth	
		Unadjusted	Adjusted <sup>b</sup>
<12	Term / Term	Reference	Reference
	Preterm / Term	1.91 (1.55–2.35)	1.75 (1.38–2.21)
	Term / Preterm	3.36 (2.88–3.93)	3.15 (2.65–3.74)
	Preterm / Preterm	7.55 (5.88–9.70)	6.53 (4.91–8.69)
12–24	Term /Term	Reference	Reference
	Preterm /Term	1.83 (1.71–1.96)	1.71 (1.58–1.85)
	Term / Preterm	2.77 (2.62–2.93)	2.59 (2.43–2.76)
	Preterm / Preterm	6.03 (5.48–6.63)	5.52 (4.96–6.14)
≥24	Term / Term	Reference	Reference
	Preterm / Term	1.79 (1.72–1.86)	1.74 (1.66–1.82)
	Term / Preterm	2.37 (2.27–2.46)	2.28 (2.18–2.38)
	Preterm / Preterm	4.79 (4.49–5.12)	4.64 (4.31–4.98)

<sup>a</sup> Values are given as odds ratio (95% confidence interval).

<sup>b</sup> Analysis adjusted by mother's residential area, household overcrowding, mother's self-declared race/skin color, mother's level of education, mother's marital status, number of prenatal visits, maternal age, type of delivery, and newborn's year of birth at the time of the first birth.

## Supporting information

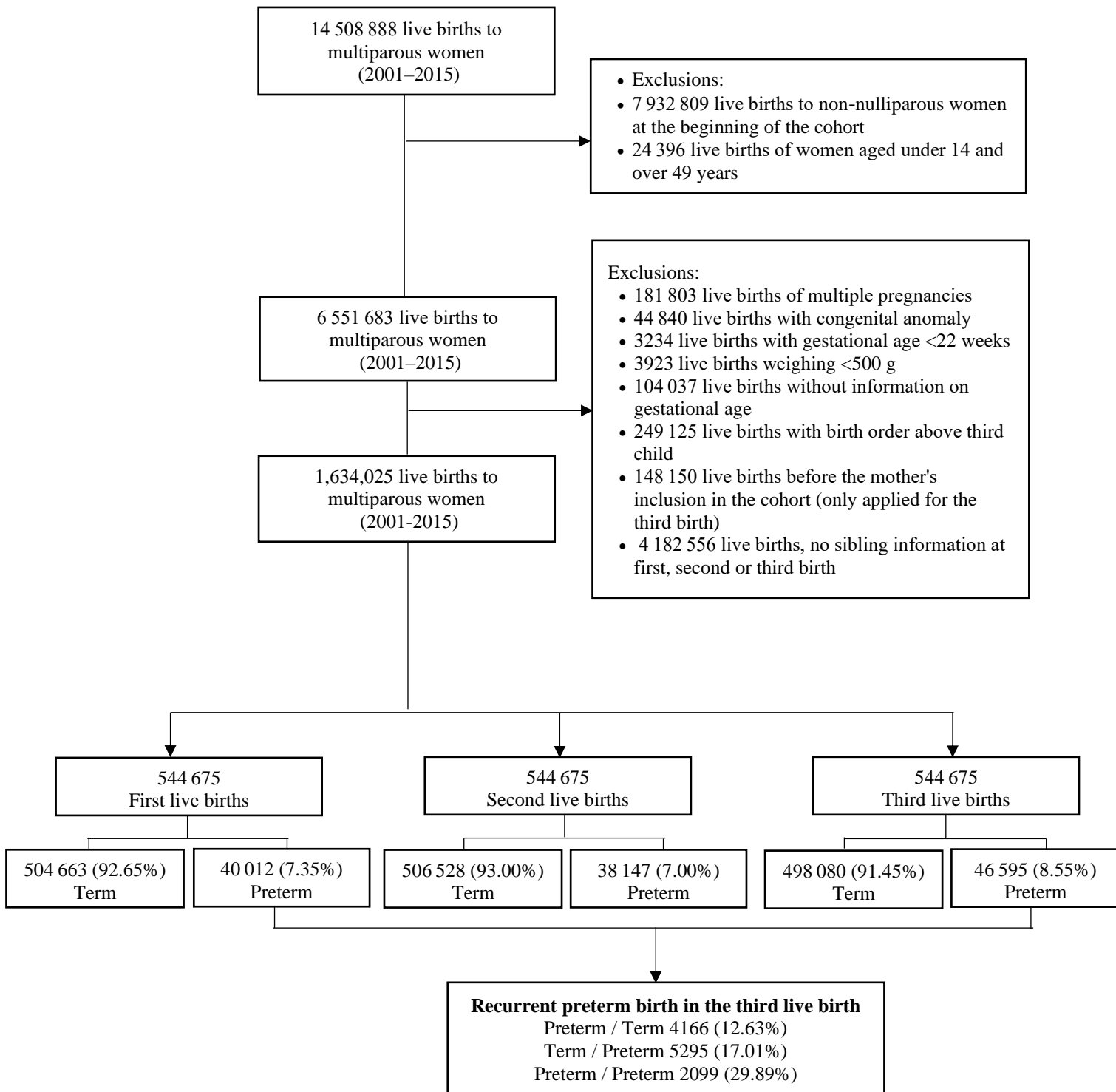


Figure S1. Study population flow diagram

**Table S1.** Recurrent preterm birth (<37 weeks of gestation) in the second birth by gestational age of the first birth, 2011–2015 (n=319 464).<sup>a</sup>

Gestational age at first birth (weeks)	Preterm on second birth	
	Unadjusted	Adjusted <sup>b</sup>
>37	Reference	Reference
32–36	2.19 (2.12–2.26)	1.99 (1.93–2.06)
31–28	3.49 (3.26–3.73)	3.02 (2.80–3.25)
<28	4.17 (3.83–4.53)	3.24 (2.96–3.56)

<sup>a</sup> Values are given as odds ratio (95% confidence interval).

<sup>b</sup> Analysis adjusted by mother's residential area, household overcrowding, mother's self-declared race/skin color, mother's level of education, mother's marital status, number of prenatal visits, maternal age, type of delivery and newborn's year of birth.

**Table S2.** Recurrent preterm birth (<37 weeks) on the third live birth by term vs preterm birth on the first and second live births, 2011–2015 (n=42 073).<sup>a</sup>

First and second birth outcomes	Preterm on third birth			
	Total population (n=42 073)	Preterm birth (n=1191)	Unadjusted	Adjusted <sup>b</sup>
Term / Term	32 170 (76.46)	3096 (9.62)	Reference	Reference
Preterm / Term	3599 (8.55)	531 (14.75)	1.63 (1.47–1.78)	1.51 (1.35–1.69)
Term / Preterm	4946 (11.76)	930 (18.80)	2.17 (2.01–2.36)	2.10 (1.92–2.29)
Preterm / Preterm	1358 (3.23)	453 (33.38)	4.70 (4.17–5.29)	4.41 (3.87–5.03)

<sup>a</sup> Values are given as number (percentage) or odds ratio (95% confidence interval).

<sup>b</sup> Analysis adjusted by mother's residential area, household overcrowding, mother's self-declared race/skin color, mother's level of education, mother's marital status, number of prenatal visits, maternal age, type of delivery and newborn's year of birth.

### 6.3 ARTIGO 3 - DIFFERENCES IN RISK FACTORS FOR INCIDENT AND RECURRENT PRETERM BIRTH: A POPULATION-BASED LINKAGE OF 3.5 MILLION BIRTHS FROM THE CIDACS BIRTH COHORT

**Status:** Publicado em BMC Medicine

#### 6.3.1 Abstract

**Introduction:** Preterm birth (PTB) is a syndrome resulting from a complex list of underlying causes and factors, and whether these risk factors differ in the context of prior PTB history is less understood. The aim of this study was to explore whether PTB risk factors in a second pregnancy were different in women with versus without previous PTB.

**Methods:** We conducted a population-based cohort study using data from the birth cohort of the Center for Data and Knowledge Integration for Health (CIDACS) for the period 2001 to 2015. We used longitudinal transition models with multivariate logistic regression to investigate whether risk factors varied between incident and recurrent PTB.

**Results:** A total of 3,528,050 live births from 1,764,025 multiparous women were analyzed. We identified different risk factors ( $P_{\text{difference}} < 0.05$ ) between incident and recurrent PTB. The following were associated with an increased chance for PTB incidence, but not recurrent: household overcrowding (OR 1.09), maternal race/ethnicity [(Black/mixed - OR 1.04) and (Indigenous - OR 1.34)], young maternal age (14 to 19 years - OR 1.16) and cesarean delivery (OR 1.09). The following were associated with both incident and recurrent PTB, respectively: single marital status (OR 0.85 vs 0.90), reduced number of prenatal visits and [(No visit - OR 2.56 vs OR 2.16) and (1 to 3 visits - OR 2.44 vs OR 2.24)], short interbirth interval [(12 to 23 months – OR 1.04 vs OR 1.22) and (<12 months - OR 1.89, 95 vs OR 2.58) and advanced maternal age (35-49 years - OR 1.42 vs OR 1.45). For most risk factors, the point estimates were higher for incident PTB than recurrent PTB.

**Conclusion:** The risk factors for PTB in the second pregnancy differed according to women's first pregnancy PTB status. The findings give the basis for the development of specific prevention strategies for PTB in a subsequent pregnancy.

**Keywords:** Preterm birth, Incident preterm birth, Recurrent preterm birth, Risk factor, Poor populations

### 6.3.2 Introduction

Preterm birth (PTB) is one of the main causes of death among children under five years of age (1). PTB is also associated with various complications throughout the lives of survivors as the frequency and severity of adverse outcomes increase as gestational age decreases (2, 3). In addition, PTB has important economic and social repercussions (4). The overall rate of PTB has increased from 2000 to 2014 worldwide, and it was estimated at 10.6% in 2014 (14.84 million live births) (5). In this same year, the proportion of preterm births was 11.2% in Brazil. This figure places this country among the ten countries in the world with the highest rates of PTB (5).

PTB is a syndrome resulting from a complex list of underlying causes and factors including sociodemographic, psychosocial, nutritional, behavioral, and biological factors (6). Higher rates of PTB are observed in low- and middle-income countries (LMICs) (5), in which socioeconomic disparities have been commonly associated with PTB (7, 8). Among the risk factors associated with preterm birth is inadequate prenatal care (9). Adequate prenatal care allows for the diagnosis and treatment of pregnancy complications and a reduction in behavioral risk factors associated with prematurity (10).

Despite this knowledge, whether these risk factors differ in the context of prior preterm birth history is less understood. Also, only one study has distinguished between risk factors for premature birth between women with a previous PTB compared with women without a previous PTB (11). However, this study was hospital-based from a high-income country with limited sample size (11). Using data from the Center for Data and Knowledge Integration for Health (CIDACS) Birth Cohort, we aimed to 1) explore whether the risk factors for PTB in a second pregnancy are different in women whose first pregnancy was delivered at term ( $\geq 37$  weeks of gestation) or preterm ( $< 37$  weeks of gestation); 2) assess how changes in the number of prenatal visits between pregnancies were associated with PTB in the context of prior PTB.

### 6.3.3 Methods

#### Study design and population

This population-based cohort study used data from the CIDACS Birth Cohort. This cohort was created by linking data from Brazil's national live birth system (SINASC) and the 100 Million Brazilian Cohort baseline from Jan 1, 2001, to Dec 31, 2015. This study adhered

to the RECORD (Reporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected Data) statement.

The SINASC gathers information on birth notifications across the country, including information about the mother, pregnancy, newborn, and gestational age at birth, which allows the estimation of the prematurity rate for the country. The live birth declaration forms that provide information to SINASC adopt the last menstrual period (LMP) as the standard method for estimating the gestational age in weeks. Results of physical examinations and other methods are alternatively accepted (12). The 100 Million Brazilian Cohort is primarily built from Cadastro Único (CadÚnico) which covers the poorest half of the Brazilian population (families with monthly income equal to or below three minimum wages ~750 USD) (13). The CIDACS Birth Cohort is composed of 24,695,617 live births. Children included in the cohort were generally born from younger, unmarried, and less educated mothers and are more likely to be born via vaginal delivery than children in the general Brazilian population (14). In this study, we identified successive pregnancies using the unique maternal identifier and the newborn's date of birth.

The linkage process used CIDACS-RL (Record Linkage), a novel record linkage tool developed to link large-scale administrative datasets at CIDACS (15). The linkage was based on the similarity index using common attributes (mother's name, maternal age at birth, maternal date of birth, and the municipality of residence of the mother at the time of delivery) between the databases. The linkage process is described in detail elsewhere (16).

In this study we included live births of multiparous women, aged 14-49 years, who entered the CIDACS Birth Cohort as nulliparous women. We excluded: a) all multiple births and live births with congenital anomalies as these conditions are known to be strongly associated with premature birth (2, 6); b) live births weighing <500g and gestational age < 22 weeks (17-19); c) those with a birth date prior to the mother's entry date into the cohort; d) live births with missing information on gestational age and for at least one live birth at the first or second pregnancy, (Figure 1).

### Study Variables

The study outcome was the occurrence of PTB in the second pregnancy. Incident PTB was defined as a live birth with a gestational age less than 37 weeks preceded by a term delivery. Recurrent PTB was defined as a live birth with a gestational age less than 37 weeks preceded by a previous PTB.

The following covariates were considered in the analyses: (i) sociodemographic characteristics of the mother: residence area (urban; rural), household overcrowding (no:  $\leq 2$  inhabitants per room; yes:  $> 2$  inhabitants per room), self-declared race/ethnicity (white, black/mixed-race, or indigenous), level of education ( $< 8$  years: 8-11 years;  $\geq 12$  years of schooling), marital status (married: married or in a stable relationship; unmarried: single, divorced or widowed); (ii) prenatal assistance: the number of visits (none; 1 to 3 visits;  $\geq 4$  visits); (iii) maternal, delivery, and newborn-related variables: maternal age (14-19; 20-34; 35-49 years), type of delivery (vaginal or cesarean), and sex of the newborn (female or male), interbirth interval ( $< 12$  months, 12 to 24;  $\geq 24$  months). Household overcrowding was calculated by dividing the number of individuals living in the house and the number of rooms. The interbirth interval was estimated (in months) by the difference between the second child's birth date and the previous child's birth date.

### Statistical analysis

Socioeconomic, maternal, and birth characteristics were summarized using frequency distributions. We used longitudinal transition models with multivariate logistic regression to investigate the risk factors for PTB in a second pregnancy, which is different in women whose first pregnancy was delivered at term (incidence) or preterm (recurrence). Thus, a multiplicative interaction between each incidence and recurrence of PTB was included in the model to assess the risk factors' chances for incidence versus recurrence in the second pregnancy. Transition models, also called dynamic models or Markov models, are relevant when any response in a sequence of repeated measures is modeled conditionally under one or more sets of past or previous measurements (20). The specific statistical model for each objective is presented in a footnote for Tables 2 and 3. The transition model used here is a concise form proposed by Diggle *et al.* (21) to express recurrence and incidence in a single expression as predictors of the previous PTB in the first pregnancy as well as the interactions. The interaction test only identifies risk factors that are different between incidence and recurrence ( $\alpha=0.05$ ). However, the interaction test does not explicitly test whether the risk factor is significant for the incident and recurrent PTB, and thus the odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (95% CI) for each risk factor were reported separately according to the first pregnancy PTB status. All models were adjusted for the complete set of risk factors considered to be relevant and plausible in the literature on preterm birth (2, 6, 11, 22-25). Individuals with missing observations in any of the variables were excluded from the multiple models.

As preventive health behaviors can change between the first and second pregnancies, we assessed the chances of the incident and recurrent PTB according to changes in the number of prenatal visits. We created a four-category variable considering the performance of  $\geq 4$  prenatal visits in both pregnancies: yes-yes (4 or more appointments in the first and second pregnancy - reference category), yes-no (4 or more appointments in the first and fewer than 4 appointments in the second pregnancy), no-yes (fewer than 4 appointments in the first and 4 or more appointments in the second pregnancy), or no-no (fewer than 4 appointments in the first and second pregnancy). The analyses were adjusted by the same variables mentioned above, except for the number of prenatal visits analyzed as the primary exposure variable. All analyses were performed using Stata version 15.1 (Stata Corporation, College Station, USA).

#### *Supplementary analysis*

Due to changes in gestational age information in the SINASC registry (26), we conducted complementary analyses with live births born between 2012 and 2015 to verify the consistency of the results of our initial analyses (Additional file 1). We applied a cross-validation technique using multivariate logistic regression to assess the reliability of our model using. We used a 70% training sample and validated the model with a 30% sample. Receiver Operating Characteristic (ROC) curves were generated and sensitivity and specificity were calculated for the optimal cut-off based on the ROC curve. The results were compared with those obtained in the general model (Additional file 1).

#### **6.3.4 Results**

During the study period, there were 6,576,079 live births from multiparous women in the CIDACS Birth Cohort. After applying the exclusion criteria, we obtained 3,528,050 (53.7%) live births from 1,764,025 multiparous women. Of this total, 129,772 births (7.4%) were from women who had a PTB in the first pregnancy. At the second pregnancy, 139,139 (7.9%) were PTB, of which 115,777 (7.1%) occurred among 1,634,253 women with a prior term birth (i.e., incident preterm birth), and 23,362 (18%) among the 129,972 women with a previous preterm birth (i.e., recurrent preterm birth) (Figure 1). Compared to term births, premature births were less frequent among mothers living in rural areas. PTB was more frequent among mothers living in crowded households, single (single, divorced, or widowed), who did



fewer than 4 prenatal visits, those with a short interbirth interval, young mothers, and had had a vaginal delivery (Table 1).

We first investigated whether the factors associated with PTB in a second pregnancy differed between women whose first pregnancy was delivered at term or preterm (Table 2). We identified different risk factors ( $P_{\text{difference}} < 0.05$ ) between incident and recurrent PTB: household overcrowding ( $OR_{\text{incident}} 1.09$ , 95% CI 1.07-1.10;  $OR_{\text{recurrent}} 1.01$ , 95% CI 0.98-1.04), maternal race/ethnicity [(black/mixed -  $OR_{\text{incident}} 1.04$ , 95% CI 1.03-1.06;  $OR_{\text{recurrent}} 0.95$ , 95% CI 0.92-0.98) and (indigenous -  $OR_{\text{incident}} 1.34$ , 95% CI 1.24-1.44;  $OR_{\text{recurrent}} 1.14$ ; 95% CI 0.96-1.35)], single marital status ( $OR_{\text{incident}} 0.85$ , 95% CI 0.84-0.86;  $OR_{\text{recurrent}} 0.90$ , 95% CI 0.87-0.93), reduced number of prenatal visits [(1 to 3 visits -  $OR_{\text{incident}} 2.44$ , 95% CI 2.40-2.49;  $OR_{\text{recurrent}} 2.24$ ; 95% CI 2.14-2.33) and (no visit -  $OR_{\text{incident}} 2.56$ , 95% CI 2.47-2.66;  $OR_{\text{recurrent}} 2.16$ ; 95% CI 1.98-2.36)], maternal age at birth between 14 and 19 years ( $OR_{\text{incident}} 1.16$ , 95% CI 1.14-1.18;  $OR_{\text{recurrent}} 1.02$ , 95% CI 0.98-1.06) and cesarean delivery ( $OR_{\text{incident}} 1.09$ , 95% CI 1.08-1.11;  $OR_{\text{recurrent}} 0.96$ , 95% CI 0.92-0.99). For these risk factors, point estimates were higher in magnitude for incident PTB compared to recurrent PTB. Inverse results were observed for short interbirth interval [(12 to 23 months -  $OR_{\text{incident}} 1.04$ , 95% CI 1.02-1.06;  $OR_{\text{recurrent}} 1.22$ , 95% CI 1.17-1.26) and (<12 months -  $OR_{\text{incident}} 1.89$ , 95% CI 1.80-1.98;  $OR_{\text{recurrent}} 2.58$ , 95% CI 2.38-2.79)] and maternal age between 35 and 49 years ( $OR_{\text{incident}} 1.42$ , 95% CI 1.38-1.47;  $OR_{\text{recurrent}} 1.45$ , 95% CI 1.33-1.58). The univariate analyses are presented in Additional file 1: Table S1.

We also explored how changes in the number of prenatal visits were associated with the incidence and recurrence of PTB according to the prior delivery history. We observed that live births from mothers with more than four prenatal visits in the first pregnancy who did not have four prenatal visits in the second pregnancy were at increased risk of PTB, mainly if they did not have a previous preterm birth ( $OR_{\text{incident}} 2.57$ , 95% CI 2.52-2.62;  $OR_{\text{recurrent}} 2.25$ , 95% CI 2.14-2.37). The chance of incident PTB was 14% higher in the live births from mothers without at least four prenatal visits in the first pregnancy who had this number of visits in the second pregnancy ( $OR 1.14$ , 95% CI 1.11-1.18); however, there was no significant increased chance among those recurrent PTB and the reference group. When mothers had an inadequate number of prenatal visits (fewer than four prenatal visits) in both pregnancies, there was a similar increased risk of incident PTB ( $OR 2.22$ , 95% CI 2.14-2.30) and recurrent PTB ( $OR 2.20$ , 95% CI 2.06-2.38 PTB (Table 3).

The analyses restricted to births after 2012 mostly confirmed the findings described above (Additional file 1: Tables S2 and S3). The factors associated with incident and recurrence

of preterm birth using the cross-validation technique were similar to those observed in the general model (Additional file 1: Table S4). For incident PTB, we observed accuracy of 50.78% and 50.86% in the training and validation analyses, respectively. For recurrent PTB, we observed accuracy of 52.05% and 51.92% in the training and validation analyses, respectively. The sensitivity and specificity of the models can be seen in Additional file 1: Fig. S1 and S2.

### 6.3.5 Discussion

In this study involving 3.5 million live births, we observed different risk factors between incident and recurrent PTB for household overcrowding, maternal race/ethnicity, marital status, number of prenatal visits, maternal age, and delivery mode; association estimates were stronger in magnitude for incident PTB than recurrent PTB. On the other hand, the magnitudes of association for interbirth interval and maternal age were higher for recurrent PTB. The chances of incident and recurrent PTB increased in live births from mothers with fewer than four prenatal visits in the second or in both pregnancies. Four prenatal visits or more in the second pregnancy minimizes the chance of incident PTB.

To our knowledge, risk factors for incident versus recurrent PTB have been reported in a single study (11). Our findings that a wide range of risk factors was observed for the incident PTB compared to recurrent PTB are consistent with the results reported by Grantz *et al.* (2014) (11). Nonetheless, in our study many risk factors persisted for recurrent PTB after accounting for the excess risk associated with prior PTB history, unlike those reported by the authors above. The mechanisms that explain these results are not fully understood but can be attributed to higher baseline risk among women who have had a previous preterm birth (11). Another explanation may be related to "index event bias", which is possible when studying recurrent events. An analysis conditioned to a previous event can induce inverse associations between risk factors (known and unknown). This type of bias can lead to misleading findings and potentially harmful conclusions. (27) We adjusted our analyses for multiple risk factors in an attempt to minimize the index event bias. However, the ability to adjust analyses for all risk factors is a limitation in epidemiological studies in general, and not just in this particular case.

Our results found an increased chance of incident PTB with household overcrowding, black/mixed and indigenous race/ethnicity, younger ages at birth, and cesarean delivery but not for recurrent PTB. Overcrowding is a marker of poverty and social deprivation (28) and may be associated with PTB since the number of people in a family can influence per capita income, family expenditure, access to food, and other essential services. Crowding can also trigger stress

factors on health and well-being, increasing exposure to risk factors for preterm birth (29). For black/mixed women, exposure to psychosocial stressors (poverty, homelessness, living in dangerous neighborhoods, domestic violence, experience of discrimination or racism) and risk behaviors associated with stress can favor an increased risk of preterm birth (30). The association between indigenous race/ethnicity and PTB can be related to worse social and health outcomes of this population when compared to the general population (31). Concerning the increased risk of PTB among adolescent mothers, some of the explanations proposed are biological immaturity and competition for nutrients between the fetus and the pregnant adolescent (32). Also, the association between cesarean delivery and preterm birth can be related to the expansion of obstetric interventions aimed at reducing maternal and fetal complications (33).

We observed that a lower number of prenatal visits more than doubled the risk of incident and recurrent PTB. This was notably the strongest factor observed to be associated with PTB incidence. These results corroborate those of several other studies that have reported an increased risk of recurrent PTB among women who make fewer prenatal visits (24, 34). These findings reinforce the importance of prenatal care for the identification of women at high risk for preterm birth (10). In our study we also found lower chances of incident and recurrent PTB among live births from single women (single, widowed, or divorced), with higher protective effect for incident PTB. It is possible that bias in filling out this variable occurred, resulting in the underreporting of women in a stable relationship (35).

We also identified increased chances of incident and recurrent PTB among live births among mothers with short inter-birth intervals and in births from mothers of advanced maternal age, however, unlike the other factors, the estimates were higher for recurrent PTB. Other studies have also identified an increased risk of PTB incident (11) and recurrent (22-25) among women with a short pregnancy interval. This association may be related to maternal nutritional depletion, folate depletion, cervical insufficiency, and infections (36). Short birth intervals are more common in women from LMICs, where lower socioeconomic status, less education, high fertility rates, and the mother's age are often associated with short birth intervals (37). Richer and better-educated women are better off and have access to health services, as well as to information on the use of contraceptive methods and supplies of them, expanding their intervals between deliveries (37). Preterm birth among women of advanced age may be associated with the increase in clinical complications as age increases, such as arterial hypertension and diabetes mellitus (38).

We also explored changes in the number of prenatal visits between pregnancies and we found that live births from mothers who had a low number of prenatal visits in the first pregnancy and who made four or more prenatal visits in the second pregnancy had less chance of incident PTB, but not recurrent PTB. This finding can be partly explained by the index event bias already discussed in our work and also by Smits *et al.* (27). Furthermore, the adoption of  $\geq 4$  antenatal visits in the second pregnancy may be affected by the status of the first delivery. The fact is that the first birth status can influence both the follow-up of  $\geq 4$  prenatal visits during the second pregnancy and the situation of the second birth. We also observed that the chances of incident and recurrent PTB increased when mothers had fewer than four prenatal visits in the second and both pregnancies. It is known that adequate prenatal care can lead to the adoption of and timely access to preventive measures and effective interventions to reduce biological, social, and behavioral risk factors associated with prematurity (10) in current and subsequent pregnancies. The prevention of premature births occurs through reducing risk behaviors, the identification and treatment of sexually transmitted diseases and other infections; malnutrition identification and nutritional advice, including supplementation with multiple nutrients (10). Besides, other health services, such as family planning, favors adequate spacing between pregnancies and reduces the risk of prematurity in subsequent pregnancies (39). We highlight that, despite the expansion of prenatal care coverage in Brazil in recent decades, there are still regional and social inequalities in access to adequate prenatal care which impact the high level of PTB in our country (40). Our results reinforce the importance of expanding the access and quality of primary care, especially primary care and access to prenatal care to women in the reproductive phase in order to achieve a reduction in premature births, especially in a current pregnancy.

### *Strengths and Limitations*

This is the first study to assess the factors associated with the incidence and recurrence of PTB in a poor population in a middle-income country with great social and health inequalities. The linkage with the national live birth information system allowed us to track women individually through successive pregnancies. Also, the large number of cases allowed us to simultaneously investigate the factors associated with the incidence and recurrence of PTB, and to carry out our analysis considering the changes in the number of prenatal consultations between pregnancies.

However, this study has some limitations. The use of secondary data, which was not designed primarily for research purposes, may be subject to some limitations related to missing,

underestimation, and potential misclassification. The proportion of preterm births recorded in SINASC may be subject to underreporting related to errors in the gestational age (41). Until 2010, the gestational age at birth was collected over wide intervals of gestational weeks. As of 2011, SINASC started to collect gestational age as a continuous variable, however, the estimation method changed to be mainly based on the LMP (26). The LMP is the method recommended by WHO, due to its wide accessibility and low cost (42). Nonetheless, this method can be sometimes not much accurate due to circumstances such as individual variations in the length of the menstrual cycle, especially memory biases (43). However, these are probably non-differential errors and are unlikely to introduce bias in the measure of association, although the absolute measures of risk may be underestimated. In addition, the proportion of missing data in the cohort could be a limitation for the generalization of our findings. Residual confounding is also possible because important variables for determining PTB, such as maternal comorbidities (e.g., obesity, diabetes, and hypertension), risk behaviors (e.g., smoking, alcohol, or drug use during pregnancy), and access and quality of health services were not available. Also, we were not able to classify the preterm birth subtypes (spontaneous or with medical indication) because of the lack of information in our dataset. The lack of genetic information is another limiting factor, it is known that genetic variants are associated with the duration of pregnancy and risk of PTB (44). These limitations may be affecting the differences observed between incident vs. recurrent PTB in this study. In addition, the association between changes in the number of prenatal care visits and PTB according to previous PTB history may present confounding bias. Our findings must be interpreted with caution because the absence of an association between a risk factor and PTB recurrence should not be a reason to dismiss the factor as a potential focus for preventive action. Finally, this study was conducted among the poorest population of a middle-income country with a history of great social and health inequalities which might limit the generalizability of these findings.

### **6.3.6 Conclusions**

Our study suggests that the risk profiles for PTB in the second pregnancy differ according to women's first pregnancy PTB status. Household overcrowding, black/mixed and indigenous race/ethnicity, younger ages at birth, and cesarean delivery were associated with incident PTB but not for recurrent PTB. Incident and recurrent PTB risk factors included single marital status, fewer prenatal visits, short interbirth interval and advanced maternal age. We found that four or more prenatal visits in the second pregnancy reduce the chance of incident

and recurrent PTB. These findings can help to identify women with a high vulnerability to preterm births in a subsequent pregnancy. Furthermore, it can contribute to the development of intervention strategies aimed at reducing this problem and contribute to reducing children's risk of death.

#### *Abbreviations*

95% CI: 95% Confidence Interval; CIDACS: Centre for Data and Knowledge Integration for Health; CIDACS-RL: Centre for Data and Knowledge Integration for Health - Record Linkage; ISC-UFBA: Federal University of Bahia's Collective Health Institute; Low and middle-income countries; LMP: Period of the last menstruation; OR: Odds Ratio; PTB: Preterm birth; RECORD: Reporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected Data; SINASC: National Live Birth System

#### *Declarations*

Ethics approval and consent to participate

The present study was approved by the research ethics committee of the Federal University of Bahia's Collective Health Institute (ISC-UFBA) (CAAE registration number: 41695415.0.0000.5030 and 18022319.4.0000.5030).

#### *Consent for publication*

Not applicable

#### *Availability of data and materials*

Data described in the manuscript, code book, and analytic code will be made available upon request.

#### *Competing interests*

We declare no competing interest

#### *Funding*

MCTI / CNPq / MS / SCTIE / Decit / Bill & Melinda Gates Foundation's Grandes Desafios Brasil – Desenvolvimento Saudável para Todas as Crianças (Call number 47/2014). CIDACS received core support from the: Health Surveillance Secretary, Ministry of Health, Brazil; Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB); Wellcome Trust (grant number 202912/Z/16/Z); Financiadora de Estudos e Projetos-FINEP; and Secretary of Science and

Technology of the State of Bahia-SECTI. ASR received a doctoral scholarship from the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

### *Acknowledgements*

We thank the CIDACS/FIOCRUZ data production team's collaborators for their work on linking the data used in this study and for providing information on data quality. We also thank the IT team for all their efforts to help make our access to the data as smooth as possible. We also thank Regina Bernal and Camila Teixeira for their contributions to the supplemental analysis of this study.

### **6.3.7 References**

1. UNICEF W, World Bank Group and United Nations. Levels & Trends in Child Mortality. UNICEF; 2017. p. 36.
2. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, *et al.* Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reproductive health.* 2013;10 Suppl 1:S2.
3. Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE, Newton CR. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet.* 2012;379(9814):445-52.
4. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, World Health Organization. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth Born Too Soon. Geneva; 2012.
5. Chawanpaiboon S, Vogel JP, Moller A-B, Lumbiganon P, Petzold M, Hogan D, *et al.* Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *The Lancet Global Health.* 2019;7(1):e37-e46.
6. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet.* 2008;371(9606):75-84.
7. Blumenshine P, Egarter S, Barclay CJ, Cubbin C, Braveman PA. Socioeconomic disparities in adverse birth outcomes: a systematic review. *American journal of preventive medicine.* 2010;39(3):263-72.
8. Kramer MS, Seguin L, Lydon J, Goulet L. Socio-economic disparities in pregnancy outcome: why do the poor fare so poorly? *Paediatric and perinatal epidemiology.* 2000;14(3):194-210.
9. Leal MD, Esteves-Pereira AP, Nakamura-Pereira M, Torres JA, Theme-Filha M, Domingues RM, *et al.* Prevalence and risk factors related to preterm birth in Brazil. *Reproductive health.* 2016;13(Suppl 3):127.
10. Requejo J, Merialdi M, Althabe F, Keller M, Katz J, Menon R. Born too soon: care during pregnancy and childbirth to reduce preterm deliveries and improve health outcomes of the preterm baby. *Reproductive health.* 2013;10 Suppl 1:S4.

11. Grantz KL, Hinkle SN, Mendola P, Sjaarda LA, Leisher K, Albert PS. Differences in risk factors for recurrent versus incident preterm delivery. *American journal of epidemiology*. 2015;182(2):157-67.
12. Brasil, Department to Analyze Health Situations, Health. SdVe. Instruction manual to complete the Live Birth Declaration. Brasília: Ministério da Saúde; 2011
13. Cidacs. Cohort of 100 million Brazilians-2018. In: Saúde CdIdDeCpa, editor. 2018.
14. Paixao ES, Cardim LL, Falcao IR, Ortelan N, Silva NJ, Rocha ADS, *et al*. Cohort Profile: The Center for Data and Knowledge Integration for Health (CIDACS) Birth Cohort. *Int J Epidemiol*. 2020
15. Barbosa GCG, Ali MS, Araujo B, Reis S, Sena S, Ichihara MYT, *et al*. CIDACS-RL: a novel indexing search and scoring-based record linkage system for huge datasets with high accuracy and scalability. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2020;20(1):289.
16. Almeida D, Gorender D, Ichihara MY, Sena S, Menezes L, Barbosa GCG, *et al*. Examining the quality of record linkage process using nationwide Brazilian administrative databases to build a large birth cohort. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2020;20(1):173-.
17. Upadhyay K, Pourcyrous M, Dhanireddy R, Talati A. Outcomes of neonates with birth weight  $\leq 500$  g: a 20-year experience. *Journal of Perinatology*. 2015;35(9):768-72.
18. Mercer BM. Periviable Birth and the Shifting Limit of Viability. *Clin Perinatol*. 2017;44(2):283-6.
19. Patel RM, Rysavy MA, Bell EF, Tyson JE. Survival of infants born at periviable gestational ages. *Clinics in perinatology*. 2017;44(2):287-303.
20. Lordêlo MS, Piedade SMDS, Fernandes GB, Fiaccone RL. Comparação de duas abordagens dos modelos de transição de Markov em experimentos planejados com dados binários correlacionados. *Rev Bras Biom*. 2015;33(1):78-90.
21. Diggle P, Diggle PJ, Heagerty P, Liang K-Y, Zeger S. *Analysis of longitudinal data*: Oxford university press; 2002.
22. Yamashita M, Hayashi S, Endo M, Okuno K, Fukui O, Mimura K, *et al*. Incidence and risk factors for recurrent spontaneous preterm birth: A retrospective cohort study in Japan. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015;41(11):1708-14.
23. Simonsen S, Lyon J, Stanford J, Porucznik C, Esplin M, Varner M. Risk factors for recurrent preterm birth in multiparous Utah women: a historical cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2013;120(7):863-72.
24. Ratzon R, Sheiner E, Shoham-Vardi I. The role of prenatal care in recurrent preterm birth. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 2011;154(1):40-4.
25. Yang J, Baer RJ, Berghella V, Chambers C, Chung P, Coker T, *et al*. Recurrence of Preterm Birth and Early Term Birth. *Obstet Gynecol*. 2016;128(2):364-72.
26. Brasil, General Coordination of Epidemiological Information and Analyses – CGIAE, Department of Health Surveillance, Health. *Consolidação Sistema de informações sobre nascidos vivos*: 2011. Brasília: Ministério da Saúde. 2013.



27. Smits LJ, van Kuijk SM, Leffers P, Peeters LL, Prins MH, Sep SJ. Index event bias-a numerical example. *Journal of clinical epidemiology*. 2013;66(2):192-6.
28. Breyse P, Farr N, Galke W, Lanphear B, Morley R, Bergofsky L. The relationship between housing and health: children at risk. *Environmental health perspectives*. 2004;112(15):1583-8.
29. Ormandy D. Housing and child health. *Paediatrics and child health*. 2014;24(3):115-7.
30. Kramer MR, Hogue CJ, Dunlop AL, Menon R. Preconceptional stress and racial disparities in preterm birth: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2011;90(12):1307-16.
31. Anderson I, Robson B, Connolly M, Al-Yaman F, Bjertness E, King A, *et al*. Indigenous and tribal peoples' health (The Lancet-Lowitja Institute Global Collaboration): a population study. *Lancet*. 2016;388(10040):131-57.
32. Scholl TO, Hediger ML, Schall JI, Khoo CS, Fischer RL. Maternal growth during pregnancy and the competition for nutrients. *The American journal of clinical nutrition*. 1994;60(2):183-8.
33. Morisaki N, Togoobaatar G, Vogel JP, Souza JP, Rowland Hogue CJ, Jayaratne K, *et al*. Risk factors for spontaneous and provider-initiated preterm delivery in high and low Human Development Index countries: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2014;121 Suppl 1:101-9.
34. Kistka ZA, Palomar L, Lee KA, Boslaugh SE, Wangler MF, Cole FS, *et al*. Racial disparity in the frequency of recurrence of preterm birth. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2007;196(2):131 e1-6.
35. Gabriel GP, Chiquetto L, Morcillo AM, Ferreira MdC, Bazan IGM, Daolio LD, *et al*. Avaliação das informações das Declarações de Nascidos Vivos do Sistema de Informação sobre Nascidos Vivos (Sinasc) em Campinas, São Paulo, 2009. *Revista Paulista de Pediatria*. 2014;32:183-8.
36. Conde-Agudelo A, Rosas-Bermudez A, Castano F, Norton MH. Effects of birth spacing on maternal, perinatal, infant, and child health: a systematic review of causal mechanisms. *Stud Fam Plann*. 2012;43(2):93-114.
37. Hailu D, Gulte T. Determinants of Short Interbirth Interval among Reproductive Age Mothers in Arba Minch District, Ethiopia. *Int J Reprod Med*. 2016;2016:6072437-.
38. Ludford I, Scheil W, Tucker G, Grivell R. Pregnancy outcomes for nulliparous women of advanced maternal age in South Australia, 1998-2008. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2012;52(3):235-41.
39. Dean SV, Mason E, Howson CP, Lassi ZS, Imam AM, Bhutta ZA. Born too soon: care before and between pregnancy to prevent preterm births: from evidence to action. *Reproductive health*. 2013;10 Suppl 1:S3.
40. Domingues RMSM, Viellas EF, Dias MAB, Torres JA, Theme-Filha MM, Gama SGNd, *et al*. Adequacy of prenatal care according to maternal characteristics in Brazil. *Revista panamericana de salud pública*. 2015;37:140-7.

41. Restrepo-Méndez MC, Lawlor DA, Horta BL, Matijasevich A, Santos IS, Menezes AMB, *et al.* The association of maternal age with birthweight and gestational age: a cross-cohort comparison. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2015;29(1):31-40.
42. WHO. Home-based maternal records: guidelines for development, adaptation and evaluation. Geneva: World Health Organization; 1994.
43. Wegienka G, Baird DD. A comparison of recalled date of last menstrual period with prospectively recorded dates. *J Womens Health (Larchmt)*. 2005;14(3):248-52.
44. Zhang G, Srivastava A, Bacelis J, Juodakis J, Jacobsson B, Muglia LJ. Genetic studies of gestational duration and preterm birth. *Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology*. 2018;52:33-47.

6.3.8 Tables and figures

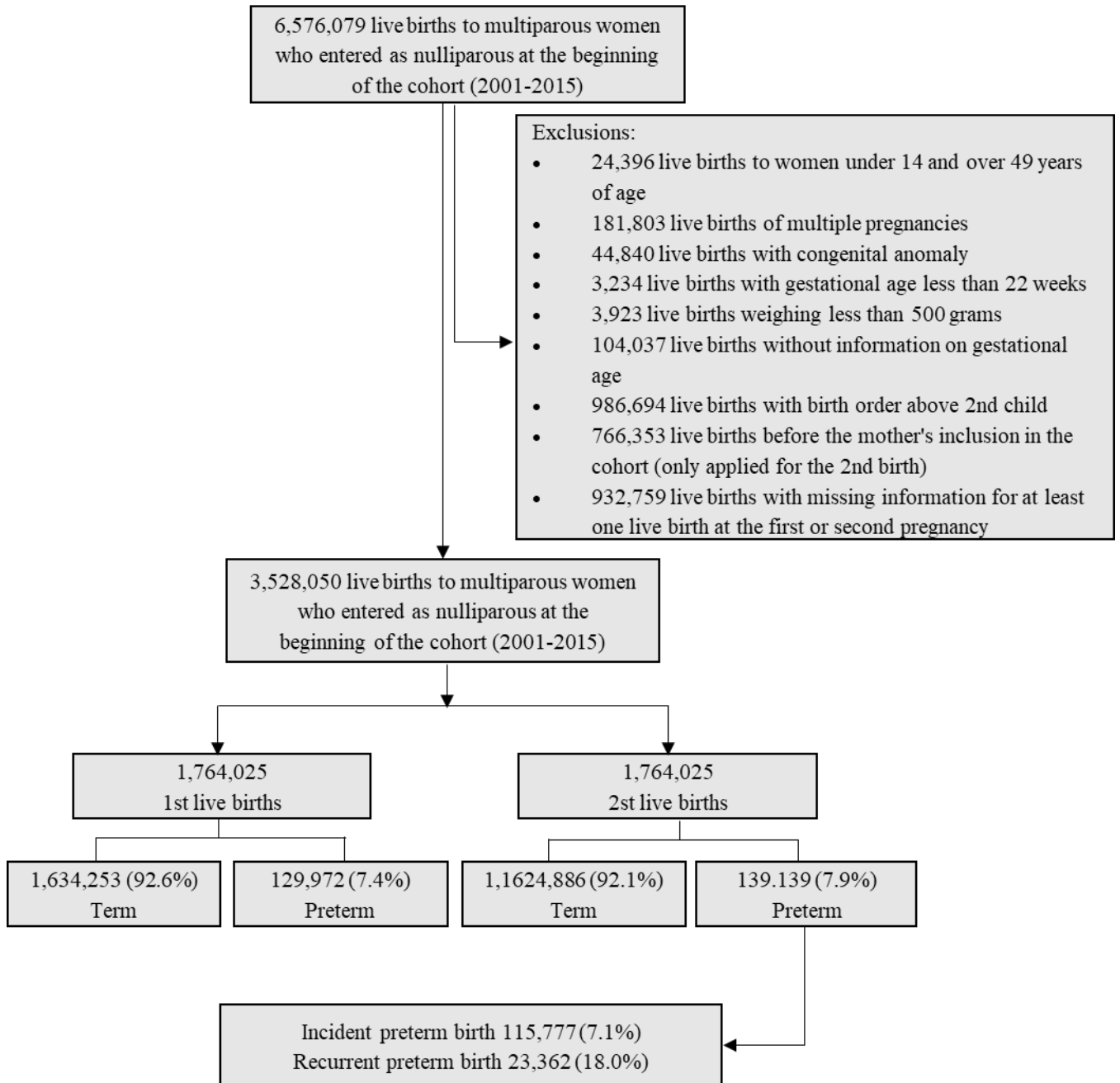


Figure 1. Study population flow diagram.

**Table 1:** Mother's sociodemographic characteristics, prenatal care assistance, type of delivery and live birth at second pregnancy by preterm birth status at the first birth, 2001-2015 (n=1,764,025)

Second pregnancy variables	Total population (n = 1,764,025)		First pregnancy			
			Term (n = 1,634,253)		Preterm (n = 129,772)	
	n	%	n	%	n	%
<b>Urban/rural area of residence</b>						
Urban	1,303,73	77.0	1205,124	76.88	98,604	79.46
Rural	387,896	29.9	362,396	23.12	25,493	20.54
Missing	72,395	4.10				
<b>Household</b>						
No	1,015,85	62.2	946,688	62.60	69,163	57.67
Yes	616,397	37.7	565,627	37.40	50,770	42.33
Missing	131,777	7.47				
<b>Maternal</b>						
White	541,650	33.6	501,731	33.44	39,919	33.55
Black/Mixed-race	1,067,31	65.9	989,219	65.63	78,097	65.63
Indigenous	10,552	0.65	9,564	0.64	988	0.83
Missing	144,507	8.19				
<b>Maternal education</b>						
< 8 years of study	638,901	36.7	592,159	36.80	46,742	36.56
8 to 11 years of study	996,380	57.3	921,907	57.29	74,473	58.24
≥ 12 years of study	101,867	5.86	95,220	5.92	6,647	5.20
Missing	26,877	1.52				
<b>Marital status</b>						
Married, civil union	789,961	45.3	734,464	45.48	55,494	43.28
Single, divorced, widow	953,095	54.6	880,365	54.52	72,729	56.72
Missing	20,969	1.19				
<b>Number of prenatal visits</b>						
None	30,255	1.73	27,210	1.68	3,045	2.37
1 to 3 visits	154,340	8.81	139,556	8.60	14,784	11.50
≥ 4 visits	1,566,33	89.4	1,455,636	89.72	110,694	86.13
Missing	13,100	0.74				
<b>Interbirth interval</b>						
<12 months	20,090	1.14	16,544	1.01	3,546	2.73
12 to 23 months	297,459	16.8	266,622	16.31	30,837	23.76
≥24 months	1,446,47	82.0	1351,087	82.67	95,389	73.50
Missing	0	0.0				
<b>Maternal age at birth</b>						
14 to 19 years	325,311	18.4	290,336	17.77	34,976	26.95
20 to 34 years	1,377,14	78.0	1,286,293	78.71	90,847	70.01
35 to 49 years	61,573	3.49	57,624	3.53	3,949	3.04
Missing	0	0.0				
<b>Type of delivery</b>						

Vaginal	988,727	56.1	910,214	55.75	78,513	60.53
Cesarean	773,562	43.9	722,428	44.25	51,134	39.44
Missing	1,736	0.10				
<b>Newborn sex</b>						
Female	859,905	48.7	796,213	48.72	63,692	49.08
Male	903,963	51.2	837,891	51.28	66,072	50.92
Missing	157	0.01				

---

**Table 2:** Frequency and factors associated with incident and recurrent preterm birth in the second pregnancy, 2001-2015 (n = 1,764,025)

Second pregnancy variables	Incident Preterm birth			Recurrent Preterm birth			P <sub>difference</sub> <sup>2</sup>
	n (%)	OR <sup>1</sup>	95% CI	n (%)	OR <sup>1</sup>	95% CI	
<b>Urban/rural area of residence</b>							
Urban	86,747 (7.20)	Ref	Ref	18,003	Ref	Ref	0.96
Rural	24,279 (6.70)	<b>0.90</b>	<b>0.89 - 0.92</b>	4,395 (17.24)	<b>0.90</b>	<b>0.87-0.94</b>	
<b>Household</b>							
No	63,415 (6.70)	Ref	Ref	12,155	Ref	Ref	< <b>0.00</b>
Yes	43,080 (7.62)	<b>1.09</b>	<b>1.07 - 1.10</b>	9,469 (18.65)	1.01	0.98 - 1.04	
<b>Maternal race/ethnicity</b>							
White	33,781 (6.73)	Ref	Ref	7,237 (18.13)	Ref	Ref	< <b>0.00</b>
Black/Mixed-race	71,741 (7.25)	<b>1.04</b>	<b>1.03 - 1.06</b>	14,003	0.95	0.92 - 0.98	
Indigenous	981 (10.26)	<b>1.34</b>	<b>1.24 - 1.44</b>	215 (21.76)	1.14	0.96-1.35	
<b>Maternal education</b>							
≥ 12 years of study	5,659 (5.94)	Ref	Ref	1,060 (15.95)	Ref	Ref	0.27
8 to 11 years of study	66,183 (7.18)	<b>1.21</b>	<b>1.17 - 1.25</b>	13,523	<b>1.13</b>	<b>1.05- 1.22</b>	
<8 years of study	41,944 (7.08)	<b>1.12</b>	<b>1.09 - 1.16</b>	8,430 (18.04)	1.06	0.98-1.14	
<b>Marital status</b>							
Married, civil union	53,922 (7.34)	Ref	Ref	10,132	Ref	Ref	< <b>0.00</b>
Single, divorced, widow	60,422 (6.86)	<b>0.85</b>	<b>0.84 - 0.86</b>	12,948	<b>0.90</b>	<b>0.87 - 0.93</b>	
<b>Number of prenatal</b>							
≥ 4 visits	90,941 (6.25)	Ref	Ref	17,608	Ref	Ref	< <b>0.00</b>
1 to 3 visits	19,606	<b>2.44</b>	<b>2.40 - 2.49</b>	4,531 (30.65)	<b>2.24</b>	<b>2.14 - 2.33</b>	
None	3,967 (14.58)	<b>2.56</b>	<b>2.47 - 2.66</b>	902 (29.62)	<b>2.16</b>	<b>1.98 - 2.36</b>	
<b>Interbirth interval</b>							
≥24 months	91,934 (6.80)	Ref	Ref	15,703	Ref	Ref	< <b>0.00</b>
12 to 23 months	21,499 (8.06)	<b>1.04</b>	<b>1.02 - 1.06</b>	6,366 (20.64)	<b>1.22</b>	<b>1.17 - 1.26</b>	
<12 months	2,344 (14.17)	<b>1.89</b>	<b>1.80 - 1.98</b>	1,293 (36.46)	<b>2.58</b>	<b>2.38 - 2.79</b>	
<b>Maternal age at birth</b>							
20 to 34 years	86,081 (6.69)	Ref	Ref	15,415	Ref	Ref	< <b>0.00</b>
14 to 19 years	24,548 (8.46)	<b>1.16</b>	<b>1.14 - 1.18</b>	7,080 (20.24)	1.02	0.98 - 1.06	
35 to 49 years	5,148 (8.93)	<b>1.42</b>	<b>1.38 - 1.47</b>	867 (21.95)	<b>1.45</b>	<b>1.33 - 1.58</b>	
<b>Type of delivery</b>							
Vaginal	64,128 (7.05)	Ref	Ref	14,656	Ref	Ref	< <b>0.00</b>
Cesarean	51,494 (7.13)	<b>1.09</b>	<b>1.08 - 1.11</b>	8,679 (16.97)	0.96	0.92 - 0.99	
<b>Newborn sex</b>							
Female	54,808 (6.88)	Ref	Ref	11,078	Ref	Ref	0.25
Male	60,956 (7.27)	<b>1.06</b>	<b>1.05 - 1.07</b>	12,283	<b>1.08</b>	<b>1.05 - 1.12</b>	

<sup>1</sup>Analysis adjusted for all model variables.

<sup>2</sup>P<sub>difference</sub> represents the interaction between incident and recurrent preterm birth for the respective characteristic. The equation for this model is as follows:  $\text{Logit} [\text{Pr} (\text{PTB2}=1/\text{Risk factors})] = \beta_0 + \beta_1 (\text{PTB1}) + \beta_2 (\text{risk factor X2}) + \beta_3 (\text{PTB1}) \times (\text{risk factor X2})$ , where PTB1 and PTB2 are indicators of a preterm birth in the first and second pregnancy, respectively. Risk factor X2 is a risk factor in the second pregnancy. The model shows a single risk factor, but additional risk factors were added by including additional terms for each risk factor and its interaction with the first pregnancies' preterm delivery status, PTB1.

**Table 3:** Incident and recurrent preterm birth in the second pregnancy according to change in the number of prenatal visits between the first and the second pregnancies, 2001-2015 (n = 1,764,025)

First and second pregnancy	Incident Preterm birth			Recurrent Preterm			P <sub>difference</sub> <sup>2</sup>
	n (%)	OR <sup>1</sup>	95% CI	n (%)	OR <sup>1</sup>	95% CI	
<b>≥ 4 prenatal visits</b>							
Yes-Yes	83,212	Ref	Ref	14,148	Ref	Ref	<0.00
Yes-No	18,762	2.57	2.52-2.62	3,324 (14.61)	2.25	2.14-2.37	
No-Yes	6,920 (6.10)	1.14	1.11-1.18	3,246 (14.27)	1.01	0.96-1.05	
No-No	4,553 (4.01)	2.22	2.14-2.30	2,033 (8.94)	2.20	2.06-2.38	

<sup>1</sup>Adjusted analysis by mother's residence area, household overcrowding, mother's self-declared race/skin color, mother's level of education, mother's marital status, maternal age, type of delivery in the second birth.

<sup>2</sup>P<sub>difference</sub> represents the interaction between incident and recurrent preterm birth for the respective characteristic. The equation for this model is as follows:  $\text{Logit} [\text{Pr} (\text{PTB2}=1/\text{Risk factors})] = \beta_0 + \beta_1 (\text{PTB1}) + \beta_2 (\text{risk factor X2}) + \beta_3 (\text{PTB1}) \times (\text{risk factor X2})$ , where PTB1 and PTB2 are indicators of a preterm birth in the first and second pregnancy, respectively.

## Supporting information

**Table S1:** Univariate analyses of factors associated with incident and recurrent preterm birth in the second pregnancy, 2001-2015 (n = 1,764,025)

Second pregnancy variables	Incident Preterm birth		Recurrent Preterm Birth	
	OR	95% CI	OR	95% CI
<b>Urban/rural area of</b>				
Urban	Ref	Ref	Ref	Ref
Rural	0.93	0.91 - 0.94	0.93	0.90 - 0.97
<b>Household overcrowding</b>				
No	Ref	Ref	Ref	Ref
Yes	1.15	1.13 - 1.16	1.08	1.04 - 1.11
<b>Maternal race/ethnicity</b>				
White	Ref	Ref	Ref	Ref
Black/Mixed-race	1.08	1.07 - 1.10	0.99	0.96 - 1.09
Indigenous	1.58	1.48 - 1.69	1.27	1.08 - 1.46
<b>Maternal schooling</b>				
≥ 12 years of study	Ref	Ref	Ref	Ref
8 to 11 years of study	1.22	1.19 - 1.26	1.17	1.09 - 1.25
<8 years of study	1.21	1.17 - 1.24	1.16	1.08 - 1.24
<b>Marital status</b>				
Married, civil union	Ref	Ref	Ref	Ref
Single, divorced, widow	0.94	0.92 - 0.94	0.97	0.94 - 1.00
<b>Number of prenatal visits</b>				
≥ 4 visits	Ref	Ref	Re,	Ref
1 to 3 visits	2.45	2.41-2.49	2.34	2.25-2.43
None	2.56	2.47-2.65	2.23	2.06-2.41
<b>Inter-birth interval</b>				
≥24 months	Ref	Ref	Ref	Ref
12 to 23 months	1.20	1.20 - 1.22	1.32	1.28 - 1.36
<12 months	2.26	2.16 - 2.36	2.91	2.71 - 3.13
<b>Maternal age birth</b>				
20 to 34 years	Ref	Ref	Ref	Ref
14 to 19 years	1.29	1.27 - 1.31	1.24	1.20 - 1.28
35 to 49 years	1.37	1.33 - 1.41	1.38	1.27 - 1.49
<b>Type of delivery</b>				
Vaginal	Ref	Ref	Ref	Ref
Cesarean	1.01	1.00 - 1.02	0.89	0.87 - 0.92
<b>Newborn sex</b>				
Female	Ref	Ref	Ref	Ref
Male	1.06	1.05 - 1.07	1.08	1.05 - 1.12



**Table S2:** Frequency and factors associated with incident and recurrent preterm birth in the second pregnancy, 2012-2015 (n = 189,227)

Second pregnancy variables	Incident preterm birth			Recurrent preterm birth			P <sup>difference</sup> <sup>2</sup>
	n (%)	OR <sup>1</sup>	95% CI	n (%)	OR*	95% CI	
<b>Urban/rural area of residence</b>							
Urban	11,443 (9.40)	Ref	Ref	4,117 (20.56)	Ref	Ref	0.03
Rural	3,617 (10.37)	1.09	1.04-1.13	1,290 (20.71)	0.97	0.90 – 1.05	
<b>Household overcrowding</b>							
No	7,144 (9.08)	Ref	Ref	2,474 (20.36)	Ref	Ref	0.11
Yes	7,489 (10.22)	1.02	0.98-1.06	2,773 (20.89)	0.96	0.89 - 1.03	
<b>Maternal race/ethnicity</b>							
White	4,169 (8.77)	Ref	Ref	1,511 (20.35)	Ref	Ref	0.11
Black/Mixed-race	10,045 (9.94)	1.08	1.04 – 1.13	3,596 (20.53)	0.96	0.93 – 1.07	
Indigenous	208 (15.18)	1.41	1.18 – 1.67	88 (25.36)	1.27	0.96-1.67	
<b>Maternal schooling</b>							
≥ 12 years of study	576 (7.80)	Ref	Ref	205 (20.85)	Ref	Ref	0.22
8 to 11 years of study	5,107 (11.03)	1.01	0.98 – 1.21	1,852 (20.93)	0.85	0.71– 1.03	
<8 years of study	9,107 (9.07)	1.09	0.92-1.12	3,403 (20.15)	0.82	0.68– 0.99	
<b>Marital status</b>							
Married, civil union	7,309 (9.24)	Ref	Ref	2,536 (19.83)	Ref	Ref	0.37
Single, divorced, widow	8,092 (9.92)	0.99	0.96 – 1.03	2,952 (21.05)	1.03	0.97 – 1.10	
<b>Number of prenatal visits</b>							
≥ 4 visits	10,907 (8.06)	Ref	Ref	3,736 (17.41)	Ref	Ref	
1 to 3 visits	3,791 (17.23)	2.10	2.01- 2.20	1,468 (32.40)	2.14	1.97 – 2.31	0.00
None	669 (17.53)	2.16	1.96 - 2.37	262 (31.64)	1.63	1.98 – 2.28	
<b>Inter-birth interval</b>							
≥24 months	6,343 (8.01)	Ref	Ref	1,998 (16.79)	Ref	Ref	0.03
12 to 23 months	8,269 (10.58)	1.22	1.17 – 1.27	2,955 (21.64)	1.29	1.20 – 1.39	
<12 months	955 (18.84)	2.30	2.12 – 2.50	596 (38.43)	2.77	2.44 – 3.13	
<b>Maternal age birth</b>							
20 to 34 years	8,621 (8.46)	Ref	Ref	2,771 (19.04)	Ref	Ref	<0.00
14 to 19 years	6,758 (11.58)	1.21	1.16 – 1.26	2,709 (22.13)	1.03	0.96 – 1.11	
35 to 49 years	188 (8.86)	1.25	1.06 – 1.48	69 (22.12)	1.33	0.99 – 1.80	
<b>Type of delivery</b>							
Vaginal	9,439 (10.46)	Ref	Ref	3,773 (22.12)	Ref	Ref	0.01
Cesarean	6,096 (8.46)	0.90	0.87 – 0.94	1,768 (17.66)	0.81	0.75 – 0.87	
<b>Newborn sex</b>							
Female	7,414 (9.40)	Ref	Ref	2,585 (19.60)	Ref	Ref	0.03
Male	8,152 (9.76)	1.04	1.01 – 1.09	2,964 (21.29)	1.14	1.07 – 1.22	

<sup>1</sup>Analysis adjusted for all model variables.

<sup>2</sup> P<sup>difference</sup> represents the interaction between incident and recurrent preterm birth for the respective characteristic. The equation for this model is as follows:  $\text{Logit} [\text{Pr} (\text{PTB2}=1/\text{Risk factors})] = \beta_0 + \beta_1 (\text{PTB1}) + \beta_2 (\text{risk factor X2}) + \beta_3 (\text{PTB1}) \times (\text{risk factor X2})$ , where PTB1 and PTB2 are indicators of a preterm birth in the first and second pregnancy, respectively.

**Table S3:** Incident and recurrent preterm birth in the second pregnancy according to change in the number of prenatal visits between the first and the second pregnancies, 2012-2015 (n = 189,482)

First and second pregnancy variables	Incident Preterm birth			Recurrent Preterm birth			P <sub>difference</sub> <sup>2</sup>
	n (%)	OR <sup>1</sup>	95% CI	n (%)	OR <sup>1</sup>	95% CI	
<b>≥ 4 prenatal visits</b>							
Yes-Yes	9,967 (65.27)	Ref	Ref	2,908 (53.73)	Ref	Ref	0.30
Yes-No	3,496 (22.89)	2.17	2.07-2.27	1,052 (19.44)	2.20	2.00-	
No-Yes	885 (5.80)	1.20	1.10-1.29	792 (14.63)	1.27	1.16-	
No-No	922 (6.04)	2.04	1.88-2.21	660 (12.20)	2.31	2.06-	

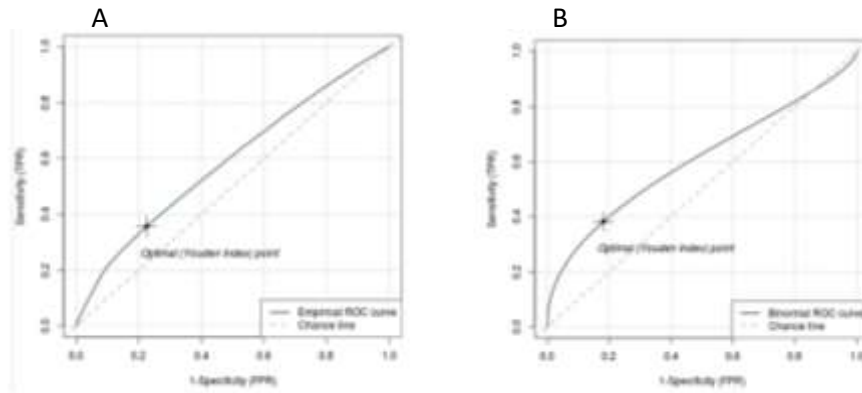
<sup>1</sup>Adjusted analysis by mother's residence area, family density, mother's self-declared race/skin color, mother's level of education, mother's marital status, maternal age, type of delivery in the second birth.

<sup>2</sup>P<sub>difference</sub> represents the interaction between incident and recurrent preterm delivery for the respective characteristic. The equation for this model is as follows:  $\text{Logit} [\text{Pr} (\text{PTB2}=1/\text{Risk factors})] = \beta_0 + \beta_1 (\text{PTB1}) + \beta_2 (\text{risk factor X2}) + \beta_3 (\text{PTB1}) \times (\text{risk factor X2})$ , where PTB1 and PTB2 are indicators of a preterm birth in the first and second pregnancy, respectively.

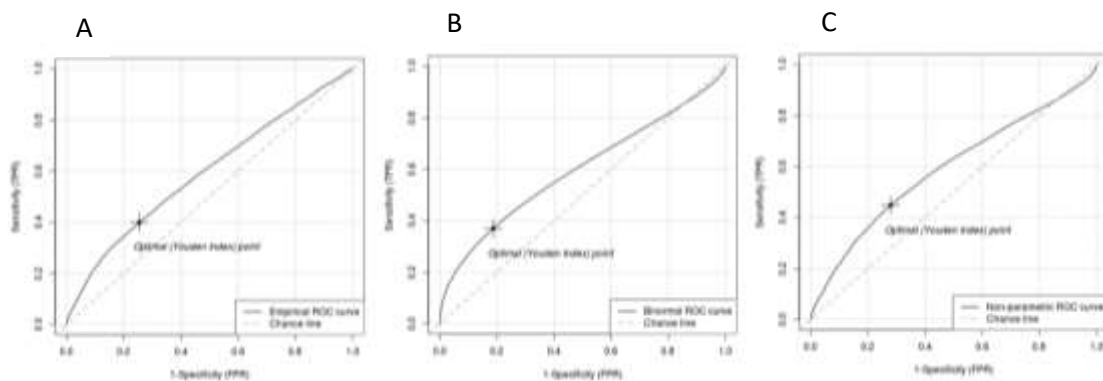
**Table S4:** Factors associated with incident and recurrent preterm birth in the second pregnancy, using cross-validation technique, 2001-2015

Second pregnancy variables	Incident preterm birth		Recurrent preterm birth	
	OR <sup>1</sup>	95% CI	OR <sup>1</sup>	95% CI
<b>Urban/rural area of residence</b>				
Urban	Ref	Ref	Ref	Ref
Rural	0.91	0.90 – 0.93	0.91	0.86 – 0.95
<b>Household overcrowding</b>				
No	Ref	Ref	Ref	Ref
Yes	1.09	1.08 – 1.11	1.01	0.97 – 1.05
<b>Maternal race/ethnicity</b>				
White	Ref	Ref	Ref	Ref
Black/Mixed-race	1.05	1.03 – 1.07	0.95	0.91 – 0.99
Indigenous	1.31	1.19 – 1.43	1.08	0.87 – 1.32
<b>Maternal schooling</b>				
≥ 12 years of study	Ref	Ref	Ref	Ref
8 to 11 years of study	1.11	1.07 – 1.15	1.05	0.97 – 1.16
<8 years of study	1.20	1.16 – 1.25	1.13	1.04 – 1.24
<b>Marital status</b>				
Married, civil union	Ref	Ref	Ref	Ref
Single, divorced, widow	0.84	0.83 – 0.86	0.90	0.86 – 0.93
<b>Number of prenatal visits</b>				
≥ 4 visits	Ref	Ref	Ref	Ref
1 to 3 visits	2.43	2.38 – 2.49	2.30	1.92 – 2.37
None	2.57	2.45 – 2.69	2.13	1.92 – 2.37
<b>Inter-birth interval</b>				
≥24 months	Ref	Ref	Ref	Ref
12 to 23 months	1.03	1.02 – 1.06	1.22	1.16 – 1.28
<12 months	1.91	1.8-0 – 2.03	2.64	2.39 – 2.90
<b>Maternal age birth</b>				
20 to 34 years	Ref	Ref	Ref	Ref
14 to 19 years	1.15	1.13 – 1.18	1.00	0.96 – 1.05
35 to 49 years	1.41	1.35 – 1.46	1.45	1.31 – 1.61
<b>Type of delivery</b>				
Vaginal	Ref	Ref	Ref	Ref
Cesarean	1.09	1.08 – 1.11	0.97	0.93 – 1.01
<b>Newborn sex</b>				
Female	Ref	Ref	Ref	Ref
Male	1.06	1.05 – 1.08	1.08	1.04 – 1.13

<sup>1</sup>Analysis adjusted for all model variables.



**Figure S1.** ROC curve for logistic regression model of incident preterm birth in cross-validation analysis. (A) Empirical ROC curve; (B) Binomial ROC curve. Non-parametric ROC curve not generated due to database size.



**Figure S2.** ROC curve for logistic regression model of recurrent preterm birth in cross-validation analysis. (A) Empirical ROC curve; (B) Binomial ROC curve; (C) Non-parametric ROC curve.

## 6.4 ARTIGO 4 – CESAREAN SECTIONS AND EARLY-TERM BIRTHS ACCORDING TO ROBSON GROUPS: A POPULATION-BASED STUDY WITH MORE THAN 17 MILLION BIRTHS IN BRAZIL

### 6.4.1 Abstract

**Introduction:** Cesarean section (CS) rates are increasing worldwide and are associated with health outcomes. However, there is still limited knowledge about the association between high CS rates and early-term births. This study aimed to explore the association between CSs and early-term births according to the Robson classification.

**Methods:** A population-based, cross-sectional study was performed with routine registration data of live births in Brazil between 2012 and 2019. We used the Robson classification system to compare groups with expected high and low CS rates. We used propensity scores to compare CSs with vaginal deliveries (1:1) and estimated associations with early-term births using logistic regression.

**Results:** A total of 17,081,685 live births were analyzed. Births by CS had higher odds of early-term birth (OR 1.32; 95% CI 1.32-1.32) compared with vaginal deliveries. Births by CS to women in groups with low clinical need and expected rate of CS showed the highest odds of early-term compared with vaginal deliveries: group 2 (OR 1.50; 95% CI 1.49–1.51), group 4 (OR 1.57; 95% CI 1.56-1.58). Increased odds of an early term birth were also observed among births of women in group 3 (OR 1.30, 95% CI 1.29–1.31). Also, births from women with a previous CS (Group 5 - OR 1.36, 95% CI 1.35–1.37), with a single breech pregnancy (Group 6 - OR 1.16; 95% CI 1.11-1.21, and Group 7 - OR 1.19; 95% CI 1.16-1.23), and with multiple pregnancies (Group 8 - OR 1.46; 95% CI 1.40–1.52) had high odds of an early-term birth.

**Conclusion:** Cesarean sections were associated with increased odds of early-term births. The highest odds of early-term were observed among the births by CS in groups with low clinical need and expected rate of CS (Robson Groups 2 and 4).

**Keywords:** early-term births, cesarean section, Robson classification;

### 6.4.2 Introduction

Cesarean section (CS) rates have been steadily increasing in recent decades [1]. Globally, an estimated 29.7 million (21.1%) births were through CS in 2015. However, there is no justification for a cesarean rate higher than 10-15% in any region of the world, according to

the World Health Organization (WHO) [2]. Brazil is the country with the highest cesarean section rates in the world (56%) [1], and almost 90% of these CSs are among women who receive private healthcare during childbirth [3].

CSs may be associated with lower maternal and perinatal mortality and morbidity when performed for medical reasons [4]. On the other hand, a cesarean delivery without a medical indication may lead to short- and long-term negative health outcomes [5]. In children, births by cesarean section have been associated with impaired immune development, allergies, atopy, asthma, reduced gut microbiome diversity, type 1 diabetes, and obesity [5]. Further studies also show that CSs are associated with an increased risk of infant mortality [6] and preterm births [5].

An association between CS and early-term births (37-38 weeks of gestation) has also been observed [7, 8]. Although this association may be related in part to the CS for medical reasons, it can be also explained by CS without indications which are often due to medical or maternal preference [7]. However, CSs without clinical indications should not be performed prior to the 39th week of gestation [9]. Early-term live births have higher neonatal morbidity, admission to Neonatal Intensive Care Units (NICU), respiratory complications at birth, neonatal mortality, and delays in long-term developmental outcomes compared with 39-41 weeks of gestation [10-15]. In addition, early-term births can produce several economic consequences related to the cost of health, social, and educational services [16]. The early-term birth rates are high worldwide, ranging from 15.6% to 30.8% in high-income countries [17]. In Brazil, early-term births represent 35% of all live births [10]. Despite this knowledge, there is a lack of data from low-and middle-income countries (LMIC) [7]. In Brazil, a study showed that the prevalence of early-term births was 1.64 higher in municipalities with  $\geq 80\%$  CS rates, compared to those with  $< 30\%$  [7]. However, this study was not able to evaluate indications for CSs.

Robson classification system is a useful standard to monitor and compare CS rates globally. This system classifies women into 10 groups based on their obstetric characteristics (parity, number of fetuses, previous cesarean section, onset of labor, gestational age, and fetal presentation) [18]. A low level of CS clinical need and rates is expected in Groups 1 to 4 (women at term, cephalic presentation, and a single fetus). On the other hand, a higher level of CS needs and rates is expected in Groups 5 (women with a previous CS) and 6 to 10 (women with twins, breech position, other abnormal presentation, or preterm births) [19].

Understanding the relationship between CSs and early-term births in a country with one of the highest CS rates in the world has the potential to inform new strategies to optimize CSs

use and reduce early-term births, especially in LMICs. Thus, this study aimed to evaluate the association between CSs and early term births, according to the Robson classification, using data from more than 17 million live births in Brazil.

### **6.4.3 Methods**

#### Study design and population

This population-based cross-sectional study used routine registration data from the Brazilian live birth information system (Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos, SINASC), between January 1, 2012 and December 31, 2019.

SINASC includes information on mothers and newborns throughout Brazil, including the mother's name, place of residence, age, marital status, education, obstetric history (previous CS or vaginal deliveries), prenatal care, pregnancy characteristics (length of gestation, type of delivery, and fetal presentation) and newborn characteristics (singleton, and multiples; birth weight; presence of congenital anomalies, and gestational age). We used the number of previous pregnancies as a parity-proxy.

Term live births (37 to 41 completed weeks gestation) for women aged 14 and 49 years were included in the study. Live births weighing <500g and birth anomalies (potentially related to the indication for a CS) were excluded. We also excluded records without detailed information on variables used in the Robson classification: type of delivery, previous pregnancy, gestational weeks at delivery, number of fetuses, delivery onset (prepartum CS, induced, or spontaneous vaginal delivery), and history of previous CS.

#### Variables

The primary outcome in this study was early-term birth (37 and 38 weeks gestation) compared to term births (39 to 41 weeks gestation). The main exposure variable was CS compared with vaginal delivery. In order to study the association between CS and early-term birth, we used the Robson classification system to compare groups of live births from women with expected high and low CS rates. Six obstetric characteristics: previous pregnancy, gestational weeks at delivery, number of fetuses, delivery onset (prelabour CS, induced or spontaneous vaginal delivery), previous CS and fetal presentation were used to create the 10 mutually exclusive Robson groups. Group 10 was not included in the study since it included preterm births (<37 weeks of gestation). The Robson groups were then grouped into those with a low clinical need and an expected low CS rate (Robson groups 1-4: nulliparous or multiparous

women, with a single, cephalic, term baby, and no previous CSs) and those with a higher need and expected higher CS rate (Robson Groups 6-9: multiple births and non-cephalic births). Robson Group 5, births to women with history of a previous CS, remained separate.

### Statistical analysis

Absolute and relative frequencies were calculated for maternal sociodemographic characteristics. Logistic regression was used to estimate the odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (95%CI) for the association between cesarean section and early-term birth.

We used propensity score matching (PSM) to control for confounding. Matching was based on risk factors, including race/ethnicity (white, black, Asian, mixed-race, and indigenous), maternal education (none, 1-3, 4-7, 8-12, and >12 years of education), marital status (married/civil partnership, single, widowed, or divorced), number of prenatal appointments (none, 1-3, 4-6, and  $\geq 7$  consultations), maternal age at delivery (14-19; 20-34; and 35-49 years old), newborns' gender (male or female) and year of birth (2012-2019). The propensity score was obtained via multiple logistic regression and matched using nearest neighbor algorithm (1:1) without replacement and at a 0.1 caliper [20]. The analyses were conducted separately for each Robson group, the combined Groups 1 to 4 (low expected CS rates), 6 to 9 (high expected CS rates), and the study population as a whole. Since a vaginal birth was more common than a CS in Robson Groups 1, 3 and 4, we generated matched pairs by selecting a vaginal birth for each CS. Conversely, for Groups 2, 5 to 9, where a CS was more common, we selected a CS for each vaginal birth. In the analysis for the entire study population, we selected a vaginal delivery for each CS, since a vaginal birth was more common than a CS.

We estimated the population attributable fraction (PAF) using the punaf package in Stata, which uses a logistic regression method and provides PAF and 95% CIs [21]. For the PAF calculation, we used the OR obtained after the matching. In order to test the robustness of our results, we performed additional analyses using a finer caliper (0.05) for matching, and crude and adjusted logistic regression for the same confounders used in the propensity score. Also, to assess differences between the categories of early-term births, we performed additional analyzes considering live births at 37 and at 38 weeks of gestation separately (supplementary material).

All analyses were performed using STATA version 15.0 (Stata Corporation, 153 College Station, USA).

### Ethics statement



This research was approved by the research ethics committee at the Institute of Collective Health, Federal University of Bahia (ISC-UFBA) (numbers 41695415.0.0000.5030 and 18022319.4.4.2319.4.5030) and the London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, reference number 22817.

#### 6.4.4 Results

During the study period, 24,077,632 live births were registered on SINASC. Of these, 17,081,685 were included in this study. Early-term births accounted for 6,114,000 (35.79%) of all the live births included in the study (Figure 1). Early-term prevalence was 37.62% among those born by vaginal delivery and 62.38% by CS (Table 1). Compared to births with 37-41 weeks of gestation, early-term births were more frequent among mothers aged  $\geq 35$  years, married/civil partnership, with a higher level of education (12 and more years), who were white, had a CS delivery, and were in the Robson group 5 (Table 1).

The probability of a CS delivery in the general population and by Robson groups was higher among mothers older, married/civil partnership, white, with a higher level of education, and who had more prenatal visits (Table 2 and 3). The proportion of live births via CS varied according to the Robson groups, from 17.49% in Group 3, to 97.21% in Group 9 (Supplementary Table 1). After PSM, women who delivered via a CS had very similar characteristics to women who had delivered vaginally in the general population and the Robson categories (Supplementary Tables 2 to 5). The distribution of scores is displayed in Supplementary Figure 1.

Early-term births prevalence varied between Robson groups and type of delivery. Robson Groups 6-9 had a higher prevalence of early-term births among those born by CS when compared to those delivered vaginally (90.08% versus 9.92%). In the Group 5, higher prevalence of early term was also found in the CS births (85.53% versus 11.7%). In the Groups 1-4, the prevalence of early-term birth by CS and by vaginal delivery were quite similar, 48.29% and 51.71%, respectively (Table 3).

Following adjustment via PSM, the odd of an early-term birth was 32% (95% CI 1.32-1.32) higher among the live birth delivered by CS than those born by vaginal delivery in all Robson groups. The odds for early-term birth varied between Robson groups. Infants born via CS in the groups with low levels of clinical need and expected rate of CS were more likely to have an early-term birth [nulliparous women (Group 2 - OR 1.50; 95% CI 1.49 - 1.51) and multiparous women (Group 4 - OR 1.57; 95% CI 1.56 - 1.58) without a previous CS, with a

single cephalic pregnancy, at term, and who had their labor induced or a pre-labor CS]. Increased odds of an early term birth were also observed among live births of multiparous women without a previous CS, with a single cephalic pregnancy, at term, and in spontaneous labor (Group 3 - OR 1.30, 95% CI 1.29 – 1.31). The odds of an early-term birth were slightly higher in those born by CS than those born by vaginal delivery in the group of nulliparous women with a single cephalic pregnancy, at term, and in spontaneous labor (Group 1 - OR 1.04, 95% CI 1.04-1.05) (Table 4).

The live births from multiparous women with at least one previous CS and with a single cephalic pregnancy (Group 5) delivered by CS showed a higher odd to be early-term than those delivered by vaginal delivery (OR 1.36; 95% CI 1.35-1.37). In addition, infants born by CS from mothers with a higher level of clinical needs and expected rate of CS were more likely to be an early-term birth [nulliparous or multiparous women with a single breech pregnancy (Group 6 - OR 1.16; 95% CI 1.11 - 1.21) and (Group 7 - OR 1.19; 95% CI 1.16 - 1.23), respectively]. Higher odds of early-term birth were also observed among live births of women with multiple pregnancies (Group 8 - OR 1.46; 95% CI 1.40 – 1.52) (Table 4).

Attributable fraction analysis indicated that 17.00% (95% CI 16.87-17.1) of early-term births were attributed to CS, with marked variation between Robson groups and higher PAF in the groups 2 and 4 (Table 4). The robustness analyzes with finer caliper in the PSM model, and bivariate and multivariate logistic regression produced similar results to the primary analyses (PSM) (Supplementary Table 6). The additional analyses showed a higher prevalence of early-term births at 38 weeks of gestation when compared to births at 37 weeks of gestation (27.95% versus 14.50%). For almost all Robson groups, the magnitude of the association between CS and early-term was greater among those born at 38 weeks of gestation compared to those born at 37 weeks gestation (Supplementary Tables 7 and 8).

#### **6.4.5 Discussion**

In this population-based study with more than 17 million live births, we observed an early-term prevalence of 35.79%. We also observed that a caesarean delivery was associated with a more than 1.3-fold increase in the chance of an early-term birth, compared to a vaginal delivery. In the stratified analysis by Robson classification, we observed that among the live births from women of Robson Groups 2 and 4, those born by CS had a 50%, or greater, increase in the chance of an early-term birth, compared with those born by vaginal delivery. Increased odds of an early-term birth were also found among those born by CS in Robson Groups 3, 5,

and 6-8, ranging from 16% to 46%. The odds of an early-term birth were slightly higher among live births by CS than by vaginal delivery in Robson Group 1.

The prevalence of early term was higher in live births by CS than in births by vaginal deliveries. We found a high proportion of early-term births from older, white, and higher educated mothers. The prevalence of early-term births (34.59%) was higher than those previously reported in developed countries, such as Japan (30.8%), Malta (30.7%), and Luxembourg (29.7%) [17]. However, the high prevalence of early-term births was similar to that observed in local studies [10, 22]. Early-term births accounted for 35% (95% CI 33.4%-36.7%) of all live births in the “Birth in Brazil study” [10]. Raspantini et al. (2016) observed that early-term births were responsible for more than 34.5% of births in the city of São Paulo [22].

Very few studies have evaluated the chances of an early-term birth associated with CS [7, 8]. A Brazilian study showed that the early term births was 1.64 (95% CI 1.62–1.61) times higher in municipalities with very high CS rates ( $\geq 80\%$ ), when compared to municipalities with lower CS rates ( $< 30\%$ ) [7]. The association between cesarean section and early term delivery may differ between women with maternal or fetal indications (e.g., preeclampsia, placental abruption, and fetal distress), and no medical indication. There is insufficient information to identify high-risk pregnancies on SINASC data and, therefore, we used the Robson classification to evaluate a proxy for a CS indication, through which we were able to stratify groups of births of women with expected lower and higher CS rates and needs.

Considering Robson classification, the groups 1-4, are expected to have low clinical needs and rates of CS and thus lower odds of early-term births. However, our results show an increased risk of an early-term birth among those born by CS from nulliparous (Groups 2) and multiparous women (Groups 2). The high CS rates found in Robson Groups 2 and 4 may be related to the number of women undergoing a CS before delivery labor onset (Groups 2b and 4b), which was higher than those undergoing induction (Groups 2a and 4a). Our hypothesis is that, in part, these groups had CSs for medical or maternal preference reasons, which may contribute to the increase in early-term births in these groups. A previous Brazilian study reinforces our hypothesis. Leal et al. (2017) [10] observed that among early-term live births, 47% were provider-initiated, mainly pre-labor CSs, and 30% were provider-initiated in women without clinical or obstetric needs.

Our hypothesis is corroborated by a high prevalence of CS among highly educated women in this study, as well as in other Brazilian studies [23, 24]. That also refers to a high number of CSs performed on women attended by private health services [23]. Raspantini et al.

(2016) [22] observed a higher proportion of early-term births (52.2%) in private network hospitals than in public networks (30.3%), which may explain the gestational age mean of 38 weeks in private hospitals compared to 39 weeks in public hospitals. Similarly, Diniz et al. (2016) [25] observed that the highest concentration of caesarean births in the private system occurred early-term (35%). In the private sector, it is likely that CSs are not related to the presence of an obstetric risk, but are due to the women`s preference for CSs, especially in those with a higher level of education [23]. It is known that performing an elective CS can lead to short- and long-term health effects for children [5]. Thus, public policies should be directed at reducing the number of elective CSs, especially in the private health sector.

Our results showed also an increased odds of an early-term birth among those born due to a CS in the multiparous group without a previous CS (Group 3), in which lower CS needs are expected. These results may be related to maternal preference for a CS for tubal ligation, as mentioned by Domingues et al. (2014) [3]. We also observed increased odds of an early-term birth among live births due to a CS in the multiparous women with a previous CS (Robson Group 5). Group 5 represents the largest group of live births in this study (over 25%), and has one of the highest CS rates observed (over 85%). In a previous study, women with repeated elective cesarean sections gave birth more often at the beginning of term [8]. Concern about an increased risk of uterine rupture among women with multiple CS scars following the onset of spontaneous labor may explain the high rates of early elective cesarean sections in these groups [8].

CS is an effective intervention for protecting maternal and fetal health when performed for well-defined clinical reasons [4]. A high cesarean section rate in the in Robson's groups 6-9 is expected (e.g., to avoid fetal distress or mortality), and therefore, a high chance of early-term birth. In this study, we identified increased odds of early-term birth associated with CS among those born to nulliparous or multiparous women with a single breech pregnancy (Group 6 and 7, respectively) and with multiple pregnancies (Group 8). Studies have shown that there is an increased risk of perinatal mortality and morbidity when a twin pregnancy continues beyond 37 weeks, and that lower risks are seen when twins are born between 36 and 38 weeks [26, 27]. The findings of our study may indicate the higher indication (preference) of a CS as a type of delivery for multiple pregnancies, although the safest method for delivering twins at term, or close to term, is still a controversial issue [28-30].

Our study showed that 17% of Brazilian early-term births were attributed to CS. We also found higher population attributable risks in the live births to mothers in the Robsons groups 2 and 4, which low rates of CS are expected. Our results suggest that Brazil faces two

interrelated epidemics, a CS epidemic and an epidemic of early-term births related to high CS rates, especially among women with induced labor and CS before labor (Robson Groups 2 and 4). It is known that born early-term are at a greater risk of adverse birth outcomes than those born at full-term [10-15], especially when born by CS [11]. Thus, different organizations, such as the American College of Obstetricians and Gynecologists, have recommended that CSs without clinical indications should be not performed before the 39th week of gestation [9].

#### Strengths and limitations

This study has several strengths. This is the first study to use the Robson classification to assess CSs and early-term births. The Robson classification helps identify target groups that may benefit from health implementations or interventions that contribute towards the reduction of CS rates in Brazil. The use of PSM made it possible to reduce effect of confounding due to socioeconomic differences between live births of the women who had a vaginal delivery or CS. We also studied and compared early-term births by Robson subgroups, rather than focusing on a small subset. However, there are also a number of limitations in this study. The main limitation is the lack of data on maternal and fetal health conditions (e.g., preeclampsia, fetal distress). However, the Robson classification proved to be a viable proxy to assess the clinical indication of CS through the groups with lowest and highest expected rates and clinical needs of CS. Another limitation is the high number of missing data for some of the main variables used to classify women into one of the Robson groups and possible errors in identifying labour onset. In addition, residual confusion is possible, due to the lack of data on maternal comorbidities (e.g., diabetes, hypertension, obesity), and the quality of local health services.

#### **6.4.6 Conclusion**

Our results provide evidence that CSs are associated with high odds of early-term births, with the highest odds observed among those born by CS in groups with low clinical need and expected rate of CS (Robson Groups 2 and 4). Increased odds of an early-term birth were also observed among live births of women in group 3, 5 and 6-8. The results of this study provide subsidies for the implementation of public policies which focus on reducing the excessive number of CSs, especially the Robson groups with a low indication, which will allow a reduction in the number of early-term births. We emphasize the importance of conducting further studies that focus on providing additional knowledge of early-term births, especially in countries with high CS rates.

### *Funding*

MCTI / CNPq / MS / SCTIE / Decit / Bill & Melinda Gates Foundation Grand Challenges Brazil – All Children Thriving (Grandes Desafios Brasil – Desenvolvimento Saudável para Todas as Crianças) (Call number 47/2014). CIDACS received core support from the Health Surveillance Department, Ministry of Health, Brazil; State of Bahia Research Support Foundation (FAPESB); Wellcome Trust (grant number 202912/Z/16/Z); Funding Authority of Studies and Projects - FINEP; and State of Bahia Department of Science and Technology - SECTI. EPS is funded by the Wellcome Trust [Grant number 213589/Z/18/Z]. ASR received a doctoral scholarship from the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

### *Acknowledgments*

We would like to thank the CIDACS/FIOCRUZ data production team's staff for their work on linking the data used in this study, and providing information on data quality. We would also like to thank the IT team for their efforts helping to facilitate our access to data.

### **6.4.7 References**

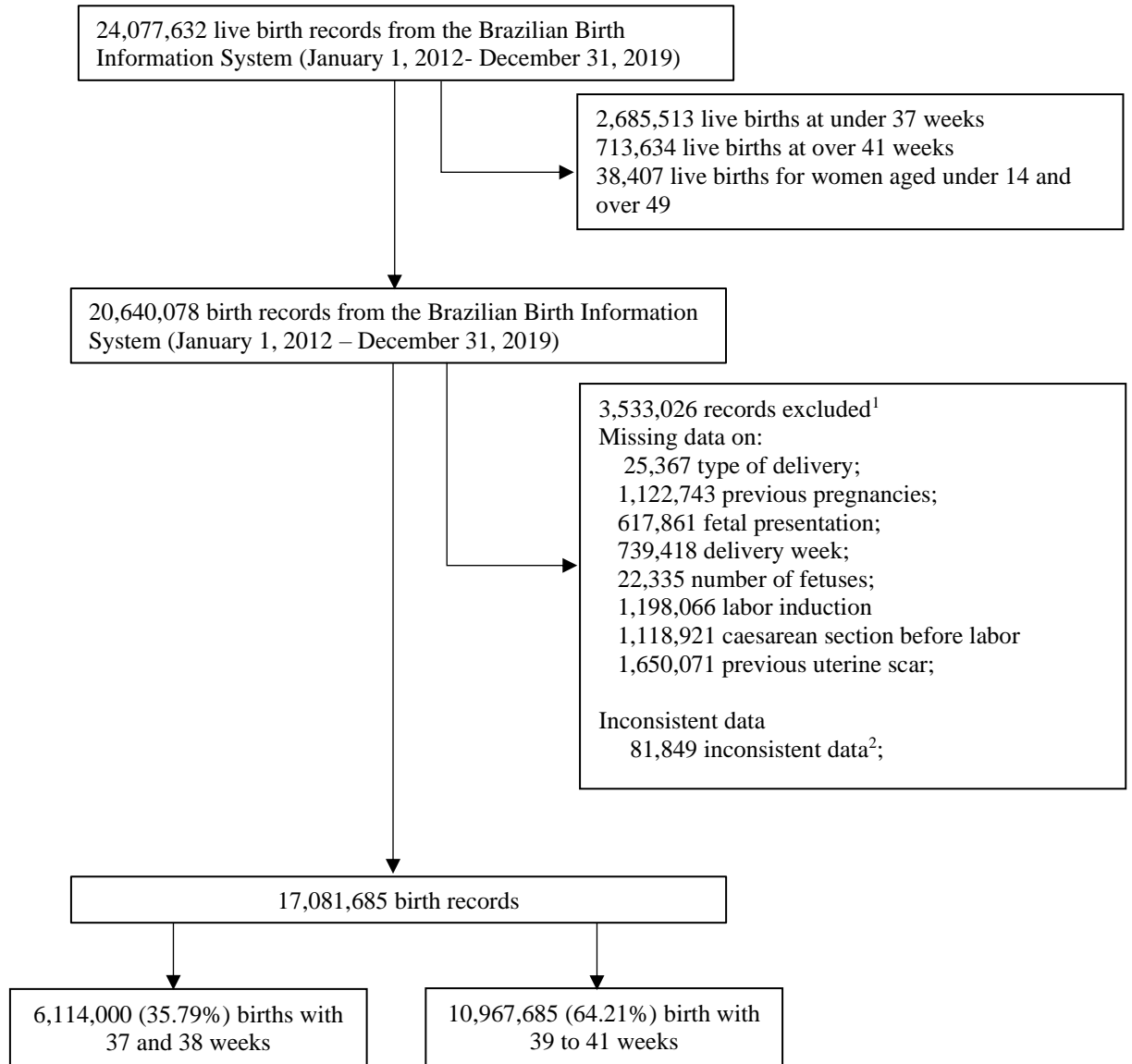
- [1] Boerma T, Ronsmans C, Melesse DY, Barros AJD, Barros FC, Juan L, et al.: Global epidemiology of use of and disparities in caesarean sections. *The Lancet* 2018;392(10155): 1341-1348.
- [2] World Health O. WHO statement on caesarean section rates. Geneva: World Health Organization. 2015.
- [3] Domingues RMSM, Dias MAB, Nakamura-Pereira M, Torres JA, d'Orsi E, Pereir APE, et al.: Process of decision-making regarding the mode of birth in Brazil: from the initial preference of women to the final mode of birth. *Cad Saúde Pública* 2014;30(1): S101-S116.
- [4] Betran AP, Torloni MR, Zhang JJ, Gülmezoglu AM: WHO Statement on Caesarean Section Rates. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 2016;123(5): 667-670.
- [5] Sandall J, Tribe RM, Avery L, Mola G, Visser GH, Homer CS, et al.: Short-term and long-term effects of caesarean section on the health of women and children. *Lancet (London, England)* 2018;392(10155): 1349-1357.
- [6] Paixao ES, Bottomley C, Pescarini JM, Wong KLM, Cardim LL, Ribeiro Silva RC, et al.: Associations between cesarean delivery and child mortality: A national record linkage longitudinal study of 17.8 million births in Brazil. *PLoS Med* 2021;18(10): e1003791.

- [7] Barros FC, Rabello Neto DL, Villar J, Kennedy SH, Silveira MF, Diaz-Rossello JL, et al.: Caesarean sections and the prevalence of preterm and early-term births in Brazil: secondary analyses of national birth registration. *BMJ Open* 2018;8(8): e021538.
- [8] Hutcheon JA, Joseph KS, Kinniburgh B, Lee L: Maternal, care provider, and institutional-level risk factors for early term elective repeat cesarean delivery: a population-based cohort study. *Maternal and child health journal* 2014;18(1): 22-28.
- [9] ACOG: ACOG Committee Opinion No 579: definition of term pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122(5): 1139-1140.
- [10] do Carmo Leal M, Esteves-Pereira AP, Nakamura-Pereira M, Domingues RMSM, Dias MAB, Moreira ME, et al.: Burden of early-term birth on adverse infant outcomes: a population-based cohort study in Brazil. *BMJ open* 2017;7(12): e017789.
- [11] Sengupta S, Carrion V, Shelton J, Wynn RJ, Ryan RM, Singhal K, et al.: Adverse neonatal outcomes associated with early-term birth. *JAMA Pediatr* 2013;167(11): 1053-1059.
- [12] Brown HK, Speechley KN, Macnab J, Natale R, Campbell MK: Neonatal morbidity associated with late preterm and early term birth: the roles of gestational age and biological determinants of preterm birth. *Int J Epidemiol* 2014;43(3): 802-814.
- [13] Dong Y, Chen S, Yu J: A Systematic Review and Meta-Analysis of Long-Term Development of Early Term Infants. *Neonatology* 2012;102(3): 212-221.
- [14] Machado LC, Jr., Passini R, Jr., Rosa IR, Carvalho HB: Neonatal outcomes of late preterm and early term birth. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2014;179: 204-208.
- [15] Bulut O, Buyukkayhan D: Early term delivery is associated with increased neonatal respiratory morbidity. *Pediatrics international: official journal of the Japan Pediatric Society* 2021;63(1): 60-64.
- [16] Petrou S: Health economic aspects of late preterm and early term birth. *Semin Fetal Neonatal Med* 2019;24(1): 18-26.
- [17] Delnord M, Mortensen L, Hindori-Mohangoo AD, Blondel B, Gissler M, Kramer MR, et al.: International variations in the gestational age distribution of births: an ecological study in 34 high-income countries. *European journal of public health* 2018;28(2): 303-309.
- [18] Robson MS: Classification of caesarean sections. *Fetal and maternal medicine review* 2001;12(1): 23-39.
- [19] WHO. Robson classification: implementation manual. Geneva: World Health Organization; 2017. 2020.
- [20] Austin MP, Leader L: Maternal stress and obstetric and infant outcomes: epidemiological findings and neuroendocrine mechanisms. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2000;40(3): 331-337.
- [21] Newson RB: Attributable and unattributable risks and fractions and other scenario comparisons. *The Stata Journal* 2013;13(4): 672-698.
- [22] Raspantini PR, Miranda MJd, Silva ZPd, Alencar GP, Diniz SG, Almeida MFd: O impacto do tipo de hospital e tipo de parto sobre a idade gestacional ao nascer no Município de São Paulo, 2013-2014. *Revista Brasileira de Epidemiologia* 2016;19: 878-882.

- [23] Nakamura-Pereira M, do Carmo Leal M, Esteves-Pereira AP, Domingues RM, Torres JA, Dias MA, et al.: Use of Robson classification to assess cesarean section rate in Brazil: the role of source of payment for childbirth. *Reproductive health* 2016;13(Suppl 3): 128.
- [24] Paixao ES, Bottomley C, Smeeth L, da Costa MCN, Teixeira MG, Ichihara MY, et al.: Using the Robson classification to assess caesarean section rates in Brazil: an observational study of more than 24 million births from 2011 to 2017. *BMC pregnancy and childbirth* 2021;21(1): 589.
- [25] Diniz CSG, Miranda MJd, Reis-Queiroz J, Queiroz MR, Salgado HdO: Por que as mulheres no setor privado têm gestações mais curtas no Brasil? Desvio à esquerda da idade gestacional, cesárea e inversão da disparidade esperada. *J Hum Growth Dev* 2016;26(1): 33-40.
- [26] Dodd J, Crowther C, Haslam R, Robinson J, Group TToBT: Elective birth at 37 weeks of gestation versus standard care for women with an uncomplicated twin pregnancy at term: the Twins Timing of Birth Randomised Trial. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 2012;119(8): 964-974.
- [27] Bakr AF, Karkour T: What is the optimal gestational age for twin delivery. *BMC pregnancy and childbirth* 2006;6(1): 3.
- [28] Zafman KB, Rebarber A, Melka S, Naqvi M, Fox NS: Induction of Labor versus Cesarean Delivery in Twin Pregnancies. *Am J Perinatol* 2020;37(13): 1324-1334.
- [29] Tong Y, Sun Q, Shao X, Han F: A randomized trial in comparison between planned cesarean and vaginal delivery on twin pregnancy. *Ginekologia polska* 2020;91(10): 600-606.
- [30] Korb D, Deneux-Tharoux C, Seco A, Goffinet F, Schmitz T: Risk of Severe Acute Maternal Morbidity According to Planned Mode of Delivery in Twin Pregnancies. *Obstet Gynecol* 2018;132(3): 647-655.



### 6.4.8 Tables and figures



**Figure 1.** Study population flow diagram.

<sup>1</sup>The reasons for exclusion do not form a total of 3,558,215 since a record may lack multiple variables.

<sup>2</sup>Contradictory data, such as records with no previous pregnancies and previous vaginal and caesarean deliveries.

**Table 1:** Characteristics of term births by gestational age in Brazil, 2012-2019 (n=17,081,685).

Variables	37 and 38 weeks		39-41 weeks	
	N	%	N	%
<b>Maternal age (years)</b>				
14-19	850,216	13.91	1,927,452	17.57
20-34	4,236,326	69.29	7,736,809	70.54
35-49	1,027,458	16.81	1,303,424	11.88
<b>Marital status</b>				
Married/ Civil partnership	3,640,617	60.01	5,915,818	54.39
Single	2,329,020	38.39	4,822,248	44.34
Widow	11,550	0.19	18,424	0.17
Divorced	85,511	1.41	119,908	1.10
<b>Maternal education (years)</b>				
None	24,028	0.40	53,892	0.50
1-3	128,171	2.12	281,047	2.59
4-7	911,495	15.06	1,995,877	18.39
8-12	3,489,541	57.65	6,720,211	61.93
12 +	1,500,087	24.78	1,800,365	16.59
<b>Maternal ethnicity</b>				
White	2,628,221	44.07	3,842,312	35.94
Black	314,990	5.28	643,998	6.02
Asian	27,215	0.46	43,448	0.41
Mixed-race	2,952,097	49.50	6,073,132	56.80
Indigenous	40,770	0.68	3,842,312	0.83
<b>Number of prenatal visits</b>				
None	76,268	1.25	149,537	1.37
1-3	318,912	5.24	586,734	5.37
4-6	1,357,776	22.32	2,377,916	21.78
7+	4,330,738	71.19	149,537	71.47
<b>Type of delivery</b>				
Vaginal	2,300,252	37.62	5,318,931	48.50
CS	3,813,748	62.38	5,648,754	51.50
<b>Newborns` sex</b>				
Male	3,167,327	37.62	5,543,573	50.55
Female	2,945,934	62.38	5,423,211	49.45
<b>Robson groups</b>				
Robson 1	1,017,345	16.64	2,143,650	19.55
Robson 2	1,148,225	18.78	2,031,345	18.52
Robson 3	1,118,057	18.29	2,483,349	22.64
Robson 4	703,770	11.51	1,337,167	12.19
Robson 5	1,762,676	28.83	2,631,709	24.00
Robson 6	92,468	1.51	119,278	1.09
Robson 7	124,135	2.03	162,718	1.48
Robson 8	134,964	2.21	38,771	0.35
Robson 9	12,360	0.20	19,698	0.18

**Table 2:** Characteristics of term births by type of delivery in Brazil, 2012-2019 (n=17,081,685).

Variables	Vaginal delivery		CS delivery	
	N (7,619,183)	% (44.60)	N (9,462,502)	% (55.40)
<b>Gestational age</b>				
37 and 38 weeks	2,300,252	30.19	3,813,748	40.30
39-41 weeks	5,318,931	69.81	5,648,754	59.70
<b>Maternal age (years old)</b>				
14-19	1,711,363	22.46	1,066,305	11.27
20-34	5,191,928	68.14	6,781,207	71.66
35-49	715,892	9.40	1,614,990	17.07
<b>Marital status</b>				
Married/ Civil partnership	3,710,614	49.15	5,845,821	62.23
Single	3,758,569	49.79	3,392,699	36.11
Widow	12,380	0.16	17,594	0.19
Divorced	67,303	0.89	138,116	1.47
<b>Maternal education (years)</b>				
None	57,292	0.76	20,628	0.22
1-3	263,882	3.50	145,336	1.55
4-7	1,735,882	23.05	1,171,490	12.50
8-12	4,788,937	63.59	5,420,815	57.83
12	685,209	9.10	2,615,243	27.90
<b>Maternal ethnicity</b>				
White	2,190,329	29.52	4,280,204	46.35
Black	501,537	29.52	457,451	4.95
Asian	30,695	0.41	39,968	0.43
Mixed-race	4,593,923	61.91	4,431,306	47.99
Indigenous	104,029	1.40	25,469	0.28
<b>Number of prenatal visits</b>				
None	146,100	1.93	79,705	0.85
1-3	605,011	7.99	300,635	3.19
4-6	2,045,605	27.01	1,690,087	17.93
7+	4,776,213	63.07	7,356,498	78.04
<b>Newborns` sex</b>				
Male	3,827,049	50.23	4,883,851	51.62
Female	3,791,490	49.77	4,577,655	48.38
<b>Robson groups</b>				
Robson 1	1,788,753	23.48	1,372,242	14.50
Robson 2	985,697	12.94	2,193,873	23.18
Robson 3	2,971,398	39.00	630,008	6.66
Robson 4	1,137,002	14.92	903,935	9.55
Robson 5	658,443	8.64	3,735,942	39.48
Robson 6	16,185	0.21	195,561	2.07
Robson 7	36,699	0.48	250,154	2.64
Robson 8	24,110	0.32	149,625	1.58
Robson 9	896	0.01	31,162	0.33

**Table 3:** Characteristics of term births by Robson groups and type of delivery, Brazil 2012-2019 (n= 17,081,685).

Variables	Robson 1-4 (N= 11,982,908)		Robson 5 (N= 4,394,385)		Robson 6-9 (N= 704,392)	
	Vaginal delivery	CS delivery	Vaginal delivery	CS delivery	Vaginal delivery	CS delivery
<b>Maternal age</b> (years old)						
14-19	1,650,229 (23.98)	847,256 (16.61)	49,068 (7.45)	149,942 (4.01)	12,066 (15.49)	69,107 (69.65)
20-34	4,624,745 (67.19)	3,617,117 (70.92)	512,523 (77.84)	2,727,734 (73.01)	54,660 (70.18)	536,356 (11.03)
35-49	607,876 (8.83)	635,685 (12.46)	96,854 (14.71)	858,266 (22.97)	11,164 (14.33)	121,039 (19.32)
<b>Marital status</b>						
Married/ Civil partnership	3,328,291 (0.76)	3,025,526 (59.74)	340,709 (52.19)	2,437,985 (65.76)	41,614 (53.99)	382,310 (61.44)
Single	3,422,859 (3.44)	1,976,642 (39.03)	301,186 (46.13)	1,186,301 (32.00)	34,524 (44.79)	229,756 (36.93)
Widow	10,806 (22.78)	7,460 (0.15)	1,410 (0.22)	8,870 (0.24)	164 (0.21)	1,264 (0.20)
Divorced	56,988 (63.99)	54,791 (1.08)	9,543 (1.46)	74,449 (2.01)	772 (1.00)	8,876 (1.43)
<b>Maternal education</b> (years)						
none	51,822 (0.76)	10,618 (0.21)	4,389 (0.67)	7,845 (0.21)	1,081 (1.41)	2,165 (0.35)
1 - 3	233,872 (3.44)	65,792 (1.30)	25,814 (3.96)	66,392 (1.79)	4,196 (5.46)	13,152 (2.12)
4 - 7	1,549,551 (22.78)	538,260 (10.65)	166,478 (25.55)	543,313 (14.69)	19,853 (25.84)	89,917 (14.48)
8 - 12	4,352,793 (63.99)	2,932,125 (58.02)	393,613 (60.40)	2,134,807 (57.71)	42,531 (55.36)	353,883 (57.01)
12 +	614,712 (9.04)	1,506,950 (29.82)	61,338 (9.41)	946,649 (25.59)	9,159 (11.92)	161,644 (26.04)
<b>Maternal ethnicity</b>						
White	1,960,260 (29.25)	2,341,164 (46.94)	207,483 (32.32)	1,664,627 (88.92)	22,586 (29.78)	274,413 (44.84)
Black	451,598 (6.74)	242,574 (4.86)	44,517 (6.93)	182,689 (80.41)	5,422 (7.15)	32,188 (5.26)
Asian	27,948 (0.42)	21,946 (0.44)	2,384 (0.37)	15,196 (86.44)	363 (0.48)	2,826 (0.46)
Mixed race	4,166,332 (62.16)	2,367,883 (47.48)	381,344 (59.40)	1,763,384 (82.22)	46,247 (60.98)	300,039 (49.03)
Indigenous	96,546 (1.44)	13,816 (0.28)	6,265 (0.98)	9,117 (59.26)	1,218 (1.61)	2,536 (0.41)
<b>Number of prenatal visits</b>						
None	126,196 (77.06)	37,577 (2.68)	17,496 (0.98)	36,366 (67.51)	2,408 (3.12)	5,762 (0.92)
0-3	532,245 (80.63)	127,865 (9.59)	62,649 (3.97)	147,640 (70.21)	10,117 (13.12)	25,130 (4.03)
4 - 6	1,845,583 (68.81)	836,746 (27.51)	179,760 (19.87)	739,256 (80.44)	20,262 (26.28)	114,085 (18.29)
7+	4,338,496 (51.54)	4,079,847 (60.22)	393,415 (75.19)	2,797,870 (87.67)	44,302 (57.47)	478,781 (76.76)
<b>Newborns` sex</b>						
Male	3,462,253 (50.31)	2,665,887 (49.69)	327,127 (51.31)	1,916,876 (85.42)	37,669 (48.38)	301,088 (48.07)
Female	3,420,029 (49.69)	2,433,668 (50.31)	331,263 (48.69)	1,818,712 (84.59)	40,198 (51.62)	325,275 (51.93)

**Table 4.** Early-term births by type of delivery according to the Robson Groups classification in Brazil, 2012-2019 (n=17,081,68).

Robson Groups	Early-term births			PSM*		PAF	
	Total population	Vaginal	CS	OR	CI 95%	%	CI 95%
	N (%)	N (%)	N (%)				
<b>1</b>	1,017,345 (32.18)	554,043 (54.46)	463,302 (45.54)	1.04	1.04 – 1.05	2.83	2.45 – 3.20
<b>2</b>	1,148,225 (36,11)	286,022 (24.91)	862,203 (75.09)	1.50	1.49 – 1.51	23.69	23.30 – 24.00
<b>3</b>	1,118,057 (31.05)	891,385 (79.73)	226,672 (20.27)	1.30	1.29 – 1.31	16.1	15.70 – 16.56
<b>4</b>	703,770 (34.48)	330,500 (46.96)	373,270 (53.04)	1.57	1.56 – 1.58	25.75	25.40 – 26.09
<b>1-4</b>	3,987,397 (33.28)	2,061,950 (51.71)	1,925,447(48.29)	1.28	1.28 – 1.29	15.4	15.23 – 15.58
<b>5</b>	1,762,676 (40.11)	202,212 (11.47)	1,560,464 (88,53)	1.36	1.35 – 1.37	18.29	17.89 – 18.69
<b>6</b>	92,468 (43.67)	6,248 (6.76)	86,220 (93.24)	1.16	1.11 – 1.21	8.47	5.99 – 10.89
<b>7</b>	124,135 (43.27)	13,674 (11.02)	110,461 (88.98)	1.19	1.16 – 1.23	10.02	8.35 – 11.65
<b>8</b>	132,964 (77.68)	15,857 (11.75)	119,107 (88.25)	1.46	1.40 – 1.52	10.65	9.58 – 11.71
<b>9</b>	12,360 (38.56)	311 (2.52)	12,049 (97.48)	1.09	0.89 – 1.32	5.45	-7.68 – 16.58
<b>6-9</b>	363,927 (51.67)	36,090 (9.92)	327,837 (90.08)	1.08	1.06 – 1.10	4.13	3.11 - 5.15
<b>All groups</b>	6,114,000 (37.79)	2,300,252 (37.62)	3,813,748 (62.38)	1.32	1.32 – 1.32	17.00	16.87 – 17.14

\*Variables used in PSM: race/ethnicity, maternal education, marital status, number of prenatal appointments, maternal age at delivery, newborns` sex and year of birth.

## Supplementary material

**Table S1.** Robson classification and cesarean delivery rate in Brazil, 2012-2019 (n=17,081,685)

Robson Classification	Live births		Cesarean delivery rate	
	N	%	N	%
1 Nulliparous women with a single cephalic pregnancy, $\geq 37$ weeks gestation in spontaneous labor	3,160,995	18.51	1,372,242	43.41
2 Nulliparous women with single cephalic pregnancy, $\geq 37$ weeks gestation who either had labor induced or were delivered by cesarean section before labor	1,312,263	7.68	2,193,873	69.00
3 Multiparous women without a previous uterine scar, with a single cephalic pregnancy, $> 37$ weeks gestation, in spontaneous labor	3,601,406	21.08	630,008	17.49
4 Multiparous women without a previous uterine scar, with single cephalic pregnancy, $\geq 37$ weeks gestation who either had labour induced or were delivered by caesarean section before labour	1,274,229	7.46	137,227	44.29
5 All multiparous women with at least one previous CS, with a single cephalic pregnancy, $\geq 37$ weeks gestation	4,394,385	25.73	3,735,942	85.02
6 All nulliparous women with a single breech pregnancy	211,746	1.24	195,561	92.36
7 All multiparous women with a single breech pregnancy, including women with a previous CS	286,853	1.68	250,154	87.21
8 All women with multiple pregnancies, including women with a previous CS	173,735	1.02	149,625	86.12
9 All women with a single pregnancy with a transverse or oblique lie, including women with previous CS(s)	32,058	0.19	31,162	97.21
10 All women with a single cephalic pregnancy $< 37$ weeks gestation, including women with previous CS(s)	0	0.0	0	0.0

**Table S2.** Standardized mean differences (SMD) before and after matching for the matching covariates, for all Robson groups (n=17,081,685)

	Before matching		SMD	After matching		SMD
	Vaginal delivery N(%)	Cesarean delivery N(%)		Vaginal delivery N(%)	Cesarean delivery N(%)	
<b>Maternal age (years old)</b>						
14-19	1,711,363 (22.5)	1066305 (11.3)	0.353	1,009,824 (17.1)	1014599 (17.2)	0.025
21-34	5,191,928 (68.1)	6781207 (71.7)		4,284,614 (72.4)	1,235,686 (71.6)	
35-49	715,892 (9.4)	1614990 (17.1)		619,657 (10.5)	663811 (11.2)	
<b>Marital status</b>						
Married/Civil partnership	3,710,614 (49.2)	5845821 (62.2)	0.280	31100409 (52.6)	2,958,705 (50.0)	0.053
Single	3,758,569 (49.8)	3392699 (36.1)		2731024 (46.2)	2,870,148 (48.5)	
Widow	12,380 (0.2)	17594 (0.2)		10127 (0.2)	13,014 (0.2)	
Divorced	67,303 (0.9)	138116 (1.5)		62536 (1.1)	72,229 (1.2)	
<b>Maternal education (years)</b>						
None	57,292 (0.8)	20628 (0.2)	0.549	19,614 (0.3)	19,705 (0.3)	0.260
1-3	263,882 (3.5)	145336 (1.6)		138,401 (2.3)	139,135 (2.4)	
4-7	1,736,882 (23.0)	1171490 (12.5)		1,096,728 (18.5)	1,121,363 (19.0)	
8-12	4,788,937 (63.6)	5420815 (57.8)		3,998,447 (67.6)	4,377,776 (74.0)	
12 +	685,209 (9.1)	2615243 (27.9)		660,876 (11.2)	256,117 (4.3)	
<b>Maternal ethnicity</b>						
White	2,190,329 (29.5)	4280204 (46.4)	0.368	2025379 (34.2)	1791902 (30.3)	0.085
Black	501,537 (6.8)	457451 (5.0)		366536 (6.2)	401641 (6.8)	
Asian	30,695 (0.4)	39968 (0.4)		24307 (0.4)	26999 (0.5)	
Mixed-race	4,593,923 (61.9)	4431306 (48.0)		3473667 (58.7)	3668789 (62.0)	
Indigenous	104,029 (1.4)	25469 (0.3)		24207 (0.4)	24770 (0.4)	
<b>Number of prenatal visits</b>						
None	146,100 (1.9)	79705 (0.8)	0.349	60772 (1.0)	68291 (1.2)	0.028
1-3	605,011 (8.0)	300635 (3.2)		274574 (4.6)	281973 (4.8)	
4-6	2,045,605 (27.0)	1690087 (17.9)		1383237 (70.9)	1441145 (24.4)	
7+	4,776,213 (63.1)	7356498 (78.0)		4195513 (70.9)	4122687 (69.7)	
<b>Newborns` sex</b>						
Male	3, 827,049(50.2)	4883851 (51.6)	0.028	3017322 (51.0)	2959345 (50.0)	0.020
Female	3,791,490 (49.8)	4577655 (48.4)		2896774 (49.0)	2954751 (50.0)	
<b>Year of birth</b>						
2012	825,082 (10.8)	1019057 (10.9)	0.029	623239 (10.5)	623774 (10.5)	0.030
2013	843,682 (11.1)	1074242 (11.4)		641286 (10.8)	661009 (11.2)	
2014	931,500 (12.2)	1233117 (13.0)		737552 (12.5)	735810 (12.4)	
2015	966,940 (12.7)	1158241 (12.2)		731342 (12.4)	719959 (12.2)	
2016	1,011,752 (13.3)	1229075 (13.0)		775548 (13.1)	731867 (12.4)	
2017	993,443 (13.0)	1213686 (12.8)		770382 (13.0)	765693 (12.9)	
2018	1,017,881 (13.4)	1255850 (13.3)		805092 (13.6)	842853 (14.3)	
2019	1,028,903 (13.5)	1279234 (13.5)		829655 (14.0)	833131 (14.1)	

**Table S3.** Standardized mean differences (SMD) before and after matching for the matching covariates, Robson Group 1-4 (n= 6,762,401).

	Before matching			After matching		
	Vaginal delivery N(%)	Cesarean delivery N(%)	SMD	Vaginal delivery N(%)	Cesarean delivery N(%)	SMD
<b>Maternal age (years old)</b>						
14-19	1,650,229 (24.0)	847,256 (70.9)	0.204	812,393 (20.7)	805340 (20.6)	0.030
20-34	4,624,745 (67.2)	3,617,117 (16.6)		2699197 (2.7)	2739637 (70.0)	
35-49	607,876 (8.8)	635,685 (12.5)		404462 (10.3)	371075 (9.5)	
<b>Marital status</b>						
Married/Civil partnership	3,328,291 (48.8)	3,025,526 (59.7)	0.226	2144604 (54.8)	2119294 (54.1)	0.013
Single	3,422,859 (50.2)	1,976,642 (39.0)		1726139 (44.1)	1750584 (44.7)	
Widow	10,806 (0.2)	7,460 (0.1)		5971 (0.2)	6296 (0.2)	
Divorced	56,988 (0.8)	54,791 (1.1)		39338 (1.0)	39878 (1.0)	
<b>Maternal education (years)</b>						
None	51,822 (0.8)	10,618 (0.2)	0.611	10143 (0.3)	10171 (0.3)	0.087
1-3	233,872 (3.4)	65,792 (1.3)		63151 (1.6)	63138 (1.6)	
4-7	1,549,551 (22.8)	538,260 (10.7)		520204 (13.3)	519537 (13.3)	
8-12	4,352,793 (64.0)	2,932,125 (58.0)		2732377 (69.8)	2848417 (72.7)	
12 +	614,712 (9.0)	1,506,950 (29.8)		590277 (15.1)	474789 (12.1)	
<b>Maternal ethnicity</b>						
White	1,960,260 (29.9)	2,341,164 (46.9)	0.386	1540107 (39.3)	1442733 (36.8)	0.052
Black	451,598 (6.7)	242,574 (4.9)		219163 (5.6)	231020 (5.9)	
Asian	27,948 (0.4)	21,946 (0.4)		16560 (0.4)	18888 (0.5)	
Mixed-race	4,166,332 (62.2)	2,367,883 (47.5)		2126889 (54.3)	2209968 (56.4)	
Indigenous	96,546 (1.41)	13,816 (0.3)		13333 (0.3)	13443 (0.3)	
<b>Number of prenatal visits</b>						
None	126,196 (1.8)	37,577 (0.7)	0.400	30193 (0.8)	34035 (0.9)	0.025
0-3	532,245 (7.8)	127,865 (2.5)		121167 (3.1)	122874 (3.1)	
4-6	1,845,583 (27.0)	836,746 (16.5)		760190 (19.4)	793567 (20.3)	
7+	4,338,496 (63.4)	4,079,847 (80.31)		3004502 (76.7)	2965576 (75.7)	
<b>Newborns` sex</b>						
Male	3,462,253 (50.3)	2,665,887 (52.3)	0.039	2031526 (51.9)	2029200 (51.8)	0.001
Female	3,420,029 (49.7)	2,433,668 (47.7)		1884526 (48.1)	1886852 (48.2)	
<b>Year of birth</b>						
2012	753,205 (10.9)	581,524 (11.4)	0.053	428928 (11.0)	436801 (11.2)	0.011
2013	769,260 (11.2)	608,786 (11.9)		443797 (11.3)	447256 (11.4)	
2014	847,409 (12.3)	690,627 (13.5)		511482 (13.1)	511035 (13.0)	
2015	873,734 (12.7)	628,056 (12.3)		482178 (12.3)	486089 (12.4)	
2016	910,691 (13.2)	658,292 (12.9)		508146 (13.0)	506214 (12.9)	
2017	892,716 (13.0)	634,100 (12.4)		495690 (12.7)	497678 (12.7)	
2018	913,712 (13.3)	644,768 (12.6)		515245 (13.2)	509493 (13.0)	
2019	922,123 (13.4)	653,905 (12.8)		530586 (13.5)	521486 (13.3)	

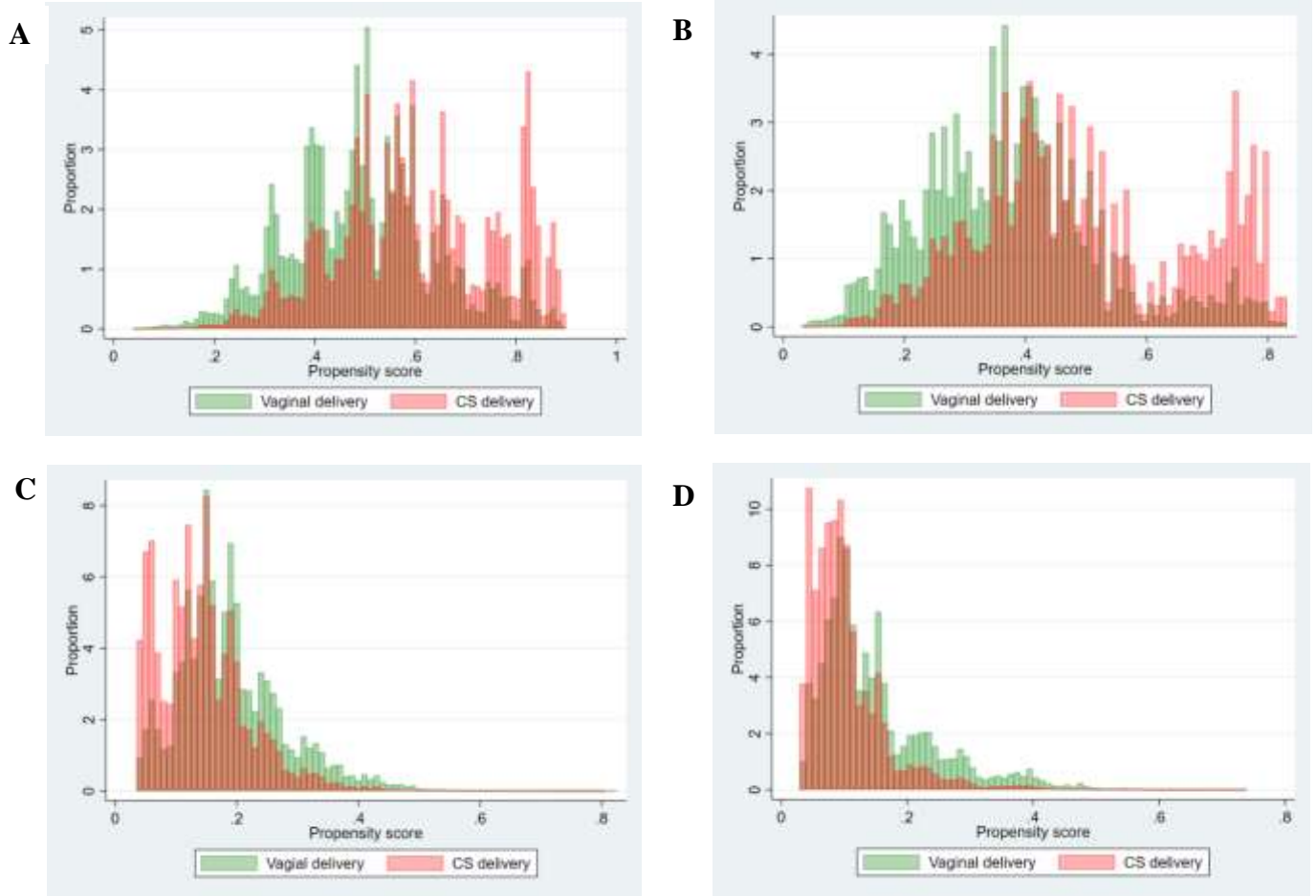


**Table S4.** Standardized mean differences (SMD) before and after matching for the matching covariates, Robson Group 5 (n= 4,394,385).

	<b>Before matching</b>			<b>After matching</b>		
	Vaginal delivery	Cesarean delivery	SMD	Vaginal delivery	Cesarean delivery	SMD
	N(%)	N(%)		N(%)	N(%)	
<b>Maternal age (years old)</b>						
14-19	49,068 (7.5)	129,942 (4.0)	0.247	46,546 (7.4)	47,065 (7.5)	0.004
20-24	512,523 (77.7)	2,727,734 (73.0)		488,992 (77.9)	489,039 (77.9)	
45-49	96,852 (14.7)	858,266 (23.0)		92,380 (14.7)	91,814 (14.6)	
<b>Marital status</b>						
Married/Civil partnership	340,709 (52.2)	2,437,985 (65.8)	0.293	328,849 (52.4)	328,494 (52.3)	0.004
Single	301,186 (46.1)	1,186,301 (32.0)		288,493 (45.9)	288,991 (46.0)	
Widow	1,410 (0.2)	8,870 (0.2)		1,345 (0.2)	1,255 (0.2)	
Divorced	9,543 (1.5)	74,449 (2.0)		9,230 (1.5)	9,178 (1.5)	
<b>Maternal education (years)</b>						
None	4,389 (0.7)	7,845 (0.2)	0.495	4,012 (0.6)	3,909 (0.6)	0.002
1-3	25,814 (4.0)	66,392 (1.8)		24,502 (3.9)	24,471 (3.9)	
4-7	166,478 (25.5)	543,313 (14.7)		159,701 (25.4)	159,840 (25.5)	
8-12	393,613 (60.4)	2,134,807 (57.7)		380,777 (60.6)	380,823 (60.6)	
12 +	61,338 (9.4)	946,649 (25.6)		58,926 (9.4)	58,875 (9.4)	
<b>Maternal ethnicity</b>						
White	207,483 (32.3)	1,664,627 (45.8)	0.291	204,215 (32.5)	204,231 (32.5)	0.006
Black	44,517 (6.9)	182,689 (5.0)		43,315 (6.9)	43,388 (6.9)	
Asian	2,384 (0.4)	15,196 (0.4)		2,323 (0.4)	2,274 (0.4)	
Mixed-race	381,344 (59.4)	1,763,384 (48.5)		372,367 (59.3)	372,642 (59.3)	
Indigenous	6,265 (1.0)	9,117 (0.3)		5,698 (0.9)	5,383 (0.9)	
<b>Number of prenatal visits</b>						
None	17,496 (2.7)	36,366 (1.0)	0.352	16,291 (2.6)	16,202 (2.5)	0.001
0-3	62,649 (9.6)	147,640 (4.0)		59,962 (9.5)	60,116 (9.6)	
4-6	179,760 (27.5)	739,256 (19.9)		172,419 (27.5)	172,295 (27.5)	
7+	393,415 (60.2)	2,797,870 (75.2)		379,246 (60.4)	379,305 (60.4)	
<b>Newborns` sex</b>						
Male	327,127 (49.7)	1,916,876 (51.3)	0.033	311,966 (49.7)	311,992 (49.7)	<0.000
Female	331,263 (50.3)	1,818,712 (48.7)		315,952 (50.3)	315,926 (50.3)	
<b>Year of birth</b>						
2012	61,552 (9.3)	367,339 (9.8)	0.056	58,300 (9.3)	58,373 (9.3)	0.001
2013	64,491 (9.8)	395,317 (10.6)		61,010 (9.7)	60,826 (9.7)	
2014	73,466 (11.2)	462,016 (12.4)		69,829 (11.1)	69,799 (11.1)	
2015	82,454 (12.5)	452,840 (12.1)		78,432 (12.5)	78,393 (12.5)	
2016	90,685 (13.8)	486,709 (13.0)		86,252 (13.7)	86,266 (13.7)	
2017	91,762 (13.9)	499,103 (13.4)		87,490 (13.9)	87,584 (13.9)	
2018	95,594 (14.5)	529,157 (14.2)		91,763 (14.6)	91,815 (14.6)	
2019	98,439 (15.0)	543,461 (14.5)		94,842 (15.1)	94,862 (15.1)	

**Table S5.** Standardized mean differences (SMD) before and after matching for the matching covariates, Robson Group 6-9 (n = 704,392).

	Before matching			After matching		
	Vaginal delivery N(%)	Cesarean delivery N(%)	SMD	Vaginal delivery N(%)	Cesarean delivery N(%)	SMD
<b>Maternal age (years old)</b>						
14-19	12,066 (15.5)	69,107 (11.0)	0.163	11,378 (15.4)	11,489 (15.6)	0.006
20-34	54,660 (70.2)	436,356 (69.6)		51,759 (70.3)	51,798 (70.3)	
35-49	11,164 (14.3)	121,039 (19.3)		10,529 (14.3)	10,389 (14.1)	
<b>Marital status</b>						
Married/ Civil partnership	41,614 (54.0)	382,310 (61.4)	0.163	39,950 (54.2)	39,896 (54.2)	0.012
Single	34,524 (44.8)	229,756 (36.9)		32,849 (44.6)	32,981 (44.8)	
Widow	164 (0.2)	1,264 (0.2)		149 (0.2)	118 (0.2)	
Divorced	772 (1.0)	8,876 (1.4)		728 (1.0)	681 (0.9)	
<b>Maternal education (years)</b>						
None	1,081 (1.4)	2,165 (0.3)	0.473	1003 (1.4)	927 (1.3)	0.010
1-3	4,196 (5.5)	13,152 (2.1)		3,978 (5.4)	3,964 (5.4)	
4-7	19,853 (25.8)	89,917 (14.5)		19,037 (25.8)	19,194 (26.1)	
8-12	42,531 (55.4)	353,883 (57.0)		40,819 (55.4)	40,804 (55.4)	
12 +	9,159 (11.9)	161,644 (26.0)		8,839 (12.0)	8,787 (11.9)	
<b>Maternal ethnicity</b>						
White	22,586 (29.8)	274,413 (44.8)	0.331	22,130 (30.0)	22,168 (30.1)	0.014
Black	5,422 (7.1)	32,188 (5.3)		5,234 (7.1)	5,232 (7.1)	
Asian	363 (0.5)	2,826 (0.5)		356 (0.5)	319 (0.4)	
Mixed-race	46,247 (61.0)	300,039 (49.0)		44,837 (60.9)	44,942 (61.0)	
Indigenous	1,218 (1.6)	2,536 (0.4)		1,119 (1.5)	1,015 (1.4)	
<b>Number of prenatal visits</b>						
None	2,408 (3.1)	5,762 (0.9)	0.464	2,241 (3.0)	2,176 (3.0)	0.007
0-3	10,117 (13.1)	25,130 (4.0)		9,647 (13.1)	9,761 (13.2)	
4-6	20,262 (26.3)	114,085 (18.3)		19,318 (26.2)	19,281 (26.2)	
7+	44,302 (57.5)	478,781 (76.8)		42,470 (57.6)	42,458 (57.6)	
<b>Newborns` sex</b>						
Male	37,669 (48.4)	301,088 (48.1)	0.006	35,684 (48.4)	35,690 (48.4)	0.000
Female	30,198 (51.6)	325,275 (51.9)		37,992 (51.6)	37,986 (51.6)	
<b>Year of birth</b>						
2012	10,325 (13.3)	70,194 (11.2)	0.132	9,780 (13.3)	9,817 (13.3)	0.003
2013	9,931 (12.8)	70,139 (11.2)		9,330 (12.7)	9,284 (12.6)	
2014	10,625 (13.6)	80,474 (12.8)		10,050 (13.6)	10,076 (13.7)	
2015	10,752 (13.8)	77,345 (12.3)		10,162 (13.8)	10,137 (13.8)	
2016	10,376 (13.3)	84,074 (13.4)		9,769 (13.3)	9,809 (13.3)	
2017	8,965 (11.5)	80,483 (12.8)		8,434 (11.4)	8,425 (11.4)	
2018	8,575 (11.0)	81,925 (13.1)		8,155 (11.1)	8,162 (11.1)	
2019	8,341 (10.7)	81,868 (13.1)		7,996 (10.9)	7,966 (10.8)	



**Figure S1:** Propensity score distribution by type of delivery:  
(A) All Robson groups. (B) Robson Groups 1-4. (C) Robson Group 5 (D) Robson Groups 6-9.  
CS: Cesarean section

**Table S6.** Sensitivity analyses for early-term births by type of delivery according to the Robson classification in Brazil, 2012-2019 (n=17,081,685)

Robson Groups	Unadjusted analysis		Adjusted analysis*		PSM**	
	OR	CI 95%	OR	CI 95%	OR	CI 95%
<b>1</b>	1.14	1.13 – 1.14	1.06	1.06 – 1.07	1.05	1.04 – 1.05
<b>2</b>	1.58	1.58 - 1.59	1.37	1.37 – 1.38	1.39	1.38 – 1.40
<b>3</b>	1.31	1.30 - 1.32	1.29	1.28 – 1.30	1.31	1.30 – 1.32
<b>4</b>	1.72	1.71 – 1.72	1.58	1.57 – 1.59	1.58	1.56 – 1.59
<b>1-4</b>	1.42	1.41-1.42	1.30	1.30 – 1.30	1.29	1.29 – 1.30
<b>5</b>	1.62	1.61 – 1.63	1.40	1.39 – 1.41	1.34	1.33 – 1.35
<b>6</b>	1.25	1.21 – 1.30	1.14	1.10- 1.18	1.14	1.09 – 1.19
<b>7</b>	1.33	1.30 – 1.36	1.19	1.17 – 1.21	1.18	1.15 – 1.22
<b>8</b>	2.03	1.97 - 2.09	1.50	1.46 – 1.55	1.44	1.38 - 1.50
<b>9</b>	1.19	1.03 – 1.36	1.13	0.98 – 1.31	1.18	1.15 – 1.22
<b>6-9</b>	1.27	1.25 - 1.29	1.09	1.08 – 1.12	1.08	1.06 – 1.11
<b>All groups</b>	1.56	1.56 – 1.56	1.39	1.39-1.40	1.33	1.33-1.34

\*adjusted by PSM covariates

\*\* 0.05 width caliper (0.1 in the primary analyses)

**Table S7.** Additional analyses for early-term births (37 weeks gestation) by type of delivery according to the Robson classification in Brazil, 2012-2019 (n=12,827,121).

Robson Groups	Early-term births			Unadjusted analysis	Adjusted analysis*	PSM**	PAF				
	Total population	Vaginal	CS								
	N (%)	N (%)	N (%)								
<b>1</b>	316,470 (12.86)	179,109 (56.60)	137,361 (43.40)	1.04	1.03 - 1.05	1.00	1.00- 1.01	0.98	0.97 – 0.99	-1.85	-2.66 – -1.05
<b>2</b>	322,042 (13.68)	91,304 (28.35)	230,738 (71.65)	1.33	1.32 – 1.34	1.21	1.22 – 1.23	1.31	1.29 – 1.32	20.70	20.02 – 21.36
<b>3</b>	354,856 (12.50)	283,750 (79.96)	71,106 (20.04)	1.29	1.28 – 1.30	1.30	1.29 - 1.31	1.30	1.29 – 1.32	20.49	19.66 – 21.31
<b>4</b>	128,018 (14.02)	107,181 (49.16)	110,837 (50.84)	1.57	1.56 – 1.59	1.49	1.47 - 1.51	1.49	1;47 – 1.50	28.93	28.26 – 29.59
<b>1-4</b>	1,211,386 (13.16)	661,344 (54.59)	550,042 (45.41)	1.26	1.26 – 1.27	1.22	1.21 – 1.22	1.20	1.20 – 1.21	14.86	15.50 – 15.21
<b>5</b>	494,577 (15.82)	63,427 (12.82)	431,150 (87.18)	1.43	1.41 -1.44	1.30	1.29 - 1.31	1.26	1.24 – 1.27	18.02	17.20 – 18.90
<b>6</b>	29,859 (20.02)	2,135 (7.15)	27,729 (92.85)	1.18	1.12 – 1.24	1.12	1.06 – 1.18	1.12	1.05 – 1.20	8.89	3.38 – 13.69
<b>7</b>	40,597 (19.97)	4,764 (11.74)	35,832 (88.26)	1.24	1.20 – 1.28	1.14	1.10 – 1.18	1.16	1.11 – 1.21	11.24	7.95 – 14.42
<b>8</b>	79,282 (67.16)	8,563 (10.80)	70,719 (89.20)	2.23	2.16 – 2.31	1.58	1.53 - 1.64	1.54	1.47 – 1.61	17.03	15.41 – 18.61
<b>9</b>	3,731 (15.92)	104 (2.79)	3,627 (97.21)	1.05	0.86 – 1.32	1.03	0.82 – 1.28	0.94	0.69 – 1.27	-5.88	-37.79 – 18.63
<b>6-9</b>	153,473 (31.07)	15,566 (10.14)	137,907 (89.86)	1.24	1.22 – 1.26	1.07	1.05 – 1.09	1.05	1.02 – 1.08	3.27	1.39 – 5.10
<b>All groups</b>	1,849,436 (14.50)	740,337 (39.82)	1,119,099 (60.18)	1.42	1.42 – 1.43	1.33	1.32 – 1.33	1.28	1.27 – 1.28	19.03	18.76– 19.30

\*adjusted by PSM covariates

\*\* 0.1 width caliper

**Table S8.** Additional analyses for early-term births (38 weeks gestation) by type of delivery according to the Robson classification in Brazil, 2012-2019 (n=15,222,249).

Robson Groups	Early-term births			Unadjusted analysis		Adjusted analysis		PSM**		PAF	
	Total population	Vaginal	CS	OR	CI 95%	OR	CI 95%	OR	CI 95%	%	CI 95%
	N (%)	N (%)	N (%)								
<b>1</b>	700,875 (24.64)	374,934 (53.50)	325,941 (46.50)	1.18	1.17 – 1.19	1.10	1.09 – 1.10	1.07	1.06 – 1.09	5.15	4.69 – 5.61
<b>2</b>	826,183 (28.91)	194,718 (23.57)	631,465 (76.43)	1.70	1.69 – 1.71	1.44	1.43 – 1.45	1.59	1.58 – 1.60	29.11	28.75 – 29.48
<b>3</b>	763,201 (23.51)	607,635 (79.62)	155,566 (20.38)	1.32	1.31 – 1.33	1.28	1.28 – 1.29	1.30	1.29 – 1.31	17.78	17.24 – 18.31
<b>4</b>	485,752 (26.65)	223,319 (45.97)	262,433 (54.03)	1.79	1.77 – 1.80	1.62	1.61 – 1.64	1.61	1.60 – 1.63	29.68	29.26 – 30.08
<b>1-4</b>	2,776,011 (25.77)	1,400,606 (50.45)	1,375,405 (49.55)	1.49	1.48 – 1.50	1.34	1.33 – 1.34	1.32	1.31 – 1.32	18.65	18.44 – 18.86
<b>5</b>	1,268,099 (32.52)	138,785 (10.94)	1,129,314 (89.06)	1.71	1.70 – 1.72	1.45	1.11 – 1.46	1.40	1.39 – 1.42	22.06	21.59 – 22.55
<b>6</b>	62,604 (34.42)	4,113 (6.57)	58,491 (93.43)	1.29	1.24 – 1.34	1.15	1.11 – 1.20	1.18	1.12 – 1.24	10.80	7.59 – 13.92
<b>7</b>	83,539 (33.92)	8,910 (10.67)	74,629 (89.33)	1.38	1.35 – 1.42	1.21	1.18 – 1.25	1.21	1.17 – 1.25	12.41	10.25 – 14.53
<b>8</b>	55,682 (58.95)	7,294 (13.10)	48,388 (86.90)	1.79	1.73 – 1.86	1.43	1.38 – 1.48	1.37	1.31 – 1.44	14.18	12.19 – 16.13
<b>9</b>	8,629 (30.46)	207 (2.40)	8,422 (97.60)	1.25	1.06 – 1.46	1.20	1.02 – 1.42	1.16	0.93 – 1.46	10.45	-5.60 – 2.41
<b>6-9</b>	210,454 (38.20)	20,524 (9.75)	189,930 (90.25)	1.30	1.27 – 1.32	1.13	1.11 – 1.15	1.11	1.09 – 1.14	6.72	5.24 – 8.17
<b>All groups</b>	4,254,564 (27.95)	1,559,915 (36.66)	2,694,649 (63.34)	1.63	1.62 - 1.63	1.42	1.42 – 1.43	1.34	1.34 – 1.35	19.70	19.53 – 19.84

\*adjusted by PSM covariates

\*\* 0.1 width caliper

## 7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo de base populacional revela informações importantes a respeito dos fatores associados ao nascimento prematuro incidente, recorrente e ao nascimento termo precoce no Brasil.

Um nascimento prematuro anterior é um dos principais fatores de risco para um nascimento prematuro subsequente (PHILLIPIS *et al.*, 2017). Os resultados do presente estudo reforçam essa associação, na qual a chance aumentada de nascimento prematuro em uma gestação subsequente foi observada entre os nascidos vivos de mulheres que tiveram um parto prematuro em sua gravidez anterior. Essa associação foi afetada pela idade gestacional, pelo número e pela ordem de partos anteriores e pelo intervalo entre os nascimentos. Além disso, foi possível observar diferentes fatores de risco para o nascimento prematuro incidente e recorrente. Em uma segunda gestação, estado civil solteiro, menor número de consultas pré-natal, intervalo curto entre nascimentos e idade materna avançada aumentaram as chances de nascimento prematuro incidente e recorrente. Por outro lado, densidade familiar, raça/etnia negra/parda e indígena, menor idade materna e parto cesáreo foram associados ao nascimento prematuro incidente, mas não ao recorrente. As estimativas de associação, em sua maioria, foram mais fortes em magnitude para nascimento prematuro incidente do que para recorrente.

Além do elevado número de nascimentos prematuros observados neste estudo, a prevalência de nascimento termo precoce também foi elevada. Observou-se que um parto cesáreo foi associado a um aumento na chance de um parto prematuro em comparação com um parto vaginal. Além disso, as chances de nascimento termo precoce variam entre os grupos de Robson. Entre os nascidos vivos de mulheres em grupos com baixa necessidade clínica e taxa esperada de cesariana (Grupos de Robson 2 e 4), os nascidos por cesariana tiveram um aumento de 50% ou mais nas chances de nascimento termo precoce em comparação com aqueles nascidos por parto vaginal. Chances aumentadas também foram encontradas entre os nascidos por cesariana nos grupos de Robson 3, 5 e 6-8, com variação entre 16% e 46%. Por outro lado, as chances de nascimento termo precoce entre os nascidos por cesariana e parto vaginal foram semelhantes no grupo de Robson 1. Esses achados sugerem que uso excessivo de cesarianas, especialmente por razões de preferência médica ou materna, é um fator de risco modificável fortemente associado ao nascimento termo precoce e que deve ser alvo de estratégias de intervenção.

Este estudo apresenta muitos pontos fortes. A vinculação de dados do SINASC com o baseline da coorte de 100 milhões de brasileiros permitiu acompanhar as mulheres individualmente ao longo de sucessivas gestações, possibilitando uma análise longitudinal, sem precedentes no Brasil, a partir do seguimento de irmãos. Além disso, possibilitou avaliar os fatores de risco para o nascimento prematuro incidente e recorrente em uma população pobre de um país de renda média com grandes desigualdades sociais e de saúde. Ademais, o grande número de casos na coorte de nascimentos permitiu investigar simultaneamente a recorrência do nascimento prematuro na segunda e na terceira gestação subsequentes. O *linkage* da Coorte de nascimento do CIDACS com diferentes bases de dados provenientes de diferentes sistemas de informação em saúde, tem um grande poder estatístico para avaliar diferentes desfechos em saúde, tendo o potencial de colaborar para o delineamento de estratégias de prevenção de diferentes desfechos na saúde materno infantil. Há também de se considerar que este é o primeiro estudo a utilizar a classificação de Robson como proxy de indicação médica para avaliar a associação entre cesariana e termo precoce em todo o território brasileiro. A classificação de Robson ajuda a identificar os grupos-alvo que podem se beneficiar de implementações ou intervenções em saúde que contribuam para a redução das taxas de cesárea no Brasil.

Vale destacar também que as análises de *big data* em saúde, que se referem a grande volume de dados complexos, podem contribuir para compreensão da saúde da população; redução das disparidades de saúde através da identificação de determinantes demográficos e sociais; melhoria da vigilância em saúde e atendimento às populações mais desfavorecidas; e orientação do desenvolvimento de intervenções que visem à redução de diferentes problemas de saúde (RISTEVSKI; CHEN, 2018; ZHANG *et al.*, 2017). No entanto, são grandes os desafios para a utilização de *big data*, sendo difíceis a análise e o gerenciamento através de software ou de hardware tradicionais, necessitando-se do aprimoramento de métodos, de algoritmos, de tecnologias e de treinamentos estatísticos. Também devem-se considerar a segurança e a privacidade dos indivíduos/pacientes (ZHANG *et al.*, 2017). As bases de dados governamentais utilizadas neste estudo seguiram um rígido procedimento interno de segurança da informação, a fim de garantir a privacidade e a confidencialidade dos dados; e foram vinculadas utilizando CIDACS-RL (Record Linkage), uma nova ferramenta de vinculação de registros desenvolvida pelo CIDACS para vincular conjuntos de dados administrativos em grande escala.

O presente estudo apresenta algumas limitações. A primeira diz respeito ao uso de dados secundários que não foram projetados principalmente para fins de pesquisa e que podem estar



sujeitos a algumas limitações relacionadas à falta, à subestimação e ao potencial erro de classificação. A proporção de nascimentos prematuros registrados no SINASC pode estar sujeita à subnotificação relacionada a erros na idade gestacional (MATIJASEVICH *et al.*, 2013). Até 2010, a informação da idade gestacional ao nascimento era registrada na declaração de nascidos vivos, formulário que alimenta o SINASC, em amplos intervalos de semanas gestacionais. A partir de 2011, o SINASC passou a coletar essa informação como variável contínua, tendo como método de cálculo prioritário a data da última menstruação (DUM) (BRASIL, 2013). Embora recomendada pela OMS, devido à ampla acessibilidade e ao baixo custo (PEREIRA *et al.*, 2014), a DUM pode não ser muito precisa devido a circunstâncias como variações individuais na duração do ciclo menstrual, especialmente, a vieses de memória (WHO, 1994).

Outra limitação é a possibilidade de confusão residual, pois variáveis importantes para determinar o nascimento prematuro, como comorbidades maternas (por exemplo, obesidade, diabetes e hipertensão), comportamentos de risco (por exemplo, tabagismo, álcool ou uso de drogas) durante a gravidez, acesso e qualidade dos serviços de saúde ou cuidados especiais para mulheres com gravidez de alto risco não estavam disponíveis. Ademais, não foi possível classificar os subtipos de nascimentos prematuros (espontâneo ou com indicação médica) devido à falta de informações no conjunto de dados utilizado. A falta de dados para algumas das principais variáveis usadas para classificar as mulheres em um dos grupos de Robson pode ser uma limitação para a generalização desses achados. Por fim, os resultados extraídos de *big data* devem ser interpretados com cautela, visto que pequenas diferenças podem ser estatisticamente significativas devido ao grande número de observações, cujos achados não devem ser automaticamente generalizados.

Os resultados deste estudo podem ajudar a identificar mulheres com alta vulnerabilidade a partos prematuros em uma gravidez subsequente e contribuir para a prática clínica e para o atendimento de mulheres com histórico de partos prematuros anteriores. Destaca-se a importância de ampliar o acesso e a qualidade do pré-natal, de introduzir protocolos de identificação precoce e de manejo clínico de mulheres com parto prematuro anterior ou em risco de parto prematuro, além da aplicação oportuna de abordagens terapêuticas para a prevenção da recorrência do nascimento prematuro. Além disso, esses resultados podem contribuir para a implementação de políticas públicas que visem à redução do nascimento prematuro em uma gestação subsequente e à redução do número excessivo de cesáreas, principalmente nos grupos de Robson com baixa indicação, o que permitirá uma redução no número de nascimentos termo precoce. Ressalta-se a importância da realização de mais estudos

que visem preencher a lacuna no conhecimento sobre nascimentos prematuros e termo precoce em diferentes contextos de baixa e de média renda e que analisem o impacto de intervenções efetivas na redução das taxas de nascimento prematuro e termo precoce.

## REFERÊNCIAS

- ADAMS, M. M. *et al.* Rates of and factors associated with recurrence of preterm delivery. **JAMA**, v. 283, n. 12, p. 1591-1596, Mar 22-29 2000.
- ALMEIDA, D. *et al.* Examining the quality of record linkage process using nationwide Brazilian administrative databases to build a large birth cohort. **BMC medical informatics and decision making**, v. 20, n. 1, p. 173-173, 2020.
- AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. ACOG Committee Opinion No 579: definition of term pregnancy. **Obstet Gynecol**, v. 122, n. 5, p. 1139-1140, 2013.
- ANANTH, C. V. Epidemiologic approaches for studying recurrent pregnancy outcomes: challenges and implications for research. **Seminars in perinatology**, v. 31, n. 3, p. 196-201, Jun 2007.
- ANANTH, C. V. *et al.* Evidence of placental abruption as a chronic process: associations with vaginal bleeding early in pregnancy and placental lesions. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 128, n. 1-2, p. 15-21, Sep-Oct 2006a.
- ANANTH, C. V. *et al.* Recurrence of spontaneous versus medically indicated preterm birth. **Am J Obstet Gynecol**, v. 195, n. 3, p. 643-650, Sep 2006b.
- ANANTH, C. V.; VINTZILEOS, A. M. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 19, n. 12, p. 773-782, Dec 2006.
- ASRAT, T. *et al.* Rate of recurrence of preterm premature rupture of membranes in consecutive pregnancies. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, 165, n. 4 Pt 1, p. 1111-1115, Oct 1991.
- BAER, R. J. *et al.* Risk of preterm birth by maternal age at first and second pregnancy and race/ethnicity. **Journal of perinatal medicine**, v. 46, n. 5, p. 539-546, 2018.
- BARBOSA, G. C. G. *et al.* CIDACS-RL: a novel indexing search and scoring-based record linkage system for huge datasets with high accuracy and scalability. **BMC medical informatics and decision making**, v. 20, n. 1, p. 289, Nov 9 2020.
- BARROS, F. C. *et al.* Caesarean sections and the prevalence of preterm and early-term births in Brazil: secondary analyses of national birth registration. **BMJ Open**, v. 8, n. 8, p. e021538, Aug 5 2018.
- BETRÁN, A. P. *et al.* WHO statement on caesarean section rates. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 123, n. 5, p. 667, 2016.
- BICK, D. Born too soon: the global issue of preterm birth. **Midwifery**, v. 28, n. 4, p. 341-342, Aug 2012.

BLENCOWE, H. *et al.* Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. **Reproductive health**, v. 10, n. 1, p. 1-14, 2013.

BLENCOWE, H. *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. **The Lancet**, v. 379, n. 9832, p. 2162-2172, Jun 9 2012.

BLUMENSHINE, P. *et al.* Socioeconomic disparities in adverse birth outcomes: a systematic review. **American journal of preventive medicine**, v. 39, n. 3, p. 263-272, Sep 2010.

BOERMA, T. *et al.* Global epidemiology of use of and disparities in caesarean sections. **The Lancet**, v. 392, n. 10155, p. 1341-1348, 2018.

BRÄMER, G. R. International statistical classification of diseases and related health problems. Tenth revision. **World health statistics quarterly. Rapport trimestriel de statistiques sanitaires mondiales**, v. 41, n. 1, p. 32-36, 1988.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Análise de Situação de Saúde. Manual de Instruções para o preenchimento da Declaração de Nascido Vivo. Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

BRASIL. Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos - SINASC. MS/SVS/DASIS. 2020.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SINASC - Sistema de Informações de Nascidos Vivos. 2008.

BROWN, H. K. *et al.* Neonatal morbidity associated with late preterm and early term birth: the roles of gestational age and biological determinants of preterm birth. **International journal of epidemiology**, v. 43, n. 3, p. 802-814, Jun 2014.

BROWN, H. K. *et al.* Biological determinants of spontaneous late preterm and early term birth: a retrospective cohort study. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 122, n. 4, p. 491-499, Mar 2015.

BROWN, H. K. *et al.* Maternal, fetal, and placental conditions associated with medically indicated late preterm and early term delivery: a retrospective study. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 123, n. 5, p. 763-770, Apr 2016.

BULUT, O.; BUYUKKAYHAN, D. Early term delivery is associated with increased neonatal respiratory morbidity. **Pediatrics International**, v. 63, n. 1, p. 60-64, Jan 2021.

CAIXA ECONÔMICA FEDERAL. **Cadastro Único**. 2018. Disponível em: <http://www.caixa.gov.br/cadastros/cadastro-unico/Paginas/default.aspx>.

CIDACS. Dataset Coorte 100M SINASC-SIM. 2018a. Disponível em: <https://cidacs.bahia.fiocruz.br/2020/08/23/coorte-100m-sinasc-sim/>

CIDACS. Cohort of 100 million Brazilians-2018. 2018b <https://cidacs.bahia.fiocruz.br/plataforma/coorte-de-100-milhoes-de-brasileiros/>

CHAWANPAIBOON, S. *et al.* Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. **The Lancet Global Health**, v. 7, n. 1, p. e37-e46, 2019.

DELNORD, M. *et al.* Are risk factors for preterm and early-term live singleton birth the same? A population-based study in France. **BMJ Open**, v. 8, n. 1, p. e018745, Jan 24 2018.

DELNORD, M. *et al.* International variations in the gestational age distribution of births: an ecological study in 34 high-income countries. **The European Journal of Public Health**, v. 28, n. 2, p. 303-309, Apr 1 2018.

DELNORD, M.; ZEITLIN, J. Epidemiology of late preterm and early term births - An international perspective. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 24, n. 1, p. 3-10, Feb 2019.

DEPA, A. R.; GUNDABATTULA, S. R. Recurrence risk of preterm births: a retrospective Indian study. **Journal of Obstetrics and Gynaecology**, v. 40, n. 7, p. 925-928, 2020.

DIAS, B. A. S. *et al.* Prematuridade recorrente: dados do estudo "Nascer no Brasil". **Revista de Saúde Pública**, v. 56, n.7, 2022.

DINIZ, C. S. G. *et al.* Por que as mulheres no setor privado têm gestações mais curtas no Brasil? Desvio à esquerda da idade gestacional, cesárea e inversão da disparidade esperada. **Journal of Human Growth and Development**, v. 26, n. 1, p. 33-40, 2016.

DOMINGUES, R. M. S. M. *et al.* Process of decision-making regarding the mode of birth in Brazil: from the initial preference of women to the final mode of birth. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 30, n. 1, p. S101-S116, 2014.

DONG, Y.; CHEN, S.; YU, J. A Systematic Review and Meta-Analysis of Long-Term Development of Early Term Infants. **Neonatology**, v. 102, n. 3, p. 212-221, 2012.

FLEISCHMAN, A. R.; OINUMA, M.; CLARK, S. L. Rethinking the definition of "term pregnancy". **Obstetrics & Gynecology**, v. 116, n. 1, p. 136-139, Jul 2010.

FORDE, B.; DEFRANCO, E. A. Association of prior cesarean delivery with early term delivery and neonatal morbidity. **Obstetrics & Gynecology**, v. 135, n. 6, p. 1367-1376, Jun 2020.

GIRSEN, A. I. *et al.* What factors are related to recurrent preterm birth among underweight women?. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, 31, n. 5, p. 560-566, 2018.

GOLDENBERG, R. L. *et al.* Epidemiology and causes of preterm birth. **The Lancet**, v. 371, n. 9606, p. 75-84, 2008.

GOLDENBERG, R. L. *et al.* Prematurity, postdates, and growth retardation: the influence of use of ultrasonography on reported gestational age. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 160, n. 2, p. 462-470, Feb 1989.

GOLDENBERG, R. L. *et al.* The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a classification system. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, v. 206, n. 2, p. 113-118, Feb 2012.

GONÇALVES, Carla Vitola *et al.* Avaliação da frequência de realização do exame físico das mamas, da colpocitologia cervical e da ultrassonografia obstétrica durante a assistência pré-natal: uma inversão de valores. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 55, p. 290-295, 2009.

GRANTZ, K. L. *et al.* Differences in risk factors for recurrent versus incident preterm delivery. **American journal of epidemiology**, v. 182, n. 2, p. 157-167, 2015.

GUISE, J. M. *et al.* Vaginal birth after cesarean: new insights. **Evidence report/technology assessmen**, n. 191, p. 1-397, Mar 2010.

HU, J. *et al.* Association of adverse birth outcomes with prenatal exposure to vanadium: a population-based cohort study. **The Lancet Planetary Health**, v. 1, n. 6, p. e230-e241, 2017.

HUTCHEON, J. A. *et al.* Maternal, care provider, and institutional-level risk factors for early term elective repeat cesarean delivery: a population-based cohort study. **Maternal and child health journal**, v. 18, n. 1, p. 22-28, 2014.

IAMS, J. D. *et al.* The Preterm Prediction Study: recurrence risk of spontaneous preterm birth. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 178, n. 5, p. 1035-1040, 1998.

JIANG, M. *et al.* A case control study of risk factors and neonatal outcomes of preterm birth. **Taiwan J Obstet Gynecol**, v. 57, n. 6, p. 814-818, Dec 2018.

KAMPHUIS, E. I. *et al.* Spontaneous and iatrogenic preterm birth rates among unselected women in three consecutive pregnancies. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 228, p. 92-97, 2018.

KISTKA, Z. A. *et al.* Racial disparity in the frequency of recurrence of preterm birth. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 196, n. 2, p. 131 e131-136, Feb 2007.

KRAMER, M. S. *et al.* Socio-economic disparities in preterm birth: causal pathways and mechanisms. **Paediatric and perinatal epidemiology**, v. 15, p. 104-123, 2001.

LAUGHON, S. K. *et al.* The NICHD Consecutive Pregnancies Study: recurrent preterm delivery by subtype. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 210, n. 2, p. 131 e131-138, Feb 2014.

LEAL, M. D. *et al.* Prevalence and risk factors related to preterm birth in Brazil. **Reproductive Health**, v. 13, n. Suppl 3, p. 127, Oct 17 2016a.

LEAL, Maria do Carmo *et al.* Provider-initiated late preterm births in Brazil: differences between public and private health services. **PLoS One**, v. 11, n. 5, p. e0155511, 2016b.

LEAL, M. D. C. *et al.* Burden of early-term birth on adverse infant outcomes: a population-based cohort study in Brazil. **BMJ open**, v. 7, n. 12, p. e017789, 2017.

MACHADO JR, Luis C. *et al.* Neonatal outcomes of late preterm and early term birth. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 179, p. 204-208, 2014

MATIJASEVICH, A. *et al.* Estimativas corrigidas da prevalência de nascimentos pré-termo no Brasil, 2000 a 2011. **Epidemiol. Serv. Saúde**, Brasília, v. 22, n. 4, p. 557-564, Dec. 2013.  
MAZAKI-TOVI, S. *et al.* Recurrent preterm birth. **Seminars in perinatology**. WB Saunders, v. 31, n.3. p. 142-158, 2007.

MCMANEMY, Julie *et al.* Recurrence risk for preterm delivery. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 196, n. 6, p. 576. e1-576. e7, 2007.

MERCER, B. M. *et al.* The preterm prediction study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 183, n. 3, p. 738-745, 2000.

MERCER, B. M. *et al.* The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 181, n. 5 Pt 1, p. 1216-1221, Nov 1999.

MERCER, B. M. *et al.* Are women with recurrent spontaneous preterm births different from those without such history? **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 194, n. 4, p. 1176-1184, Apr 2006.

MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO SOCIAL. Cadastro Único: O que é e para que serve. 2018. Disponível em: <http://mds.gov.br/assuntos/cadastro-unico/o-que-e-e-para-que-serve>.

MWANIKI, M. K. *et al.* Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. **The Lancet**, v. 379, n. 9814, p. 445-452, Feb 4 2012.

NAKAMURA-PEREIRA, M. *et al.* Use of Robson classification to assess cesarean section rate in Brazil: the role of source of payment for childbirth. **Reproductive health**, v. 13, n. Suppl 3, p. 128, Oct 17 2016.

NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR WOMEN'S AND CHILDREN'S HEALTH (UK), N. N. U. In: Antenatal Care: Routine Care for the Healthy Pregnant Woman. London: RCOG Press, 2008. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance).

PAIXAO, E. S. *et al.* Associations between cesarean delivery and child mortality: A national record linkage longitudinal study of 17.8 million births in Brazil. **PLoS Medicine**, v. 18, n. 10, p. e1003791, Oct 2021.

PAIXAO, E. S. *et al.* Using the Robson classification to assess caesarean section rates in Brazil: an observational study of more than 24 million births from 2011 to 2017. **BMC Pregnancy Childbirth**, v. 21, n. 1, p. 589, Aug 30 2021.

- PAIXAO, E. S. *et al.* Cohort profile: Centro de Integração de Dados E Conhecimentos para Saúde (CIDACS) birth cohort. **International journal of epidemiology**, v. 50, n. 1, p. 37-38, 2021.
- PEREIRA, Ana Paula Esteves *et al.* Determinação da idade gestacional com base em informações do estudo Nascer no Brasil. **Cadernos de saúde pública**, v. 30, p. S59-S70, 2014.
- PETROU, S. Health economic aspects of late preterm and early term birth. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 24, n. 1, p. 18-26, Feb 2019.
- PHILLIPS, C. *et al.* Risk of recurrent spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. **BMJ Open**, v. 7, n. 6, p. e015402, Jul 5 2017.
- PREFUMO, F. *et al.* Neonatal morbidity after cesarean section before labor at 34(+0) to 38(+6) weeks: a cohort study. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 29, n. 8, p. 1334-1338, 2016.
- RASPANTINI, P. R. *et al.* O impacto do tipo de hospital e tipo de parto sobre a idade gestacional ao nascer no Município de São Paulo, 2013-2014. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v. 19, p. 878-882, 2016.
- RATZON, R.; SHEINER, E.; SHOHAM-VARDI, I. The role of prenatal care in recurrent preterm birth. **European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology**, v. 154, n. 1, p. 40-44, Jan 2011.
- RISTEVSKI, Blagoj; CHEN, Ming. Big data analytics in medicine and healthcare. **Journal of integrative bioinformatics**, v. 15, n. 3, 2018.
- ROBSON, M. S. Classification of caesarean sections. **Fetal and maternal medicine review**, v. 12, n. 1, p. 23-39, 2001.
- RUDEY, E. L.; LEAL, M. d. C.; REGO, G. Cesarean section rates in Brazil: Trend analysis using the Robson classification system. **Medicine**, v. 99, n. 17, p. e19880-e19880, 2020.
- SANDALL, J. *et al.* Short-term and long-term effects of caesarean section on the health of women and children. **The Lancet**, v. 392, n. 10155, p. 1349-1357, Oct 13 2018.
- SANTOS, C. L. *et al.* Maternal factors associated with prematurity in public maternity hospitals at the Brazilian Western Amazon. **Midwifery**, v. 85, p. 102670, 2020.
- SENGUPTA, S. *al.* Adverse neonatal outcomes associated with early-term birth. **JAMA Pediatrics**, v. 167, n. 11, p. 1053-1059, Nov 2013.
- SEYAMA, R. *et al.* Retrospective study of the recurrence risk of preterm birth in Japan. **The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine**, v. 35, n. 3, p. 515-519, 2020.
- SHAPIRO-MENDOZA, C. K.; LACKRITZ, E. M. Epidemiology of late and moderate preterm birth. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 17, n. 3, p. 120-125, Jun 2012.



SILVEIRA, M. F. *et al.* Determinants of preterm birth: Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil, 2004 birth cohort. **Caderno de Saude Publica**, v. 26, n. 1, p. 185-194, Jan 2010.

SILVESTRIN, S. *et al.* Maternal education level and low birth weight: a meta-analysis. **Jornal de Pediatria**, v. 89, n. 4, p. 339-345, Jul-Aug 2013.

SIMONSEN, S. *et al.* Risk factors for recurrent preterm birth in multiparous Utah women: a historical cohort study. **BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology**, v. 120, n. 7, p. 863-872, 2013.

STANEVA, A. *et al.* The effects of maternal depression, anxiety, and perceived stress during pregnancy on preterm birth: A systematic review. **Women and Birth**, v. 28, n. 3, p. 179-193, Sep 2015.

SZWARCWALD, C. L. *et al.* Avaliação das informações do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 35, 2019.

TEUNE, M. J. *et al.* A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 205, n. 4, p. 374 e371-379, Oct 2011.

TORLONI, M. R. *et al.* Classifications for cesarean section: a systematic review. **PloS one**, v. 6, n. 1, p. e14566-e14566, 2011.

UNICEF. Levels & Trends in Child Mortality: Report 2017, Estimates Developed by the UN Inter-agency Group for Child Mortality Estimation', United Nations Children's Fund, New York, 2017.

VICEDO-CABRERA, A. M. *et al.* Benefits of smoking bans on preterm and early-term births: a natural experimental design in Switzerland. **Tobacco control**, v. 25, n. e2, p. e135-e141, 2016.

VOGEL, J. P. *et al.* Use of the Robson classification to assess caesarean section trends in 21 countries: a secondary analysis of two WHO multicountry surveys. **Lancet Glob Health**, v. 3, n. 5, p. e260-270, May 2015.

VOLLRATH, M. E. *et al.* Is maternal trait anxiety a risk factor for late preterm and early term deliveries? **BMC Pregnancy and Childbirth**, v. 16, n. 1, p. 286, 2016/09/29 2016.

WALLER, D. K. *et al.* Assessing number-specific error in the recall of onset of last menstrual period. **Paediatric and Perinatal Epidemiology**, v. 14, n. 3, p. 263-267, Jul 2000.

WEGIENKA, G.; BAIRD, D. D. A comparison of recalled date of last menstrual period with prospectively recorded dates. **Journal of Women's Health**, v. 14, n. 3, p. 248-252, Apr 2005.

WHO. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. **Acta Obstet Gynecol Scand**, 56, n. 3, p. 247-253, 1977.

WHO. Home-based maternal records: guidelines for development, adaptation and evaluation. Geneva: World Health Organization 1994.

WHO. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth Born Too Soon. World Health Organization, Geneva. 2012.

WHO. WHO statement on caesarean section rates. World Health Organization. Geneva: 2015. 2015.

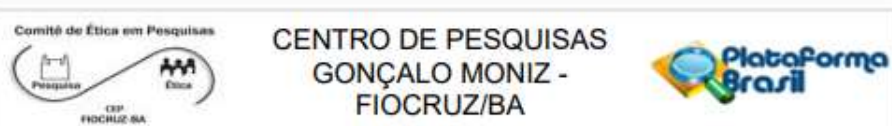
YAMASHITA, M. *et al.* Incidence and risk factors for recurrent spontaneous preterm birth: A retrospective cohort study in Japan. **Journal of Obstetrics and Gynaecology Research**, v. 41, n. 11, p. 1708-1714, Nov 2015.

YANG, J. *et al.* Recurrence of preterm birth and early term birth. **Obstetrics and gynecology**, v. 128, n. 2, p. 364, 2016.

ZHANG, Xinzhi et al. Big data science: opportunities and challenges to address minority health and health disparities in the 21st century. **Ethnicity & disease**, v. 27, n. 2, p. 95, 2017.

**ANEXO A**

**COMITÊ DE ÉTICA**



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** AVALIAÇÃO DO IMPACTO DE POLITICAS PÚBLICAS SOCIAIS NA SAÚDE: COORTE DE 100 MILHÕES DE BRASILEIROS

**Pesquisador:** Mauricio Lima Barreto

**Área Temática:**

**Versão:** 5

**CAAE:** 56003716.0.0000.0040

**Instituição Proponente:** Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz - CPqGM/ FIOCRUZ/ BA

**Patrocinador Principal:** MINISTERIO DO DESENVOLVIMENTO SOCIAL E COMBATE A FOME  
Secretaria de Vigilância em Saúde  
Fundação Oswaldo Cruz  
MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 4.253.776

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma solicitação de emenda ao projeto principal com inclusão de novos objetivos específicos. De acordo com os autores do projeto, apesar do Brasil ser uma das maiores economias emergentes do mundo, continua sendo um país com grande desigualdade de renda. Existem sólidas evidências científicas de que a pobreza, associada às carências e privações dadas pela desigualdade social, representa um dos principais determinantes na saúde das populações. Há no país uma carga considerável de doenças e condições de saúde ligadas a pobreza como por exemplo a tuberculose e a hanseníase. Grandes mudanças sociais ocorreram no Brasil nas duas últimas décadas na área da economia, da saúde e em outros setores associados à saúde (melhoria do saneamento e da água) e à educação, levando a consideráveis melhoras dos indicadores sociais e de saúde da população. Destaca-se a importância de políticas sociais eficazes, como, entre outras, o programa Minha Casa, Minha Vida, o Programa Brasil sem Miséria e o Programa de Transferência Condicional de Renda (PTCR) Bolsa Família (PBF). O projeto visa desenvolver uma prática inovadora de avaliação e monitoramento de políticas públicas sociais que utilizam o Cadastro Único para políticas sociais do governo federal (CADU).

## ANEXO B

**London School of Hygiene & Tropical Medicine**  
 Keppel Street, London WC1E 7HT  
 United Kingdom  
 Switchboard: +44 (0)20 7636 8636  
[www.lshtm.ac.uk](http://www.lshtm.ac.uk)



**Observational / Interventions Research Ethics Committee**

Dr Enny Paixao Cruz  
 LSHTM  
 7 January 2021

Dear Enny

**Study Title:** Cohort Profile: Centro de Integração de Dados e Conhecimentos para Saúde (CIDACS) Birth Cohort

**LSHTM Ethics Ref:** 22817

Thank you for responding to the Observational Committee's request for further information on the above research and submitting revised documentation.

The further information has been considered on behalf of the Committee by the Chair.

**Confirmation of ethical opinion**

On behalf of the Committee, I am pleased to confirm a favourable ethical opinion for the above research on the basis described in the application form, protocol and supporting documentation

as revised, subject to the conditions specified below.

**Conditions of the favourable opinion**

Approval is dependent on local ethical approval having been received, where relevant.

**Approved documents**

The final list of documents reviewed and approved by the Committee is as follows:

Document Type	File Name	Date	Version
Local Approval	PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_3551787	08/10/2019	1
Protocol / Proposal	Cohort Profile- PROTOCOL	03/02/2020	2
Investigator CV	one page	07/09/2020	1
Investigator CV	Brickley_CV	29/10/2020	1
Investigator CV	Liam Smeeth 2 page CV 2019	29/10/2020	1
Investigator CV	Barreto - CV- UKRI-GECO Sept2020	29/10/2020	1
Investigator CV	Short Curriculum_Conceição cv	29/10/2020	1
Investigator CV	CV gloria	30/10/2020	1
Covering Letter	clarification 1	06/01/2021	1

**After ethical review**

The Chief Investigator (CI) or delegate is responsible for informing the ethics committee of any subsequent changes to the application. These must be submitted to the Committee for review using an Amendment form. Amendments must not be initiated before receipt of written favourable opinion from the committee.

The CI or delegate is also required to notify the ethics committee of any protocol violations and/or Suspected Unexpected Serious Adverse Reactions (SUSARs) which occur during the project by submitting a Serious Adverse Event form.

An annual report should be submitted to the committee using an Annual Report form on the anniversary of the approval of the study during the lifetime of the study.

At the end of the study, the CI or delegate must notify the committee using an End of Study form.

All aforementioned forms are available on the ethics online applications website and can only be submitted to the committee via the website at: <http://leo.lshtm.ac.uk>

Additional information is available at: [www.lshtm.ac.uk/ethics](http://www.lshtm.ac.uk/ethics)

Yours sincerely,

Professor Jimmy Whitworth

## ANEXO C

## COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO 1

## Ciência &amp; Saúde Coletiva

## Decision Letter (CSC-2021-2115)

**From:** aamouradasilva@gmail.com

**To:** linny\_rochaa@hotmail.com

**CC:**

**Subject:** Ciência & Saúde Coletiva - Decision on Manuscript ID CSC-2021-2115

**Body:** 18-Jan-2022

Opinion: Article rejected with the possibility of resubmission

Dear Miss dos Santos Rocha:

We were unable to approve the manuscript ID CSC-2021-2115, entitled "DETERMINANTES DO NASCIMENTO PREMATURO: PROPOSTA DE UM MODELO TEÓRICO HIERARQUIZADO" for publication in its current form.

At the same time, in the event that you are interested, you may submit a new manuscript, taking into consideration the comments accompanying the opinions.

We point out that the resubmission of the manuscript does not guarantee its acceptance. It may be reassessed by other reviewers, in the event that the reviewers of the first version do not agree to review it again.

In the event that you resubmit your manuscript, you will not be able to make revisions to the initially presented version. Instead of this, please revise it using a text editing program and save it on your computer. In this version, please type the changes made in red.

In addition to this new text, please submit a letter to the editors, replying to the comments which were made regarding the original version of your manuscript, highlighting that you have adopted the suggestions or justifying why some of them were not adopted.

After revising your manuscript, please access: <https://mc04.manuscriptcentral.com/csc-scielo>, enter your area (Author Center). Click on "Manuscripts with Decisions", and then click on "Create a Resubmission". Then follow the steps for resubmitting your manuscript.

You may also click on the link below to start the process of resubmitting your manuscript (or continue with the process, if you have already begun to resubmit it).

\*\*\* PLEASE NOTE: This is a two-step process. After clicking on the link, you will be directed to a webpage to confirm. \*\*\*

[https://mc04.manuscriptcentral.com/csc-scielo?URL\\_MASK=f670080eb27d44ea86546a80bacd5736](https://mc04.manuscriptcentral.com/csc-scielo?URL_MASK=f670080eb27d44ea86546a80bacd5736)

The manuscript shall be resubmitted by the author by the deadline set in the e-mail received.

05-Mar-2022

(The corrections requested should be sent by midnight on the day prior to this date.)

Yours truly,

Sincerely,

Dr. Antônio Augusto Moura Silva

Editor-in-Chief, Ciência & Saúde Coletiva

aamouradasilva@gmail.com, silva.antonio@ufma.br

## COMPROVANTE DE PUBLICAÇÃO DO ARTIGO 2

 Check for updates

Received: 31 August 2021 | Revised: 4 November 2021 | Accepted: 11 November 2021

DOI: 10.1002/ijgo.14053

## CLINICAL ARTICLE

## Obstetrics



## Recurrence of preterm births: A population-based linkage with 3.5 million live births from the CIDACS Birth Cohort

Aline S. Rocha<sup>1,2</sup>  | Rita de Cássia Ribeiro-Silva<sup>1,2</sup> | Enny S. Paixão<sup>2,3</sup> | Ila R. Falcão<sup>1,2</sup> | Flávia Jôse. O. Alves<sup>2,4</sup> | Naiá Ortelan<sup>2</sup> | Marcia F. de Almeida<sup>5</sup> | Rosemeire L. Fiaccone<sup>2,6</sup> | Laura C. Rodrigues<sup>3</sup> | Maria Yury Ichihara<sup>2</sup> | Mauricio L. Barreto<sup>2,4</sup>

<sup>1</sup>School of Nutrition, Federal University of Bahia (UFBA), Salvador, Brazil

<sup>2</sup>Center for Data and Knowledge Integration for Health (CIDACS), Oswaldo Cruz Foundation, Salvador, Brazil

<sup>3</sup>Faculty of Epidemiology and Population Health, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK

<sup>4</sup>Institute of Collective Health, Federal University of Bahia, Salvador, Brazil

<sup>5</sup>School of Public Health, University of São Paulo (USP), São Paulo, Brazil

<sup>6</sup>Department of Statistics, Federal University of Bahia, Salvador, Brazil

## Correspondence

Aline S. Rocha, Edif. Tecnocentro, Ps 315, R. Mundo, No. 121, Trolley, Salvador, BA, 41745-715, Brazil.  
Email: linny\_rochaa@hotmail.com

## Funding information

MCTI/CNPq/MS/SCITE/Decit/the Bill & Melinda Gates Foundation's Grandes Desafios Brasil - Desenvolvimento Saudável para Todas as Crianças, Grant/Award Number: 47/2014; Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia - FAPESB; Wellcome Trust, Grant/Award Number: 202912/Z/16/Z; Financiadora de Estudos e Projetos - FINEP; Department of Science and Technology of the State of Bahia (SECTI); Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES

## Abstract

**Objective:** To investigate the recurrence of preterm birth (PTB) among the poorest half of the Brazilian population.

**Methods:** A population-based retrospective study was conducted in Brazil with the live births of multiparous women extracted from the CIDACS Birth Cohort between 2001 and 2015. We used multivariate logistic regression to estimate the odds of recurrent PTB in second and third births.

**Results:** A total of 3 528 050 live births from 1 764 025 multiparous women were analyzed. The adjusted odds for the occurrence of a PTB given a previous PTB was 2.58 (95% confidence interval [CI] 2.53–2.62). Lower gestational age increased the odds of a subsequent PTB (<28 weeks: adjusted OR [aOR] 3.61, 95% CI 3.41–3.83; 28–31 weeks: aOR 3.34, 95% CI 3.19–3.49; and 32–36 weeks: aOR 2.42, 95% CI 2.38–2.47). Women who had two previous PTBs were at high risk of having a third (aOR 4.98, 95% CI 4.70–5.27). Recurrence of PTB was more likely when the inter-birth interval was less than 12 months.

**Conclusion:** In Brazil, a middle-income country, women with a previous PTB had an increased risk of a subsequent one. This association was affected by gestational age, the number of PTBs, severity of previous PTBs, and a short interval between births.

## KEYWORDS

birth cohort, poor populations, preterm birth, recurrent preterm birth

## COMPROVANTE DE APROVAÇÃO DO ARTIGO 3

**Date:** 21 Feb 2022  
**To:** "Aline dos Santos Rocha" linny\_rochaa@hotmail.com  
**From:** "BMC Medicine Editorial Office" bmcmedicineditorial@biomedcentral.com  
**Subject:** Decision on your Submission to BMC Medicine - BMED-D-21-01936R5

BMED-D-21-01936R5

Differences in risk factors for incident and recurrent preterm birth: a population-based linkage of 3.5 million births from the CIDACS Birth Cohort

Aline dos Santos Rocha; Rita de Cássia Ribeiro-Silva; Rosemeire L. Fiaccone; Enny S. Paixao; Ila R. Falcão; Flavia Jôse O. Alves; Natanael J. Silva; Naiá Ortelan; Laura C. Rodrigues; Maria Yury Ichihara; Marcia F. de Almeida; Mauricio L. Barreto  
BMC Medicine

Dear Miss Rocha,

I am pleased to inform you that your manuscript "Differences in risk factors for incident and recurrent preterm birth: a population-based linkage of 3.5 million births from the CIDACS Birth Cohort" (BMED-D-21-01936R5) has been accepted for publication in BMC Medicine.

Before publication, our production team will check the format of your manuscript to ensure that it conforms to the standards of the journal. They will be in touch shortly to request any necessary changes, or to confirm that none are needed.

Articles in this journal may be held for a short period of time prior to publication.  
If you have any concerns please contact the journal.

Any final comments from our reviewers or editors can be found below and our production department will be in contact with you shortly. Please note that the production department will be in touch with the person listed as the corresponding author in the text of the manuscript. Therefore, please do ensure that these details are correct.

Upon publication, we will be publicising your work using our Twitter account (@BMCMedicine) and would encourage you to do the same. If you have any recommendations regarding relevant Twitter handles to target, please do let us know so that we can maximise visibility.

Please do not hesitate to contact us if you have any questions regarding your manuscript and I hope that you will consider BMC Medicine again in the future.

Best wishes,

Lucy Dunbar  
BMC Medicine  
<https://bmcmedicine.biomedcentral.com/>



## **PROJETO DE QUALIFICAÇÃO**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA  
ESCOLA DE NUTIÇÃO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO  
DOUTORADO EM ALIMENTOS, NUTRIÇÃO E SAÚDE**

**ALINE DOS SANTOS ROCHA**

**DETERMINANTES DO NASCIMENTO PREMATURO INCIDENTE E  
RECORRENTE ENTRE OS NASCIDOS VIVOS DA COORTE DE NASCIMENTOS  
CIDACS**

**SALVADOR – BA**

**2021**

ALINE DOS SANTOS ROCHA

DETERMINANTES DO NASCIMENTO PREMATURO INCIDENTE E RECORRENTE  
ENTRE OS NASCIDOS VIVOS DA COORTE DE NASCIMENTOS CIDACS

Projeto de Tese apresentado ao Programa de Pós-graduação em Alimentos, Nutrição e Saúde, da Escola de Nutrição, da Universidade Federal da Bahia, como requisito parcial para obtenção do título de Doutor.

Orientadora: Profa. Dra. Rita de Cássia Ribeiro  
Silva

Coorientadora: Profa. Dra. Márcia Furquim de  
Almeida

SALVADOR – BA

2021

ALINE DOS SANTOS ROCHA

DETERMINANTES DO NASCIMENTO PREMATURO INCIDENTE E RECORRENTE  
ENTRE OS NASCIDOS VIVOS DA COORTE DE NASCIMENTOS CIDACS

Aprovado em 26 de fevereiro de 2021

BANCA EXAMINADORA:

---

**Profa. Dra. Rita de Cássia Ribeiro Silva – Orientadora**

Escola de Nutrição, Universidade Federal da Bahia (ENUT/UFBA)

---

**Profa. Dr. Rosemeire Leovigildo Fiaccone**

Instituto de Matemática, Universidade Federal da Bahia (IME/UFBA)

---

**Profa. Dra. Maria do Carmo Leal**

Escola Nacional de Saúde Pública, Fundação Oswaldo Cruz (ENSP/FIOCRUZ)

---

**Prof. Dr. Djanilson Barbosa dos Santos**

Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Recôncavo da Bahia (CCS/UFRB)

---

**Profa. Dr. Enny Santos da Paixão**

Centro de Integração de Dados e Conhecimentos em Saúde, Fundação Oswaldo Cruz  
(CIDACS/Fiocruz)

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Modelo teórico dos determinantes do nascimento prematuro	17
Figura 2	Modelo conceitual baseado em hierarquia usado para analisar os fatores associados ao nascimento prematuro incidente e recorrente	55

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b>	Descrição das variáveis analisadas em termo de associação com o nascimento prematuro incidente e recorrente	54
<b>Quadro 2</b>	Cronograma de atividades	61
<b>Quadro 3</b>	Variáveis informativas disponíveis na linha de base da ‘Coorte de 100 Milhões de Brasileiros’	84
<b>Quadro 4</b>	Variáveis presentes no SINASC no período de 2001 a 2015	86

## ABREVIATURAS E SIGLAS

CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CGIAE	Coordenação Geral de Informações e Análise Epidemiológica
CIDACS	Centro de Interação de Dados e Conhecimento para a Saúde
CO	Monóxido de carbono
DASI	Departamento de Análises e Situação em Saúde
DATASUS	Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde
DNTs	Doenças não transmissíveis
DUM	Data da última menstruação
IG	Idade gestacional
IMC	Índice de Massa Corporal
MDS	Ministério do Desenvolvimento Social e Combate à Fome
MS	Ministério da Saúde
NO <sub>2</sub>	Dióxido de nitrogênio
NP	Nascimento Prematuro
O <sub>3</sub>	Monóxido de ozônio
OMS	Organização Mundial da Saúde
PETI	Programa de Erradicação do Trabalho Infantil
PIG	Pequeno para a idade gestacional
PM <sub>10</sub>	Partículas em suspensão
PPR	Parto prematuro recorrente
RCIU	Restrição de crescimento intrauterino
RN	Recém-nascido
RPM	Ruptura prematura da membrana
SES	Status socioeconômico
SINASC	Sistema Nacional de Nascidos Vivos
SNPs	Polimorfismos de nucleotídeo único
SO <sub>2</sub>	Dióxido de enxofre
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
USG	Ultrassonografia

## SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	14
2 REFERÊNCIAL TEÓRICO.....	17
<b>2.1 Nascimento prematuro: aspectos gerais</b> .....	17
<b>2.2 Determinantes do nascimento prematuro</b> .....	19
2.2.1 Determinantes distais .....	22
2.2.2 Determinantes intermediários .....	25
2.2.3 Determinantes proximais.....	28
<b>2.3 Recorrência do nascimento prematuro</b> .....	34
<b>2.4 Complicações e eventos adversos em gestação anterior e o risco de nascimento prematuro subsequente</b> .....	41
3 JUSTIFICATIVA .....	47
4 OBJETIVOS.....	49
<b>4.1 Objetivo geral</b> .....	49
<b>4.2 Objetivos específicos</b> .....	49
5 MÉTODOS.....	50
5.1.1 Desenho, população do estudo e fonte de dados.....	52
5.1.3 Variáveis.....	52
5.1.4 Processamento e análise estatística dos dados .....	53
<b>5.2 Artigo 2 – Fatores associados a incidência e recorrência do nascimento prematuro na Coorte de nascimentos CIDACS</b> .....	54
5.2.1 Desenho, população de estudo e coleta de informações .....	54
5.2.3 Variáveis.....	55
5.2.5 Processamento e análise estatística dos dados .....	55
<b>3 Artigo 3 – Parto cesáreo a termo na primeira gestação e risco de nascimento prematuro subsequente</b> .....	58
5.3.1 Desenho e população de estudo e coleta de informações.....	59
5.3.4 Variáveis.....	59
5.3.5 Processamento e análise estatística dos dados .....	59
<b>5.4 Aspectos éticos</b> .....	61
<b>5.5 Privacidade e confidencialidade dos dados</b> .....	61
<b>5.6 Avaliação de riscos e benefícios</b> .....	62
6 RESULTADOS ESPERADOS .....	63
<b>6.1 Impactos científico e social</b> .....	63
7 CRONOGRAMA DE ATIVIDADES.....	65



REFERÊNCIAS .....	66
ANEXO A .....	86
ANEXO B .....	88

## RESUMO

**Introdução:** O nascimento prematuro (NP) é descrito como uma das principais causas de nascimento prematuro em gestação subsequente. Uma meta-análise mostrou um risco absoluto de NP recorrente de 30%. Além de um NP prévio, a história obstétrica anterior também tem sido associada ao nascimento prematuro em uma gestação subsequente. Embora vários estudos tenham examinado os determinantes do nascimento prematuro recorrente, os estudos que avaliam, ao mesmo tempo, os fatores associados ao nascimento prematuro incidente e recorrente são escassos, sobretudo, entre populações socioeconomicamente mais vulneráveis de países de média e baixa renda, como o Brasil. **Objetivo geral:** Estimar o efeito dos determinantes sociais, maternos e de cuidado pré-natal no risco de nascimento prematuro incidente e recorrente entre os nascidos vivos da ‘Coorte de nascimentos CIDACS’, no período entre 2001 e 2015. **Objetivos específicos:** 1) Estimar a associação entre o nascimento prematuro anterior e a recorrência do nascimento prematuro; 2) Identificar os determinantes relacionados a incidência e recorrência do nascimento prematuro; 3) Estimar a associação entre cesárea anterior e o nascimento prematuro em gestações subsequentes. **Métodos:** Para o desenvolvimento do artigo relacionado ao 1º objetivo específico do trabalho intitulado: “Recurrence of preterm births: a population-based linkage with 3.5 million live births from the CIDACS Birth Cohort”, foram acompanhados os nascidos vivos da coorte de nascimentos do Centro de Integração de Dados e Conhecimento para a Saúde (CIDACS). Esta coorte foi criada ligando dados do Sistema Nacional de Nascidos Vivos do Brasil (SINASC) e a linha de base da Coorte 100 Milhões de Brasileiros para o período de 1º de janeiro de 2001 a 31 de dezembro de 2015. O NP foi definido como um nascimento com menos de 37 semanas de gestação. Usamos regressão logística multivariada para estimar a associação entre o nascimento prematuro na primeira gestação e o nascimento prematuro subsequente. Para o estudo relacionado ao 2º objetivo intitulado “Fatores associados a incidência e recorrência do nascimento prematuro na Coorte de nascimentos CIDACS”, utilizou-se também os dados na coorte de nascimentos CIDACS. O nascimento prematuro incidente será definido como nascimento vivo com idade gestacional inferior a 37 semanas de gestação e que seja precedido de um nascimento a termo anterior. O nascimento prematuro recorrente será definido como nascimento vivo com idade gestacional inferior a 37 semanas de gestação precedido de um nascimento prematuro anterior. Utilizaremos modelos de transição com regressão logística para investigar os fatores associados a incidência e recorrência do nascimento prematuro. Para o desenvolvimento do estudo vinculado ao 3º objetivo intitulado “Parto cesáreo a termo na

primeira gestação e o risco de nascimento prematuro subsequente”, utilizaremos também os dados da Coorte de nascimentos CIDACS. Será realizado uma análise do escore de propensão combinando nascidos vivos de mulheres multigravídas submetidas a parto cesariano com aquelas submetidas a parto vaginal na primeira gestação. A associação entre parto cesáreo anterior e nascimento prematuro subsequente neste conjunto pareado será examinada usando uma regressão logística. **Resultados:** Para o primeiro objetivo específico, foram avaliados 3.528,050 nascidos vivos. O odds ratio ajustado para a ocorrência de NP após o um NP anterior foi de 2,58 (IC 95% 2,33-2,62). Uma idade gestacional mais jovem no primeiro nascimento aumentou as chances de um NP subsequente [(aOR <28 semanas 3,61; IC 95% 3,41 – 3, 83), (aOR 28 a 31 semanas 3,34; IC 95% 3,19 – 3,49), (aOR 32 a 36 semanas 2,42; IC 95% 2,38 – 2,47)]. Nascidos vivos de mulheres que tiveram dois NP anteriores eram mais propensos a recorrência do NP (aOR 4,98 IC 95% 4,70 – 5,27). A recorrência foi maior no segundo e terceiro nascimentos quando o intervalo entre os nascimentos foi <12 meses. Os resultados desse estudo podem contribuir para a prática clínica e o cuidado às mulheres com história de partos prematuros anteriores e também para subsidiar políticas de prevenção de gestações de alto risco e prematuros. Para o segundo estudo, espera-se identificar os fatores associados ao nascimento prematuro incidente e recorrente na população brasileira mais pobre. No terceiro estudo, após um ajuste robusto dos fatores de confusão por meio de uma análise do escore de propensão, espera-se estimar a associação entre parto cesáreo a termo na primeira gravidez e nascimento prematuro subsequente. Um melhor entendimento dos fatores associados ao nascimento prematuro no contexto da história obstétrica anterior, especialmente entre populações desfavorecidas, pode ajudar a identificar mulheres mais vulneráveis e reduzir o risco de nascimento prematuro em uma gravidez subsequente.

**Palavras-chave:** Nascimento Pré-termo; Nascimento prematuro; Nascimento prematuro recorrente; Risco de recorrência; Determinantes.

## ABSTRACT

**Background:** Premature birth (PN) is described as one of the main causes of subsequent premature birth in a subsequent pregnancy. A meta-analysis showed an absolute risk of recurrent PN of 30%. In addition to a previous PN, the previous obstetric history has also been associated with premature birth in a subsequent pregnancy. Although several studies have examined the determinants of recurrent premature birth, studies that assess, at the same time, the factors associated with incident and recurrent premature birth are scarce, especially among the socioeconomically most vulnerable populations in middle- and low-income countries, such as Brazil. **Overall objective:** Estimate the effect of social, maternal, and prenatal care determinants on the risk of incident and recurrent premature births among the live births of the 'CIDACS birth cohort', in the period between 2001 and 2015. **Specific objectives:** 1) Estimate the association between previous premature birth and recurrence of premature birth; 2) Identify the determinants related to the incidence and recurrence of premature birth; 3) Estimate the association between previous cesarean section and premature birth in the subsequent pregnancies. **Method:** For the development of the article related to the 1st specific objective of the work entitled "Recurrence of preterm births: a population-based linkage with 3.5 million live births from the CIDACS Birth Cohort", the cohort's live births were followed of births at the Data and Knowledge Integration Center for Health (CIDACS). This cohort was created by linking data from the National System of Live Births of Brazil (SINASC) and the baseline of the Cohort 100 Million Brazilians for the period from January 1, 2001 to December 31, 2015. The NP was defined as a birth with less than 37 weeks of gestation. Multivariate logistic regression was used to estimate the association between premature birth in the first pregnancy and subsequent premature birth. For the study related to the 2nd objective entitled "Factors associated with the incidence and recurrence of premature birth in the CIDACS birth cohort", will also be used, the data in the CIDACS birth cohort. Incident premature birth will be defined as a live birth with a gestational age of less than 37 weeks of gestation and preceded by a previous term birth. Recurrent premature birth will be defined as live birth with a gestational age of less than 37 weeks of gestation preceded by a previous premature birth. Transition models will be used with logistic regression to investigate factors associated with the incidence and recurrence of premature births. For the development of the study linked to the 3rd objective entitled "Cesarean delivery at term in the first pregnancy and the risk of subsequent premature birth", we will also use data from the CIDACS birth cohort. An analysis of the propensity score will be performed combining live births of multigravid women undergoing cesarean delivery

with those undergoing vaginal delivery in the first pregnancy. The association between previous cesarean delivery and subsequent premature birth in this paired set will be examined using logistic regression. **Results:** For the first specific objective, 3,528,050 live births were evaluated. The adjusted odds ratio for the occurrence of PN after the previous one was 2.58 (95% CI 2.33-2.62). A younger gestational age at first birth increased the chances of a subsequent PN [(aOR <28 weeks 3; 61; 95% CI 3.41 - 3, 83), (aOR 28 to 31 weeks 3.34; 95% CI 3.19 - 3.49), (aOR 32 to 36 weeks 2.42; 95% CI 2.38 - 2.47)]. Live births to women who had had two previous PNs were more prone to recurrence of PN (aOR 4.98 CI 95% 4.70 - 5.27). Recurrence was greater in the second and third births when the interval between births was <12 months. The results of this study can contribute to clinical practice and care for women with a history of previous premature births and to support policies to prevent high-risk and premature pregnancies. For the second study, it is expected to identify the factors associated with recurrent and premature births in the poorest Brazilian population. In the third study, after a robust adjustment of the confounding factors through an analysis of the propensity score, it is expected to estimate the association between full-term cesarean delivery in the first pregnancy and subsequent preterm birth. A better understanding of factors associated with premature birth in the context of previous obstetric history, especially among disadvantaged populations, can help to identify more vulnerable women and reduce the risk of premature birth in a subsequent pregnancy.

**Keywords:** Preterm birth, Premature birth; Recurrent preterm birth; Recurrence risk, Determinants.

## 1 INTRODUÇÃO

O nascimento prematuro (NP) é definido pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como sendo todo o nascimento que ocorra antes das 37 semanas completas de gestação ou em menos de 259 dias desde o primeiro dia do último período menstrual (DUM) (WHO, 1977). Aproximadamente 15 milhões de nascimentos prematuros ocorreram em todo o mundo no ano de 2014, o que corresponde a uma taxa global de 10,6%. Na América Latina e Caribe, esta taxa foi de 9,8% (8,6%-11,3%). No Brasil, em 2014, 11,2% dos nascimentos registrados foram prematuros, o que coloca o país entre os 10 com número de nascimentos prematuros mundialmente (CHAWANPAIBOON *et al.*, 2019). Os dados da pesquisa “Nascer no Brasil: inquérito nacional sobre parto e nascimento”, demonstraram que a taxa brasileira ultrapassou pouco mais de 11% dos nascimentos, sendo quase duas vezes superior àquela observada nos países europeus (LEAL *et al.*, 2016).

Em todo o mundo, as complicações do nascimento prematuro foram consideradas a principal causa de morte entre crianças menores de cinco anos de idade no ano de 2016, sendo responsável por aproximadamente 16% de todas as mortes e 35% das mortes entre os recém-nascidos (UNICEF, 2017). Além da sua contribuição para a mortalidade, o nascimento prematuro tem efeitos ao longo da vida dos sobreviventes, com consequências relacionadas a déficits neurológicos e cognitivos, deficiência visual e auditiva, e aumento do risco de doenças crônicas na vida adulta (MWANIKI *et al.*, 2012; BLENCOWE *et al.*, 2013). A severidade dos efeitos adversos do nascimento prematuro está relacionada à idade gestacional no parto, uma vez que a redução da idade gestacional está associada ao aumento da mortalidade, incapacidade e intensidade dos cuidados neonatais necessários (BLENCOWE *et al.*, 2012).

O nascimento prematuro é uma síndrome resultante de uma complexa relação de fatores de risco (GOLDENBERG *et al.*, 2008; BLENCOWE *et al.*, 2013). Os fatores socioeconômicos têm sido consistentemente identificados como aqueles estruturantes/distais relacionados ao nascimento prematuro. Esses fatores socioeconômicos, por sua vez, determinam fatores intermediários, como os comportamentais, que se expressam, entre outros, nos padrões de consumo alimentar, de tabaco e álcool. Também se observam como intermediários os fatores psicossociais e de assistência, como os serviços de cuidados pré-natais. Finalmente, os fatores intermediários, por sua vez, determinam os proximais, como aqueles relacionados à mãe, gestação, parto e nascimento.

Ressalta-se que os eventos e complicações durante uma gravidez tendem a se repetir em gestações subsequentes (VAN OPPENRAAIJ *et al.*, 2009; MALACOVA *et al.*, 2018; BAER

*et al.*, 2019). A ocorrência de um nascimento prematuro é considerada um resultado adverso que vem sendo descrito como o preditor mais importante para um nascimento prematuro subsequente (PHILLIPS *et al.*, 2017; DEPA e GUNDABATTULA, 2019; SEYAMA *et al.*, 2020). Um estudo com meta-análise demonstrou um risco absoluto de nascimento prematuro recorrente estimado em 30% (IC95% 27%-34%) (PHILLIPS *et al.*, 2017). No entanto, apenas estudos de países de alta renda foram incluídos nesta meta-análise e a maioria era baseada em hospitais com um tamanho de amostra limitado. Embora haja evidências disponíveis em países desenvolvidos, os dados de países de baixa e média renda são escassos. Na Índia, um estudo de coorte estimou taxa de recorrência de nascimento prematuro de 31,6% 11. Além de um nascimento prematuro prévio, a história anterior de aborto espontâneo, natimortos, mortalidade infantil, baixo peso ao nascer, nascimento pequeno para a idade gestacional (PIG), parto cesáreo e a presença de afecções na gestação, como deslocamento da placenta, hipertensão e pré-eclâmpsia, também têm sido associados ao nascimento prematuro em uma gestação subsequente (SWINGLE *et al.*, 2009; VAN OPPENRAAIJ *et al.*, 2009; BAER *et al.*, 2018; MALACOVA *et al.*, 2018; ZHANG *et al.*, 2019; KVALVIK *et al.*, 2020).

Alguns estudos epidemiológicos apontam que o risco de nascimento prematuro recorrente é influenciado pela idade gestacional do prematuro anterior, em que quanto mais precoce o parto anterior, maior o risco de parto prematuro subsequente (ANANTH, OYELESE, *et al.*, 2006; LAUGHON *et al.*, 2014; YANG, J. *et al.*, 2016). E, pelo número e ordem de partos prematuros anteriores, com maior risco de parto prematuro se o nascimento imediatamente anterior for prematuro (MCMANEMY *et al.*, 2007; LAUGHON *et al.*, 2014). Além disso, fatores de risco já conhecidos na literatura como sendo associados ao nascimento prematuro também têm sido observados no nascimento prematuro recorrente, a saber: idade materna jovem (RATZON *et al.*, 2011; SIMONSEN *et al.*, 2013), baixo Índice de Massa Corporal (IMC) pré-gestacional e o ganho de peso durante a gestação (MERCER *et al.*, 2006; KISTKA *et al.*, 2007; SIMONSEN *et al.*, 2013; GIRSEN *et al.*, 2018), o curto intervalo entre gestações (RATZON *et al.*, 2011; SIMONSEN *et al.*, 2013; YAMASHITA *et al.*, 2015; YANG, JUAN *et al.*, 2016), e abortos espontâneos (RATZON *et al.*, 2011). As condições médicas maternas pré-existentes também têm sido associadas ao nascimento prematuro recorrente (KISTKA *et al.*, 2007; RATZON *et al.*, 2011; Simonsen *et al.*, 2013; YANG, JUAN *et al.*, 2016; DEPA e GUNDABATTULA, 2019), bem como o uso de fumo, álcool e outras drogas (KISTKA *et al.*, 2007; GRANTZ *et al.*, 2015; YANG, JUAN *et al.*, 2016) e ausência do pré-natal (KISTKA *et al.*, 2007; RATZON *et al.*, 2011). Somam-se ainda como fatores de risco para o nascimento prematuro recorrente os fatores socioeconômicos estruturantes, como raça/cor negra, baixa

escolaridade materna e o estado civil solteira (KISTKA *et al.*, 2007; YANG, JUAN *et al.*, 2016; BAER *et al.*, 2018).

No Brasil, o nascimento prematuro prévio tem sido apontado como um importante fator de risco para o parto prematuro subsequente. No estudo “Nascer no Brasil” o parto prematuro anterior foi apresentado com um dos fatores mais fortemente associados às chances de um parto prematuro, porém não há estudo que estima a magnitude dessa associação. Além disso, embora vários estudos tenham examinado os determinantes do nascimento prematuro recorrente (KISTKA *et al.*, 2007; RATZON *et al.*, 2011; SIMONSEN *et al.*, 2013; YAMASHITA *et al.*, 2015; YANG, JUAN *et al.*, 2016; YANG, J. *et al.*, 2016; BAER *et al.*, 2018; GIRSEN *et al.*, 2018; DEPA e GUNDABATTULA, 2019), os estudos que avaliam, ao mesmo tempo, os fatores associados ao nascimento prematuro incidente e recorrente são escassos (GRANTZ *et al.*, 2015), sobretudo em populações socioeconomicamente vulneráveis de países de média e baixa renda, como o Brasil. Assim, pretende-se com o presente estudo, adicionar evidências a um conjunto limitado de conhecimentos sobre os determinantes da incidência e recorrência do nascimento prematuro na população brasileira que vive em situação de pobreza e extrema pobreza. Este estudo considerou dados da Coorte de nascimentos do Centro de Integração de Dados e Conhecimento para a Saúde (CIDACS) (PAIXAO *et al.*, 2020). A ‘Coorte de nascimentos CIDACS’ contém informações sobre famílias brasileiras de baixa renda inscritas no Cadastro Único para Programas Sociais do Brasil (CadÚnico), representando aproximadamente 55% da população total do país (Cidacs, 2018). O estudo da determinação dos fatores associados à recorrência do nascimento prematuro é um passo importante na tentativa de interromper a cadeia causal que torna algumas mulheres vulneráveis à recorrência desse evento perinatal adverso.



## 2 REFERÊNCIAL TEÓRICO

### 2.1 Nascimento prematuro: aspectos gerais

As complicações do nascimento prematuro continuam sendo a principal causa de mortalidade neonatal e uma causa significativa de perda do potencial humano entre sobreviventes em todo o mundo (WHO *et al.*, 2012).

O nascimento prematuro é subdividido em categorias com base na idade gestacional do recém-nascido: extremamente prematuro (<28 semanas), muito prematuro ( $\geq 28$  e <32 semanas) e prematuro moderado ( $\geq 32$  e <37 semanas completas de gestação) (BICK, 2012). A categoria de nascimento prematuro moderado pode ser ainda subdividida em nascimento prematuro tardio ( $\geq 34$  e <37 semanas completas de gestação) (WHO, 2012). Essas subdivisões são importantes, uma vez que a redução da idade gestacional está associada à sobrevida do recém-nascido e complicações neonatais (BLENCOWE *et al.*, 2012). Ressalva-se que o ponto de corte estabelecido para o nascimento prematuro (<37 semanas de gestação) é considerado arbitrário, visto que os resultados neonatais, especialmente a morbidade respiratória, variam de acordo com a idade gestacional ao nascer (GOLDENBERG *et al.*, 2012). Entretanto, observa-se que os recém nascidos com 37 ou 38 semanas, que são classificados como termo precoce, têm riscos mais altos do que aqueles nascidos com 40 semanas de gestação (MARLOW, 2012).

O nascimento prematuro pode ser tecnicamente classificados em dois grupos: (i) parto prematuro espontâneo, definido como início espontâneo do trabalho de parto ou após ruptura prematura de membranas (RPM) e (ii) parto prematuro iniciado por profissionais de saúde (anteriormente denominado “iatrogênico”), definido como indução de parto ou cesariana eletiva antes de 37 semanas completas de gestação por indicações maternas ou fetais, ou outras razões não médicas (GOLDENBERG *et al.*, 2012). A RPM é definida como a ruptura espontânea das membranas em menos de 37 semanas de gestação, pelo menos, 1h antes do início das contrações (GOLDENBERG *et al.*, 2008).

A idade gestacional (IG) pode ser determinada por diferentes métodos, e a data da última menstruação (DUM) está entre os mais utilizados nos serviços de saúde. Também podem ser empregados métodos como a medida de ultrassonografia (USG) e avaliação obstétrica, ou ainda as estimativas pós-parto, baseadas na avaliação clínica do recém-nascido (RN) (GOLDENBERG *et al.*, 1989). Embora a USG realizada no intervalo de 10 a 13 semanas e seis dias de gestação seja considerada o método mais preciso para estimar a idade gestacional (NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR WOMEN'S AND CHILDREN'S HEALTH

(UK), 2008), a DUM é o método recomendado pela OMS, em razão de sua ampla acessibilidade e baixo custo (Who, 1994). No entanto, a DUM pode ser um método falho devido às circunstâncias como variações individuais na duração do ciclo menstrual, sangramento de implantação e, principalmente, vieses de memória (WALLER *et al.*, 2000; WEGIENKA e BAIRD, 2005).

As estimativas globais mostraram um aumento na taxa de nascimentos prematuros ao longo dos anos, variando de 9,8% em 2000 a 10,6% em 2014. Esse aumento equivale a um número estimado de 14,64 milhões de prematuros dos 139,95 milhões de nascidos vivo. As taxas de nascimento prematuro estimadas por região variaram de 13,4% no norte da África (6,3%-30,9%) a 8,7% na Europa (6,3%-13,3%). Ásia e África subsaariana foram responsáveis por 81,1% do total de nascimentos prematuros em todo o mundo no mesmo período. Os países da América Latina e Caribe tiveram taxa de nascimento prematuro de 9,8% (8,6%-11,3%), sendo especificamente de 11,2% para o Brasil, colocando-o entre os 10 principais países do mundo em número de nascimentos prematuros. Dados de prematuridade de acordo com a idade gestacional, disponibilizados para 67 países, mostraram que 84,7% (83,2%-86,1%) dos nascimentos prematuros ocorreram no período pré-termo moderado a tardio (32 a <37 semanas). Foi observada variação regional de 81,2% (77,7%-84,7%) na América Latina e Caribe a 85,9% (84,4-87,3) na Ásia (CHAWANPAIBOON *et al.*, 2019).

No Brasil, os dados do Sistema de Informação Nacional sobre Nascimentos Vivos (SINASC), disponíveis no Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde – TabNet DATASUS, apontaram aumento na proporção de nascimentos prematuros em todo o país, com variação total de 6,7% para 7,1% entre os anos de 2000 e 2010 (BRASIL, 2020). Ainda assim, esses valores podem ser considerados subestimados quando comparados a resultados de estudos locais (Silveira *et al.*, 2010; Pereira *et al.*, 2013). A partir de 2011, houve mudanças no preenchimento da IG na declaração de nascido, cujo registro se dava de forma agrupada (<22; 22-27; 28-31; 32-36, 37- 41 e 42 semanas e mais) para o registro em semanas, e a DUM da mãe foi priorizada como método de cálculo da idade gestacional em semanas (BRASIL, 2011), sendo observado um aumento do número de registros de nascimentos prematuros no SINASC, 9,8% para o ano de 2011 e 11,9% em 2012. Essa proporção manteve-se constante nos anos seguintes. Os últimos dados consolidados no ano de 2018, mostraram 11% de nascimentos prematuros entre os nascidos vivos no país, como maior percentual na região Norte (11,6%) e menores nas regiões Nordeste (10,8%) e Centro Oeste (10,9%). O resultado apresentado é semelhante aquele apresentado pela pesquisa “Nascer no Brasil” cuja taxa de prematuridade foi de 11,5%, dos quais 74% eram prematuros tardios (34 a 36 semanas gestacionais) (LEAL *et*

*al.*, 2016). Os autores atribuíram a alta taxa de prematuridade observada nesse estudo a uma alta proporção de partos iniciados por profissionais (39,3% do total), especificamente por cesariana pré-parto (90%), que ocorreram, sobretudo, entre as mulheres que receberam cuidados de saúde privados durante o parto (LEAL *et al.*, 2016).

As complicações do nascimento prematuro foram consideradas a principal causa de morte entre os menores de cinco anos, representando aproximadamente 16% de todas as mortes e 35% das mortes entre os recém-nascidos em 2016 (UNICEF, 2017). Além da sua contribuição para a mortalidade, consequências adversas do nascimento prematuro podem ser observadas a curto e ao longo prazo. A curto prazo, podemos citar problemas como dificuldades respiratórias (síndrome do desconforto respiratório infantil), leucomalácia periventricular, hemorragia intracraniana, displasia broncopulmonar, enterocolite necrosante arterial persistente, retinopatia refratária, e outros (CHAWANPAIBOON *et al.*, 2019). A longo prazo, são observados déficits neurológicos e de desenvolvimento, deficiência visual e auditiva, e aumento do risco de doenças crônicas na vida adulta (MWANIKI *et al.*, 2012; BLENCOWE *et al.*, 2013), este último ocorrendo com mais severidade entre os extremos e muito prematuros (<32 semanas de gestação) (TEUNE *et al.*, 2011; SHAPIRO-MENDOZA; LACKRITZ, 2012). Enfatiza-se que os bebês nascidos à termo precoce (37 ou 38 semanas de gestação) podem compartilhar alguns desses eventos adversos (BROWN *et al.*, 2014; PREFUMO *et al.*, 2016). Importa ainda mencionar, que os nascimentos prematuros geram importantes repercussões sociais e econômicas, pois crianças nascidas prematuras necessitam de cuidados intensivos neonatais em curto e longo prazo. As necessidades educacionais e cuidados continuados, por exemplo, que são decorrentes das complicações apresentadas, podem elevar os custos econômicos das famílias de uma criança nascida prematura (WHO *et al.*, 2012).

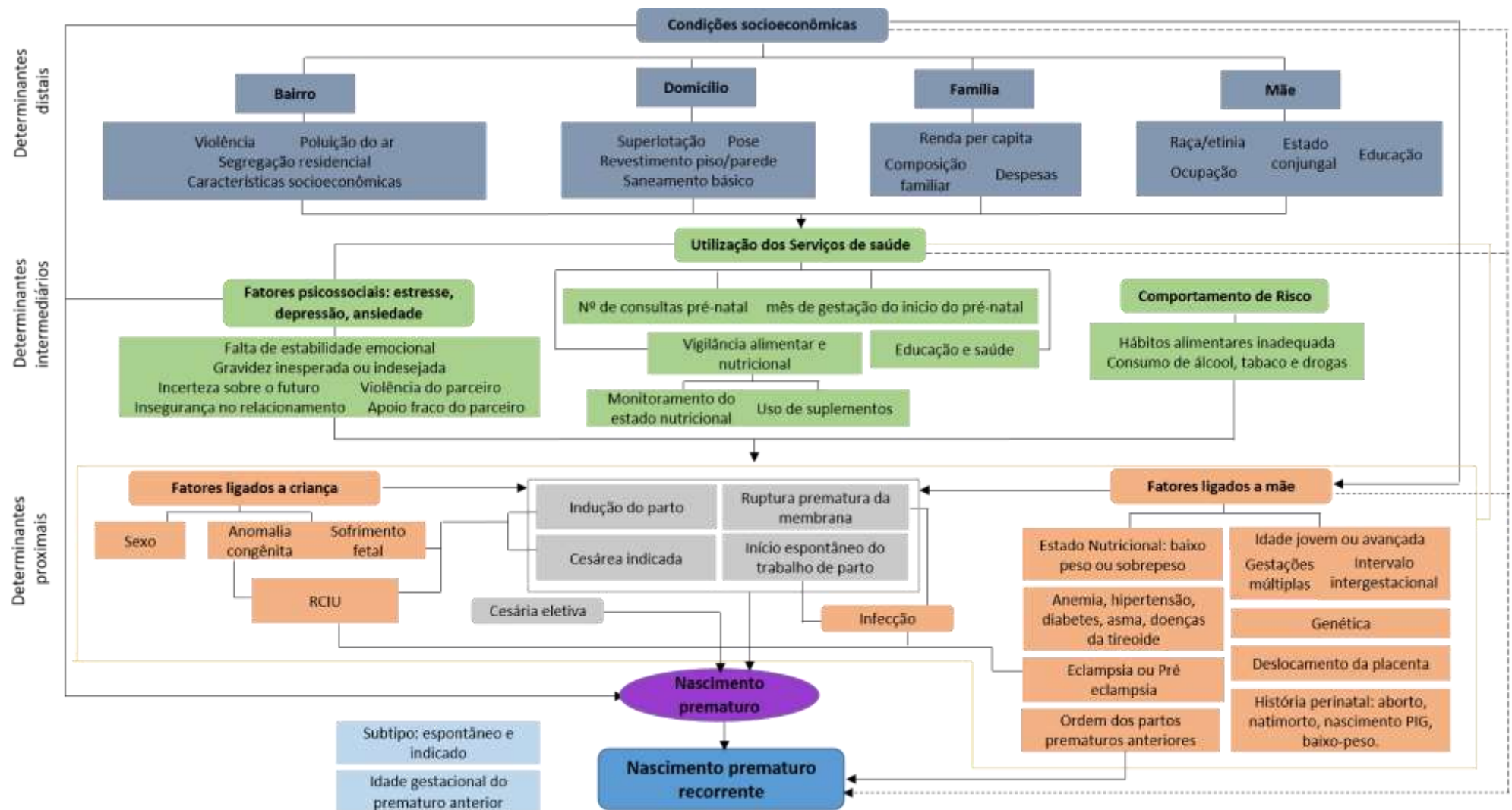
## **2.2 Determinantes do nascimento prematuro**

O nascimento prematuro é uma síndrome resultante de uma complexa relação entre fatores preditivos organizados em vários níveis hierárquico de determinação. Os socioeconômicos têm sido consistentemente identificados como fatores de risco estruturantes/distais associados ao nascimento prematuro. Esses fatores socioeconômicos, por sua vez, determinam fatores intermediários, a exemplo dos comportamentais que se expressam, entre outros, nos padrões de consumo alimentar, de tabaco e álcool. Também nos fatores psicossociais e de assistência. Nesse modelo, o sistema de saúde é considerado um determinante

intermediário da saúde, reconhecendo principalmente a influência das barreiras de acesso. Finalmente, esses fatores intermediários determinam os proximais, que são aqueles relacionados à mãe, gestação, parto e nascimento. Desta forma, a complexidade do desfecho é possível de ser observada, tanto por meio da influência que cada um dos fatores exerce sobre sua ocorrência, quanto pelas inter-relações e interdependências desses diferentes fatores na ocorrência do nascimento prematuro (SANTOS *et al.*, 2020)

Apesar desse conhecimento, ainda não é clara a compreensão dos mecanismos pelos quais as disparidades socioeconômicas se relacionam aos desfechos perinatais, a exemplo do nascimento prematuro (MENG *et al.*, 2013; PARK *et al.*, 2013). A determinação dos fatores de risco envolvidos no nascimento prematuro é um passo importante na tentativa de interromper a cadeia causal que torna algumas mulheres vulneráveis à ocorrência desse desfecho. Nessa direção, é apresentada a seguir uma sugestão de modelo teórico com possíveis mecanismos que resultam no nascimento prematuro (figura 1).

**Figura 1.** Modelo teórico dos determinantes do nascimento prematuro



**Fonte:** Elaborado pela autora, 2020

### 2.2.1 Determinantes distais

O status socioeconômico (SES) é um preditor importante das disparidades em saúde, uma vez que grupos socioeconomicamente desfavorecidos tendem a ter piores desfechos em saúde (CAMPBELL *et al.*, 2018). A dimensão econômica, em particular, a renda familiar, a educação e ocupação, possui importante papel na determinação e nos resultados adversos da gravidez (KRAMER *et al.*, 2001).

A renda é destacada como um dos fatores socioeconômicos mais importantes relacionados à desigualdade social e, conseqüentemente, às desigualdades em saúde (KRAMER *et al.*, 2000). As diferenças de renda determinam a natureza das condições de trabalho das pessoas, habitação, acesso a alimentos e serviços de saúde, que são fatores explicativos nos caminhos pelos quais a renda se associa ao nascimento prematuro (ALMEIDA *et al.*, 2012; MENG *et al.*, 2013). A renda familiar é tão importante quanto os fatores socioeconômicos individuais para explicar a relação entre SES e saúde. A renda familiar representa um padrão de vida e das oportunidades de vida que os membros da família experimentam por meio do compartilhamento de bens e serviços (DALY *et al.*, 2002).

A composição familiar também pode determinar as condições de saúde do indivíduo. A aglomeração é um marcador de pobreza e privação social (KRIEGER; HIGGINS, 2002; BREYSSE *et al.*, 2004), podendo estar associada ao nascimento prematuro, visto que, o número de pessoas em uma família pode influenciar a renda per capita, despesa familiar, acesso a alimentos e outros serviços essenciais. A aglomeração pode também desencadear fatores de estresse na saúde e bem-estar, e alguns estudos já relatam associação direta entre superlotação e desfechos de saúde mental (MEMMOTT *et al.*, 2012). Além disso, a aglomeração aumenta a exposição a fatores de risco associados a lesões no lar, tensões sociais e exposição ao fumo passivo (ORMANDY, 2014). Dessa forma, o risco de parto prematuro em mulheres que vivem em locais aglomerados pode ser mediado por essas condições.

A educação é um proxy do SES que prediz com mais força e consistência as condições de saúde, especialmente para as mulheres e seus filhos (KRAMER *et al.*, 2001). A escolarização materna está diretamente relacionada à idade gestacional ao nascer (GONZAGA *et al.*, 2016), através do acesso a melhores posições de trabalho e renda que, por sua vez, levam ao acesso a bens essenciais, como alimentos de melhor qualidade. A escolaridade é também um marcador importante de acesso aos serviços de saúde, sobretudo em relação a aspectos como a decisão sobre o número e o momento da gestação, aumento no acesso e uso de informações médicas, bem como redução de comportamento de risco (DOLATIAN *et al.*, 2014). No entanto, foi

observado um aumento na incidência de parto prematuro entre as mulheres de escolaridade mais elevada na última década. Esse fenômeno pode ser, em parte, explicado pela hipótese que mulheres mais educadas tenham mais acesso aos serviços e tecnologias de saúde, logo realizem mais partos cesáreos eletivos, o que contribui para o aumento da prematuridade induzida (EL-SAYED; GALEA, 2012) e também pelo início tardio da vida reprodutiva (SILVA; SURITA, 2009).

O impacto das desigualdades socioeconômicas determina também a natureza das condições de trabalho das pessoas. O trabalho extenuante desenvolvido por mulheres em nível socioeconômico mais baixo, muitas vezes com menor nível de escolaridade, está associado a resultados adversos do nascimento, incluído o nascimento prematuro (GONZAGA *et al.*, 2016; CAI *et al.*, 2019). Essa associação pode estar relacionada ao trabalho manual pesado sob condições estressantes, exposição a agentes químicos ou longa permanência no local de trabalho (PARK *et al.*, 2013; VON EHRENSTEIN *et al.*, 2013; NORLÉN *et al.*, 2019).

Além dos aspectos relacionados à renda, estudos sugerem associação entre a situação conjugal materna e resultados da gestação (Aragão *et al.*, 2004; Bloch *et al.*, 2010; MERKLINGER-GRUCHALA; KAPISZEWSKA, 2019). Um estudo mostrou que ser mãe grávida solteira aumentou o risco de parto prematuro comparado a mães casadas. Mulheres solteiras e abandonadas pelo pai de uma criança, ou sem conhecimento da identidade paterna, apresentaram um risco ainda maior de nascimento prematuro comparadas às mães solteiras com reconhecimento de paternidade (MERKLINGER-GRUCHALA; KAPISZEWSKA, 2019). Essa associação pode ser explicada pelo fato de que as mães solteiras, em comparação com as casadas, sofrem mais com o aumento do estresse materno relacionado a incerteza do futuro, insegurança no relacionamento, menor apoio emocional/social e desvantagem econômica (ZEITLIN *et al.*, 2002; MERKLINGER-GRUCHALA; KAPISZEWSKA, 2019).

O papel da etnia no nascimento prematuro vem sendo relatado em muitos estudos que evidenciaram variações na duração da gestação entre grupos étnicos diversos (OLIVEIRA *et al.*, 2018; SADOVSKY *et al.*, 2018). A disparidade racial no nascimento prematuro pode ser entendida como resultado da interação de múltiplos fatores que se acumulam ao longo da vida das mulheres. No caso de mulheres negras, a exposição a estressores psicossociais (pobreza, falta de moradia, residir em bairros perigosos, violência doméstica, experiência de discriminação ou racismo) e comportamentos de risco associados ao estresse, podem explicar o risco aumentado de nascimento prematuro entre essas mulheres (KRAMER *et al.*, 2011).

No ambiente de moradia, existem também aspectos que podem explicar algumas relações dos piores resultados no nascimento (SILVA *et al.*, 2009; VETTORE *et al.*, 2010;

MIRANDA *et al.*, 2012; HARVILLE; RABITO, 2018). As condições inadequadas da moradia (superlotação, revestimento de piso e parede, exposição ao mofo ou umidade e saneamento básico) estão associadas a uma maior suscetibilidade da saúde, principalmente pela ocorrência de doenças infecciosas e respiratórias, que se configuram como fatores de risco importantes do nascimento prematuro (VETTORE *et al.*, 2010; HARVILLE; RABITO, 2018). A posse da casa pode atribuir sentimentos de segurança e/ou prestígio ao indivíduo, especialmente quando comparada às situações de instabilidade como o aluguel (social ou privado) e domicílios improvisados, passíveis de despejo. Esta instabilidade implica diretamente no comprometimento psicossocial, que geram impactos na duração da gestação (MIRANDA *et al.*, 2012). Também, a redução do ônus com o aluguel poderá proporcionar maior disponibilidade de recursos livres para acesso a outras comodidades, como a compra de alimentos mais saudáveis, remédios e cuidados em saúde, contribuindo para um melhor controle dos fatores de risco associados aos desfechos ao nascer. Por fim, as características da área de residência podem influenciar o nascimento prematuro através de diferenças no acesso aos cuidados de saúde, acesso a alimentos de qualidade, quantidade de espaços verdes, locais seguros para o exercício, estressores psicológicos e poluentes ambientais (MIRANDA *et al.*, 2012; MENG *et al.*, 2013; XIAO *et al.*, 2018).

As características socioeconômicas no nível da vizinhança podem ser consideradas determinantes para desfechos adversos do parto (KIM; SAADA, 2013; MENG *et al.*, 2013; MA *et al.*, 2015), independentemente das medidas socioeconômicas no nível individual (MENG *et al.*, 2013). A maioria dos estudos incluídos em uma revisão sistemática observaram que a privação socioeconômica no nível da vizinhança esteve associada à determinação de prematuridade e ou baixo peso ao nascer na Europa Ocidental e Estados Unidos (KIM; SAADA, 2013). Fatores que refletem as condições da vizinhança, podem ter efeitos diretos não só dos desfechos do nascimento, mas também no status socioeconômico individual, estresse psicossocial, saúde materna e comportamentos de saúde (MENG *et al.*, 2013).

A segregação residencial, definida como a extensão em que grupos sociais caracterizados por renda ou raça/etnia estão espacialmente separados uns dos outros, também pode contribuir para as disparidades no nascimento prematuro (KIM; SAADA, 2013). Em um estudo sobre segregação residencial por raça/etnia foram observados maiores riscos de prematuridade entre os negros (KRAMER *et al.*, 2010). Mulheres residentes em bairros racialmente isolados acumulam desvantagens, como menor acesso à educação básica de qualidade e maior instabilidade econômica e residencial, limitando as oportunidades associadas



à melhoria da saúde e aumento do estresse e que podem levar a resultados negativos no nascimento (DEBBINK; BADER, 2011).

Exposições ambientais também têm sido associadas a resultados adversos da gravidez em diferentes estudos. Alguns destes estudos vêm apontando a poluição do ar [material particulado, monóxido de ozônio (O<sub>3</sub>), dióxido de enxofre (SO<sub>2</sub>), dióxido de nitrogênio (NO<sub>2</sub>), partículas em suspensão (PM<sub>10</sub>), monóxido de carbono (CO), chumbo e ozônio] como associada a uma variedade de desfechos adversos do nascimento, incluindo nascimento prematuro (BALAKRISHNAN *et al.*, 2018; CHEN *et al.*, 2018; ELADAK *et al.*, 2018; XIAO *et al.*, 2018).

### 2.2.2 Determinantes intermediários

No nível intermediário de determinação, a saúde psicológica materna, os comportamentos de risco e o acesso e utilização de serviços de saúde estão associados ao trabalho de parto prematuro (BLENCOWE *et al.*, 2013).

Níveis elevados de estresse materno, ansiedade e depressão durante a gestação podem ter um impacto negativo no desenvolvimento do feto e associarem-se ao trabalho de parto prematuro (ALMEIDA *et al.*, 2012; DUNKEL SCHETTER; TANNER, 2012; STANEVA; ALEKSANDRA *et al.*, 2015). A vulnerabilidade das mulheres grávidas ao estresse, ansiedade e depressão pode ser aumentada por fatores como falta de estabilidade emocional, incerteza sobre o futuro, instabilidade de habitação, insegurança no relacionamento, apoio fraco de um parceiro, violência por parceiro íntimo, dificuldades financeiras, gravidez inesperada ou indesejada, e falta de sistema de apoio social adequado (LANCASTER *et al.*, 2010; DUNKEL SCHETTER; TANNER, 2012; MERKLINGER-GRUCHALA; KAPISZEWSKA, 2019). Em certas circunstâncias, a gravidez, por si só, pode se tornar uma experiência de vida estressante e difícil (MERKLINGER-GRUCHALA; KAPISZEWSKA, 2019). Esses fatores psicossociais maternos podem ser importantes determinantes dos desfechos do nascimento, atuando por meio de vias comportamentais ou fisiológicas (GROTE *et al.*, 2010; LITTLETON *et al.*, 2010).

Evidências apontam a ansiedade na gravidez como um importante fator de risco para o nascimento prematuro (CATOV *et al.*, 2010; SANCHEZ *et al.*, 2013; STANEVA; ALEKSANDRA *et al.*, 2015). Discute-se que mulheres expostas à ansiedade e condições estressantes durante a gestação apresentam concentrações séricas aumentadas de hormônio liberador de corticotrofina (CRH) e citocinas pró-inflamatórias. Esses achados sugerem a

inflamação sistêmica como um caminho pelo qual a ansiedade e o estresse podem aumentar o risco de parto prematuro (MANCUSO *et al.*, 2004; COUSSONS-READ *et al.*, 2007).

A depressão materna durante a gestação foi também relatada em alguns estudos como associada a um risco aumentado de nascimento prematuro (GROTE *et al.*, 2010; STANEVA; ALEKSANDRA *et al.*, 2015; MOCHACHE *et al.*, 2018). Alguns mecanismos potenciais podem explicar essa associação, como a desregulação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenocortical, que estimula a liberação de cortisol e catecolaminas. Essas alterações biológicas podem resultar em hipofusão placentária e consequente restrição de oxigênio e nutrientes ao feto, levando à restrição do crescimento fetal e/ou precipitação ao nascimento prematuro (FEDERENKO e WADHWA, 2004; BORDERS *et al.*, 2007). Outro mecanismo inclui a possibilidade de a depressão pré-natal comprometer o funcionamento do sistema imunológico, que por sua vez, pode levar a uma infecção do trato reprodutivo e desencadear um nascimento prematuro (FEDERENKO e WADHWA, 2004). Além disso, a depressão está associada a um aumento do tabagismo, uso de drogas e álcool, má alimentação e menor utilização do serviço de saúde. Portanto, a relação entre depressão e parto prematuro pode ser mediada por esses comportamentos (STANEVA, ALEKSANDRA *et al.*, 2015).

O consumo de tabaco durante a gestação está fortemente relacionado ao nascimento prematuro (MEGHEA *et al.*, 2014), embora os efeitos biológicos da maioria dos produtos químicos presente na fumaça do cigarro sejam desconhecidos (BENOWITZ *et al.*, 2000). Contudo, sabe-se que a nicotina e o monóxido de carbono são potentes vasoconstritores que estão associados a danos placentários e diminuição do fluxo sanguíneo uteroplacentário, levando a restrição do crescimento fetal e nascimento prematuro (GOLDENBERG *et al.*, 2008). O tabagismo também está associado a uma resposta inflamatória sistêmica e pode aumentar o nascimento prematuro espontâneo por essa via (TRACY *et al.*, 1997; BERMUDEZ *et al.*, 2002).

O consumo de álcool foi também um fator comportamental associado ao risco de parto prematuro (SILVA *et al.*, 2009; NYKJAER *et al.*, 2014; IKEHARA *et al.*, 2019; Souza *et al.*, 2020). O elevado consumo de álcool pode induzir parto prematuro através do aumento da secreção de prostaglandinas (Anton *et al.*, 1990), o que aumenta as contrações uterinas (IKEHARA *et al.*, 2019). Essa associação também pode ser explicada pelo fato que o elevado consumo de álcool pode aumentar o risco de distúrbios hipertensivos na gravidez, que é um dos fatores de risco para o parto prematuro (IWAMA *et al.*, 2019).

Além disso, o uso de substâncias químicas, incluindo opioides e heroína, durante a gestação também tem sido associado a resultados adversos da gravidez, devido ao estresse

hipóxico intrauterino recorrente (PINTO *et al.*, 2010; MAGHSOUDLOU *et al.*, 2017). A exposição materna a narcóticos pode induzir ciclos flutuantes de intoxicação e abstinência ao feto, que pode não ter suas necessidades de oxigênio atendidas durante a abstinência (HUESTIS; CHOO, 2002). Outra explicação para a associação entre o uso de drogas e resultados adversos da gestação são o comportamento de alto risco e estilo de vida das mulheres durante a gestação, incluindo abuso de múltiplas drogas (álcool, cigarro, cocaína), consultas de pré-natal insuficientes, restrição alimentar, aumento da taxa de infecção materna e fatores socioeconômicos desfavorecidos (VUCINOVIC *et al.*, 2008; BANDSTRA *et al.*, 2010). No entanto, pesquisadores ressaltam a dificuldade de distinguir os efeitos do uso de uma substância isolada (heroína, opioide, outros) dos efeitos de outros fatores de risco sobre os desfechos da gestação (VUCINOVIC *et al.*, 2008; PINTO *et al.*, 2010; MAGHSOUDLOU *et al.*, 2017).

Os hábitos alimentares e dieta maternos podem afetar diretamente o feto em crescimento (BLUMFIELD *et al.*, 2012), além de favorecer o parto prematuro (ENGLUND-ÖGGE *et al.*, 2012; MYHRE *et al.*, 2013; ENGLUND-ÖGGE *et al.*, 2014). Essa associação pode ser explicada, em parte, pela experiência de insegurança alimentar, que ocorre quando não há garantia de acesso regular e permanente a alimentos de qualidade e em quantidade suficiente, e que não comprometa o acesso a outras necessidades essenciais (BRASIL, 2006). A insegurança alimentar é uma condição intimamente relacionada com o baixo nível socioeconômico, e mulheres de baixa renda podem ter uma ingestão inadequada de vários nutrientes (MENG *et al.*, 2013). A insegurança alimentar antecede estágios de deficiências nutricionais que podem ter um efeito negativo no crescimento fetal e nos resultados do nascimento (KEATS *et al.*, 2019).

Da mesma forma, o acesso e utilização de serviços de saúde estão associados ao nascimento prematuro (IAMS *et al.*, 2008). Mulheres que acessam os serviços de cuidados pré-natais têm menor risco de ter um parto prematuro do que as mulheres que não são alcançadas pelo sistema de saúde antes do parto (IAMS *et al.*, 2008). Estudos apontam também que o número de consultas pré-natais, o atendimento pré-natal pela primeira vez em um estágio tardio da gravidez e a qualidade do pré-natal exercem forte influência na ocorrência ou não de nascimentos prematuros (ARAGÃO *et al.*, 2004; CASCAES *et al.*, 2008; SILVA *et al.*, 2009; Almeida *et al.*, 2012; ASSUNÇÃO *et al.*, 2012; GONZAGA *et al.*, 2016; YAMEY *et al.*, 2016). A maior utilização dos serviços de saúde para a realização de pré-natal estar relacionado com melhores condições socioeconômicas materna (CAMPBELL *et al.*, 2017; WEHBY e LOPEZ-CAMELO, 2017). Além das condições socioeconômicas individual, o acesso ao pré-natal também pode ser influenciado pelas condições materiais do bairro, como o acesso ao transporte

e deslocamento até o serviço de saúde (PHILLIPPI, 2009). Nesse sentido, mulheres com menor probabilidade de ter acesso e de realizar regularmente o pré-natal durante a gravidez, estão mais propensas a ter resultados adversos durante a gravidez ou no parto (IAMS *et al.*, 2008).

As políticas de saúde, como o incentivo ao pré-natal, contribuem para identificação de mulheres em risco aumentado para o parto prematuro, pois durante as consultas observa-se a história obstétrica e características da gravidez (DEAN *et al.*, 2013). A prevenção do nascimento prematuro se dá também através de outros serviços realizados pelas equipes de saúde durante o atendimento pré-natal, tais como: planejamento familiar, triagem e tratamento de doenças sexualmente transmissíveis, vigilância alimentar e nutricional, e educação em saúde (WHO *et al.*, 2012). A redução da prematuridade está condicionada ao cumprimento das recomendações durante o pré-natal (DOLATIAN *et al.*, 2016), que incluem a utilização de suplementos multivitamínicos (cálcio, ferro e ácido fólico), pela relação dessa suplementação com o crescimento fetal adequado e redução de malformações congênitas, além do encorajamento para evitar comportamentos de risco (tabaco, drogas ilícitas e álcool) (WHO *et al.*, 2012; BLACK *et al.*, 2013).

### 2.2.3 Determinantes proximais

Entre os determinantes proximais do nascimento prematuro, estão relacionados aqueles considerados fatores maternos e à criança (GOLDENBERG *et al.*, 2008; BLENCOWE *et al.*, 2013; ROMERO *et al.*, 2014).

As idades maternas jovem ou avançada têm sido associadas a um risco aumentado de prematuridade espontânea (ARAGÃO *et al.*, 2004; GOLDENBERG *et al.*, 2008; ASSUNÇÃO *et al.*, 2012). As adolescentes são um grupo com alto risco de parto prematuro devido à sua imaturidade biológica e à imaturidade do suprimento sanguíneo do útero ou do colo uterino (HAYWARD *et al.*, 2012). A competição por nutrientes entre o feto e a gestante, neste caso, adolescentes em fase de crescimento e desenvolvimento, pode ser outro mecanismo relacionado à prematuridade entre as gestantes mais jovens (RESTREPO-MÉNDEZ *et al.*, 2015). Já as gestantes em idade avançada, são definidas como mães que apresentam idade  $\geq 35$  anos no momento do nascimento. A prematuridade entre essas mulheres pode estar associada às intercorrências clínicas, por exemplo hipertensão arterial, e ao envelhecimento natural dos tecidos reprodutivos, que pode ter como consequência a redução da ingestão fetal de nutrientes necessários para o crescimento intrauterino (LUDFORD *et al.*, 2012; ARAS, 2013).

Estudos apontam que o estado nutricional materno durante a gravidez, baixo peso ou obesidade pré gestacional, aumenta o risco de nascimento prematuro por meio de diferentes mecanismos potenciais (TORLONI *et al.*, 2012; BAUGH *et al.*, 2016; HANNAFORD *et al.*, 2017; PIGATTI SILVA *et al.*, 2019; SOUZA *et al.*, 2020). Em países pobres, a prematuridade está fortemente associada à desnutrição materna, caracterizada por um Índice de Massa Corporal (IMC) inferior a 18,5 kg/m<sup>2</sup> (WHO *et al.*, 2012). A desnutrição aumenta a vulnerabilidade das mulheres grávidas à infecção e as predispõe a resultados obstétricos adversos, incluindo o parto prematuro (REQUEJO *et al.*, 2013). Entre mulheres magras, o nascimento prematuro espontâneo pode ser também causado pela diminuição do volume e do fluxo sanguíneo (NEGGERS; GOLDENBERG, 2003). Além disso, mulheres magras podem apresentar baixas concentrações de vitaminas e minerais, levando à diminuição do fluxo sanguíneo e aumento das infecções maternas (GOLDENBERG, 2003; NEGGERS; GOLDENBERG, 2003). Por outro lado, o excesso de peso materno também está relacionado com maior risco de complicações na gravidez responsáveis pelo parto prematuro medicamente induzido, como pré-eclâmpsia e diabetes (GOLDENBERG *et al.*, 2008; POALELUNGI *et al.*, 2018). Além disso, é importante ressaltar que a nutrição desempenha um papel complexo no desencadeamento do nascimento prematuro, tendo em vista que a associação entre baixo IMC e o risco de parto prematuro pode diferir segundo raça ou grupo étnico (TORLONI *et al.*, 2012). Dessa forma, o monitoramento do estado nutricional, através de medidas de ganho de peso durante a gestação e suplementação / fortificação de alimentos com micronutrientes essenciais, deve ser realizado durante o período gestacional, como forma de reduzir os riscos de nascimento prematuro (DEAN *et al.*, 2013).

O intervalo entre gestações, que se refere ao tempo desde o parto até o início de uma gravidez subsequente, também tem sido frequentemente associado a resultados de saúde perinatal (GOLDENBERG *et al.*, 2008; KOULLALI *et al.*, 2017; BARCLAY *et al.*, 2020). Estudos demonstraram que os intervalos curtos (por exemplo, menos de 18 meses) ou longos (por exemplo, mais de 60 meses) entre as gestações aumentam o risco de nascimento prematuro (CONDE-AGUDELO *et al.*, 2012). Embora esta relação ainda não seja clara, uma possível hipótese está relacionada ao tempo que o útero leva para retornar ao estado normal, incluindo a resolução do estado inflamatório associado à gravidez anterior (GOLDENBERG *et al.*, 2008). Outra explicação refere-se à depleção materna e à depleção de folato, uma vez que os estoques maternos de vitaminas essenciais, minerais e aminoácidos podem ser escassos em um intervalo curto entre as gestações (GOLDENBERG *et al.*, 2008; CONDE-AGUDELO *et al.*, 2012). Com relação a um intervalo longo, é possível que fisiologicamente a mãe retorne ao estado físico de

uma mulher que ainda não teve uma gravidez, tornando-a menos preparada fisicamente para engravidar (CONDE-AGUDELO *et al.*, 2012). Uma maneira de garantir que mães e bebês tenham bons resultados é encorajar o planejamento da gravidez e o uso de métodos contraceptivos, uma vez que, gestações adequadamente espaçadas têm impactos benéficos na saúde e na sobrevivência da criança (DEAN *et al.*, 2013).

Múltiplas gestações representam também um risco substancial de parto prematuro (GOLDENBERG *et al.*, 2008; BLENCOWE *et al.*, 2013; SANTANA *et al.*, 2020). A idade materna e a crescente disponibilidade de concepção assistida em países de alta renda tem sido apontadas como contribuintes para elevada incidência de nascimentos múltiplos (SUNDERAM *et al.*, 2017; SANTANA *et al.*, 2020). Em gestações múltiplas, a hiperdistensão uterina pode provocar contrações e RPM, sendo este um mecanismo causador do aumento da taxa de nascimentos prematuros espontâneos (ROMERO *et al.*, 2006). Adicionalmente, a ocorrência de pré-eclâmpsia ou outros distúrbios maternos ou fetais pode resultar em nascimentos prematuros indicados (GOLDENBERG *et al.*, 2008). Dessa forma, políticas sobre tratamentos de infertilidade e uso de tecnologias de reprodução assistida direcionadas a limitar o número de embriões podem reduzir o risco de parto prematuro (DEAN *et al.*, 2013).

A infecção é uma condição frequente na gestação, que desempenha um papel importante na prematuridade (GOLDENBERG *et al.*, 2008; BLENCOWE *et al.*, 2013; ROMERO *et al.*, 2014). Dentre estas, destacam-se as infecções intrauterinas, infecções do trato genital e infecções maternas sistêmicas (GRAVETT *et al.*, 2010). Os mecanismos pelos quais as infecções intrauterinas levam ao trabalho de parto prematuro estão relacionados à ativação do sistema imune. Bactérias do trato genital inferior obtêm acesso à cavidade amniótica e estimulam a produção de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias (IL-1 $\alpha$ , TNF $\alpha$ ) que estimulam a produção de prostaglandinas, outros mediadores inflamatórios e proteases. Esses produtos podem iniciar a contratilidade miométrica e induzir a ruptura da membrana (ROMERO *et al.*, 2014). Em algumas mulheres, essas infecções estão associadas à RPM (GOLDENBERG *et al.*, 2008), no entanto, não está claro se a infecção é uma causa ou consequência da RPM. A infecção intrauterina é reconhecida como uma das causas mais importantes e potencialmente evitáveis do nascimento prematuro precoce (GRAVETT *et al.*, 2010).

As infecções do trato genital inferior, especialmente vaginose bacteriana, ou infecções sistêmicas maternas, como periodontite, malária e sífilis, estão associadas ao aumento do risco de parto prematuro (GRAVETT *et al.*, 2010; ROMERO *et al.*, 2014). Tanto a vaginose bacteriana quanto a doença periodontal ocorrem comumente na gravidez, no entanto, alguns subgrupos de mulheres podem ter uma resposta inflamatória anormal às mudanças no

ecossistema vaginal predispondo-as ao parto prematuro (GRAVETT *et al.*, 2010). A malária pode ser um dos principais contribuintes para o nascimento prematuro em áreas endêmicas, no entanto, os mecanismos pelos quais a malária leva ao trabalho de parto prematuro ainda precisam ser determinados (ROMERO *et al.*, 2014). A sífilis, causada por *Treponema pallidum*, é um fator de risco para o parto prematuro, embora a natureza e o papel da resposta imune materno-fetal, suas interações e efeitos sobre o resultado da gravidez ainda sejam pouco conhecidos (WICHER; WICHER, 2001). Assim, intervenções destinadas à prevenção e tratamento de infecções antes da gravidez, detecção precoce e tratamento de infecções que ocorrem durante a gravidez são estratégias importantes para prevenção de nascimentos prematuros (BLENCOWE *et al.*, 2013).

Doenças crônicas maternas, como diabetes, hipertensão, anemia, asma e doença da tireoide, estão associadas ao aumento das taxas de parto prematuro, que em muitos casos são indicados devido a complicações maternas (GOLDENBERG *et al.*, 2008; MAGALHÃES, 2011; BLENCOWE *et al.*, 2013; SOUZA *et al.*, 2016; GUI *et al.*, 2020). Existem ligações de mão dupla entre nascimento prematuro, baixo peso ao nascer e doenças não transmissíveis (DNTs), como diabetes e hipertensão, resultando em um ciclo de risco intergeracional vicioso (HOVI *et al.*, 2007). Mulheres com DNTs possuem um risco elevado de ter um filho prematuro, por sua vez, os bebês prematuros correm maior risco de desenvolver DNTs na vida adulta e, se for mulher, de ter um bebê prematuro (HOVI *et al.*, 2007; BERTAGNOLLI *et al.*, 2016). Dessa forma, mulheres com condições crônicas na gestação exigem maior atenção à saúde e cuidados maternos, incluindo o diagnóstico pré-natal e o manejo das DNTs (REQUEJO *et al.*, 2013).

A história de parto prematuro também é um fator de risco para um outro nascimento prematuro (PHILLIPS *et al.*, 2017). Contudo, embora o nascimento prematuro tenha uma tendência de repetição, o mecanismo para a recorrência nem sempre é claro. Acredita-se que as infecções intrauterinas persistentes ou recorrentes, provavelmente, expliquem muitos nascimentos prematuros espontâneos repetitivos. Também, a persistência de distúrbios subjacentes entre as gestações que causam os nascimentos pré-termo indicados, como diabetes, hipertensão ou obesidade (GOLDENBERG *et al.*, 2008).

Outros eventos adversos em gestação anterior também têm sido descritos na literatura como risco para um nascimento prematuro em gestação subsequente, a exemplo do aborto, natimorto, nascimento PIG, descolamento prematuro da placenta e pré-eclâmpsia (Van OPPENRAAIJ *et al.*, 2009; PASSINI *et al.*, 2014; BAER *et al.*, 2018; MALACOVA *et al.*, 2018). O enfraquecimento do colo do útero devido a danos decorrentes do manejo cirúrgico do aborto é uma possível condição para essas associações (MCCARTHY *et al.*, 2013). Assim

como, outras condições comuns ou compartilhadas entre os desfechos, como anormalidade na placenta com perfusão placentária reduzida (GETAHUN *et al.*, 2009; MACDORMAN, 2011; TIKKANEN, 2011; SALIHU *et al.*, 2013).

Dados na literatura evidenciam também uma predisposição genética ou epigenética para o nascimento prematuro (PENNELL *et al.*, 2007; MENON, 2008). Algumas das evidências da contribuição genética no nascimento prematuro são: herdabilidade genética demonstrada em estudos realizados com gêmeos; aumento dos riscos de recorrência de parto prematuro em mulheres com prematuridade prévia; mulheres que nasceram prematuras com riscos aumentados de ter parto prematuro; aumento dos riscos de parto prematuro entre irmãs de mulheres que tiveram um parto prematuro; e disparidades raciais no nascimento prematuro que são independentes de fatores socioeconômicos (GRAVETT *et al.*, 2010).

Estudos com genes candidatos identificaram mais de 30 polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs), predominantes nas vias inflamatórias e de remodelação tecidual, associados a riscos aumentados ou diminuídos de nascimento prematuro ou RPM (CRIDER *et al.*, 2005; BUHIMSCHI *et al.*, 2008). Contudo, o nascimento prematuro é um fenótipo complexo que não pode ser explicado apenas pela variação genética (GRAVETT *et al.*, 2010). Dados epidemiológicos fornecem evidências de interações gene-ambiente no fenótipo do nascimento prematuro, como por exemplo, a interação entre polimorfismos genético e vaginose bacteriana (MACONES *et al.*, 2004), fumaça do cigarro (WANG *et al.*, 2002; TSAI *et al.*, 2008) e poluição do ar (SUH *et al.*, 2008), aumentando o risco de parto prematuro.

Além dos fatores maternos, fatores de risco relacionados ao recém-nascido também estão sendo associados ao nascimento prematuro (BLENCOWE *et al.*, 2013). Uma gravidez com feto masculino tem sido associada a um risco aumentado de complicações na gravidez e desfechos obstétricos adversos, devido, por exemplo, a maior incidência de trabalho de parto prematuro neste sexo (AL-QARAGHOULI; FANG, 2017). Possíveis mecanismos têm sido propostos para explicar essa associação, como o peso relativamente maior de fetos masculinos em comparação com os fetos femininos e maior susceptibilidade a complicações da gravidez (hipertensão ou infecção) em mulheres portadoras de feto masculino (MCGREGOR *et al.*, 1992).

Estudos sobre os mecanismos biológicos que levam à prematuridade indicam que os recém-nascidos com anomalias congênitas, incluindo defeitos do tubo neural, são mais propensos a nascer prematuros (BLENCOWE *et al.*, 2013; PASSINI *et al.*, 2014). No entanto, observa-se que frequentemente essas crianças são excluídas de estudos que relatam taxas de nascimento prematuro. O mecanismo para essa associação não está totalmente esclarecido,



tendo em vista que o parto prematuro e defeitos congênitos são condições que possuem fatores de risco em comum (GRANDI *et al.*, 2007). Além disso, o diagnóstico pré-natal de um defeito de nascimento pode levar à indução do trabalho de parto ou parto cesáreo, independentemente da idade gestacional (KELKAY *et al.*, 2019).

As causas de nascimento prematuro iniciado por profissionais de saúde, ou seja, indução de parto ou cesariana eletiva, são condições mais variáveis e estão associadas a indicações materna, fetal ou outras razões não médicas (GOLDENBERG *et al.*, 2012). As causas diretas mais importantes reconhecidas com complicações maternas e fetais são pré-eclâmpsia, descolamento placentário, restrição de crescimento intrauterino e sofrimento fetal. No entanto, essas condições também podem predispor o início espontâneo do trabalho de parto em idades gestacionais prematuras (ANANTH; VINTZILEOS, 2006).

A pré-eclâmpsia é a forma mais grave de distúrbio hipertensivo da gravidez e está associada ao nascimento prematuro indicado (BAKKER *et al.*, 2011; ASEIDU *et al.*, 2019). Níveis mais altos de pressão arterial se associam com a RCIU e, conseqüente, nascimento prematuro (BAKKER *et al.*, 2011). A intervenção obstétrica antes do prazo também pode explicar a associação entre pré-eclâmpsia e parto prematuro, visto que quando a pressão arterial se torna incontrolável e/ou eclâmpsia ocorre, uma intervenção precoce para esvaziar o útero torna-se a opção para o manejo de mulheres com complicações hipertensivas na gravidez (ASEIDU *et al.*, 2019).

O descolamento da placenta é caracterizado por disfunção placentária crônica e separação da parede uterina, que, com a progressão, pode levar a uma diminuição correspondente na área da superfície placentária disponível para troca de oxigênio e suprimento de nutrientes para o feto (ANANTH; OYELESE, *et al.*, 2006). Além disso, o descolamento da placenta pode progredir para perda significativa de sangue materno, hipóxia fetal e morte fetal, além de exigir cesariana emergente (TIKKANEN, 2011; DOWNES *et al.*, 2017). Todos esses processos podem elevar o risco de nascimento prematuro.

A RCIU é uma complicação comum da gravidez e está associada a fatores fetais (anomalias congênitas e infecções), insuficiência placentária ou fatores maternos (má nutrição, tabagismo e hipertensão gestacional) (MAYER; JOSEPH, 2013; SATO *et al.*, 2013). A restrição do fluxo sanguíneo para o feto é um elemento comum na maioria das gestações com RCIU, resultando em falta de oxigênio e fornecimento de nutrientes ao feto (MAYER; JOSEPH, 2013).

Sofrimento fetal é o termo usado para descrever asfixia fetal, ou seja, feto com troca gasosa comprometida no período pré-parto ou intraparto. A hipóxia fetal resultante desse

comprometimento pode levar ao dano fetal permanente ou morte, caso não for revertida ou se o parto for desnecessariamente atrasado (PARER; LIVINGSTON, 1990). O sofrimento fetal requer intervenção imediata, estando na categoria de urgência para cesariana, e, por consequência, o parto prematuro iniciado por profissionais de saúde (AFOLAYAN *et al.*, 2014).

A ascensão nas taxas de prematuridade observada mundialmente está frequentemente associada à expansão das intervenções obstétricas, como a indução do parto e o parto cesáreo (MORISAKI *et al.*, 2014). A cesárea eletiva pode contribuir para ascensão nas taxas de nascimento prematuro através do parto eletivo de um recém-nascido classificado como a termo devido a erros na avaliação da idade gestacional (BLENCOWE *et al.*, 2013). Além disso, as mudanças nas características maternas e na prática profissional, assim como, fatores econômicos, organizacionais, sociais e culturais, têm sido descritos como alguns dos fatores relacionados à ascensão nas taxas de nascimento prematuro (LEAL *et al.*, 2014; MI e LIU, 2014).

### **2.3 Recorrência do nascimento prematuro**

O nascimento prematuro em gestação anterior é um evento adverso que vem sendo descrito como um preditor importante para o nascimento prematuro subsequente (PHILLIPS *et al.*, 2017; DEPA; GUNDABATTULA, 2019; SEYAMA *et al.*, 2020). A recorrência do nascimento prematuro é definida como sendo a repetição de dois ou mais partos antes das 37 semanas completas de gestação (MAZAKI-TOVI *et al.*, 2007). No entanto, essa definição não é uniforme, o que afeta a estimativa e a comparação das taxas de nascimento prematuros recorrente entre os estudos (MAZAKI-TOVI *et al.*, 2007; PHILLIPS *et al.*, 2017). Em revisão com meta-análise, Phillips *et al.* (2017) o risco absoluto de parto prematuro espontâneo recorrente (<37 semanas) foi estimado em 30% (IC 95% 27% a 34%) em países economicamente desenvolvidos. O risco de recorrência devido à RPM foi de 7% (IC95% 6% a 9%) e risco de recorrência devido ao trabalho de parto prematuro foi de 23% (IC 95% 13% a 33%). As inter-relações para a recorrência do nascimento prematuro ainda não são claras, no entanto, é provável que fatores de riscos ambientais ou comportamentais contribuam para a recorrência, independentemente ou em combinação com fatores genéticos. Da mesma forma, fatores de riscos compartilhados entre as gestações podem também contribuir para recorrência do nascimento prematuro (ANANTH, 2007).

Os primeiros estudos populacionais sobre o risco de nascimento prematuro recorrente avaliaram principalmente os nascimentos na segunda gestação e se concentram em partos prematuros espontâneo (IAMS *et al.*, 1998; MERCER *et al.*, 1999; Adams *et al.*, 2000) ou por RPM (ASRAT *et al.*, 1991; MERCER *et al.*, 2000). Posteriormente, outros estudos já consideraram em suas análises o subtipo de parto prematuro: espontâneo ou indicado (ANANTH *et al.*, 2006a; LAUGHON *et al.*, 2014; YANG *et al.*, 2016). Estes estudos demonstram a influência da via clínica subjacente no parto prematuro recorrente, mostrando que mulheres com parto prematuro espontâneo têm mais probabilidade de ter parto prematuro espontâneo subsequente; assim como, mulheres com parto prematuro indicado tendem a repetir esse resultado. No estudo realizado por Laughon *et al.* (2014), a taxa de parto prematuro recorrente foi de 31,6% para parto espontâneo anterior e 23,0% para o parto indicado anterior. O parto prematuro espontâneo prévio esteve associado a um risco 5,6 vezes maior de parto prematuro espontâneo subsequente (aRR 5,64; IC95% 5,27-6,05). Já o parto indicado prévio aumentou em 9,10 vezes o risco de parto prematuro indicado subsequente (aRR 9,10; IC 95% 4,68–17,71).

Entretanto, estudos sugerem que pode haver sobreposição entre essas condições, em que uma paciente com um parto prematuro indicado também possa estar em risco de um parto prematuro espontâneo, assim como, uma paciente com um parto prematuro espontâneo corre o risco de um parto prematuro indicado em uma gravidez subsequente (ANANTH *et al.*, 2006a; MAZAKI-TOVI *et al.*, 2007; LAUGHON *et al.*, 2014). Laughon *et al.* (2014) também observaram que um parto indicado na gravidez anterior esteve associado a um risco aumentado de parto prematuro espontâneo na gravidez subsequente (aRR 2,70; IC 95% 2,00-3,65) e que, embora sem significância estatística, um parto prematuro espontâneo prévio esteve associado a um parto prematuro indicado em uma gestação subsequente (aRR 1,61; IC 95% 0,98–2,67). Pesquisadores argumentam que os partos prematuros espontâneos e medicamente indicados provavelmente compartilham etiologias comuns, e que os dois subtipos clínicos talvez não sejam distintos (ANANTH *et al.*, 2006a; ANANTH; VINTZILEOS, 2006; MAZAKI-TOVI *et al.*, 2007).

Com as observações de que o parto prematuro espontâneo não está associado apenas ao aumento da recorrência do parto prematuro espontâneo, mas também do parto indicado e vice-versa, e que os dois subtipos clínicos podem compartilhar etiologias comuns (ANANTH *et al.*, 2006a; ANANTH; VINTZILEOS, 2006), é importante entender se há variação dos fatores de risco de acordo com o subtipo do nascimento prematuro. Para explorar esta questão Grant *et al.* (2015) (GRANTZ *et al.*, 2015) investigaram se os fatores de risco para o parto prematuro

recorrente diferiram após levar em consideração o subtipo anterior do parto prematuro. Os autores observaram que o uso de álcool entre mulheres com parto prematuro espontâneo prévio (aRR 2,55; IC95% 1,60-4,05) e depressão entre mulheres com parto prematuro indicado anteriormente (aRR 2,86; IC95% 1,04-7,89) foram associados à recorrência. A doença tireoidiana foi associada ao parto prematuro recorrente para ambos os subtipos, espontâneo (aRR 1,48; IC95% 1,04-2,11) e indicado (aRR 4,42 IC95% 1,29-15,15). Simonsen *et al.* (2013) (SIMONSEN *et al.*, 2013), ao avaliar os fatores de risco para o parto prematuro recorrente (PPR) no terceiro nascimento, estratificando por subtipo de parto, verificaram que os fatores de risco associados significativamente ao nascimento prematuro recorrente incluíam a presença de anomalia fetal (aRR 1,59 para PPR espontâneo e 1,69 para PPR indicado), intervalo entre gestações <6 meses (aRR 1,56 para PPR espontâneo e 1,61 para PPR indicado), presença de condição médica materna (aRR 1,33 para PPR espontânea e 1,35 para PPR indicado) e história de parto anterior com 28 a 32 semanas (aRR 1,24 para PPR espontânea e 1,29 para PPR indicado). Os fatores de risco para nascimento prematuro recorrente espontâneo, mas não indicado, incluíam idade materna jovem (20 a 24 anos – aRR 1,13), baixo IMC pré-gestacional (aRR 1,18), ganho de peso gestacional inferior ao considerado adequado (aRR 1,14) e morte fetal na gravidez mais recente (aRR 1,99). O único fator de risco associado apenas ao nascimento prematuro recorrente indicado foi a ausência de informação do pai no registro de nascimento (aRR 1,50).

Ressalta-se que em alguns estudos que avaliaram o nascimento prematuro recorrente, as análises foram estratificadas por subtipo e também por subgrupos de idade gestacional (ANANTH *et al.*, 2006a; YANG *et al.*, 2016). O risco de nascimento prematuro recorrente tende a ser aumentado na mesma janela de idade gestacional que o nascimento prematuro prévio, independentemente do subtipo clínico. Por exemplo, mulheres que dão à luz em idades gestacionais moderadas (32-33 semanas) e tardias (34-36 semanas) em uma gravidez anterior têm um risco aumentado de parto nessas mesmas janelas de idades gestacionais, ou mais cedo, em uma gravidez subsequente (ANANTH *et al.*, 2006b). O estudo de Yang *et al.* (2016) demonstrou que as gestantes que tiveram partos com menos de 32 semana na primeira gestação apresentaram maior risco para partos prematuros subsequentes nesta mesma janela de idade gestacional (aOR 23,3; IC 95% 17,2-31,7). Observou-se ainda que o risco foi reduzido com o aumento da idade gestacional (32 a 36 semanas de gestação – aOR 9,2; IC 95% 7,6-11,1; 37 a 38 semanas – aOR 1,9; IC95% 1,6-2,2). Estimativas semelhantes foram encontradas nas análises estratificadas por subtipos de parto (YANG *et al.*, 2016).

Yang *et al.* (2016) também avaliaram os fatores de risco para o parto prematuro recorrente por categoria de idade gestacional (<32 semanas, 32 a 36 semanas, 37 a 38 semanas), e observaram que mulheres de raça negra, o intervalo gestacional curto (<6 meses e 6 a 23 meses) e longo ( $\geq 48$  meses) entre as gestações, tabagismo, mudanças de paternidade entre gestações e escolaridade da mãe inferior a 12 anos completos na segunda gestação estavam associados ao risco aumentado de parto prematuro recorrente. Ao avaliar os fatores obstétricos e características maternas, em ambas as gestações (primeira ou segunda), os autores observaram risco aumentado de parto prematuro recorrente entre as mulheres com hipertensão pré-existente com pré-eclâmpsia, hipertensão gestacional sem pré-eclâmpsia e com pré-eclâmpsia, diabetes pré-gestacional, diabetes gestacional, infecção do trato urinário, distúrbio mental e abuso de drogas (YANG *et al.*, 2016). Em sua maioria, os riscos de parto prematuro recorrente foram substancialmente maiores quando o parto aconteceu antes das 32 semanas de gestação ou quando os mesmos fatores de risco estavam presentes em ambas as gestações. Os autores sugerem que o nascimento prematuro e o nascimento prematuro recorrente compartilham etiologias comuns e pode refletir um contínuo risco relacionado a uma menor duração da idade gestacional (YANG *et al.*, 2016).

Além do subtipo do nascimento prematuro e subgrupo de idade gestacional, o número e ordem de partos prematuros anteriores têm sido explorados na literatura como preditores do nascimento prematuro recorrente (MCMANEMY *et al.*, 2007; LAUGHON *et al.*, 2014; KAMPHUIS *et al.*, 2018). No estudo de McManemy *et al.* (2007), o risco de recorrência foi de 42% para mulheres com 2 partos pré-termo, 21% para termo/prematuro, 13% para prematuro/termo e 5% para termo/termo. A análise estratificada pela idade gestacional demonstrou que o risco de parto prematuro na terceira gravidez foi maior (56%) para as mulheres com 2 partos muito prematuros anteriores (em gestações de 21-31 semanas de duração). No estudo de Laughon *et al.* (2014), o risco de repetição de parto prematuro no terceiro parto foi maior entre as mulheres com dois partos pré-termo anteriores (RR 10,57; IC95% 9,05-12,34). Para mulheres com história de parto prematuro na segunda gestação, o risco de parto prematuro recorrente na terceira gestação foi de 5,50 (IC95% 4,66-6,50). Quando o parto prematuro prévio foi na primeira gestação, o risco de parto prematuro recorrente na terceira gestação foi reduzido para 3,5 (RR 3,50; IC 95% 2,86-4,28) (LAUGHON *et al.*, 2014). Também no estudo de Kamphuis *et al.* (2018), a chance de nascimento prematuro recorrente foi superior entre as mulheres com dois partos prematuro anteriores (espontâneo ou iatrogênico). Quando o nascimento prematuro aconteceu em apenas uma gravidez, o resultado da segunda gravidez foi mais preditivo para o nascimento prematuro recorrente na terceira

gravidez do que o resultado da primeira gravidez, com (aOR 5,8 para PPR espontâneo) e (aOR 8,0 para PPR iatrogênico) na segunda gravidez vs. (aOR 3,1 para PPR espontâneo) e (aOR 3,1 para PPR iatrogênico) na primeira gravidez.

Um estudo para avaliação do parto prematuro recorrente no terceiro nascimento, segundo o padrão de termo (T) e pré-termo (P) no primeiro e segundo nascidos vivos, demonstrou que os fatores de risco compartilhados entre os três grupos, TP, PT e PP, incluíram intervalo gestacional <6 meses (aRR 1,20 para TP; aRR 1,96 para PT; e aRR 1,30 para PP) e história de parto com 28 a 32 semanas (aRR 1,19 para TP; aRR 1,4 para PT; e aRR 1,22 para PP) (SIMONSEN *et al.*, 2013). Entre mulheres com histórico de dois partos pré-termo anteriores (PP), a etnia hispânica foi observada como sendo um fator que reduziu o risco de um segundo parto pré-termo recorrente (aRR 0,76). Fatores de risco para uma primeira recorrência no terceiro nascimento (PT), mas não para uma segunda recorrência (PP), incluíram a presença de uma condição médica materna (aRR 1,42) e anomalia fetal (aRR 2,17). Além disso, os fatores de risco para mulheres que tiveram seu primeiro parto pré-termo após terem tido um parto a termo (PT) foram: baixo IMC pré-gestacional (aRR 1,47), ausência de registro do pai na certidão de nascimento (aRR 1,39) e longo intervalo gestacional (>36 meses) (aRR 1,35) (SIMONSEN *et al.*, 2013).

Fatores de risco já descritos na literatura como associados ao nascimento prematuro também têm sido observados no nascimento prematuro recorrente, independentemente do subtipo de parto, subgrupo de idade gestacional ou número e ordem de partos prematuros anteriores. Ratzon *et al.* (2011) mostraram que a idade materna jovem  $\leq 20$  anos aumentou as chances de nascimento prematuro recorrente (aOR 1,41; IC95% 1,06-1,90). Simonsen *et al.* (2013) observaram risco mais elevado de parto prematuro recorrente entre as mulheres com idade jovem no segundo nascimento (<20 anos -aRR 1,31; IC95% 1,07-1,59; e 20-24 anos - aRR 1,15; IC95% 1,00-1,31) e terceiro nascimento (20-24 anos - aRR 1,09; IC95% 1,01-1,18).

O baixo IMC pré-gestacional e o baixo ganho de peso durante a gestação vêm sendo também associados ao risco de nascimento prematuro recorrente (MERCER *et al.*, 2006; KISTKA *et al.*, 2007; SIMONSEN *et al.*, 2013; GIRSEN *et al.*, 2018). Simonsen *et al.* (2013) observaram que o nascimento prematuro recorrente era mais comum entre mulheres com baixo IMC pré-gestacional (<18,5 kg/m<sup>2</sup>) tanto no segundo (aRR 1,24; IC95% 1,06-1,46) como no terceiro nascimento (aRR 1,24; IC95% 1,03-1,26). Foi também observado que o ganho de peso total menor que o apropriado (considerando as diretrizes de 2009 publicadas pelo Institute of Medicine) esteve associado ao nascimento prematuro recorrente no terceiro nascimento (aRR 1,10; IC95% 1,01-1,19) (SIMONSEN *et al.*, 2013). No estudo realizado por Girsén *et al.* (2018)

observou-se que 21,8% das mulheres com baixo IMC na primeira gravidez tiveram um parto prematuro recorrente. O estudo demonstrou também que a redução de peso ou nenhuma mudança de peso entre gestações aumentou as chances de parto prematuro recorrente entre essas mulheres (GIRSEN *et al.*, 2018).

O intervalo curto entre gestações foi destacado como um fator de risco importante para a repetição do nascimento prematuro (RATZON *et al.*, 2011; SIMONSEN *et al.*, 2013; YAMASHITA *et al.*, 2015; YANG, J. *et al.*, 2016). Ratzon *et al.* (2011) observaram que o intervalo curto entre gestações ( $\leq 6$  meses) esteve associada a maior recorrência de parto prematuro (aOR 1,39; IC95% 1,07-1,80) comparado ao intervalo entre gestações  $> 6$  meses. Yamachita *et al.* (2015) observaram também que o intervalo entre as gestações ( $< 12$  meses) esteve associado ao nascimento prematuro recorrente espontâneo (aOR: 2,13; IC95% 1,17–3,85). Já Simonsen *et al.* (2013), demonstraram que um intervalo entre as gestações ( $< 6$  meses versus 2-3 anos) foi um fator de risco para nascimento prematuro recorrente no segundo (aRR 1,77; IC 95% 1,44-2,17) e no terceiro nascimento (aRR 1,43; IC 95% 1,26-1,62).

Condições médicas maternas também têm sido associadas ao nascimento prematuro recorrente (KISTKA *et al.*, 2007; RATZON *et al.*, 2011; SIMONSEN *et al.*, 2013; DEPA; GUNDABATTULA, 2019). Ratzon *et al.* (2011) observaram que complicações na segunda gravidez que requerem cuidados especiais (diabetes gestacional, hipertensão gestacional, infecção gestacional, contrações prematuras, ruptura prematura de membranas, polidrâmnio, oligodrâmnio, descolamento da placenta, insuficiência cervical e suspeita de restrição de crescimento intra-uterino) estiveram associadas a uma chance 2,45 vezes maior de recorrência do parto prematuro (IC95% 1,87–2,22) (RATZON *et al.*, 2011). Simonsen *et al.* (2013) observaram risco aumentado de nascimento prematuro recorrente na presença de uma condição médica materna pré-existente, como doenças cardíacas, doenças pulmonares agudas ou crônicas, diabetes pré-existente, hemoglobinopatia, hipertensão crônica e doença renal, foi maior no segundo nascimento (aRR 1,38; IC95% 1,15-1,55) e no terceiro nascimento (aRR 1,25; IC95% 1,13-1,38) (SIMONSEN *et al.*, 2013). Um outro estudo demonstrou que a pré-eclâmpsia e suas complicações foi significativamente associada à recorrência do nascimento prematuro (OR 7,10; IC95% 3,33-15,11) (DEPA; GUNDABATTULA, 2019). A doença da tireoide e depressão materna também têm sido apontadas como associadas a um risco aumentado de parto prematuro recorrente, com estimativas de RR 1,53 (IC95% 1,11-2,12) e RR 1,32 (IC95% 1,04-1,67), respectivamente (GRANTZ *et al.*, 2015).

Alguns resultados da gestação anterior também têm sido relacionados ao nascimento prematuro recorrente, com estudos demonstrando chances 1,58 vezes maior (IC95% 1,17-2,14)

para mulheres com pelo menos um aborto anterior comparado com mulheres que não tiveram aborto (RATZON *et al.*, 2011) e chances 2,26 vezes maior (IC95% 1,19-4,30) para mulheres com nascimento prematuro espontâneo múltiplo anterior (YAMASHITA *et al.*, 2015) comparado com mulheres sem nascimento prematuro múltiplo anterior.

O uso de substâncias por parte da mãe é um fator comportamental de risco para o nascimento prematuro recorrente (KISTKA *et al.*, 2007; GRANTZ *et al.*, 2015). Kistka *et al.* (2007) observaram que o tabagismo esteve associado a maiores chances de parto prematuro recorrente entre os menores de 34 semanas (aOR: 1,48; IC95% 1,37-1,59). No estudo de Grantz *et al.*, (2015), o consumo de álcool foi também associado a um risco aumentado de parto prematuro recorrente (RR: 2,38; IC95% 1,53-3,71).

Estudos também demonstraram a associação entre ausência do pré-natal e parto prematuro recorrente (KISTKA *et al.*, 2007; RATZON *et al.*, 2011). Kistka *et al.* (2007) observaram chances elevadas de parto prematuro recorrente (<34 semanas de gestação - aOR 3,00; IC95% 2,69-3,37) na ausência do pré-natal. Também Ratzon *et al.* (2011) demonstraram que a falta de pré-natal na segunda gravidez elevou as chances da recorrência do parto prematuro (<37 semanas aOR - 4,03; IC95% 2,04–7,97) e muito prematuro (<34 semanas - aOR 2,75; IC95% 1,54–4,88).

As anormalidades fetais também se mostraram associadas a maior recorrência de parto prematuro (RATZON *et al.*, 2011; SIMONSEN *et al.*, 2013). Ratzon *et al.* (2011) que anomalia fetal na segunda gestação elevaram as chances de recorrência de parto prematuro (aOR: 3,61; IC95% 2,46-5,31). Simonsen *et al.* (2013) também observaram que anomalia fetal no registro de nascimento estava associada a um risco de nascimento prematuro recorrente no segundo nascimento (aRR :1,63; IC95% 1,33-2,01) e no terceiro nascimento (aRR: 1,44; IC95% 1,26-1,64).

Além dos fatores de risco biológicos, comportamentais e de acesso aos serviços de saúde, os aspectos socioeconômicos também estão associados ao nascimento prematuro recorrente (KISTKA *et al.*, 2007; YANG *et al.*, 2016; BAER *et al.*, 2018). Estudos apontam que a raça/cor negra é um fator de risco independente para o nascimento prematuro recorrente (KISTKA *et al.*, 2007; YANG *et al.*, 2016; BAER *et al.*, 2018). Yang *et al.* (2016) observaram que mulheres de raça/cor negra tiveram maiores chances de nascimento prematuro recorrente, sendo 3,1 vezes maior entre os nascimentos com menos de 32 semanas de gestação (IC95% 2,3-4,2) e 1,7 vezes para 32-36 semanas (IC95% 1,5-2,0). Baer *et al.* (2018) também observaram chances aumentadas de nascimento prematuro recorrente entre as mulheres negras, sendo as chances ainda maiores entre as que tiveram a primeira gestação com idade entre 25-



34 anos e a segunda gestação com  $\geq 35$  anos (OR 6,4; IC 95% 2,9-13,8). Além da raça, a baixa escolaridade materna (<12 anos de estudo) e a situação conjugal solteira aumentaram em 1,33 (IC95% 1,23-1,44) e 1,6 vezes (IC95% 1,45-1,76), respectivamente, as chances de nascimento prematuro recorrente (KISTKA *et al.*, 2007). A condição de não ter o nome do pai no registro de nascimento da criança foi também um fator socioeconômico que aumentou em 1,23 vezes (IC95% 1,02-1,54) o risco de nascimento prematuro recorrente (SIMONSEN *et al.*, 2013).

As explicações para as associações entre os fatores de risco citados e o nascimento prematuro recorrente podem ser as mesmas que explicam a associação com o nascimento prematuro, no capítulo de determinantes do nascimento prematuro. Logo, compreende-se que esses fatores de risco podem contribuir para o nascimento prematuro recorrente de forma independente ou combinada, e que fatores de risco observados e não observados compartilhados entre as duas gestações também podem contribuir para recorrência (ANANTH, 2007). Além disso, mostra-se importante a investigação dos fatores de risco para o nascimento prematuro recorrente, de acordo com o subtipo de nascimento prematuro (espontâneo e indicado), subgrupo de idade gestacional, ordem e número do nascimento anterior.

#### **2.4 Complicações e eventos adversos em gestação anterior e o risco de nascimento prematuro subsequente**

Complicações e eventos adversos durante a gestação anterior são reconhecidos como preditores do nascimento prematuro subsequente (SWINGLE *et al.*, 2009; VAN OPPENRAAIJ *et al.*, 2009; MALACOVA *et al.*, 2018; ZHANG *et al.*, 2019; KVALVIK *et al.*, 2020). Além de um nascimento prematuro prévio, a história anterior de: aborto espontâneo (FIELD; MURPHY, 2015; OLIVER-WILLIAMS *et al.*, 2015; OMANI-SAMANI *et al.*, 2018), natimortos (GETAHUN *et al.*, 2009; MALACOVA *et al.*, 2018; KVALVIK *et al.*, 2020), nascimento pequeno para a idade gestacional (PIG) (MALACOVA *et al.*, 2018; BAER *et al.*, 2019; KVALVIK *et al.*, 2020), baixo peso ao nascer (KELKAY *et al.*, 2019), óbito infantil (SALIHU *et al.*, 2013; BAER *et al.*, 2019; KVALVIK *et al.*, 2020), descolamento da placenta (RASMUSSEN *et al.*, 2000; BAER *et al.*, 2019; KVALVIK *et al.*, 2020) e parto cesáreo prévio (ZHANG *et al.*, 2019) também foram eventos associados ao nascimento prematuro subsequente.

Uma meta-análise mostrou uma chance aumentada de parto prematuro em mulheres com histórico de aborto espontâneo prévio (aOR 1,43; IC95% 1,05-1,56), com chances ainda maiores entre as mulheres com múltiplos aborto espontâneo (OR 2,27; IC 95% 1,98-2,81)

(SWINGLE *et al.*, 2009). Na Escócia, o aborto prévio foi associado a uma chance aumentada de nascimento prematuro (aOR 1,26; IC 95% 1,22-1,29), intensificada entre os nascimentos prematuro extremo (24 a 28 semanas de gestação aOR 1,73; IC95% 1,57-1,90) (OLIVER-WILLIAMS *et al.*, 2015). Além disso, mulheres com três ou mais abortos apresentaram maiores chances de nascimento prematuro subsequente (aOR 2,14; IC95% 1,93-2,38), com associação mais forte entre o nascimento prematuro extremo (<28 semanas de gestação) (aOR 3,87; IC95% 2,85-5,26) (OLIVER-WILLIAMS *et al.*, 2015). A história de aborto espontâneo e aborto espontâneo recorrente (três ou mais abortos anteriores consecutivos) aumentaram em 1,50 (IC 95% 1,21–1,87) e 3,74 vezes (IC 95% 1,90–7,37) as chances de parto prematuro subsequente, respectivamente (OMANI-SAMANI *et al.*, 2018). Um outro estudo também mostrou que o número de abortos anteriores aumentou as chances de prematuridade recorrente, sendo estimadas OR 1,33 para um aborto (IC 95% 1,04-1,70), OR 1,78 para dois (IC95% 1,15–2,74) e de OR 4,10 para pelo menos três abortos anteriores (IC95% 2,08-8,08) (OMANI-SAMANI *et al.*, 2018). Esses resultados podem ser explicados pelo enfraquecimento do colo do útero, devido a danos decorrentes do manejo cirúrgico do aborto (MCCARTHY *et al.*, 2013). Oliver-Williams *et al.* (2015) observaram um declínio na associação entre aborto prévio e parto prematuro no período 1980–2008. Essa tendência negativa foi atribuída à alterações nas técnicas cirúrgicas no manejo do aborto espontâneo, com consequente redução dos danos cervicais (OLIVER-WILLIAMS *et al.*, 2015).

A história de natimorto também tem sido associada ao nascimento prematuro subsequente (MALACOVA *et al.*, 2018; KVALVIK *et al.*, 2020). Uma outra meta-análise estimou chances aumentadas de parto prematuro após o nascimento de um natimorto (ORa 2,27; IC95% 1,90–2,72), sendo ainda maior entre os prematuros com IG <34 semanas de gestação (aOR 4,32; IC95% 2,33-8,02) (MALACOVA *et al.*, 2018). Na Noruega, o risco relativo ajustado de nascimento prematuro após um natimorto a termo foi de 4,21 (IC95% 3,39-5,52) (KVALVIK *et al.*, 2020). A literatura sugere que estas associações podem ser mediadas por condições comuns ou compartilhadas entre os desfechos, incluindo vasculopatia, superfusão uteroplacentária, hipóxia crônica e isquemia placentária. Pode também existir a possibilidade de uma condição inflamatória crônica não resolvida dentro do intervalo entre as gestações (GETAHUN *et al.*, 2009). Outras explicações incluem a depleção materna de nutrientes em um intervalo curto entre gestações e o estresse materno atribuível à perda da gravidez (MILLER, 1991; WINKVIST *et al.*, 1992), além da fertilidade seletiva pela qual os casais tentarão substituir uma criança perdida dentro de um curto período após o aborto (SKJAERVEN *et al.*, 1988).

Embora pouco estudada, a história previa de nascimento PIG e o baixo peso ao nascer também se mostraram associados ao risco aumentado de nascimento prematuro em gestação subsequente (MALACOVA *et al.*, 2018; BAER *et al.*, 2019; KELKAY *et al.*, 2019). Baer *et al.* (2019) observaram que mulheres que tiveram recém-nascido PIG anterior apresentaram maior risco de parto prematuro subsequente com idade gestacional inferior a 32 semanas (aRR 1,7; IC 95% 1,2–2,2) e entre 32 e 36 semanas (aRR 1,5; IC 95% 1,3–1,6). Também Kvalvik *et al.* (2020), relataram risco relativo ajustado de 2,04 (IC95% 1,86-2,24) após PIG a termo. As causas da restrição do crescimento intrauterino são complexas, o que provavelmente justifica os poucos estudos que investigaram o risco de nascimento prematuro entre mulheres com nascimento vivo anterior PIG (BAER *et al.*, 2019), limitando a compreensão dos mecanismos envolvidos nessa associação. Kelkay *et al.* (2019), ao avaliar os fatores associados ao nascimento prematuro único no norte da Etiópia, observaram que mulheres com história anterior de nascido vivo (incluindo o mais recente) com peso neonatal <2500mg tiveram maiores chances de ter um filho prematuro subsequente (OR 2,78; IC95% 1,39-5,55). Os problemas placentários e a presença de infecção materna poderiam impedir o oxigênio e os nutrientes de chegarem ao feto, são os potenciais fatores de explicação para o nascimento de bebês prematuros e com baixo peso (KELKAY *et al.*, 2019).

O risco de nascimento prematuro subsequente também tem sido associado a história de mortalidade infantil (SALIHU *et al.*, 2013; BAER *et al.*, 2019; KVALVIK *et al.*, 2020). Salihu *et al.* (2013), através de um estudo realizado em Missouri-Estados Unidos, mostraram que há maior probabilidade de parto prematuro na segunda gravidez entre as mulheres com histórico de mortalidade infantil (<365 dias, aHR 1,96; IC95% 1,80-2,13), mortalidade neonatal (<28 dias, aHR 2,20; IC95% 2,00-2,42) e mortalidade pós-neonatal (28 a 364 dias, aHR 1,39, IC95% 1,16-1,66). No entanto, quando excluídos todos os casos de parto prematuro na primeira gravidez, os autores não observaram associação significativa entre morte infantil e parto prematuro na gravidez subsequente. Por outro lado, um estudo realizado na Califórnia para avaliar o risco de nascimento prematuro entre mulheres na segunda gravidez com parto a termo anterior (39 e 42 semanas de gestação), mostrou que mulheres com história de morte neonatal prévia ( $\leq 28$  dias) tiveram maior risco de ter um parto prematuro posterior devido ao trabalho de parto espontâneo (aRR 4,5; IC95% 1,9-10,9) (BAER *et al.*, 2018). No estudo de Kvalvik *et al.* (2020), já mencionado anteriormente, foi observado risco absoluto para o nascimento prematuro na segunda gravidez de 10,0% e risco relativo ajustado de 3,18 (IC95% 2,18-4,70) após a morte neonatal a termo (nos primeiros 28 dias de vida). As associações podem ser atribuídas à presença de etiologias, fatores de risco e mecanismos de doença semelhantes que

levaram ao óbito infantil, fetal e parto prematuro (MACDORMAN, 2011; SALIHU *et al.*, 2013).

O descolamento da placenta é uma complicação da gravidez que pode aumentar as chances de nascimento prematuro subsequente, como observado no estudo de Rasmussen *et al.* (2020), na Noruega, em que foram estimadas chances de 20,7 vezes maiores de prematuridade recorrente (IC95% 19,2-22,4) após descolamento prévio da placenta. Da mesma forma, Baer *et al.* (2019) observaram que o descolamento prévio da placenta aumentou o risco de uma mulher dar à luz entre 32 e 36 semanas (aRR 1,8; IC95% 1,3–2,6) em seu segundo nascimento. Também Kvalvik *et al.* (2020), relatou risco relativo ajustado para o nascimento prematuro na segunda gravidez de 2,25 (IC95% 1,68-3,02) após descolamento da placenta a termo anterior. O descolamento prematuro da placenta parece ser um fator de risco para o nascimento prematuro subsequente independentemente da recorrência do deslocamento da placenta na gestação atual (RASMUSSEN *et al.*, 2000; BAER *et al.*, 2018). Baer *et al.* (2019) mostraram que o risco de nascimento prematuro foi causado por trabalho de parto espontâneo com membranas intactas (aRR 1,9 IC95% 1,2-3,0) ou causas iatrogênicas (aRR 2,4; IC95% 1,2-4,9). Essa associação pode ser explicada por fatores de risco compartilhados entre esses desfechos, como a presença de miomas uterinos ou tabagismo (RASMUSSEN *et al.*, 2000).

A recorrência de eventos adversos ao nascimento de uma gravidez anterior para a subsequente tem sido amplamente reconhecida em mulheres que anteriormente experimentaram um único evento adverso ao nascimento. No entanto, as complicações na gravidez são maiores quando eventos adversos em gestações anteriores são combinados (MALACOVA *et al.*, 2018; KVALVIK *et al.*, 2020). Malacovo *et al.* (2018) demonstraram que o risco de natimorto, nascimento prematuro ou PIG foi moderadamente elevado em mulheres que experimentaram uma única exposição anteriormente, mas aumentou de duas a três vezes quando dois resultados adversos anteriores foram combinados. Também Kvalvik *et al.* (2020) observaram risco relativo de 2,0 (IC95% 1,9 a 2,1) após qualquer uma complicação (pré-eclâmpsia, descolamento da placenta, natimorto, morte neonatal e PIG) em comparação com nenhuma das cinco complicações na primeira gravidez; enquanto que o risco com duas ou mais complicações foi de 3,5 (IC95% 2,9 a 4,2). Os eventos adversos da gestação que tradicionalmente são vistos como eventos separados podem ser observados em conjunto e potencializar os riscos de eventos adversos em gestações subsequentes. A etiologia desses eventos pode ser parcialmente atribuída a antecedentes comuns como anomalias congênicas, condições maternas como a pré-eclâmpsia e possível disfunção placentária (GAGNON, 2003; TIKKANEN, 2011; KVALVIK *et al.*, 2020).

Estudos relataram associação entre o modo de parto anterior e o nascimento prematuro em partos subsequentes (YANG *et al.*, 2016; ZHANG *et al.*, 2019). Yang *et al.* (2016) observaram que a cesárea na primeira gravidez estava associada a um risco de nascimento prematuro recorrente com IG inferior a 32 semanas (RR 1.5; IC 95% 1,3-1,7). Observando-se também um aumento do risco para nascimentos com IG de 32 a 36 semanas de gestação (RR 1,3; IC95% 1,2-1,4). Em meta-análise conduzida por Zhang *et al.* (2019), foi observado que as mulheres que tiveram parto cesáreo anterior apresentaram um risco significativamente maior de parto prematuro em gestações subsequentes (<37 semanas de gestação aRR 1,12, IC 95% 1,01–1,24) quando comparadas com mulheres que tiveram parto vaginal. No entanto, antes e depois do ajuste, essa associação não foi significativa para nascimentos muito prematuros (<32 semanas de gestação) (RR 1,14; IC 95% 0,90-1,43; aRR 1,16; IC 95% 0,80-1,68, respectivamente). Apesar dessa meta-análise incluir dados de registros multicêntricos e nacionais de mais de 10 milhões de mulheres, apenas dez artigos publicados foram incluídos nesta revisão, sendo estes realizados em países desenvolvidos. Os estudos incluídos na meta-análise não consideraram o tipo de parto anterior (cesáreas eletivas ou indicadas) sobre a ocorrência de nascimento prematuro em gestações subsequentes. Além disso, embora a estimativa do risco relativo tenha alcançado significância estatística, o tamanho pequeno pode indicar que a significância clínica não é muito forte. Dessa forma, mais estudos são necessários para avaliar a associação entre cesariana anterior e parto prematuro subsequente (ZHANG *et al.*, 2019).

Contrapondo esses achados, Vahanian *et al.* (2019), após um ajuste robusto para fatores de confusão relacionados à indicação do primeiro parto cesáreo, não encontraram associações entre parto cesáreo na primeira gravidez e parto prematuro espontâneo (aOR 1,40; IC 95% 0,59-3,32) ou parto prematuro indicado (aOR 1,21; IC 95% 0,60-2,46) subsequentes. Além disso, não houve diferenças nas chances de parto prematuro tardio (34 e 36 semanas aOR 1,13; IC 95% 0,55-2,29) e parto prematuro precoce (<34 semanas aOR 1,25; IC 95% 0,59-2,67) entre as mulheres com parto cesáreo na primeira gravidez em comparação com mulheres cuja gravidez resultou em parto vaginal. No entanto, nesse estudo não foi possível avaliar o parto cesáreo no segundo estágio do trabalho de parto (período expulsivo após a mulher dilatar 10 centímetros) como um fator de risco para o parto prematuro subsequente (VAHANIAN *et al.*, 2019).

Nesse sentido, sabe-se que há evidências de associação entre o segundo estágio prolongado do trabalho de parto e parto cesáreo no segundo estágio do trabalho de parto com maior risco de parto prematuro em gestação subsequente (WOOD *et al.*, 2017; QUIÑONES *et*

*al.*, 2018). Wood *et al.* (2017), em um estudo de coorte retrospectiva realizado no Canadá, relataram que quando comparada a mulheres com partos vaginais, mulheres com parto cesáreo a termo no segundo estágio do trabalho de parto têm um risco aumentado de parto prematuro na gravidez subsequente (aRR 1,57; IC 95% 1,43-1,73), efeito ainda maior quando o parto prematuro aconteceu a menos de 32 semanas gestação (aRR 2,12; IC 95% 1,67 e 2,68). Da mesma forma, Quiñones *et al.* (2018) relataram risco aumentando de parto prematuro espontâneo em uma gravidez subsequente se um segundo estágio do trabalho de parto prolongado ( $\geq 180$  minutos) aconteceu na primeira gravidez, com a maior risco observado em mulheres submetidas à cesariana de segundo estágio (taxa de risco: 3,39; IC95%, 1,09-10,49). O dano cervical é considerado a provável causa dessa associação, e pode estar relacionado a aspectos como: pressão prolongada da cabeça do feto contra um colo uterino completamente dilatado; incisão não intencional no colo uterino durante a cesariana anterior, que pode prejudicar a integridade cervical; e lacerações cervicais ou extensões durante o parto cesáreo na segunda etapa do trabalho de parto (KOYAMA *et al.*, 2010; Levine *et al.*, 2015; VAHANIAN; VINTZILEOS, 2020). Esse dano pode afetar a função do colo do útero e aumentar ainda mais o risco de parto prematuro em futuras gestações (ZHANG *et al.*, 2019). Alguns autores ressaltam a necessidade de mais estudos para entender melhor quais pacientes do segundo estágio de trabalho de parto estão em risco de parto prematuro na gravidez subsequente (VAHANIAN; VINTZILEOS, 2020).

Outras explicações possíveis para o risco subsequente do nascimento prematuro relacionado à cesariana anterior são: 1) alterações na estrutura uterina e/ou microambiente intrauterino devido à cesariana anterior, o que pode levar ao risco de parto prematuro nas gestações subsequente (YASSEEN *et al.*, 2019); 2) formação de cicatriz uterina após cesariana anterior, que poderia reduzir a função utero-placentária e criar condições pouco favoráveis para o desenvolvimento fetal (TIMOR-TRITSCH *et al.*, 2014); 3) indicações para a cesariana na primeira gravidez, como IMC mais alto, idade materna avançada ou outras características maternas (como a presença de diabetes mellitus, pré-eclâmpsia, etc.), também podem ser uma causa importante nascimento prematuro em gestações subsequentes (ZHANG *et al.*, 2019).

Os estudos das complicações e eventos relacionados à gravidez anterior podem oferecer informações importantes para a compreensão dos riscos relacionados ao nascimento prematuro em gestações subsequentes, com vistas a medidas profiláticas e cuidados pré-natais adequados.

### 3 JUSTIFICATIVA

Estima-se que ocorram anualmente 15 milhões de nascimentos prematuros em todo o mundo, o que corresponde a mais de 10% do total dos nascimentos (CHAWANPAIBOON *et al.*, 2019). Em 2016, 5,6 milhões de nascidos vivos morreram antes de cinco anos, sendo as complicações do nascimento prematuro a principal causa de morte nessa faixa etária, com aproximadamente 1 milhão de óbitos no mesmo ano (UNICEF, 2017).

Além da sua contribuição para a mortalidade, o nascimento prematuro tem efeitos ao longo da vida da criança, incluindo o aumento do risco de paralisia cerebral, problemas de aprendizagem, comprometimento visual, deficiência auditiva, doenças respiratórias e um aumento do risco de doenças crônicas na vida adulta (MWANIKI *et al.*, 2012; BLENCOWE *et al.*, 2013). Além disso, o nascimento prematuro apresenta também importantes repercussões econômicas e sociais. Crianças nascidas prematuras necessitam de cuidados intensivos neonatais a curto e longo prazo, em decorrências das complicações apresentadas. Além disso, aspectos como as necessidades educacionais e cuidados continuados para estas crianças elevam significativamente os custos para os sistemas de saúde. O custo social também é alto, pois famílias de recém-nascidos prematuros geralmente sofrem consideráveis dificuldades psicológicas (WHO., 2012).

O nascimento prematuro é uma síndrome complexa, resultante não apenas de riscos diretos em nível individual, mas também de exposições sociais durante estágios críticos do desenvolvimento fetal (GOLDENBERG *et al.*, 2008). O status socioeconômica, em particular, renda familiar, educação e ocupação, têm sido identificados na literatura como fatores de risco estruturantes associados a resultados adversos da gravidez (KRAMER *et al.*, 2001). O nascimento prematuro espontâneo é comum em países de baixa e média renda, onde as disparidades socioeconômicas têm sido mais comumente associadas ao nascimento prematuro entre os socialmente desfavorecidos (BLUMENSHINE *et al.*, 2010; SILVESTRIN *et al.*, 2013).

Muitos fatores tenham sido associados ao nascimento prematuro (STANEVA, A. *et al.*, 2015; LEAL *et al.*, 2016; Jiang *et al.*, 2018; Santos *et al.*, 2020). Contudo, um parto prematuro prévio é descrito como o preditor mais importante para um nascimento prematuro subsequente (PHILLIPS *et al.*, 2017; DEPA; GUNDABATTULA, 2019; SEYAMA *et al.*, 2020). Além de um nascimento prematuro prévio, a história anterior de aborto espontâneo, natimortos, mortalidade infantil, deslocamento da placenta, baixo peso ao nascer, nascimento pequeno para a idade gestacional (PIG) e parto cesáreo também têm sido associados ao nascimento prematuro

em gestações subsequentes (SWINGLE *et al.*, 2009; VAN OPPENRAAIJ *et al.*, 2009; BAER *et al.*, 2018; MALACOVA *et al.*, 2018; ZHANG *et al.*, 2019).

Embora haja evidências disponíveis em países desenvolvidos, os fatores de risco associados ao nascimento prematuro recorrente permanecem não esclarecidos entre as populações socioeconômicas vulneráveis de países de baixa e média renda, como o Brasil. Este estudo considerou dados da 'Coorte de Nascimentos do CIDACS, criada através da ligação entre Sistema Nacional de Nascidos Vivos do Brasil (SINASC) e a linha de base da Coorte 100 Milhões de Brasileiros. Estudos de coorte para análise da recorrência de nascimento prematuro são difíceis de realizar, portanto, uma grande vantagem deste estudo é a coleta de informações abrangentes e padronizadas sistematicamente sobre a história reprodutiva das mulheres ao longo de mais de uma década. Além disso, o linkage entre esses dois conjuntos de dados nos permitiu acompanhar mulheres individualmente, através de gestações subsequentes, e investigar os determinantes do nascimento prematuro recorrente.

Assim, espera-se que a identificação dos determinantes do nascimento prematuro incidente e recorrente, venha favorecer o desenvolvimento apropriado de ações e políticas públicas que busquem reduzir a ocorrência desse desfecho entre mulheres socioeconomicamente vulneráveis.



## **4 OBJETIVOS**

### **4.1 Objetivo geral**

Estimar o efeito dos determinantes sociais, maternos e de cuidado pré-natal no risco de nascimento prematuro incidente e recorrente entre os nascidos vivos da ‘Coorte de nascimentos CIDACS’, no período entre 2001 e 2015.

### **4.2 Objetivos específicos**

- ✓ Estimar as associações entre o nascimento prematuro anterior e a recorrência do nascimento prematuro;
- ✓ Identificar os determinantes relacionados a incidência e recorrência do nascimento prematuro;
- ✓ Estimar as associações entre cesárea anterior e o nascimento prematuro em gestações subsequentes.

## 5 MÉTODOS

Este projeto de tese contempla três estudos utilizando os dados da ‘Coorte de nascimentos CIDACS’. Esta coorte foi criada utilizando dados do Sistema Nacional de Nascidos Vivos (SINASC) e a linha de base da ‘Coorte de 100 Milhões de Brasileiros’, que inclui pessoas inscritas no Cadastro Único para Programas Sociais do Governo Federal (CadÚnico), com registros de 114.001.661 indivíduos e 40.542.929 famílias (Centro De Integração De Dados E Conhecimentos Para a Saúde, 2018b). Os dados socioeconômicos da Coorte de 100 Milhões de Brasileiros foram vinculados aos dados constantes no SINASC por similaridade, utilizando o algoritmo CIDACS Record (Almeida *et al.*, 2020; Barbosa *et al.*, 2020). Esta nova ferramenta de vinculação de registros Linkage considera os seguintes atributos em seu processo de correspondência: nome da mãe ou nome do recém-nascido, município de residência da mãe no momento do registro / parto, data de nascimento do recém-nascido e / ou idade da mãe. Nomes e duplicatas ausentes ou implausíveis foram excluídos. No processo de vinculação atual, o número de registros vinculados foi de 24.695.617 (55,51%) e a precisão estimada foi superior a 90% / ano. As variáveis presentes na linha de base da “Coorte de 100 Milhões de Brasileiros” e na base de dados do SINASC são detalhadas no anexo A e B desse estudo.

O CadÚnico é um instrumento que identifica e caracteriza as famílias de baixa renda, entendidas como aquelas que têm renda mensal de até meio salário mínimo por pessoa ou renda mensal total de até três salários mínimos. O Cadastro Único permite conhecer a realidade socioeconômica dessas famílias, trazendo informações de todo o núcleo familiar, das características do domicílio, das formas de acesso a serviços públicos essenciais e, também, dados de cada um dos componentes da família. Sua coordenação está a cargo do Ministério do Desenvolvimento Social e Combate à Fome (MDS), devendo ser obrigatoriamente utilizado para seleção de beneficiários de programas sociais do Governo Federal, como o Programa Bolsa Família, Programa Minha Casa Minha Vida, Bolsa Verde (Programa de Apoio à Conservação Ambiental), Programa de Erradicação do Trabalho Infantil (PETI), Fomento (Programa de Fomento às Atividades Produtivas Rurais), Carteira do Idoso, Aposentadoria para pessoa de baixa renda, Programa Brasil Carinhoso, Programa de Cisternas, Telefone Popular, Carta Social, Pro Jovem Adolescente, Tarifa Social de Energia Elétrica, Passe Livre para pessoas com deficiência, Isenção de Taxas em Concursos Públicos (CAIXA ECONÔMICA FEDERAL, 2018; MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO SOCIAL, 2018).

O SINASC é um sistema de informação que contém informações das mães e dos recém-nascidos de todo território brasileiro. O SINASC, foi implantado oficialmente a partir de 1990, de forma gradual, com o objetivo de reunir informações epidemiológicas dos nascimentos informados em todo território nacional e fornecer dados sobre natalidade para todos os níveis do Sistema de Saúde (BRASIL, 2008). O SINASC possui uma grande cobertura nacional (maior que 90%) e, em geral, alto nível de concordância no que se refere à qualidade do preenchimento das informações, o que reforça a utilização deste sistema como fonte de informação para estudos epidemiológicos (SZWARCOWALD *et al.*, 2019). O sistema possibilita a construção de indicadores úteis para o planejamento de gestão dos serviços de saúde. Entre os benefícios que podem ser atribuídos à esta base de dados destaca-se: subsidiar as intervenções relacionadas à saúde materno-infantil para todos os níveis do Sistema Único de Saúde (SUS); subsidiar ações de atenção à gestante e ao recém-nascido; e identificar as prioridades de intervenção, com acompanhamento da evolução das séries históricas do (BRASIL, 2008). A Declaração de Nascido Vivo é o instrumento que alimenta o SINASC e constitui-se em um formulário padronizado, impresso em três vias previamente numeradas, distribuído gratuitamente para as Secretarias Estaduais de Saúde que as fornecem às Secretarias Municipais de Saúde e, por sua vez, repassam aos estabelecimentos de saúde e cartórios. A sua distribuição e impressão, possíveis alterações no layout e os manuais do sistema são de responsabilidade da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS/MS), mais especificamente da Coordenação Geral de Informações e Análise Epidemiológica e Departamento de Análises e Situação em Saúde (CGIAE/DASIS) (BRASIL, 2020).

O processo de vinculação originou a Coorte de Nascimentos CIDACS que segue uma perspectiva de curso de vida, utilizando dados coletados rotineiramente no Brasil e contém informações sobre a metade mais pobre da população brasileira (famílias com renda mensal igual ou inferior a três salários mínimos) (CAMPELLO; NERI, 2013). Este subconjunto de crianças incluídas na Coorte de Nascimentos CIDACS em geral nascem de mães mais jovens, solteiras e com menor escolaridade e têm maior probabilidade de nascer por parto normal em comparação com a população geral de crianças brasileiras (PAIXAO *et al.*, 2020).

Os três estudos que compõe essa tese empregam metodologias diferentes e, deste modo, serão apresentadas as descrições de cada estudo separadamente.

## **5.1 Artigo 1 – (submetido para publicação – Apêndice A) - Recurrence of preterm births: a population-based linkage with 3.5 million live births from the CIDACS Birth Cohort**

### 5.1.1 Desenho, população do estudo e fonte de dados

Trata-se de um estudo de coorte de base populacional usando a ‘Coorte de nascimentos CIDACS’. Esta coorte foi criada ligando dados do Sistema Nacional de Nascidos Vivos do Brasil (SINASC) e a linha de base da ‘Coorte 100 Milhões de Brasileiros’ para o período de 1º de janeiro de 2001 a 31 de dezembro de 2015. Nesse conjunto de dados, os registros de duas gestações sucessivas (ou seja, construção de irmãos), foram identificados e vinculados por meio do código de identificação da mãe e da data de nascimento do recém-nascido. Para este estudo foram selecionados os nascidos vivo de mulheres multigrávidas, com idade entre 14 a 49 anos, nuligrávidas no início da coorte. Foram excluídos todos os nascimentos múltiplos, nascidos vivos com anomalias congênitas, sem informações sobre IG. Considerando os critérios de viabilidade fetal, foram excluídos os nascidos vivos com peso <500g e idade gestacional  $\leq 22$  semanas (UPADHYAY *et al.*, 2015; ECKER *et al.*, 2016; MERCER, 2017; PATEL *et al.*, 2017). Também foram excluídos aqueles com uma data de nascimento anterior à data de entrada da mãe na coorte e aqueles sem informações sobre irmãos.

### 5.1.3 Variáveis

Nosso desfecho principal foi nascimento prematuro na segunda e terceira gestação, definido como nascimento vivo com idade gestacional inferior a 37 semanas de gestação. A recorrência do nascimento prematuro na terceira gestação foi definida como um nascimento prematuro após um nascimento prematuro na primeira e / ou segunda gestação. Como o NP tende a recorrer em uma gestação subsequente, comparamos os nascimentos de acordo com a idade gestacional ao nascimento na primeira gestação.

Foram consideradas as seguintes covariáveis: área de residência da mãe (urbana / rural) e densidade familiar ( $\leq 2$  habitantes por cômodo;  $> 2$  habitantes por cômodo), raça / etnicidade autodeclarada (branca, parda, negra ou indígena), escolaridade da mãe ( $\leq 3$  anos, 4-7 anos ou  $\geq 8$  anos de escolaridade), situação conjugal (casado: casado ou em união estável; solteiro: solteiro, divorciado ou viúvo), número de consultas pré-natal (nenhum, 1 a 3 visitas, 4 a 6 visitas ou 7 ou mais visitas), intervalo entre nascimentos ( $< 12$  meses, 12 a 24 meses,  $\geq 24$  meses), tipo

de parto (vaginal, cesáreo) e idade materna no momento do parto (14 -19 anos, 20-34 anos ou 35-49 anos).

O intervalo entre nascimentos foi estimado (em meses) pela diferença entre a data de nascimento do primeiro filho e a data de nascimento da criança subsequente. A densidade familiar foi calculada dividindo-se o número de indivíduos na família pelo número de cômodos do domicílio.

#### 5.1.4 Processamento e análise estatística dos dados

As características sociodemográficas da mãe, a assistência pré-natal e parto no primeiro nascimento foram apresentados por meio de frequências absolutas e relativas. Utilizamos regressão logística para calcular a chance (OR) e os intervalos de confiança de 95% (IC95%) do nascimento prematuro recorrente. Ajustamos os fatores de risco conhecidos no momento do primeiro nascimento para evitar a introdução de viés de fatores que podem ter mudado devido a desfecho negativo no primeiro nascimento. Esses fatores de risco incluíram área de residência da mãe, densidade familiar, raça / cor da pele autodeclarada, escolaridade materna, estado civil, número de consultas de pré-natal, idade materna, tipo de parto e ano de nascimento do recém-nascido. Indivíduos com observações ausentes em qualquer uma das variáveis foram excluídos dos modelos múltiplos.

Uma vez que o número e a ordem de nascimentos do prematuro anterior podem alterar as chances de recorrência de nascimentos prematuros, definimos uma segunda população de estudo com três nascidos vivos consecutivos e realizamos análises adicionais. Realizamos regressão logística para calcular a chance de recorrência de nascimento prematuro no terceiro nascimento, por prematuridade no primeiro e segundo nascimento, ajustamos a análise às mesmas covariáveis citadas acima. Os resultados dos nascimentos prematuros foram apresentados de acordo com a ordem de nascimento a termo e pré-termo anterior: Termo / Termo (categoria de referência), Pré-termo / Termo, Termo / Pré-termo, Pré-termo / Pré-termo.

Sob a hipótese de que um curto intervalo entre as gestações aumenta as chances de nascimento prematuros recorrentes, realizamos análises estratificadas pelo intervalo entre nascimentos (<12 meses, 12 a 24 meses,  $\geq$ 24 meses). As análises foram ajustadas às mesmas covariáveis mencionadas acima.

Devido às mudanças no registro da idade gestacional do SINASC, realizamos análises adicionais limitadas aos nascimentos após 2011. Todos os dados foram processados e analisados usando o programa STATA v15.

## **5.2 Artigo 2 – Fatores associados a incidência e recorrência do nascimento prematuro na Coorte de nascimentos CIDACS**

### **5.2.1 Desenho, população de estudo e coleta de informações**

Trata-se de um estudo de coorte retrospectiva em que foram utilizados os dados da ‘Coorte de nascimentos CIDACS’. Esta coorte foi criada ligando dados do Sistema Nacional de Nascidos Vivos do Brasil (SINASC) e a linha de base da ‘Coorte 100 Milhões de Brasileiros’ considerando o período de 1º de janeiro de 2001 a 31 de dezembro de 2015. Nesse conjunto de dados, os registros de duas gestações sucessivas (ou seja, construção de irmãos), serão identificados e vinculados por meio do código de identificação da mãe e da data de nascimento do recém-nascido. Para este estudo serão selecionados os nascidos vivo de mulheres multigrávidas, com idade entre 14 a 49 anos, nuligrávidas no início da coorte. Serão excluídos todos os nascimentos múltiplos, nascidos vivos com anomalias congênitas e sem informações sobre IG. Considerando os critérios de viabilidade fetal, serão excluídos os nascidos vivos com peso <500g e idade gestacional  $\leq 22$  semanas (Upadhyay *et al.*, 2015; Ecker *et al.*, 2016; Mercer, 2017; Patel *et al.*, 2017). Também serão excluídos aqueles com data de nascimento anterior à data de entrada da mãe na coorte e aqueles sem informações sobre irmãos.

### 5.2.3 Variáveis

As descrições das variáveis de interesse são detalhadas no quadro 1. O nascimento prematuro incidente será definido como nascimento vivo com idade gestacional inferior a 37 semanas de gestação e que não seja precedido de um nascimento prematuro anterior. Já o nascimento prematuro recorrente será definido como nascimento vivo com idade gestacional inferior a 37 semanas de gestação precedido de um nascimento prematuro anterior. As seguintes covariáveis serão consideradas: (i) características sociodemográficas materna (situação conjugal, raça / etnia autodeclarada, escolaridade, densidade familiar, área de residência); (ii) assistência pré-natal; (iii) variáveis relacionadas com a mãe, parto e ao recém-nascido (idade materna ao nascer, intervalo entre nascimentos, tipo de parto e sexo do recém-nascido).

O intervalo entre nascimentos foi estimado (em meses) pela diferença entre a data de nascimento do primeiro filho e a data de nascimento da criança subsequente. A densidade familiar foi calculada dividindo-se o número de indivíduos na família pelo número de cômodos do domicílio.

### 5.2.5 Processamento e análise estatística dos dados

As características descritivas da população no segundo nascimento serão apresentadas através de frequências absolutas e relativas. A porcentagem de nascimentos prematuros no segundo nascido vivo será apresentada de acordo com o status de nascimento prematuro do

primeiro nascido vivo (ou seja, % de nascimento prematuro incidente e recorrente). Modelos de transição com regressão logística serão utilizados para investigar os fatores associados ao nascimento prematuro incidente e recorrente. Os modelos de transição, também denominados modelos dinâmicos ou modelos de Markov, são aqueles nos quais qualquer resposta em uma sequência de medidas repetidas é modelada condicionalmente sob um ou mais conjuntos de medições passadas ou anteriores. Ou seja, caracterizam-se por apresentar uma relação de dependência da distribuição condicional da resposta atual sobre as respostas anteriores e as variáveis explicativas. Assim, um modelo de transição expressa a média condicional como uma função das covariáveis e das respostas anteriores (LORDÊLO *et al.*, 2015).

Uma abordagem conceitual baseado em hierarquia será adotado para a introdução das variáveis no modelo (Figura 2). As variáveis serão agrupadas em três blocos representando os determinantes distais (características socioeconômicas), intermediários (assistência pré-natal, definida pelo número de visitas pré-natal) e proximais (características maternas, do parto da criança). O modelo inicial será ajustado para os fatores distais. No segundo modelo, serão mantidas todas as variáveis contidas no modelo anterior, com a inclusão da variável cuidado pré-natal. O modelo final incluirá às variáveis contidas nos dois modelos anteriores e as variáveis proximais. Os indivíduos com observações faltantes, em qualquer uma das variáveis, serão excluídos dos modelos múltiplos. Valores de odds ratio (OR) e respectivos intervalos de confiança (IC95%) serão calculados para cada variável mantida no modelo final.

Subanálises serão conduzidas para verificar se os fatores de risco para o nascimento prematuro recorrente variam com base na gravidade do nascimento prematuro subsequente: extremamente prematuro (<28 semanas), muito prematuro (28 a 31 semanas) e prematuro moderado a tardio (32 a 36 semanas). Estas análises serão limitadas aos nascidos vivo de mulheres com parto prematuro na primeira gravidez e ajustadas pelas mesmas variáveis citadas anteriormente.

Todas as análises foram realizadas no Stata versão 15.1 (Stata Corporation, College Station, EUA).

**Quadro 1:** Descrição das variáveis analisadas em termo de associação com o nascimento prematuro incidente e recorrente.

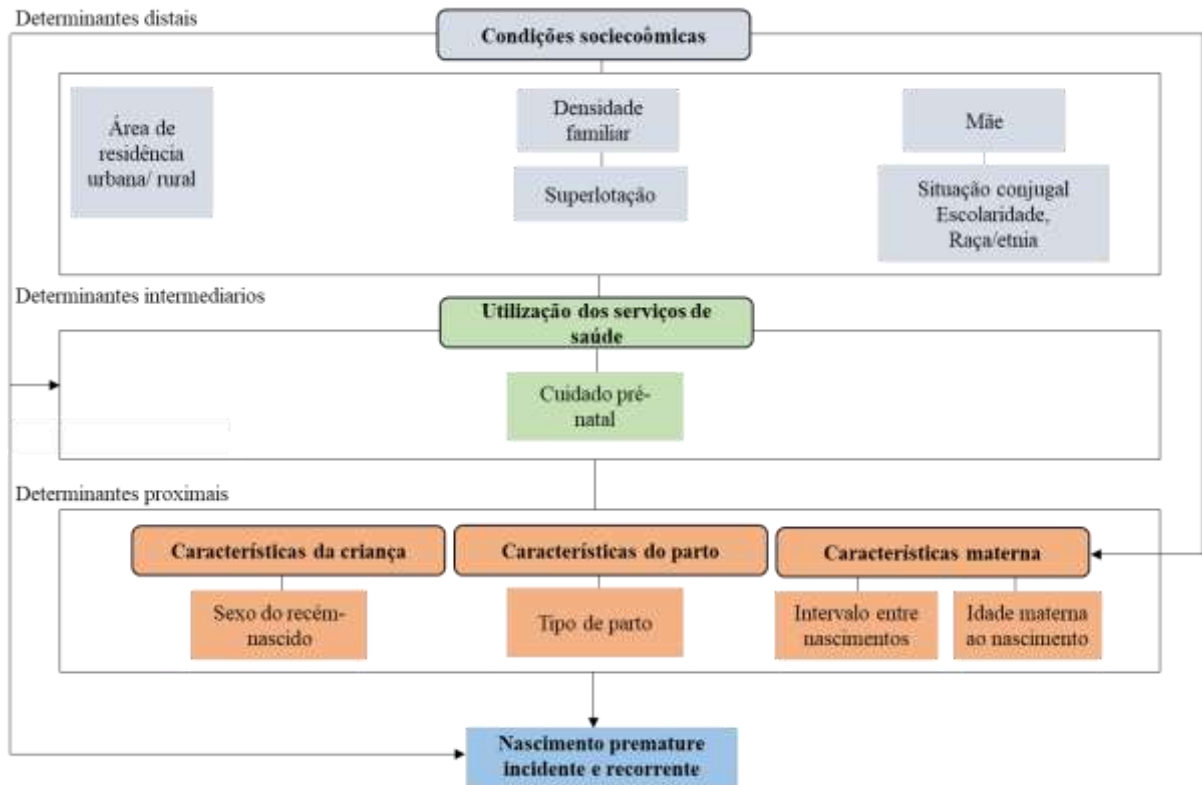
Fonte	Classificação	Variável	Descrição
SINASC	Variável dependente	Nascimento prematuro	Não Sim
	Variáveis distais	Área de residência da mãe	Urbana Rural



Coorte de 100 Milhões de Brasileiros	(características socioeconômicas e demográficas)	Densidade familiar	≤2 habitantes por cômodo >2 habitantes por cômodo
		Raça / etnia auto declarada	Branca Parda Preta Indígena
SINASC		Situação conjugal	Casada: casado ou em união estável; Solteiro: solteira, divorciado ou viúvo
		Escolaridade materna (anos de educação formal)	≤ 3 anos 4 a 7anos 8 a 11 anos ≥ 12 anos
SINASC	Variável intermediária (Assistência pré-natal)	Cuidado pré-natal	Sim Não
SINASC	Variáveis proximais (Características maternas, do parto e do recém-nascido)	Idade materna no momento do parto (anos)	14 a 19 anos 20 a 34 anos 35 a 49 anos
		Intervalo entre nascimentos	<12 meses 12 a 23 meses ≥24 meses
		Tipo de parto	Cesáreo Vaginal
		Sexo do recém-nascido	Feminino Masculino

**Fonte:** Elaborado pela autora, 2020.

**Figura 2:** Modelo conceitual baseado em hierarquia usado para analisar os fatores associados ao nascimento prematuro incidente e recorrente



**Fonte:** Elaborado pela autora, 2019.

### 3 Artigo 3 – Parto cesáreo a termo na primeira gestação e risco de nascimento prematuro subsequente

### 5.3.1 Desenho e população de estudo e coleta de informações

Trata-se de um estudo de coorte de base populacional usando a ‘Coorte de nascimentos CIDACS’. Esta coorte foi criada ligando dados do Sistema Nacional de Nascidos Vivos do Brasil (SINASC) e a linha de base da ‘Coorte 100 Milhões de Brasileiros’ para o período de 1º de janeiro de 2001 a 31 de dezembro de 2015. Para este estudo serão selecionados os nascidos vivos de mulheres multigrávidas, com idade entre 14 a 49 anos, nuligrávidas no início da coorte e que tiveram o primeiro recém-nascido a termo ( $>37$  semanas de gestação). Serão excluídos todos os nascidos múltiplos, nascidos vivos com anomalias congênitas, com peso  $<500$ g, com idade gestacional  $<22$  semanas e aqueles sem informação sobre a idade gestacional. Também serão excluídos aqueles com data de nascimento anterior à data de entrada da mãe na coorte e aqueles sem informações sobre irmãos.

### 5.3.4 Variáveis

O desfecho principal desse estudo será o nascimento prematuro, definido como nascimento com idade gestacional inferior a 37 semanas de gestação. O resultado secundário será a idade gestacional ao nascimento, categorizado como: extremamente prematuro ( $<28$  semanas), muito prematuro (28 a 31 semanas) e prematuro moderado a tardio (32 a 36 semanas). A variável de exposição principal será o parto cesáreo anterior categorizado como sim ou não.

Serão consideradas as seguintes covariáveis: área de residência da mãe (urbana / rural) e densidade familiar ( $\leq 2$  habitantes por cômodo;  $> 2$  habitantes por cômodo), raça / cor da pele autodeclarada da mãe (branca, parda, negra ou indígena), escolaridade da mãe ( $\leq 3$  anos, 4-7 anos ou  $\geq 8$  anos de escolaridade), situação conjugal (casado: casado ou em união estável; solteiro: solteiro, divorciado ou viúvo), número de consultas pré-natal (nenhum, 1 a 3 visitas, 4 a 6 visitas ou 7 ou mais visitas), intervalo entre nascimentos ( $<12$  meses, 12 a 24 meses,  $\geq 24$  meses) e idade materna no momento do parto (14 -19 anos, 20-34 anos ou 35-49 anos).

### 5.3.5 Processamento e análise estatística dos dados

As características sociodemográficas da mãe, assistência pré-natal e parto no primeiro nascimento serão apresentados por meio de frequências absolutas e relativas. O risco de nascimento prematuro no segundo nascimento será avaliado pelo resultado do parto (vaginal vs

cesáreo) na gestação anterior, os nascidos vivos de mulheres com parto vaginal e com nascimento a termo serão considerados como o grupo de referência.

Para minimizar o viés por causa de confundidores, será realizada uma análise do escore de propensão combinando nascidos vivos de mulheres multigravídas submetidas a parto cesariano com aquelas submetidas a parto vaginal na primeira gestação. *Propensity score matching* (PSM) é usado para dados observacionais para estimar o efeito de um tratamento levando em consideração as covariáveis que preveem o recebimento do tratamento. Modelos de regressão logística serão utilizados para estimar os escores de propensão, de acordo com variáveis como área de residência da mãe, densidade familiar, raça / cor da pele autodeclarada, escolaridade materna, estado civil, número de consultas de pré-natal, idade materna e ano de nascimento do recém-nascido.

Uma vez derivado o modelo final, será estimada a probabilidade condicional de parto cesáreo (ou seja, escore de propensão). Usando esses escores de propensão, será identificada uma coorte de 1: 1 de nascidos vivos de mulheres que tiveram um parto vaginal na primeira gravidez, com a correspondência baseada no vizinho mais próximo, com adequado caliper e reposição. Assim, as mulheres da Coorte serão pareadas de acordo com escores de propensão mais similares, considerando o período de acompanhamento. A associação entre parto cesáreo anterior e nascimento prematuro subsequente neste conjunto pareado será examinada usando uma regressão logística.

Uma vez que o número e a ordem de partos cesáreos anteriores podem alterar as chances de nascimentos prematuros subsequente, uma segunda população de estudo será definida com três nascidos vivos consecutivos. Regressão logística nesse novo conjunto de dados pareado será realizada para calcular as chances de nascimentos prematuros no terceiro nascimento, por parto cesáreo no primeiro e segundo nascimento. Os resultados dos nascimentos prematuros serão apresentados de acordo com a ordem do parto cesáreo anterior: Não / Não (categoria de referência), Sim / Não, Não / Sim, Sim / Sim.

Devido às mudanças no registro do SINASC em relação à idade gestacional, análises adicionais serão realizadas para verificar os resultados de nossas análises iniciais. Modelos adicionais de regressão logística serão realizados em um novo conjunto de dados pareado, limitados aos nascimentos após 2011. Uma análise de sensibilidade será realizada utilizando a variável ‘número de partos cesáreos’ disponível no banco de dados a partir desse mesmo ano. A variável será categorizada como: nenhum parto cesáreo anterior, 1 parto cesáreo anterior, 2 partos cesáreos anteriores.

Os dados serão processados e analisados com auxílio do programa STATA 15.1.

#### **5.4 Aspectos éticos**

O projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia, como subprojeto do projeto “Impactos do Bolsa Família em desfechos de mortalidade e hospitalizações no Brasil” (CAAE: 41695415.0.0000.5030). A aprovação ética da Coorte de nascimentos do CIDACS foi obtida sob número de registro CAAE: 18022319.4.0000.5030.

Os dados secundários oriundos dos sistemas oficiais de informações, disponibilizados para uso neste projeto, serão utilizados em conformidade com o que estabelece a regulamentação nacional da Comissão Nacional de Ética em pesquisa do Conselho Nacional de Saúde, resolução 466 de dezembro de 2012, que define que o uso de dados sem o termo de consentimento livre e esclarecido na pesquisa em saúde, pode ser feita na impossibilidade de obtenção do consentimento das pessoas, considerando-se que a pesquisa oferece riscos mínimos e que os direitos ou interesses dos envolvidos não serão violados e a privacidade e anonimato serão preservados (BRASIL).

#### **5.5 Privacidade e confidencialidade dos dados**

As bases de dados governamentais utilizadas seguiram um rígido procedimento interno de segurança da informação, a fim de garantir a privacidade e confidencialidade dos dados. As bases de dados do CadÚnico e SINASC cedidas para o Centro de Integração de Dados e Conhecimentos para a Saúde, foram recebidas, armazenadas e preservadas pela Curadoria Digital. É dever da Curadoria:

cumprir as políticas e diretrizes estabelecidas pela Coordenação Geral, pelo Comitê Científico e pelo Comitê de Segurança do CIDACS, e que são: Política de privacidade dos dados abrigados no CIDACS; Política de Segurança da Informação; Plano de Dados Abertos do CIDACS; Diretrizes do planejamento estratégico (CENTRO DE INTEGRAÇÃO DE DADOS E CONHECIMENTOS PARA SAÚDE, 2017).

As bases de dados são hospedadas numa sala segura, onde apenas os funcionários do Núcleo de Produção de Dados do CIDACS têm acesso. O processamento dos dados é realizado em um ambiente constituído por um supercomputador, nomeado Omolú, acessados através de um ambiente monitorado, sem conexão à internet, com protocolos internos de segurança de dados e controles de acesso restritos (CENTRO DE INTEGRAÇÃO DE DADOS E

CONHECIMENTOS PARA SAÚDE, 2017). Neste ambiente com alto nível de segurança e restrição de acesso, são utilizadas as bases de dados identificadas, não sendo necessário realizar encriptação dos dados no processo de *linkage*.

O processo de vinculação utilizou o nome da mãe, a idade materna ao nascer, a data de nascimento materna e o município de residência da mãe no momento do parto. Nomes e duplicatas ausentes ou implausíveis foram excluídos. A ligação foi realizada com CIDACS *Record Linkage*. Uma nova ferramenta de vinculação de registros desenvolvida no CIDACS para vincular conjuntos de dados administrativos em grande escala (ALMEIDA *et al.*, 2020; BARBOSA *et al.*, 2020). Após a realização do *linkage* é realizada a verificação de sua qualidade através da análise de acurácia. Para o vínculo atual, a precisão estimada foi superior a 90% ao ano (0,94, 0,92, 0,91, 0,93 para os anos de 2012, 2013, 2014 e 2015, respectivamente). O próximo procedimento é o espelhamento das variáveis, com a inclusão das variáveis do SINASC e CadÚnico importantes para a análise. Por fim, o banco já vinculado passa pelo processo de desidentificação para poder ser utilizado com fins de pesquisa. A obtenção da base de dados por parte do pesquisador, só é aprovada após envio do *Formulário de pedido para o Núcleo de Produção de Dados (NPD/CIDACS)* e realização e aprovação no *curso de Segurança da Informação* realizado pelo CIDACS/FIOCRUZ. A base, mesmo desidentificada, só pode ser acessada por pesquisadores previamente autorizados e todas as etapas posteriores à obtenção dos dados devem ser realizadas seguindo-se a cultura de segurança da informação do CIDACS. O Centro segue normas e padrões internacionalmente reconhecidos “assegurando a preservação da privacidade, por meio de técnicas de anonimização e rígidos padrões de segurança da informação” (CIDACS, 2018a).

## **5.6 Avaliação de riscos e benefícios**

As implicações éticas e possibilidades de riscos aos participantes decorrentes da pesquisa são mínimos, visto que o desenvolvimento do estudo tem por base a vinculação de registros coletados rotineiramente pelos órgãos do governo federal para atender interesse público. A guarda, processamento dos dados (vinculação, anonimização, extração de dados), produção de metadados e disponibilização dos dados desidentificados a pesquisadores para uso em análises seguirão rigorosos procedimentos de segurança e privacidade, conforme já referido.

## **6 RESULTADOS ESPERADOS**

Espera-se que o presente estudo produza conhecimentos para o crescimento científico e que os resultados encontrados contribuam para subsidiar os gestores de saúde e a sociedade em geral na orientação das políticas públicas. Além das respostas às perguntas de investigação já descritas como objetivo neste projeto, a comunidade científica terá à disposição recursos para testar novas hipóteses e produzir novos conhecimentos no campo da saúde coletiva a partir dos dados gerados. Os achados poderão beneficiar a sociedade em geral e especialmente, subsidiar as políticas destinadas aos segmentos da população mais vulneráveis. Os resultados parciais e final deste estudo serão divulgados aos tomadores de decisão e às instituições envolvidas na sua realização.

### **6.1 Impactos científico e social**

A mais importante contribuição da pesquisa proposta será a geração de evidências do impacto dos determinantes sociais na saúde e políticas sociais. Sabe-se que políticas sociais como parte integrada às políticas de saúde exigem evidências de impacto consistentes e detalhadas, embora frequentemente tal evidência não exista ou não seja sólida o bastante para justificar sua introdução como parte integral das políticas de saúde. A magnitude das bases garantirá poder para investigação dessas questões com grande detalhe e contribuir para as políticas públicas.





## REFERÊNCIAS

ADAMS, M. M. *et al.* Rates of and factors associated with recurrence of preterm delivery. *JAMA*, v. 283, n. 12, p. 1591-6, Mar 22-29 2000. ISSN 0098-7484 (Print) 0098-7484 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10735396> >.

AFOLAYAN, J. M. *et al.* Spinal anaesthesia for caesarean section in pregnant women with fetal distress: time for reappraisal. *International journal of biomedical science : IJBS*, v. 10, n. 2, p. 103-110, 2014. ISSN 1550-9702/1555-2810. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25018678> >.

AL-QARAGHOULI, M.; FANG, Y. M. V. Effect of Fetal Sex on Maternal and Obstetric Outcomes. *Frontiers in pediatrics*, v. 5, p. 144-144, 2017. ISSN 2296-2360. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28674684> >.

ALMEIDA, A. C. D. *et al.* Fatores de risco maternos para prematuridade em uma maternidade pública de Imperatriz-MA. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, v. 33, p. 86-94, 2012. ISSN 1983-1447. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1983-14472012000200013&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1983-14472012000200013&nrm=iso) >.

ALMEIDA, D. *et al.* Examining the quality of record linkage process using nationwide Brazilian administrative databases to build a large birth cohort. *BMC medical informatics and decision making*, v. 20, n. 1, p. 173-173, 2020. ISSN 1472-6947. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32711532> >.

ANANTH, C. V. Epidemiologic approaches for studying recurrent pregnancy outcomes: challenges and implications for research. *Semin Perinatol*, v. 31, n. 3, p. 196-201, Jun 2007. ISSN 0146-0005 (Print) 0146-0005 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17531901> >.

ANANTH, C. V. *et al.* Recurrence of spontaneous versus medically indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*, v. 195, n. 3, p. 643-50, Sep 2006. ISSN 1097-6868 (Electronic) 0002-9378 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16949395> >.

ANANTH, C. V. *et al.* Evidence of placental abruption as a chronic process: associations with vaginal bleeding early in pregnancy and placental lesions. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, v. 128, n. 1-2, p. 15-21, Sep-Oct 2006. ISSN 0301-2115 (Print) 0301-2115.

ANANTH, C. V.; VINTZILEOS, A. M. Epidemiology of preterm birth and its clinical subtypes. *J Matern Fetal Neonatal Med*, v. 19, n. 12, p. 773-82, Dec 2006. ISSN 1476-7058 (Print) 1476-4954 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17190687> >.

ANTON, R. F.; BECKER, H. C.; RANDALL, C. L. Ethanol increases PGE and thromboxane production in mouse pregnant uterine tissue. *Life Sci*, v. 46, n. 16, p. 1145-53, 1990. ISSN 0024-3205 (Print) 0024-3205.

ARAGÃO, V. M. D. F. *et al.* Risk factors for preterm births in São Luís, Maranhão, Brazil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 20, p. 57-63, 2004. ISSN 0102-311X. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2004000100019&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2004000100019&nrm=iso) >.

ARAS, R. Y. Is maternal age risk factor for low birth weight? *Archives of medicine and health sciences*, v. 1, n. 1, p. 33, 2013. ISSN 2321-4848.

ASEIDU, E. K. *et al.* Obstetric determinants of preterm delivery in a regional hospital, Accra, Ghana 2016. *BMC Pregnancy and Childbirth*, v. 19, n. 1, p. 248, 2019/07/15 2019. ISSN 1471-2393. Disponível em: < <https://doi.org/10.1186/s12884-019-2404-6> >.

ASRAT, T. *et al.* Rate of recurrence of preterm premature rupture of membranes in consecutive pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*, v. 165, n. 4 Pt 1, p. 1111-5, Oct 1991. ISSN 0002-9378 (Print) 0002-9378 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1951524> >.

ASSUNÇÃO, P. L. *et al.* Fatores associados ao nascimento pré-termo em Campina Grande, Paraíba, Brasil: um estudo caso-controle. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 28, p. 1078-1090, 2012. ISSN 0102-311X. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2012000600007&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2012000600007&nrm=iso) >.

BAER, R. J. *et al.* Previous Adverse Outcome of Term Pregnancy and Risk of Preterm Birth in Subsequent Pregnancy. *Matern Child Health J*, v. 23, n. 4, p. 443-450, Apr 2019. ISSN 1092-7875.

BAER, R. J. *et al.* Risk of preterm birth by maternal age at first and second pregnancy and race/ethnicity. *Journal of perinatal medicine*, v. 46, n. 5, p. 539-546, 2018. ISSN 1619-3997.

BAKKER, R. *et al.* Blood pressure in different gestational trimesters, fetal growth, and the risk of adverse birth outcomes: the generation R study. *American journal of epidemiology*, v. 174, n. 7, p. 797-806, 2011/10// 2011. ISSN 0002-9262. Disponível em: < <http://europemc.org/abstract/MED/21859836>>.

BALAKRISHNAN, K. *et al.* Exposures to fine particulate matter (PM2.5) and birthweight in a rural-urban, mother-child cohort in Tamil Nadu, India. *Environ Res*, v. 161, p. 524-531, Feb 2018. ISSN 1096-0953 (Electronic)0013-9351 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29227900> >.

BANDSTRA, E. S. *et al.* Prenatal drug exposure: infant and toddler outcomes. *Journal of addictive diseases*, v. 29, n. 2, p. 245-258, 2010. ISSN 1055-0887.

BARBOSA, G. C. G. *et al.* CIDACS-RL: a novel indexing search and scoring-based record linkage system for huge datasets with high accuracy and scalability. *BMC Med Inform Decis Mak*, v. 20, n. 1, p. 289, Nov 9 2020. ISSN 1472-6947.

BARCLAY, K. *et al.* Interpregnancy intervals and perinatal and child health in Sweden: A comparison within families and across social groups. *Population Studies*, p. 1-16, 2020. ISSN 0032-4728.

- BAUGH, N. *et al.* The impact of maternal obesity and excessive gestational weight gain on maternal and infant outcomes in Maine: analysis of pregnancy risk assessment monitoring system results from 2000 to 2010. *Journal of pregnancy*, v. 2016, 2016. ISSN 2090-2727.
- BENOWITZ, N. L. *et al.* The use of pharmacotherapies for smoking cessation during pregnancy. *Tobacco Control*, v. 9, n. suppl 3, p. iii91-iii94, 2000. ISSN 0964-4563.
- BERMUDEZ, E. A. *et al.* Relation between markers of systemic vascular inflammation and smoking in women. *American Journal of Cardiology*, v. 89, n. 9, p. 1117-1119, 2002. ISSN 0002-9149.
- BERTAGNOLLI, M. *et al.* Preterm birth and hypertension: is there a link? *Current hypertension reports*, v. 18, n. 4, p. 28, 2016. ISSN 1522-6417.
- BICK, D. Born too soon: the global issue of preterm birth. *Midwifery*, v. 28, n. 4, p. 341-2, Aug 2012. ISSN 1532-3099 (Electronic) 0266-6138 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22748301> >.
- BLACK, R. E. *et al.* Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries. *The Lancet*, v. 382, n. 9890, p. 427-451, 2013. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23746772> >.
- BLENCOWE, H. *et al.* Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Health*, v. 10 Suppl 1, p. S2, 2013. ISSN 1742-4755 (Electronic) 1742-4755 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24625129> >.
- BLENCOWE, H. *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*, v. 379, n. 9832, p. 2162-72, Jun 9 2012. ISSN 1474-547X (Electronic) 0140-6736 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22682464> >.
- BLOCH, J. R. *et al.* Beyond marital status: The quality of the mother–father relationship and its influence on reproductive health behaviors and outcomes among unmarried low income pregnant women. *Maternal and child health journal*, v. 14, n. 5, p. 726-734, 2010. ISSN 1092-7875.
- BLUMENSHINE, P. *et al.* Socioeconomic disparities in adverse birth outcomes: a systematic review. *Am J Prev Med*, v. 39, n. 3, p. 263-72, Sep 2010. ISSN 1873-2607 (Electronic) 0749-3797 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20709259> >.
- BLUMFIELD, M. L. *et al.* Dietary balance during pregnancy is associated with fetal adiposity and fat distribution. *The American journal of clinical nutrition*, v. 96, n. 5, p. 1032-1041, 2012. ISSN 0002-9165.
- BORDERS, A. E. B. *et al.* Chronic stress and low birth weight neonates in a low-income population of women. *Obstetrics & Gynecology*, v. 109, n. 2, p. 331-338, 2007. ISSN 0029-7844.

BRASIL. Lei nº 11.346, de 15 de setembro de 2006. Cria o Sistema Nacional de Segurança Alimentar e Nutricional-SISAN com vistas em assegurar o direito humano à alimentação adequada e dá outras providências. Diário Oficial da União, v. 143, n. 179, 2006.

\_\_\_\_\_. Manual de instruções para o preenchimento da Declaração de Nascido Vivo. DEPARTAMENTO DE ANÁLISE DA SITUAÇÃO DE SAÚDE, S. D. V. E. S. Brasília: Ministério da Saúde 2011.

\_\_\_\_\_. Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos - SINASC. MS/SVS/DASIS 2020a.

\_\_\_\_\_. Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC). SAÚDE, S. D. V. D. 2020b.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. SINASC - Sistema de Informações de Nascidos Vivos. 2008. Disponível em: < <http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php?area=060702> >.

BREYSSE, P. *et al.* The relationship between housing and health: children at risk. Environmental health perspectives, v. 112, n. 15, p. 1583-1588, 2004. ISSN 0091-6765 1552-9924. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15531446/> >.

BROWN, H. K. *et al.* Neonatal morbidity associated with late preterm and early term birth: the roles of gestational age and biological determinants of preterm birth. Int J Epidemiol, v. 43, n. 3, p. 802-14, Jun 2014. ISSN 1464-3685 (Electronic) 0300-5771 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24374829> >.

BUHIMSCHI, C. S. *et al.* Multidimensional system biology: genetic markers and proteomic biomarkers of adverse pregnancy outcome in preterm birth. Am J Perinatol, v. 25, n. 3, p. 175-87, Mar 2008. ISSN 0735-1631 (Print) 0735-1631 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18425720> >.

CAI, C. *et al.* The impact of occupational shift work and working hours during pregnancy on health outcomes: a systematic review and meta-analysis. Am J Obstet Gynecol, v. 221, n. 6, p. 563-576, Dec 2019. ISSN 0002-9378.

CAIXA ECONÔMICA FEDERAL. Cadastro Único. 2018. Disponível em: < <http://www.caixa.gov.br/cadastros/cadastro-unico/Paginas/default.aspx> >.

CAMPBELL, E. E. *et al.* Socioeconomic status and adverse birth outcomes: a population-based Canadian sample. J Biosoc Sci, p. 1-12, Mar 08 2017. ISSN 0021-9320. Disponível em: < <https://www.cambridge.org/core/services/aop-cambridge-core/content/view/77782F1D9D698980991BCDC90DD26878/S0021932017000062a.pdf/div-class-title-socioeconomic-status-and-adverse-birth-outcomes-a-population-based-canadian-sample-div.pdf> >.

CAMPBELL, E. E. *et al.* SOCIOECONOMIC STATUS AND ADVERSE BIRTH OUTCOMES: A POPULATION-BASED CANADIAN SAMPLE. J Biosoc Sci, v. 50, n. 1, p. 102-113, Jan 2018. ISSN 0021-9320.

CAMPELLO, T.; NERI, M. C. Programa Bolsa Família: uma década de inclusão e cidadania. Ipea, 2013. ISBN 8578111869.

CASCAES, A. M. *et al.* Prematuridade e fatores associados no Estado de Santa Catarina, Brasil, no ano de 2005: análise dos dados do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 24, n. 5, p. 1024-1032, 2008. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2008000500009&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2008000500009&lng=en&nrm=iso)>. access on 28 Sept. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-311X2008000500009>. >.

CATOV, J. M. *et al.* Anxiety and optimism associated with gestational age at birth and fetal growth. *Maternal and child health journal*, v. 14, n. 5, p. 758-764, 2010. ISSN 1092-7875.

CENTRO DE INTEGRAÇÃO DE DADOS E CONHECIMENTOS PARA A SAÚDE. Como funcionamos. 2018a. Disponível em: < [https://cidacs.bahia.fiocruz.br/sobre/como\\_funcionamos/](https://cidacs.bahia.fiocruz.br/sobre/como_funcionamos/) >.

\_\_\_\_\_. Dataset Coorte 100M SINASC-SIM. 2018b. Disponível em: < <https://cidacs.bahia.fiocruz.br/coorte-100m-sinasc-sim/> >.

CENTRO DE INTEGRAÇÃO DE DADOS E CONHECIMENTOS PARA SAÚDE. Regimento da Curadoria Digital. VERSÃO 1.0. CIDACS. Salvador, Bahia: CIDACS: 7 p. 2017.

CHAWANPAIBOON, S. *et al.* Global, regional, and national estimates of levels of preterm birth in 2014: a systematic review and modelling analysis. *The Lancet Global Health*, v. 7, n. 1, p. e37-e46, 2019. ISSN 2214-109X.

CHEN, G. *et al.* Exposure to low concentrations of air pollutants and adverse birth outcomes in Brisbane, Australia, 2003-2013. *Sci Total Environ*, v. 622-623, p. 721-726, May 1 2018. ISSN 1879-1026 (Electronic) 0048-9697 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29223898> >.

CIDACS. Cohort of 100 million Brazilians-2018. SAÚDE, C. D. I. D. D. E. C. P. A. 2018.

CONDE-AGUDELO, A. *et al.* Effects of birth spacing on maternal, perinatal, infant, and child health: a systematic review of causal mechanisms. *Stud Fam Plann*, v. 43, n. 2, p. 93-114, Jun 2012. ISSN 0039-3665 (Print) 0039-3665 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23175949> >.

COUSSONS-READ, M. E.; OKUN, M. L.; NETTLES, C. D. Psychosocial stress increases inflammatory markers and alters cytokine production across pregnancy. *Brain, behavior, and immunity*, v. 21, n. 3, p. 343-350, 2007. ISSN 0889-1591.

CRIDER, K. S.; WHITEHEAD, N.; BUUS, R. M. Genetic variation associated with preterm birth: a HuGE review. *Genet Med*, v. 7, n. 9, p. 593-604, Nov-Dec 2005. ISSN 1098-3600 (Print) 1098-3600 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16301860> >.

DALY, M. C. *et al.* Optimal indicators of socioeconomic status for health research. *American journal of public health*, v. 92, n. 7, p. 1151-1157, 2002. ISSN 0090-0036 1541-0048. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12084700>>.

- DEAN, S. V. *et al.* Born too soon: care before and between pregnancy to prevent preterm births: from evidence to action. *Reprod Health*, v. 10 Suppl 1, p. S3, 2013. ISSN 1742-4755 (Electronic) 1742-4755 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24625189> >.
- DEBBINK, M. P.; BADER, M. D. Racial residential segregation and low birth weight in Michigan's metropolitan areas. *Am J Public Health*, v. 101, n. 9, p. 1714-20, Sep 2011. ISSN 1541-0048 (Electronic) 0090-0036 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21778487> >.
- DEPA, A. R.; GUNDABATTULA, S. R. Recurrence risk of preterm births: a retrospective Indian study. *J Obstet Gynaecol*, p. 1-4, Dec 3 2019. ISSN 1364-6893 (Electronic) 0144-3615 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31791184> >.
- DOLATIAN, M. *et al.* Psychosocial factors in pregnancy and birthweight: Path analysis; Psychosocial factors in pregnancy and birthweight: Path analysis. *J Obstetrics Gynaecology Research*, v. 42, n. 7, p. 822-830, 2016. Disponível em: < <https://www.researchgate.net/publication/301563739> >.
- DOLATIAN, M. *et al.* Relationship between Structural and Intermediary Determinants of Health and Preterm Delivery. *J Reprod Infertil*, v. 15, n. 2, p. 78-86, Apr 2014. ISSN 2228-5482 (Print) 2228-5482 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24918080> >.
- DOWNES, K. L.; GRANTZ, K. L.; SHENASSA, E. D. Maternal, Labor, Delivery, and Perinatal Outcomes Associated with Placental Abruption: A Systematic Review. *American journal of perinatology*, v. 34, n. 10, p. 935-957, 2017. ISSN 1098-8785 0735-1631. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28329897>>.
- DUNKEL SCHETTER, C.; TANNER, L. Anxiety, depression and stress in pregnancy: implications for mothers, children, research, and practice. *Current opinion in psychiatry*, v. 25, n. 2, p. 141-148, 2012. ISSN 1473-6578 0951-7367. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22262028>>.
- EL-SAYED, A. M.; GALEA, S. Temporal changes in socioeconomic influences on health: maternal education and preterm birth. *Am J Public Health*, v. 102, n. 9, p. 1715-21, Sep 2012. ISSN 1541-0048 (Electronic) 0090-0036 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22742063> >.
- ELADAK, S. *et al.* Effects of environmental Bisphenol A exposures on germ cell development and Leydig cell function in the human fetal testis. *PLoS One*, v. 13, n. 1, p. e0191934, 2018. ISSN 1932-6203 (Electronic) 1932-6203 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29385186> >.
- ENGLUND-ÖGGE, L. *et al.* Association between intake of artificially sweetened and sugar-sweetened beverages and preterm delivery: a large prospective cohort study. *The American journal of clinical nutrition*, v. 96, n. 3, p. 552-559, 2012. ISSN 1938-3207 0002-9165. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22854404>>.

- ENGLUND-ÖGGE, L. *et al.* Maternal dietary patterns and preterm delivery: results from large prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*, v. 348, p. g1446-g1446, 2014. ISSN 1756-18330959-8138. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24609054>>.
- FEDERENKO, I. S.; WADHWA, P. D. Women's mental health during pregnancy influences fetal and infant developmental and health outcomes. *CNS spectrums*, v. 9, n. 3, p. 198-206, 2004. ISSN 1092-8529.
- FIELD, K.; MURPHY, D. Perinatal outcomes in a subsequent pregnancy among women who have experienced recurrent miscarriage: a retrospective cohort study. *Human Reproduction*, v. 30, n. 5, p. 1239-1245, 2015. ISSN 1460-2350.
- GAGNON, R. Placental insufficiency and its consequences. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, v. 110, p. S99-S107, 2003. ISSN 0301-2115.
- GETAHUN, D. *et al.* The association between stillbirth in the first pregnancy and subsequent adverse perinatal outcomes. *American journal of obstetrics and gynecology*, v. 201, n. 4, p. 378. e1-378. e6, 2009. ISSN 0002-9378.
- GIRSEN, A. I. *et al.* What factors are related to recurrent preterm birth among underweight women?(). *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, v. 31, n. 5, p. 560-566, 2018. ISSN 1476-4954 1476-7058. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28166677>>.
- GOLDENBERG, R. L. The plausibility of micronutrient deficiency in relationship to perinatal infection. *J Nutr*, v. 133, n. 5 Suppl 2, p. 1645S-1648S, May 2003. ISSN 0022-3166 (Print) 0022-3166 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12730479> >.
- GOLDENBERG, R. L. *et al.* Epidemiology and causes of preterm birth. *The Lancet*, v. 371, n. 9606, p. 75-84, 2008. ISSN 01406736.
- GOLDENBERG, R. L. *et al.* Prematurity, postdates, and growth retardation: the influence of use of ultrasonography on reported gestational age. *Am J Obstet Gynecol*, v. 160, n. 2, p. 462-70, Feb 1989. ISSN 0002-9378 (Print) 0002-9378 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2644842> >.
- GOLDENBERG, R. L. *et al.* The preterm birth syndrome: issues to consider in creating a classification system. *Am J Obstet Gynecol*, v. 206, n. 2, p. 113-8, Feb 2012. ISSN 1097-6868 (Electronic) 0002-9378 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22177186> >.
- GONZAGA, I. C. A. *et al.* Atenção pré-natal e fatores de risco associados à prematuridade e baixo peso ao nascer em capital do nordeste brasileiro. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 21, p. 1965-1974, 2016. ISSN 1413-8123.
- GRANDI, C.; LUCHTENBERG, G.; RITTLER, M. The contribution of birth defects to spontaneous preterm birth. *Am J Perinatol*, v. 24, n. 8, p. 487-92, Sep 2007. ISSN 0735-1631 (Print) 0735-1631.

GRANTZ, K. L. *et al.* Differences in risk factors for recurrent versus incident preterm delivery. *American journal of epidemiology*, v. 182, n. 2, p. 157-167, 2015. ISSN 1476-6256.

GRAVETT, M. G. *et al.* Global report on preterm birth and stillbirth (2 of 7): discovery science. *BMC Pregnancy Childbirth*, v. 10 Suppl 1, p. S2, Feb 23 2010. ISSN 1471-2393 (Electronic) 1471-2393 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20233383> >.

GROTE, N. K. *et al.* A meta-analysis of depression during pregnancy and the risk of preterm birth, low birth weight, and intrauterine growth restriction. *Arch Gen Psychiatry*, v. 67, n. 10, p. 1012-24, Oct 2010. ISSN 1538-3636 (Electronic) 0003-990X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20921117> >.

GUI, J.; XU, W.; ZHANG, J. Association between thyroid dysfunction and perinatal outcomes in women with gestational hypertension: a retrospective study. *BMC Pregnancy and Childbirth*, v. 20, n. 1, p. 1-9, 2020. ISSN 1471-2393.

HANNAFORD, K. E. *et al.* Gestational weight gain: association with adverse pregnancy outcomes. *American journal of perinatology*, v. 34, n. 02, p. 147-154, 2017. ISSN 0735-1631.

HARVILLE, E. W.; RABITO, F. A. Housing conditions and birth outcomes: The National Child Development Study. *Environ Res*, v. 161, p. 153-157, Feb 2018. ISSN 0013-9351.

HAYWARD, C. E. *et al.* Effect of maternal age and growth on placental nutrient transport: potential mechanisms for teenagers' predisposition to small-for-gestational-age birth? *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, v. 302, n. 2, p. E233-E242, 2012. ISSN 1522-1555 0193-1849. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22028413>>.

HOVI, P. *et al.* Glucose regulation in young adults with very low birth weight. *N Engl J Med*, v. 356, n. 20, p. 2053-63, May 17 2007. ISSN 1533-4406 (Electronic) 0028-4793 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17507704> >.

HUESTIS, M. A.; CHOO, R. E. Drug abuse's smallest victims: in utero drug exposure. *Forensic Science International*, v. 128, n. 1-2, p. 20-30, 2002. ISSN 0379-0738.

IAMS, J. D. *et al.* The Preterm Prediction Study: recurrence risk of spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol*, v. 178, n. 5, p. 1035-40, May 1998. ISSN 0002-9378 (Print) 0002-9378 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9609580> >.

IAMS, J. D. *et al.* Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet*, v. 371, n. 9607, p. 164-75, Jan 12 2008. ISSN 1474-547X (Electronic) 0140-6736 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18191687> >.



- IKEHARA, S. *et al.* Association between maternal alcohol consumption during pregnancy and risk of preterm delivery: the Japan Environment and Children's Study. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, v. 126, n. 12, p. 1448-1454, 2019. ISSN 1471-0528 1470-0328. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31386246>>.
- IWAMA, N. *et al.* Association between alcohol consumption during pregnancy and hypertensive disorders of pregnancy in Japan: the Japan Environment and Children's Study. *Hypertension Research*, v. 42, n. 1, p. 85-94, 2019. ISSN 1348-4214.
- JIANG, M. *et al.* A case control study of risk factors and neonatal outcomes of preterm birth. *Taiwan J Obstet Gynecol*, v. 57, n. 6, p. 814-818, Dec 2018. ISSN 1028-4559.
- KAMPHUIS, E. I. *et al.* Spontaneous and iatrogenic preterm birth rates among unselected women in three consecutive pregnancies. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, v. 228, p. 92-97, 2018. ISSN 0301-2115.
- KEATS, E. C. *et al.* Multiple-micronutrient supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*, v. 3, n. 3, p. Cd004905, Mar 14 2019. ISSN 1361-6137.
- KELKAY, B. *et al.* Factors associated with singleton preterm birth in Shire Suhul general hospital, Northern Ethiopia, 2018. *Journal of pregnancy*, v. 2019, 2019. ISSN 2090-2727.
- KIM, D.; SAADA, A. The social determinants of infant mortality and birth outcomes in Western developed nations: a cross-country systematic review. *Int J Environ Res Public Health*, v. 10, n. 6, p. 2296-335, Jun 5 2013. ISSN 1660-4601 (Electronic) 1660-4601 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23739649> >.
- KISTKA, Z. A. *et al.* Racial disparity in the frequency of recurrence of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*, v. 196, n. 2, p. 131 e1-6, Feb 2007. ISSN 1097-6868 (Electronic) 0002-9378 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17306652> >.
- KOULLALI, B. *et al.* The effect of interpregnancy interval on the recurrence rate of spontaneous preterm birth: a retrospective cohort study. *American journal of perinatology*, v. 34, n. 02, p. 174-182, 2017. ISSN 0735-1631.
- KOYAMA, S. *et al.* Cervical insufficiency following cesarean delivery after prolonged second stage of labor: experiences of two cases. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, v. 36, n. 2, p. 411-413, 2010. ISSN 1341-8076.
- KRAMER, M. R. *et al.* Metropolitan isolation segregation and Black-White disparities in very preterm birth: a test of mediating pathways and variance explained. *Soc Sci Med*, v. 71, n. 12, p. 2108-16, Dec 2010. ISSN 1873-5347 (Electronic) 0277-9536 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20947234> >.
- KRAMER, M. R. *et al.* Preconceptional stress and racial disparities in preterm birth: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand*, v. 90, n. 12, p. 1307-16, Dec 2011. ISSN 1600-0412 (Electronic) 0001-6349 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21446927> >.

KRAMER, M. S. *et al.* Socio-economic disparities in preterm birth: causal pathways and mechanisms. *Paediatric and perinatal epidemiology*, v. 15, p. 104-123, 2001. ISSN 0269-5022.

KRAMER, M. S. *et al.* Socio-economic disparities in pregnancy outcome: why do the poor fare so poorly? *Paediatr Perinat Epidemiol*, v. 14, n. 3, p. 194-210, Jul 2000. ISSN 0269-5022 (Print) 0269-5022 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10949211> >.

KRIEGER, J.; HIGGINS, D. L. Housing and health: time again for public health action. *American journal of public health*, v. 92, n. 5, p. 758-768, 2002. ISSN 0090-0036 1541-0048. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11988443>>.

KVALVIK, L. G. *et al.* Term complications and subsequent risk of preterm birth: registry based study. *BMJ*, v. 369, p. m1007, Apr 29 2020. ISSN 1756-1833 (Electronic) 0959-8138 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32349968> >.

LANCASTER, C. A. *et al.* Risk factors for depressive symptoms during pregnancy: a systematic review. *American journal of obstetrics and gynecology*, v. 202, n. 1, p. 5-14, 2010. ISSN 0002-9378.

LAUGHON, S. K. *et al.* The NICHD Consecutive Pregnancies Study: recurrent preterm delivery by subtype. *Am J Obstet Gynecol*, v. 210, n. 2, p. 131 e1-8, Feb 2014. ISSN 1097-6868 (Electronic) 0002-9378 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24036403> >.

LEAL, M. *et al.* Obstetric interventions during labor and childbirth in Brazilian low-risk women. *Cad. Saúde Pública*, v. 30, n. suppl.1, p. pp.S17-S32, 2014. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2014001300005&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2014001300005&lng=en&nrm=iso) >.

LEAL, M. D. *et al.* Prevalence and risk factors related to preterm birth in Brazil. *Reprod Health*, v. 13, n. Suppl 3, p. 127, Oct 17 2016. ISSN 1742-4755 (Electronic) 1742-4755 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27766978> >.

LEVINE, L. D. *et al.* Does stage of labor at time of cesarean delivery affect risk of subsequent preterm birth? *American journal of obstetrics and gynecology*, v. 212, n. 3, p. 360.e1-360.e3607, 2015. ISSN 1097-6868 0002-9378. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25281363>>.

LITTLETON, H. L. *et al.* Psychosocial stress during pregnancy and perinatal outcomes: a meta-analytic review. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, v. 31, n. 4, p. 219-28, Dec 2010. ISSN 1743-8942 (Electronic) 0167-482X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21039328> >.

LORDÊLO, M. S. *et al.* Comparação de duas abordagens dos modelos de transição de Markov em experimentos planejados com dados binários correlacionados. *Rev. Bras. Biom*, v. 33, n. 1, p. 78-90, 2015.

LUDFORD, I. *et al.* Pregnancy outcomes for nulliparous women of advanced maternal age in South Australia, 1998-2008. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, v. 52, n. 3, p. 235-41, Jun 2012. ISSN 0004-8666.

MA, X. *et al.* Neighborhood deprivation and preterm birth: an application of propensity score matching. *Ann Epidemiol*, v. 25, n. 2, p. 120-5, Feb 2015. ISSN 1873-2585 (Electronic) 1047-2797 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25523896> >.

MACDORMAN, M. F. Race and ethnic disparities in fetal mortality, preterm birth, and infant mortality in the United States: an overview. *Seminars in perinatology*, 2011, Elsevier. p.200-208.

MACONES, G. A. *et al.* A polymorphism in the promoter region of TNF and bacterial vaginosis: preliminary evidence of gene-environment interaction in the etiology of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*, v. 190, n. 6, p. 1504-8; discussion 3A, Jun 2004. ISSN 0002-9378 (Print) 0002-9378 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15284722> >.

MAGALHÃES, I. Programa Minha Casa, Minha Vida 2: novo momento, características e agentes. *ENCONTRO NACIONAL DA INDÚSTRIA DA CONSTRUÇÃO*, v. 83, 2011.

MAGHSOUDLOU, S. *et al.* Opium use during pregnancy and risk of preterm delivery: A population-based cohort study. *PloS one*, v. 12, n. 4, p. e0176588-e0176588, 2017. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28448546> >.

MALACOVA, E. *et al.* Risk of stillbirth, preterm delivery, and fetal growth restriction following exposure in a previous birth: systematic review and meta-analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, v. 125, n. 2, p. 183-192, 2018. ISSN 1471-0528.

MANCUSO, R. A. *et al.* Maternal prenatal anxiety and corticotropin-releasing hormone associated with timing of delivery. *Psychosomatic Medicine*, v. 66, n. 5, p. 762-769, 2004. ISSN 0033-3174.

MARLOW, N. Full term; an artificial concept. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, v. 97, n. 3, p. F158-9, May 2012. ISSN 1359-2998.

MAYER, C.; JOSEPH, K. S. Fetal growth: a review of terms, concepts and issues relevant to obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol*, v. 41, n. 2, p. 136-45, Feb 2013. ISSN 0960-7692.

MAZAKI-TOVI, S. *et al.* Recurrent preterm birth. *Seminars in perinatology*, 2007, Elsevier. p.142-158.

MCCARTHY, F. P. *et al.* Pregnancy loss managed by cervical dilatation and curettage increases the risk of spontaneous preterm birth. *Hum Reprod*, v. 28, n. 12, p. 3197-206, Dec 2013. ISSN 0268-1161.

- MCGREGOR, J. A. *et al.* Fetal gender differences in preterm birth: findings in a North American cohort. *Am J Perinatol*, v. 9, n. 1, p. 43-8, Jan 1992. ISSN 0735-1631 (Print) 0735-1631.
- MCMANEMY, J. *et al.* Recurrence risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*, v. 196, n. 6, p. 576 e1-6; discussion 576 e6-7, Jun 2007. ISSN 1097-6868 (Electronic) 0002-9378 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17547902> >.
- MEGHEA, C. I. *et al.* Maternal smoking during pregnancy and birth outcomes in a sample of Romanian women. *Cent Eur J Public Health*, v. 22, n. 3, p. 153-8, Sep 2014. ISSN 1210-7778 (Print) 1210-7778 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25438390> >.
- MEMMOTT, P.; BIRDSALL-JONES, C.; GREENOP, K. Australian Indigenous house crowding. Australian Housing and Urban Research Institute Melbourne, Australia, 2012. ISBN 1922075124.
- MENG, G.; THOMPSON, M. E.; HALL, G. B. Pathways of neighbourhood-level socio-economic determinants of adverse birth outcomes. *Int J Health Geogr*, v. 12, p. 32, Jun 20 2013. ISSN 1476-072X (Electronic) 1476-072X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23786633> >.
- MENON, R. Spontaneous preterm birth, a clinical dilemma: etiologic, pathophysiologic and genetic heterogeneities and racial disparity. *Acta Obstet Gynecol Scand*, v. 87, n. 6, p. 590-600, 2008. ISSN 1600-0412 (Electronic) 0001-6349 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18568457> >.
- MERCER, B. M. *et al.* The preterm prediction study: prediction of preterm premature rupture of membranes through clinical findings and ancillary testing. *American journal of obstetrics and gynecology*, v. 183, n. 3, p. 738-745, 2000. ISSN 0002-9378.
- MERCER, B. M. *et al.* The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol*, v. 181, n. 5 Pt 1, p. 1216-21, Nov 1999. ISSN 0002-9378 (Print) 0002-9378 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561648> >.
- MERCER, B. M. *et al.* Are women with recurrent spontaneous preterm births different from those without such history? *Am J Obstet Gynecol*, v. 194, n. 4, p. 1176-84; discussion 1184-5, Apr 2006. ISSN 0002-9378.
- MERKLINGER-GRUCHALA, A.; KAPISZEWSKA, M. The Effect of Prenatal Stress, Proxied by Marital and Paternity Status, on the Risk of Preterm Birth. *Int J Environ Res Public Health*, v. 16, n. 2, Jan 18 2019. ISSN 1660-4601 (Electronic) 1660-4601 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30669349> >.
- MERKLINGER-GRUCHALA, A.; KAPISZEWSKA, M. The Effect of Prenatal Stress, Proxied by Marital and Paternity Status, on the Risk of Preterm Birth. *International journal of environmental research and public health*, v. 16, n. 2, p. 273, 2019. ISSN 1660-4601 1661-7827. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30669349>>.

MI, J.; LIU, F. Rate of caesarean section is alarming in China. *Lancet*, v. 383, n. 9927, p. 1463-1464, Apr 26 2014. ISSN 0140-6736.

MILLER, J. E. Birth intervals and perinatal health: an investigation of three hypotheses. *Fam Plann Perspect*, v. 23, n. 2, p. 62-70, Mar-Apr 1991. ISSN 0014-7354 (Print) 0014-7354.

MINISTÉRIO DO DESENVOLVIMENTO SOCIAL. Cadastro Único: O que é e para que serve. 2018. Disponível em: < <http://mds.gov.br/assuntos/cadastro-unico/o-que-e-e-para-que-serve> >.

MIRANDA, M. L.; MESSER, L. C.; KROEGER, G. L. Associations between the quality of the residential built environment and pregnancy outcomes among women in North Carolina. *Environmental health perspectives*, v. 120, n. 3, p. 471-477, 2012. ISSN 1552-99240091-6765. Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22138639>>.

MOCHACHE, K. *et al.* Depression during pregnancy and preterm delivery: a prospective cohort study among women attending antenatal clinic at Pumwani Maternity Hospital. *Ann Gen Psychiatry*, v. 17, p. 31, 2018. ISSN 1744-859X (Print) 1744-859X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30061917> >.

MORISAKI, N. *et al.* Risk factors for spontaneous and provider-initiated preterm delivery in high and low Human Development Index countries: a secondary analysis of the World Health Organization Multicountry Survey on Maternal and Newborn Health. *BJOG*, v. 121 Suppl 1, p. 101-9, Mar 2014. ISSN 1471-0528 (Electronic) 1470-0328 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24641540> >.

MWANIKI, M. K. *et al.* Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet*, v. 379, n. 9814, p. 445-52, Feb 4 2012. ISSN 1474-547X (Electronic) 0140-6736 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22244654> >.

MYHRE, R. *et al.* Intakes of garlic and dried fruits are associated with lower risk of spontaneous preterm delivery. *The Journal of nutrition*, v. 143, n. 7, p. 1100-1108, 2013. ISSN 1541-6100.

NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR WOMEN'S AND CHILDREN'S HEALTH (UK), N. N. U. In: (Ed.). *Antenatal Care: Routine Care for the Healthy Pregnant Woman*. London: RCOG Press, 2008. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). ISBN 9781904752462.

NEGGERS, Y.; GOLDENBERG, R. L. Some thoughts on body mass index, micronutrient intakes and pregnancy outcome. *J Nutr*, v. 133, n. 5 Suppl 2, p. 1737S-1740S, May 2003. ISSN 0022-3166 (Print) 0022-3166 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12730492> >.

NORLÉN, F. *et al.* Occupational exposure to inorganic particles during pregnancy and birth outcomes: a nationwide cohort study in Sweden. *BMJ Open*, v. 9, n. 2, p. e023879, 2019. Disponível em: < <http://bmjopen.bmj.com/content/9/2/e023879.abstract> >.

NYKJAER, C. *et al.* Maternal alcohol intake prior to and during pregnancy and risk of adverse birth outcomes: evidence from a British cohort. *Journal of epidemiology and community health*, v. 68, n. 6, p. 542-549, 2014. ISSN 1470-2738 0143-005X. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24616351>>.

OLIVEIRA, K. A. D. *et al.* Association between race/skin color and premature birth: a systematic review with meta-analysis. *Revista de saude publica*, v. 52, p. 26-26, 2018. ISSN 1518-87870034-8910. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29641651>>.

OLIVER-WILLIAMS, C. *et al.* Previous miscarriage and the subsequent risk of preterm birth in Scotland, 1980–2008: a historical cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, v. 122, n. 11, p. 1525-1534, 2015. ISSN 1470-0328.

OMANI-SAMANI, R. *et al.* Cross-sectional study of associations between prior spontaneous abortions and preterm delivery. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, v. 140, n. 1, p. 81-86, 2018. ISSN 0020-7292.

ORMANDY, D. Housing and child health. *Paediatrics and child health*, v. 24, n. 3, p. 115-117, 2014. ISSN 1751-7222.

PAIXAO, E. S. *et al.* Cohort Profile: Centro de Integração de Dados e Conhecimentos para Saúde (CIDACS) Birth Cohort. *Int J Epidemiol*, Dec 30 2020. ISSN 0300-5771.

PARER, J. T.; LIVINGSTON, E. G. What is fetal distress? *Am J Obstet Gynecol*, v. 162, n. 6, p. 1421-5; discussion 1425-7, Jun 1990. ISSN 0002-9378 (Print) 0002-9378.

PARK, M. J. *et al.* Social inequality in birth outcomes in Korea, 1995-2008. *J Korean Med Sci*, v. 28, n. 1, p. 25-35, Jan 2013. ISSN 1598-6357 (Electronic) 1011-8934 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23341708> >.

PASSINI, R., JR. *et al.* Brazilian multicentre study on preterm birth (EMIP): prevalence and factors associated with spontaneous preterm birth. *PloS one*, v. 9, n. 10, p. e109069-e109069, 2014. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25299699>>.

PENNELL, C. E. *et al.* Genetic epidemiologic studies of preterm birth: guidelines for research. *Am J Obstet Gynecol*, v. 196, n. 2, p. 107-18, Feb 2007. ISSN 1097-6868 (Electronic) 0002-9378 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17306646> >.

PEREIRA, A. P. *et al.* Determining gestational age for public health care users in Brazil: comparison of methods and algorithm creation. *BMC Res Notes*, v. 6, p. 60, Feb 13 2013. ISSN 1756-0500.

PHILLIPPI, J. C. Women's perceptions of access to prenatal care in the United States: a literature review. *J Midwifery Womens Health*, v. 54, n. 3, p. 219-25, May-Jun 2009. ISSN 1542-2011 (Electronic) 1526-9523 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19410214> >.

PHILLIPS, C. *et al.* Risk of recurrent spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, v. 7, n. 6, p. e015402, Jul 5 2017. ISSN 2044-6055

(Electronic)2044-6055 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28679674> >.

PIGATTI SILVA, F. *et al.* Role of Body Mass Index and gestational weight gain on preterm birth and adverse perinatal outcomes. *Scientific reports*, v. 9, n. 1, p. 13093-13093, 2019. ISSN 2045-2322. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31511664>>.

PINTO, S. *et al.* Substance abuse during pregnancy: effect on pregnancy outcomes. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, v. 150, n. 2, p. 137-141, 2010. ISSN 0301-2115.

POALELUNGI, C. V. *et al.* Risk factors and clinical follow-up of patients with preterm births in a tertiary referral maternity unit in Bucharest, Romania. *J Pak Med Assoc*, v. 68, n. 4, p. 559-564, Apr 2018. ISSN 0030-9982 (Print) 0030-9982 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29808045> >.

PREFUMO, F. *et al.* Neonatal morbidity after cesarean section before labor at 34(+0) to 38(+6) weeks: a cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med*, v. 29, n. 8, p. 1334-8, 2016. ISSN 1476-4954 (Electronic) 1476-4954 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26037729> >.

QUIÑONES, J. N. *et al.* Length of the second stage of labor and preterm delivery risk in the subsequent pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, v. 219, n. 5, p. 467.e1-467.e8, Nov 2018. ISSN 0002-9378.

RASMUSSEN, S.; IRGENS, L. M.; DALAKER, K. Outcome of pregnancies subsequent to placental abruption: a risk assessment. *Acta Obstet Gynecol Scand*, v. 79, n. 6, p. 496-501, Jun 2000. ISSN 0001-6349 (Print) 0001-6349.

RATZON, R.; SHEINER, E.; SHOHAM-VARDI, I. The role of prenatal care in recurrent preterm birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, v. 154, n. 1, p. 40-4, Jan 2011. ISSN 0301-2115.

REQUEJO, J. *et al.* Born too soon: care during pregnancy and childbirth to reduce preterm deliveries and improve health outcomes of the preterm baby. *Reprod Health*, v. 10 Suppl 1, p. S4, 2013. ISSN 1742-4755 (Electronic) 1742-4755 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24625215> >.

RESTREPO-MÉNDEZ, M. C. *et al.* The association of maternal age with birthweight and gestational age: a cross-cohort comparison. *Paediatric and perinatal epidemiology*, v. 29, n. 1, p. 31-40, 2015. ISSN 1365-3016 0269-5022. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25405673>>.

ROMERO, R.; DEY, S. K.; FISHER, S. J. Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*, v. 345, n. 6198, p. 760-5, Aug 15 2014. ISSN 1095-9203 (Electronic) 0036-8075 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25124429> >.

ROMERO, R. *et al.* The preterm parturition syndrome. *BJOG*, v. 113 Suppl 3, p. 17-42, Dec 2006. ISSN 1470-0328 (Print) 1470-0328 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17206962> >.

SADOVSKY, A. D. I. *et al.* The associations that income, education, and ethnicity have with birthweight and prematurity: how close are they? *Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health*, v. 42, p. e92-e92, 2018. ISSN 1680-5348 1020-4989. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31093120>>.

SALIHU, H. M. *et al.* All-cause infant mortality and the risk for subsequent preterm birth. *Minerva Ginecol*, v. 65, n. 5, p. 557-66, Oct 2013. ISSN 0026-4784.

SANCHEZ, S. E. *et al.* Risk of spontaneous preterm birth in relation to maternal depressive, anxiety and stress symptoms. *The Journal of reproductive medicine*, v. 58, p. 25, 2013.

SANTANA, D. S. *et al.* Maternal and perinatal outcomes and factors associated with twin pregnancies among preterm births: Evidence from the Brazilian Multicenter Study on Preterm Birth (EMIP). *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 2020. ISSN 0020-7292.

SANTOS, C. L. *et al.* Maternal factors associated with prematurity in public maternity hospitals at the Brazilian Western Amazon. *Midwifery*, v. 85, p. 102670, 2020. ISSN 0266-6138.

SATO, Y. *et al.* Associations of intrauterine growth restriction with placental pathological factors, maternal factors and fetal factors; clinicopathological findings of 257 Japanese cases. *Histol Histopathol*, v. 28, n. 1, p. 127-32, Jan 2013. ISSN 0213-3911.

SEYAMA, R. *et al.* Retrospective study of the recurrence risk of preterm birth in Japan. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, p. 1-5, 2020. ISSN 1476-7058.

SHAPIRO-MENDOZA, C. K.; LACKRITZ, E. M. Epidemiology of late and moderate preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*, v. 17, n. 3, p. 120-5, Jun 2012. ISSN 1878-0946 (Electronic) 1744-165X (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22264582> >.

SILVA, A. M. R. *et al.* Fatores de risco para nascimentos pré-termo em Londrina, Paraná, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 25, p. 2125-2138, 2009. ISSN 0102-311X.

SILVA, J. L. D. C. P.; SURITA, F. G. D. C. Idade materna: resultados perinatais e via de parto. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 31, n. 7, p. 321-325, 2009. ISSN 0100-7203.

SILVEIRA, M. F. *et al.* Determinants of preterm birth: Pelotas, Rio Grande do Sul State, Brazil, 2004 birth cohort. *Cad Saude Publica*, v. 26, n. 1, p. 185-94, Jan 2010. ISSN 1678-4464 (Electronic) 0102-311X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20209222> >.

SILVESTRIN, S. *et al.* Maternal education level and low birth weight: a meta-analysis. *J Pediatr (Rio J)*, v. 89, n. 4, p. 339-45, Jul-Aug 2013. ISSN 1678-4782 (Electronic) 0021-7557 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23809705> >.



SIMONSEN, S. *et al.* Risk factors for recurrent preterm birth in multiparous Utah women: a historical cohort study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, v. 120, n. 7, p. 863-872, 2013. ISSN 1470-0328.

SKJAERVEN, R. *et al.* Selective fertility and the distortion of perinatal mortality. *Am J Epidemiol*, v. 128, n. 6, p. 1352-63, Dec 1988. ISSN 0002-9262 (Print) 0002-9262.

SOUZA, R. T. *et al.* The Burden of Provider-Initiated Preterm Birth and Associated Factors: Evidence from the Brazilian Multicenter Study on Preterm Birth (EMIP). *PloS one*, v. 11, n. 2, p. e0148244-e0148244, 2016. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26849228>>.

SOUZA, R. T. *et al.* Clinical and epidemiological factors associated with spontaneous preterm birth: a multicentre cohort of low risk nulliparous women. *Scientific reports*, v. 10, n. 1, p. 855-855, 2020. ISSN 2045-2322. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31965004> >.

STANEVA, A. *et al.* The effects of maternal depression, anxiety, and perceived stress during pregnancy on preterm birth: A systematic review. *Women Birth*, v. 28, n. 3, p. 179-93, Sep 2015. ISSN 1871-5192.

STANEVA, A. *et al.* The effects of maternal depression, anxiety, and perceived stress during pregnancy on preterm birth: A systematic review. *Women and Birth*, v. 28, n. 3, p. 179-193, 2015. ISSN 1871-5192.

SUH, Y. J. *et al.* GSTM1 polymorphism along with PM10 exposure contributes to the risk of preterm delivery. *Mutat Res*, v. 656, n. 1-2, p. 62-7, Oct 30 2008. ISSN 0027-5107 (Print) 0027-5107 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18706519> >.

SUNDERAM, S. *et al.* Assisted reproductive technology surveillance—United States, 2014. *MMWR Surveillance Summaries*, v. 66, n. 6, p. 1, 2017.

SWINGLE, H. M. *et al.* Abortion and the risk of subsequent preterm birth: a systematic review with meta-analyses. In: (Ed.). *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]: Centre for Reviews and Dissemination (UK)*, 2009.

SZWARCWALD, C. L. *et al.* Avaliação das informações do Sistema de Informações sobre Nascidos Vivos (SINASC), Brasil. *Cadernos de Saúde Pública*, v. 35, 2019. ISSN 0102-311X. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0102-311X2019001205009&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2019001205009&nrm=iso) >.

TEUNE, M. J. *et al.* A systematic review of severe morbidity in infants born late preterm. *Am J Obstet Gynecol*, v. 205, n. 4, p. 374 e1-9, Oct 2011. ISSN 1097-6868 (Electronic) 0002-9378 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21864824> >.

TIKKANEN, M. Placental abruption: epidemiology, risk factors and consequences. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, v. 90, n. 2, p. 140-149, 2011. ISSN 0001-6349.

TIMOR-TRITSCH, I. E. *et al.* Cesarean scar pregnancy is a precursor of morbidly adherent placenta. *Ultrasound Obstet Gynecol*, v. 44, n. 3, p. 346-53, Sep 2014. ISSN 0960-7692.

TORLONI, M. R. *et al.* Ethnic disparity in spontaneous preterm birth and maternal pre-pregnancy body mass index. *Arch Gynecol Obstet*, v. 285, n. 4, p. 959-66, Apr 2012. ISSN 1432-0711 (Electronic) 0932-0067 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22006583> >.

TRACY, R. P. *et al.* Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, v. 17, n. 10, p. 2167-2176, 1997. ISSN 1079-5642.

TSAI, H. J. *et al.* Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphisms, and preterm delivery: new insights on GxE interactions and pathogenic pathways. *Hum Genet*, v. 123, n. 4, p. 359-69, May 2008. ISSN 1432-1203 (Electronic) 0340-6717 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18320229> >.

UNICEF, W., WORLD BANK GROUP AND UNITED NATIONS. *Levels & Trends in Child Mortality*: UNICEF: 36 p. 2017.

VAHANIAN, S. A. *et al.* Term cesarean delivery in the first pregnancy is not associated with an increased risk for preterm delivery in the subsequent pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 221, n. 1, p. 61. e1-61. e7, 2019. ISSN 0002-9378.

VAHANIAN, S. A.; VINTZILEOS, A. M. The role of second-stage cesarean delivery in contributing to preterm delivery. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, v. 222, n. 6, p. 636-637, 2020. ISSN 0002-9378.

VAN OPPENRAAIJ, R. *et al.* Predicting adverse obstetric outcome after early pregnancy events and complications: a review. *Human reproduction update*, v. 15, n. 4, p. 409-421, 2009. ISSN 1460-2369.

VETTORE, M. V. *et al.* Housing conditions as a social determinant of low birthweight and preterm low birthweight. *Revista de Saúde Pública*, v. 44, p. 1021-1031, 2010. ISSN 0034-8910. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-89102010000600006&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-89102010000600006&nrm=iso) >.

VON EHRENSTEIN, O. S.; WILHELM, M.; RITZ, B. Maternal occupation and term low birth weight in a predominantly latina population in los angeles, california. *Journal of occupational and environmental medicine*, v. 55, n. 9, p. 1046-1051, 2013. ISSN 1536-5948 1076-2752. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23969503>>.

VUCINOVIC, M. *et al.* Maternal and neonatal effects of substance abuse during pregnancy: our ten-year experience. *Yonsei medical journal*, v. 49, n. 5, p. 705-713, 2008. ISSN 0513-5796.

WALLER, D. K. *et al.* Assessing number-specific error in the recall of onset of last menstrual period. *Paediatr Perinat Epidemiol*, v. 14, n. 3, p. 263-7, Jul 2000. ISSN 0269-5022 (Print) 0269-5022 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10949219> >.

WANG, X. *et al.* Maternal cigarette smoking, metabolic gene polymorphism, and infant birth weight. *JAMA*, v. 287, n. 2, p. 195-202, Jan 9 2002. ISSN 0098-7484 (Print) 0098-7484 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11779261> >.

WEGIENKA, G.; BAIRD, D. D. A comparison of recalled date of last menstrual period with prospectively recorded dates. *J Womens Health (Larchmt)*, v. 14, n. 3, p. 248-52, Apr 2005. ISSN 1540-9996 (Print) 1540-9996 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15857271> >.

WEHBY, G. L.; LOPEZ-CAMELO, J. S. Maternal Education Gradients in Infant Health in Four South American Countries. *Matern Child Health J*, v. 21, n. 11, p. 2122-2131, Nov 2017. ISSN 1092-7875.

WHO. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obstet Gynecol Scand*, v. 56, n. 3, p. 247-53, 1977.

\_\_\_\_\_. Home-based maternal records : guidelines for development, adaptation and evaluation. Geneva: World Health Organization 1994.

\_\_\_\_\_. Born too soon: the global action report on preterm birth. EDS CP HOWSON, M. K., JE LAWN. Geneva: World Health Organization 2012.

WICHER, V.; WICHER, K. Pathogenesis of maternal-fetal syphilis revisited. *Clin Infect Dis*, v. 33, n. 3, p. 354-63, Aug 1 2001. ISSN 1058-4838 (Print) 1058-4838 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11438902> >.

WINKVIST, A.; RASMUSSEN, K. M.; HABICHT, J. P. A new definition of maternal depletion syndrome. *Am J Public Health*, v. 82, n. 5, p. 691-4, May 1992. ISSN 0090-0036 (Print) 0090-0036.

WOOD, S. L.; TANG, S.; CRAWFORD, S. Cesarean delivery in the second stage of labor and the risk of subsequent premature birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, v. 217, n. 1, p. 63. e1-63. e10, 2017. ISSN 0002-9378.

XIAO, Q. *et al.* Associations between birth outcomes and maternal PM2.5 exposure in Shanghai: A comparison of three exposure assessment approaches. *Environ Int*, v. 117, p. 226-236, Aug 2018. ISSN 1873-6750 (Electronic) 0160-4120 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29763818> >.

YAMASHITA, M. *et al.* Incidence and risk factors for recurrent spontaneous preterm birth: A retrospective cohort study in Japan. *J Obstet Gynaecol Res*, v. 41, n. 11, p. 1708-14, Nov 2015. ISSN 1447-0756 (Electronic) 1341-8076 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26311118> >.

YAMEY, G. *et al.* Reducing the global burden of Preterm Birth through knowledge transfer and exchange: a research agenda for engaging effectively with policymakers. *Reprod Health*, v. 13, p. 26, Mar 18 2016. ISSN 1742-4755 (Electronic) 1742-4755 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26987438> >.

YANG, J. *et al.* Recurrence of Preterm Birth and Early Term Birth. *Obstet Gynecol*, v. 128, n. 2, p. 364-72, Aug 2016. ISSN 1873-233X (Electronic) 0029-7844 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27400000> >.

YASSEEN III, A. S. *et al.* Late preterm birth and previous cesarean section: a population-based cohort study. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, v. 32, n. 14, p. 2400-2407, 2019. ISSN 1476-7058.

ZEITLIN, J. *et al.* Fetal sex and preterm birth: are males at greater risk? *Hum Reprod*, v. 17, n. 10, p. 2762-8, Oct 2002. ISSN 0268-1161 (Print) 0268-1161 (Linking). Disponível em: < <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12351559> >.

ZHANG, Y. *et al.* Mode of delivery and preterm birth in subsequent births: A systematic review and meta-analysis. *PloS one*, v. 14, n. 3, 2019.

## ANEXO A

**Quadro 2.** Variáveis informativas disponíveis na linha de base da ‘Coorte de Milhões de Brasileiros’

<b>Dimensão geral</b>	<b>Variáveis</b>	<b>Nomes variáveis CADU</b>	<b>Descrição</b>
Dados da mãe	Raça da pessoa	cod_raca_cor_pessoa_eq	Código da raça da pessoa: 1 – Branca/ 2 – Preta/ 3 – Amarela/ 4 – Parda/ 5 – Indígena/ 0 - Não informado/ 99 - Em caso de ignorados
	Escolaridade	escolaridade_eq	
	Tipo de instituição escolar que o membro frequentou	ind_frequenta_escola_memb_eq	Tipo de instituição escolar que o membro frequentou: 1 - Sim, rede pública/ 2 - Sim, rede particular/ 3 - Não, já frequentou/ 4 - Nunca frequentou/ 0 - Não informado/ 99 - Em caso de ignorados
	Local do domicílio familiar	cod_local_domic_fam_eq	Código do local do domicílio familiar 1 – Urbana/ 2 – Rural/ 0 - Não informado/ 99 - Em caso de ignorados
	Município de nascimento da pessoa	cod_ibge_munic_nasc_pessoa_eq	Código do município de nascimento da pessoa
	Município que a pessoa mora	cod_munic_ibge_fam_eq (cod_munic_ibge_5_fam_eq)	Código que indica o município que a pessoa mora
Habitação	Material do piso do domicílio familiar	co_material_piso_fam	Código do material do piso do domicílio familiar:
	Material do domicílio familiar	co_material_domic_fam	Código do material do domicílio familiar: 1 - Tijolo / Alvenaria/ 2 - Taipa revestida/ 3 - Taipa não revestida/ 4 – Madeira/ 5 – Outro/ 0 - Não informado/ 99 - Em caso de ignorados
	Três ou mais pessoas por quarto (áreas rurais ou urbanas)	qt_pessoas_domic_fam	Quantidade de pessoas no domicílio familiar
		qt_comodos_dormitorio_fam	Quantidade de cômodos dormitórios do domicílio familiar
	Abastecimento de água	cod_abaste_agua_domic_fam	Forma de abastecimento de água: 1 - Rede Pública/ 2 - Poço / Nascente/ 3 – Outro/ 0 - Não informado/ 99 - Em caso de ignorados

	Escoamento sanitário	cod_escoa_sanitario_domic_fam	Forma de escoamento sanitário: 1 -Rede coletora/ 2 - Fossa séptica/ 3 - Fossa rudimentar/ 4 – Vala/ 5 – Outro/ 0 - Não informado/ 99 - Em caso de ignorados
	Destino do lixo	cod_destino_lixo_domic_fam	Forma de destino do lixo: 1 – Coletado/ 2 - Queimado / Enterrado/ 3 - Céu aberto/ 5 – Outro/ 0 - Não informado/ 99 - Em caso de ignorados
	Iluminação do domicílio	cod_iluminacao_domic_fam	Tipo de iluminação: 1 - Medidor próprio/ 2 - Medidor comunitário/ 3 - Sem medidor/ 4 –Lampião/ 5 – Vela/ 6- Outro/ 0 - Não informado/ 99 - Em caso de ignorados
Emprego e proteção social	Principal trabalho do membro	cod_principal_trab_memb_eq	1- trabalhador por conta própria/ 2 - Assalariado com carteira de trabalho/ 3 Assalariado sem carteira de trabalho/ 4 - Trabalhador rural/ 5 – Empregador/ 6 – Outra/ 0 - Não informado/ 99 - Em caso de ignorados

## ANEXO B

Quadro 3. Variáveis presentes no SINASC no período de 2001 a 2015.

Dimensão	Variável	Nome original da variável	Descrição dicionário
Variáveis relacionadas ao recém-nascido	Sexo	sexo	Sexo: 0 – Nulo/ 1 – Masculino/ 2 – Feminino/ 88 – ignorado /99 – Inconsistência
	Peso ao nascer	peso	Peso ao nascer em gramas
	Índice de Apgar no 1º minuto	apgar1	Apgar no 1º minuto
	Índice de Apgar no 5º minuto	apgar5	Apgar no 5º minuto
	Anomalia ou defeito congênito	idanomal	Anomalia identificada: 0 – Nulo/ 1 – Sim/ 2 – Não/ 88 – Ignorado/ 99 - Inconsistência
*Variáveis relacionadas ao local de ocorrência do parto	Local de nascimento	locnasc	Local de nascimento: 0- Nulo/ 1 – Hospital/ 2 – Outros estabelecimentos de saúde/ 3 – Domicílio/ 4 – Outros/ 99 – Inconsistente
	Estabelecimento de ocorrência do parto	codestab	Código do estabelecimento de saúde onde ocorreu o parto
Variáveis relacionadas à mãe	Escolaridade	escmae	Escolaridade, em anos de estudo concluídos: 0- Nulo/ 1 – Nenhuma/ 2 – 1 a 3 anos/ 3 – 4 a 7 anos/ 4 – 8 a 11 anos/ 5 – 12 e mais/ 88 – Ignorado/ 99 Inconsistência
	Ocupação habitual	codocupmae	Código de ocupação da mãe
	Idade	idadema	Idade em anos completos
	Situação conjugal da mãe	estcivmae	0- Nula/ 1 – Solteira/ 2 – Casada/ 3 – Viúva/ 4 –Separada/ judicialmente/divorciada/ 5 – União estável/ 88 –Ignorada/ 99 Inconsistência
	Raça/cor	racacormae	Tipo de raça e cor da mãe: 0- Nulo/ 1– Branca/ 2– Preta/ 3– Amarela/ 4– Parda/ 5– Indígena
	Município de residência	codmunres	Código do município de residência
	Bairro de residência da mãe	codbaires	Código do bairro de residência

	UF de naturalidade da mãe	codufnatu	Código da UF de naturalidade da mãe
Relacionada ao pai	Idade do pai	idade do pai	Idade do pai
Variáveis relacionadas à gestação e ao parto	*Número de gestações anteriores	qtdgestant	Número de gestações anteriores
	*Número de partos vaginais	qtdpartner	Variável discreta
	*Número de partos cesáreos	qtdpartces	Variável discreta
	Quantidade de filhos vivos	qtdfilvivo	Variável discreta
	Quantidade de perdas fetais mais aborto	qtdfilmort	Variável discreta
	Idade gestacional	gestacao	Semanas de gestação: 0- Nulo/ 1 – Menos de 22 semanas/ 2 – 22 a 27 semanas/ 3 – 28 a 31 semanas/ 4 – 32 a 36 semanas/ 5 – 37 a 41 semanas/ 6 – 42 semanas e mais/ 88 – Ignorado / 99- Inconsistente
		*semagestac	Número de semanas de gestação
	Número de consultas de pré-natal	consultas consprenat	Número de consultas de pré-natal: 0- Nulo/ 1 – Nenhuma/ 2 – de 1 a 3/ 3 – de 4 a 6/ 4 – 7 e mais/ 88– Ignorado / 99-Inconsistete
	Número de consultas	consprenat	Variável discreta
	*Mês da gestação que iniciou o pré-natal	mesprenat	Variável discreta
	Tipo de gravidez	gravidez	Tipo de gravidez: 0-Nulo/ 1 – Única/ 2 – Dupla/ 3 – Tripla ou mais/ 88 – Ignorado/ 99 – Inconsistente
	*Apresentação do recém-nascido	tpapresent	Tipo de apresentação do recém-nascido: 0-Nulo/ 1 – Cefálico/ 2 – Pélvica ou podálica/ 3 – Transversa/ 88 – Ignorado/ 99- Inconsistência
*Trabalho de parto induzido	sttrabpart	Trabalho de parto induzido: o-Nulo 1 – Sim/ 2 – Não/ 3- Não se aplica/ 88 – Ignorado/ Inconsistente	
Tipo de parto	parto	Tipo de parto: 0- Nulo/ 1 – Vaginal/ 2 – Cesário/ 88 – Ignorado/ 99 – Inconsistente	



	*Cesárea iniciada antes do trabalho de parto	stcesparto	Cesárea iniciada: 0- Nulo/ 1 – Sim/ 2 – Não/ 3 – Não se aplica/ 88 – Ignorado/ 99 Inconsistente
	*Nascimento assistido por	tpnascassi	0- Nulo/ 1 – Médico/ 2 – Enfermeira/Obstetiz/ 3 – Parteira/ 4 – Outros/ 88 – Ignorado/ Ignorado
	*Data da última menstruação (DUM)	dtultmenst	Data da última menstruação
	Método utilizado	tpmetestim	Método utilizado: 0 – Nulo/ 1 – Exame físico/ 2 – Outro método /88 – Ignorado 99 – Inconsistência

\*Variáveis incluídas no SINASC a partir de 2011

