



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# **Cervicometria na gravidez: sua relevância na prevenção do parto pré-termo**

**Liliana Marisa Moreira Alves**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(ciclo de estudo integrado)

Orientador: Professor Doutor José Martinez de Oliveira  
Co-orientador: Doutora Fernanda Pereto Meyer

**Covilhã, Maio de 2012**

# Dedicatória

À minha Mãe Helena, pelo seu amor incondicional e paciência.

Ao meu Pai António, que é o meu ídolo pela sua força e coragem.

Ao meu Irmão Rui Pedro, por ser meu cúmplice em todas as brincadeiras e traquinices.

À Avó Nanda, pela ternura e apoio constante.

Ao João Amado, pelo carinho e compreensão em todos os momentos.

À Ana Galvão, Sara Costa, Rita Novais, Joana Cardoso e Daniela Pereira, pela sua amizade pura e sincera.

A todos os colegas, professores, médicos, enfermeiros e todos os funcionários da faculdade por me terem recebido, ensinado e ajudado ao longo destes 6 anos.

A todos os que acreditaram que era possível e que me ajudaram a conseguir concretizar o meu sonho.

# Agradecimentos

Agradecimento especial ao meu Orientador, Professor Doutor José Martinez Oliveira pelos ensinamentos guardados na memória e recordados como se fossem hoje.

Agradecimento especial à minha Co-Orientadora Doutora Fernanda Pereto Meyer pela paciência e disponibilidade demonstrada ao longo deste trabalho.

À Dra. Rosa Saraiva, da Biblioteca do Centro Hospitalar Cova da Beira, pela amabilidade e eficiência na pesquisa de artigos científicos.

À Dra. Manuela Galvão e ao Dr. António Galvão pelo carinho, apoio e ajuda que sempre me deram.

À Dra. Magda Magalhães pela sua compreensão, apoio e entusiasmo.

## Resumo

O parto pré-termo continua a ser a principal causa de mortalidade e morbidade perinatal, apesar das melhorias na prevenção, no diagnóstico e no tratamento.

Várias estratégias têm sido tentadas para diminuir a incidência de parto pré-termo mas, infelizmente, todas elas têm sido ineficazes.

No entanto, a existência de uma relação inversa entre o comprimento do colo do útero em mulheres grávidas e o risco de parto pré-termo levou a que a Cervicometria (medição do comprimento cervical uterino) se tornasse o método de rastreio de risco de parto pré-termo mais consensualmente aceite.

Neste contexto, a avaliação do colo do útero por ecografia transvaginal, entre as 22 e as 24 semanas de gestação, permite identificar as grávidas com alterações do comprimento (colos curtos <25mm e muito curtos <15mm), associadas a risco de parto pré-termo.

A detecção destas grávidas com alto risco de parto pré-termo, permite aplicar medidas adequadas a evitá-lo, tais como a suplementação com Progesterona e a Ciclorrafia (*Cérclage*), e assim prevenir ou atrasar a ocorrência de parto pré-termo nas populações seleccionadas.

## Palavras-chave

parto pré-termo, comprimento cervical, colo curto, progesterona vaginal, *cérclage*

## Abstract

Preterm birth remains the leading cause of perinatal mortality and morbidity despite improvements in obstetrical prevention, diagnosis and treatment.

Various strategies have been tried to reduce the incidence of preterm birth but, unfortunately they all have been ineffective.

However, the existence of an inverse relationship between the uterine cervical length in pregnant women and the risk of preterm birth led to the systematic measurement of cervical length that became the most widely used method of screening for preterm birth risk.

In this context, the evaluation of the cervix by tranvaginal ultrasound, at 22 and 24 weeks of gestation, allows to detect pregnant women with cervical changes, particularly on the length (short cervix <25mm and very short <15mm) and so to predict an increased risk of preterm birth.

The detection of these pregnant women at higher risk for preterm birth (short cervixes) allows to initiate the most appropriate measures such as supplementation with Progesterone and *Cerclage* to prevent or delay the occurrence of preterm birth in the selected populations.

## Keywords

preterm birth, cervical length, short cervix, progesterone vaginal, cerclage.

# Índice

DEDICATÓRIA .....	II
AGRADECIMENTOS .....	III
RESUMO .....	IV
ABSTRACT.....	V
LISTA DE FIGURAS .....	VIII
LISTA DE TABELAS .....	IX
LISTA DE ACRÓNIMOS.....	X
1-INTRODUÇÃO.....	1
2-OBJECTIVOS.....	3
3-METODOLOGIA .....	4
4-DESENVOLVIMENTO .....	5
4.1-PARTO PRÉ-TERMO .....	5
4.1.1-Definição de Parto Pré-termo.....	5
4.1.2-Patogenia .....	6
4.1.3-Etiologia.....	6
4.1.4-Diagnóstico .....	11
4.1.5-Consequências.....	12
4.2-INDICADORES ECOGRÁFICOS DE PARTO PRÉ-TERMO .....	13
4.2.1-Incompetência Cervical ou Insuficiência Cervical (IC).....	13
4.2.2-Afunilamento Cervical (AfC).....	14
4.2.3-Cervicometria .....	17
4.2.3.1-Definição e Método de Avaliação .....	17
4.2.3.1.1-Ecografia transvaginal .....	17
4.2.3.1.2-Ecografia Transperineal (translabial).....	19
4.2.3.1.3-Ecografia Transabdominal .....	20
4.2.3.1.4-Ecografia 2D versus Ecografia 3D .....	21
4.2.3.2-Predição do Parto Pré-Termo.....	22
4.2.3.2.1-Colo Curto: Definição e Causas .....	23
4.2.3.2.2-Cervicometria em Grávidas Assintomáticas.....	24
4.2.3.2.3-Cervicometria em Grávidas Sintomáticas .....	24
4.2.3.2.4-Cervicometria em Grávidas com Factores de Risco de Parto Pré-Termo ..	25
4.2.3.2.5-Cervicometria na Gravidez Unifetal .....	26
4.2.3.2.6-Cervicometria na Gravidez Multifetais (bigemelares e trigemelares).....	26
4.2.3.3-Prevenção de PPT em grávidas com alterações do colo uterino.....	28

4.2.3.3.1-Ciclorrafia .....	28
4.2.3.3.2-Progesterona .....	29
4.3-INDICADORES BIOQUÍMICOS DE PARTO PRÉ-TERMO .....	31
4.3.1-Teste da Fibronectina Fetal (fFN) .....	31
5-CONCLUSÃO .....	33
6-BIBLIOGRAFIA .....	35

## Lista de Figuras

<b>Figura 1:</b> Percursos de PPT.....	7
<b>Figura 2:</b> Potenciais vias de infecção na Coriamnionite .....	8
<b>Figura 3:</b> Vista sagital do cervix com prolapso das membranas para a vagina.....	13
<b>Figura 4:</b> Ecografia transvaginal de um colo cervical normal (à esquerda) e de um colo cervical com afunilamento significativo (à direita).....	15
<b>Figura 5:</b> Forma do colo uterino (a vermelho) com encurtamento progressivo (TYVU) que se espera encontrar por ecografia transvaginal .....	16
<b>Figura 6:</b> Medição do comprimento do colo do útero (A) por ecografia transvaginal .....	17
<b>Figura 7:</b> Medição do comprimento do colo do útero por ecografia transvaginal.....	18
<b>Figura 8:</b> Comparação entre a medição do comprimento do colo uterino por Ecografia Transvaginal (A) e por Ecografia Transperineal (B) às 24 semanas de gestação na mesma paciente .....	20
<b>Figura 9:</b> Projecção ecográfica 3D do colo uterino com afunilamento, sendo este apenas visível no plano coronal (A) .....	21



# Lista de Tabelas

**Tabela 1:** Probabilidade de PPT tendo em conta o comprimento cervical (mm) e a idade gestacional (semanas) .....22

## Lista de Acrónimos

PPT	Parto Pré-Termo
RN	Recém-Nascido
fFN	Fibronectina Fetal
AfC	Afunilamento Cervical
IC	Incompetência Cervical
CL	Comprimento Cervical
RNPT	Recém-Nascido Pré-Termo
RMP	Ruptura Prematura de Membranas
RPMPT	Ruptura Prematura de Membranas Pré-Termo
OCI	Orifício Cervical Interno
OCE	Orifício Cervical Externo
Caf	Colo Afunilado
CF	Colo Funcional
17OHP	Caproato de 17 Alfa-hidroxi-progesterona
IM	Via Intramuscular
VG	Via Vaginal

# 1-Introdução

O parto pré-termo (PPT) constitui um dos desafios mais importantes na área de Obstetrícia, sendo responsável por 75% da mortalidade neonatal e 50% da morbidade neonatal.<sup>1</sup> Entre as últimas, destacam-se as morbidades neurológicas tais como paralisia cerebral.<sup>2</sup>

O PPT pode ser classificado, segundo a sua origem, em espontâneo ou iatrogénico/electivo. No PPT electivo, que ocorre em 25% dos casos, a gestação é interrompida devido a complicações maternas (por exemplo: hipertensão, descolamento prematuro da placenta, placenta prévia) e/ou fetais (como a restrição do crescimento fetal ou sofrimento fetal). Na sua grande maioria os casos de PPT (75%) são, porém, espontâneos.<sup>2</sup>

Apesar da sobrevivência dos recém-nascidos (RN) ter aumentado nos últimos anos, a incidência do PPT tem-se mantido constante ao longo do tempo, ocorrendo em cerca de 10% das gestações.<sup>2,3</sup>

Diversas medidas têm sido propostas para o rastreio, detecção precoce e prevenção do PPT de modo a permitir a intervenção atempada. No entanto, todas elas se mostraram insuficientes para diminuir a incidência do PPT.<sup>3</sup>

Dada a complexidade e multiplicidade dos factores de risco de PPT (idade, nutrição, tabaco), a prevenção primária embora seja uma área fundamental é difícil de ser implementada.<sup>2</sup>

Já a prevenção secundária através da utilização de certos indicadores de risco de PPT, como as modificações do colo uterino detectadas por ecografia transvaginal, têm-se mostrado relevantes nesta área.<sup>2,3</sup>

Dos vários marcadores bioquímicos, hormonais e mecânicos de determinação do risco de PPT, a medição do comprimento do colo (Cervicometria) entre as 20 e as 24 semanas de gestação por ecografia transvaginal, tem-se revelado o método de rastreio mais consensualmente aceite.<sup>3</sup>

E entre os marcadores bioquímicos possíveis, a pesquisa da fibronectina fetal (fFN) é o que apresenta melhores resultados na predição de PPT, sobretudo se associado à medição de colo uterino por ecografia transvaginal.<sup>4</sup>

Vários são os estudos feitos em mulheres grávidas que mostram haver uma relação inversa entre o comprimento do colo do útero e o risco de PPT, ou seja, quanto menor for o comprimento cervical maior será o risco de PPT.<sup>2,5</sup>

Outros parâmetros como o afunilamento cervical (AfC), incompetência cervical (IC), ângulo cervical, índice cervical foram investigados como possíveis instrumentos de predição de PPT. No entanto, o comprimento cervical (CL) é o indicador de maior relevância, embora alguns parâmetros citados como AfC e IC estejam, por vezes associados a colos uterinos curtos.<sup>5</sup>

Dentro das várias medidas que têm sido desenvolvidas para tentar diminuir a ocorrência de PPT nestas mulheres, a Ciclorrafia (*Cérclage*) do colo do útero e o uso de Progesterona, parecem ser eficazes em populações seleccionadas.<sup>6, 7, 8, 9</sup>

## 2-Objectivos

A presente monografia pretende fazer uma revisão abrangente sobre a avaliação do comprimento do colo do útero (Cervicometria) e sua relevância na prevenção de parto pré-termo.

Nesta revisão é também abordado de uma forma breve o parto pré-termo e o seu grande impacto a nível da saúde, não só materno, mas também infantil, descrevendo-se a sua epidemiologia, as principais causas e factores de risco, com foco na presença de colo curto na grávida, e suas consequências para a criança.

Pretende-se com este trabalho dar suporte à relevância da cervicometria, utilizando a ecografia transvaginal, em mulheres grávidas para identificação das que tem colo encurtado e que, portanto, apresentam maior risco de parto pré-termo quando comparadas com gestantes com um colo normal. E salientar ainda a sua relevância, não só em gestação unifetal e multifetal, mas também em mulheres sintomáticas, assintomáticas e com factores de risco (historia de parto pré-termo anterior, procedimentos cirúrgicos ginecológicos).

Pela sua lógica assistencial, são também referidas neste trabalho as principais formas de prevenção do parto pré-termo em grávidas com colo curto, nomeadamente, o uso de Progesterona e a Ciclorrafia Cervical.

O objectivo final deste trabalho é tentar sensibilizar a classe médica que o uso da ecografia transvaginal para a medição do comprimento do colo do útero (22-24 semanas) é do seu interesse para prever um risco acrescido de parto pré-termo numa gestante, permitindo prevenir essa ocorrência e as nefastas consequências infantis a ela associadas.

## 3-Metodologia

Para a realização desta dissertação procedeu-se a uma revisão bibliográfica sobre Parto Pré-Termo, Comprimento do Colo do Útero (Cervicometria), Ecografia Transvaginal.

Como ponto de partida, foram consultados livros na área da especialidade de Ginecologia/Obstetrícia em que o tema abordado se insere nomeadamente: Medicina Materno-Fetal, Parto Prematuro.

Procedeu-se também a uma pesquisa da literatura publicada sobre a temática em bases de dados, tais como: PubMed/Medline, B-on, Wiley-Interscience, Elsevier-Scimedirect.

O limite temporal estabelecido para delimitar a pesquisa dos artigos entre 2000 e 2011 e as palavras-chave utilizadas nessa pesquisa foram: *“Preterm Birth”, “Cervical Length”, “Transvaginal Sonography”, “Short Cervix”, “Funneling in Pregnancy”, “Cervical competence”* e *“Progesterone in short cervix”, “Cervical Cerclage”*.

## 4-Desenvolvimento

### 4.1-Parto Pré-Termo

#### 4.1.1-Definição de Parto Pré-Termo

Ao longo do tempo, várias foram as definições utilizadas no âmbito do PPT tendo como critério de definição, por exemplo, o peso ou a maturidade do RN.<sup>3</sup>

Como seria de esperar, a definição de PPT com base nesses critérios começou a gerar confusão terminológica porque nem sempre o parâmetro peso decorre em paralelo com a idade gestacional. O que é compreensível visto que na prática, existem RN de termo que apresentam baixo peso a nascença e, portanto, o peso não pode ser usado como critério primordial de prematuridade.<sup>3,10</sup>

Também no que respeita à maturação, um RN de termo pode revelar atraso maturativo assim como um recém-nascido pré-termo (RNPT) pode já ter atingido a plena maturação funcional.<sup>3</sup>

Por isso, as definições de PPT baseadas exclusivamente no peso à nascença e também aquelas que utilizam o termo prematuro têm sido abandonadas.<sup>3</sup>

Actualmente, a definição mais consensual para a descrição de PPT é a que contempla o PPT como aquele que tem início antes das 37 semanas de gestação, sendo o limite inferior de viabilidade depois das 23-24 semanas de gestação. No entanto, a definição de limite inferior de viabilidade pode variar de acordo com a complexidade do serviço onde decorrer o PPT.<sup>3,10,11</sup>

No âmbito da definição de PPT, alguns autores fazem uma distinção entre falso trabalho de PPT, ameaça de PPT e PPT efectivo. No entanto, o trabalho de PPT é definido como aquele que decorre da presença de contrações uterinas associadas a modificações cervicais (dilatação/apagamento do colo uterino).<sup>3,10</sup>

Apesar da sobrevida dos RNPT ter aumentado, o PPT continua a ser a principal causa de mortalidade e morbilidade perinatal, sendo responsável por 75% da mortalidade neonatal. Além disso, o PPT é a segunda causa de morbilidade neonatal, depois das malformações.<sup>1,10</sup>

Apesar da melhoria na prevenção, diagnóstico e tratamento do PPT, a incidência de PPT foi muito pouco alterada, tendo aumentado ligeiramente até 12,8% nos EUA e variando entre 6% e 10% na Europa.<sup>2</sup>

## 4.1.2-Patogenia

A patogenia do PPT não está bem esclarecida, sendo ainda controversos os mecanismos de desencadeamento deste fenómeno.<sup>11</sup>

No entanto, as 3 explicações mais plausíveis e discutidas na patogenia do PPT são:

Diminuição brusca dos níveis de Progesterona circulante em ovelhas, está relacionada com o início do trabalho de parto. Nestes estudos, as supra-renais do feto produzem cortisol em resposta ao aumento da sensibilidade à ACTH, próximo do momento parto. Este aumento de cortisol activa a 17alfa-hidroxilase que por sua vez diminui a secreção de progesterona. A inversão da relação estrogénios/progesterona contribui para a activação de prostaglandinas que culminam no trabalho de parto. Esta teoria nunca foi confirmada na espécie humana.<sup>11</sup>

Aumento da actividade da Ocitocina no momento do parto, conduz ao aumento da frequência e da intensidade das contracções uterinas, indiciando-a como possível agente iniciador do trabalho de parto. No entanto, antes do parto, a concentração de oxitocina não aumenta, o que torna improvável o seu papel como agente iniciador do trabalho de parto.<sup>11</sup>

Activação prematura dos Mecanismos Deciduais: parece ser o mecanismo mais consistente para explicar o início do trabalho de PPT. Embora a activação prematura dos mecanismos deciduais possa ser causada pelo sistema parácrino feto-decidual, em muitos casos de PPT a activação decidual parece surgir no contexto de hemorragia intra-uterina, infecção da decídua, das membranas e do líquido amniótico.<sup>11</sup>

## 4.1.3-Etiologia

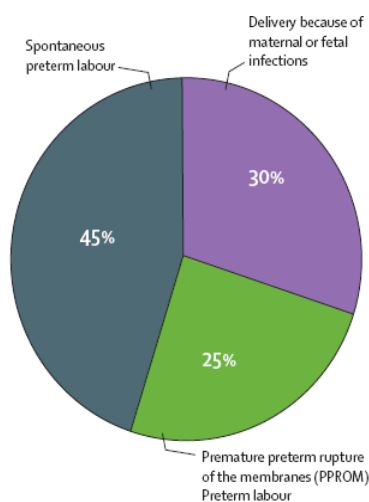
Na maioria dos casos de PPT não é possível estabelecer um mecanismo exacto como sendo responsável pelo PPT, mas sim está estabelecido a existência de vários factores que podem contribuir para o início precoce do parto, alguns dos quais podem agir em conjunto conduzindo ao PPT.<sup>12</sup>

### Ruptura prematura de membranas (RPM)

A ruptura das membranas é um processo fisiológico normal no desenvolvimento do trabalho de parto. O problema surge quando ocorre RPM, isto é, ruptura de membranas antes do trabalho de parto.<sup>3,13</sup>



Apesar da sobrevida dos RNPT ter aumentado, o PPT continua a ser a principal causa de mortalidade e morbidade perinatal, sendo responsável por 75% da mortalidade neonatal. Além disso, o PPT é a segunda causa de morbidade neonatal, depois das malformações.<sup>1,10,13</sup>



**Figura 1:** Percursos de PPT.<sup>11</sup>

Como se pode ver pela figura 1 quase metade (45%) dos nascimentos de PPT são precedidos por trabalho de PPT espontâneo, sendo os restantes provocados por ruptura prematura de membranas pré-termo (25%) ou ocasionados por decisões clínicas relativamente a patologias maternas e/ou fetais (30%).<sup>11</sup>

Vários estudos demonstraram que 50% das gestantes com RPM entre as 28 semanas e as 34 semanas entraram em trabalho de parto nas 24 horas seguintes e 80 a 90% no decurso da semana subsequente. A RPM ocorre em 8-10% de todas as gestações e em 70% desses casos ocorre PPT nas primeiras 24h.<sup>14</sup>

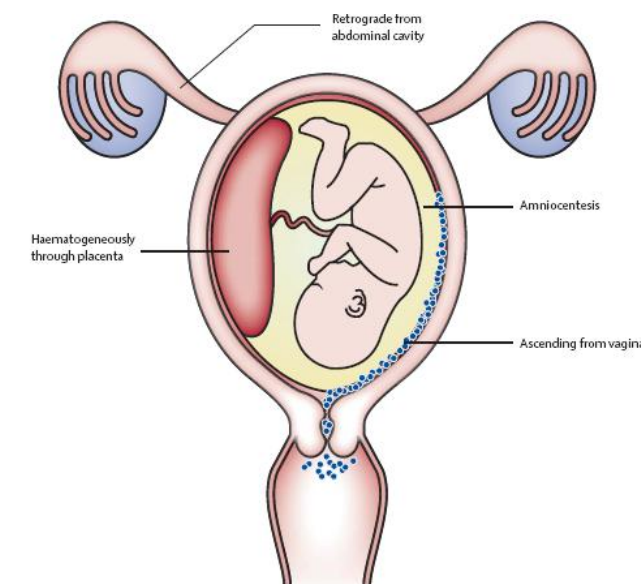
Quando a RPM ocorre antes das 37 semanas é designada por *ruptura prematura de membranas pré-termo* (RPMP), sendo responsável por 45% de PPT.<sup>14</sup>

A causa exacta de RPM é desconhecida, mas existem algumas condições associadas como por exemplo infecção (intra-uterina) e alterações mecânicas e estruturais (redução da resistência de membranas).<sup>13</sup>

Deve-se suspeitar de RPM quando a gestante descreve um corrimento aquoso abundante ou uma súbita perda de líquido pela vagina. No entanto, é importante perceber o momento exacto da perda, a caracterização do líquido perdido, cor, consistência, odor e quantidade, de forma a diferenciar do fluxo vaginal aumentado, leucorreia infecciosa, entre outras.<sup>3,13</sup>

### Corioamnionite

A corioamnionite corresponde à inflamação das membranas fetais resultante da acção de agentes patogénicos que atingem o útero pela sua ascensão a partir da vagina, disseminação hematogénica através da placenta, disseminação retrógrada através das trompas uterinas e introdução accidental durante procedimentos invasivos (Fig.2).<sup>15,16</sup>



**Figura 2:** Potenciais vias de infecção na Coriamnionite.<sup>11</sup>

Vários estudos demonstram que esta situação infecciosa é um mecanismo importante de PPT, sendo responsável por 25 a 40% dos casos de PPT.<sup>15</sup> No entanto, isso pode tratar-se de uma estimativa mínima visto que a infecção uterina é difícil de detectar através das técnicas culturais convencionais.<sup>16</sup>

O mecanismo responsável pela ocorrência de PPT nestes casos é o desencadeamento da contractilidade precoce como reacção do organismo materno à agressão de bactérias que tenham atingido a cavidade uterina.<sup>11</sup>

Alguns estudos demonstraram que a corioamnionite é uma das causas mais prováveis de PPT ocorrido em idade gestacional mais precoces.<sup>11</sup>

A cultura deste líquido geralmente mostra uma infecção mista e os microorganismos mais frequentemente isolados são: *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, *Peptostreptococcus sp.*, e *Bacteroides sp.*<sup>15,16</sup>

### Infecções Extra-Uterinas

As *Infecções Urinárias* são responsáveis por cerca de 5 a 10% dos casos de PPT e 3% das gestantes desenvolvem bacteriúria assintomática que se não for tratada aumenta o risco de PPT e o risco de RN com baixo peso.<sup>10</sup>

Por este motivo, a pesquisa sistemática de bacteriúria e o tratamento dos casos positivos, devem ser feitos pelo menos uma vez por trimestre em todas as grávidas.<sup>3</sup>

Tal como as infecções urinárias, também a *Vaginose* e a *Tricomoníase* têm de ser pesquisadas e tratadas.<sup>17</sup>

A *Vaginose Bacteriana* é uma doença definida pela mudança do ecossistema microbiano da vagina com aumento do pH>4,5, corrimento profuso branco e odor fétido.<sup>3,11</sup> Tem sido sugerida como causa de cerca de 50% dos casos de PPT idiopático, principalmente quando é identificada antes das 16 semanas de gestação.<sup>17</sup>

Ainda não se sabe ao certo qual o mecanismo pelo qual as Infecções Urinárias, a *Vaginose Bacteriana* e a *Tricomoníase* estão associadas ao PPT, mas muito provavelmente o microorganismo ascende ao útero, tal como acontece na coriamnionite.<sup>18</sup>

#### Infecções Não Genitais:

Alguns estudos mostram que outras infecções (não genitais) têm sido associadas e provavelmente predispõe para a ocorrência da PPT nomeadamente: *Pneumonia*, *SIRS*, *Apendicite* e *Varicela*.<sup>19</sup>

A *Doença Periodontal* tem sido alvo de alguns estudos por possível associação com PPT. No entanto, até agora os resultados não demonstraram relação entre a doença periodontal e o aumento do risco de infecção intrauterina.<sup>10,20</sup>

#### Anomalias da Placenta:

Diversos autores mostraram que anomalias da morfologia, função e implantação placentária estão associados a PPT.<sup>3,11,21</sup>

Em vários estudos, o *Descolamento Prematuro da Placenta* e a *Placenta Prévia* estão associadas a um risco muito elevado de PPT. O mecanismo pelo qual tais entidades desencadeiam o PPT é o aumento da contractilidade uterina.<sup>21</sup>

#### Anomalias Uterinas:

Cerca de 1-3% dos casos de PPT devem-se a anomalias anatómicas do útero, entre elas, as mais frequentemente encontradas nestes casos: *Útero Septado* e *Útero Bicórneo*.<sup>11</sup>

Também os *Fibromiomas Submucosos* e *Intramusculares com proclividade para a cavidade uterina* foram associados em vários estudos a PPT.<sup>11</sup>

Por isso, deve-se sempre excluir as anomalias uterinas perante uma história de abortos espontâneos tardios recorrentes, PPT e situações fetais anómalas.<sup>3</sup>

#### Anomalias do Colo do Útero:

Entre as anomalias do colo do útero que contribuem para um risco aumentado de PPT, destacam-se a *Incompetência Cervical*, o *Afunilamento Cervical* e um colo com comprimento diminuído ou *Colo Curto* que, embora possam surgir de forma isolada, por vezes surgem associadas.<sup>3,10, 22, 23,24, 25</sup>

No âmbito do tema desta dissertação, as anomalias referidas anteriormente serão minuciosamente descritas mais à frente.

Também os procedimentos cervicais como *Conização* e *Electrocauterização Excisional* têm sido associados ao aumento de risco de PPT.<sup>26</sup>

#### Hiperdistensão Uterina:

A hiperdistensão uterina é definida como uma grande distensão das fibras miometriais devido a um crescimento muito rápido do conteúdo uterino, contribuindo para alguns casos de PPT. São exemplos disso: *Gravidez Múltipla (bigemelar e trigemelar)* e *volumes aumentados de líquido amniótico (polidrâmnio)*.<sup>3,11</sup>

#### Contractilidade Uterina Frequente:

Muitas grávidas referem ter contracções uterinas indolores frequentes. Apesar dessa actividade excessiva poder desencadear PPT, na maioria dos casos não provoca alterações do colo nem do segmento inferior.<sup>3,11</sup>

Muitos estudos demonstraram uma associação entre a frequência de contracções uterinas e ocorrência de PPT. No entanto, nesses mesmos estudos também ficou demonstrado que a contractilidade uterina não pode ser utilizada para predizer o PPT dada a elevada incidência de falsos positivos.<sup>27,28</sup>

#### Anomalias Fetais:

Várias são as anomalias fetais associadas ao PPT. Entre elas constam algumas doenças metabólicas e *malformações do tubo neural*.<sup>3,11</sup>

O *Síndrome de Potter*, provocado pela insuficiência renal fetal conduzindo a uma produção reduzida de líquido amniótico, está muitas vezes associado à ocorrência de parto antes do termo da gestação.<sup>11</sup>

#### Outras Causas:

Além das causas supracitadas e daquelas não identificáveis, existem outros factores que contribuem para aumentar o risco de PPT.

A *Raça Negra* é um importante factor de risco de PPT, pois a taxa de incidência da PPT em grávidas desta raça é considerável (16-18%). Além disso, estas grávidas também têm um risco 4 vezes superior de PPT em idades gestacionais mais precoces.<sup>29</sup>

Outras características demográficas maternas associadas ao risco de PPT englobam: o *baixo nível socioeconómico e educacional*, *profissão fisicamente exigente* (operárias, empregadas domésticas) assim como *profissão que exija longos períodos de ortostatismo* (lojistas, cozinheiras) ou *irregularidade dos períodos de repouso* (internas de especialidade, enfermeiras).<sup>30</sup>

Além do efeito nocivo que exerce sobre o desenvolvimento fetal, o uso do *Tabaco* aumenta o risco de parto PPT para 2 vezes, sendo clara uma relação directa entre o número de cigarros fumados por dia e a taxa de PPT.<sup>11,31</sup>

Apesar do consumo exagerado de *Álcool* estar associado ao risco de PPT, até ao momento não se conseguiu demonstrar nenhuma relação com o consumo leve e moderado de bebidas alcoólicas.<sup>11</sup>

Também a exposição de grávidas a *altos níveis de stress social, psicológico e até depressão* estão associados a maior risco de PPT.<sup>11,32</sup>

O PPT também parece estar associado ao *baixo peso materno (<50kg)* e *baixo índice de massa corporal (<19,8kg/m<sup>2</sup>)* no início da gestação, bem como um *deficiente aumento ponderal* durante a gravidez.<sup>33</sup>

Um outro factor, demonstrado em vários estudos, que contribui para o aumento do risco de PPT é o *extremo de idade* da gestante, ou seja, gestantes com idade abaixo dos 17 anos e superior a 35 anos apresentaram maior incidência de PPT.<sup>3,11</sup>

Também as gestações múltiplas e as gestações resultantes de técnicas de reprodução medicamente assistida comportam maior risco de PPT demonstrado por vários estudos.<sup>3, 34, 35</sup>

## 4.1.4-Diagnóstico

O diagnóstico de PPT assenta em 3 pilares fundamentais:

- Identificação da gestante em risco:

A existência de antecedentes de PPT é o dado mais relevante para identificar uma gestante em risco PPT mas, por razões óbvias, só é aplicável em múltiparas.

Para tentar determinar o risco em todas as gestantes, nos últimos anos têm surgido vários índices para calcular o risco de PPT, mas infelizmente nenhum deles se mostrou efectivo para identificar as grávidas em risco e, por isso, não são utilizados na prática corrente.<sup>3</sup>

- Detecção de sinais precoces:

A maioria das situações de PPT é precedida por alguns *sinais de alarme* tais como: algias pélvicas, abdominais ou lombares; pressão pélvica; modificação/aumento do fluxo vaginal (mucoso, mais fluído, hemático); contracções uterinas (intervalos <10 minutos com ou sem dor).<sup>3</sup>

Estes sinais são muitas vezes negligenciados pelas mulheres e, por isso, é fundamental que estas sejam instruídas para que saibam identifica-los por forma a pedirem ajuda atempadamente.<sup>3</sup>

Na presença de algum destes sinais, a grávida deve ser submetida a um *Exame Ginecológico* (observação com espécuro e do toque).<sup>3,4</sup>

A *Observação com Espécuro* tem como propósito a avaliação do tipo de fluxo e permite eventuais colheitas para exame bacteriológico e pesquisa de fibronectina fetal.

O *Toque Vaginal* é sem dúvida o acto clínico mais importante quando existe suspeita de trabalho de PPT em curso, pois permite avaliar a posição, comprimento, e consistência do colo do útero. A maioria das nulíparas com 34 semanas de gestação apresentam, ao toque, o colo dirigido posteriormente, fechado, de consistência firme e com pelo menos 1-2cm de comprimento; já nas múltiparas o colo pode apresentar vários graus de apagamento e permeabilidade, mas raramente teriam mais do que 1cm de dilatação. Assim, modificações significativas destas características foram associadas a situações e PPT.<sup>3</sup>

- Diagnóstico de PPT em curso:

O diagnóstico de PPT em curso baseia-se na existência de contractilidade regular, mais ou menos dolorosa, com apagamento e dilatação do colo e segmento inferior distendido. Nestas situações é diminuta a possibilidade de conseguir o prolongamento significativo da gravidez através da terapêutica tocolítica.<sup>3</sup>

## 4.1.5-Consequências

Parece evidente que a sobrevivência neonatal nos casos de PPT varie consoante a idade de gestação ao nascimento, verificando-se um aumento da sobrevivência à medida que aumenta a idade gestacional ao nascimento, apresentando uma sobrevivência de 50% às 24 semanas, 80% às 26 semanas, superior a 90% às 28-29 semanas e de 97% nos recém-nascidos (RN) com 32 semanas.<sup>3</sup>

*Antes das 26 semanas*, os RN apresentam elevadas taxas de mortalidade e os poucos sobreviventes apresentam graves sequelas definitivas.<sup>36,37</sup>

O PPT que ocorre *entre as 24-32 semanas* tem uma taxa de mortalidade perinatal de 60% e nos casos em que o recém-nascido sobrevive causa uma grande morbidade neonatal afectando: o sistema respiratório (síndrome de dificuldade respiratória, displasia bronco-pulmonar); o sistema neurológico (hemorragia intraventricular, leucomalácia periventricular); o sistema gastrointestinal (enterocolite necrozante); o sistema cardiovascular (persistência do canal arterial) podendo até causar falência multiorgânica (sépsis).<sup>37</sup>

*A partir das 32 semanas*, a mortalidade perinatal e as sequelas definitivas são muito baixas, pelo que os esforços terapêuticos devem centrar-se mais intensamente entre as 24 e 32 semanas.<sup>3,10,37</sup>

## 4.2-Indicadores Ecográficos de Parto Pré-Termo

### 4.2.1-Incompetência Cervical ou Insuficiência Cervical (IC)

A incompetência cervical (IC) foi definida, pela primeira vez em 1678, como sendo a incapacidade do útero reter o feto até à sua viabilidade.<sup>10</sup>

Actualmente, IC é descrita como a ocorrência de perdas fetais recorrentes no segundo trimestre e início do terceiro trimestre, devido à incapacidade do colo uterino reter o produto de concepção. O colo pode extinguir e dilatar na ausência de contracções, dor e sangramento.<sup>38</sup>

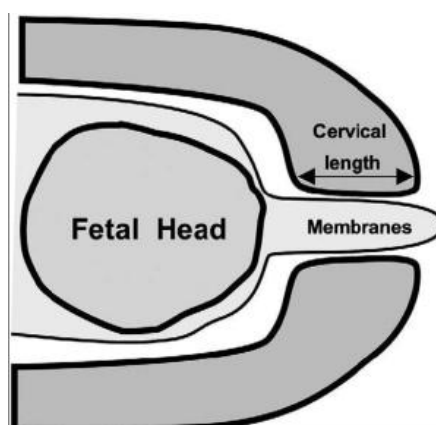


Figura 3: Vista sagital do cervix com prolapso das membranas para a vagina.<sup>38</sup>

Normalmente ocorre o prolapso das membranas para a vagina, seguido da sua ruptura e consequente PPT quase indolor, de onde resulta um feto vivo e imaturo.<sup>22, 38</sup>

Durante a gravidez, o colo uterino está sujeito a grandes variações hormonais. Assim, alterações na composição dos glicosaminoglicanos e o aumento da relaxina no cérvix tornam as fibras musculares e de colagénio mais distendidas, causando o amolecimento cervical responsável pela IC. Além destas alterações bioquímicas, também outros factores hormonais fazem diminuir a resistência que o colo habitualmente oferece.<sup>10</sup>

A etiologia da IC é provavelmente multifactorial. Os principais factores que conduzem a IC podem ser: congénitos (malformações mullerianas), exposição *in útero* a dietilstilbestrol, doenças sistémicas (Síndrome de Marfan e Síndrome de Ehler-Danlos); adquiridos (traumatismo cervical por dilatação e curetagem, parto instrumental e conização extensa).<sup>3</sup>

A grande maioria das pacientes não apresenta nenhum destes factores, tendo portanto IC primária ou idiopática.<sup>39</sup>

Até ao aparecimento da ecografia transvaginal, o diagnóstico de IC era essencialmente feito com base na história clínica. Actualmente, com base na história clínica e na avaliação do comprimento cervical, considera-se existir IC quando:<sup>39</sup>

a) História de abortamentos tardios caracteristicamente com nados vivos, expulsões rápidas e pouco dolorosas;

b) Ocorrência súbita de extinção e dilatação avançadas com poucas ou nenhuma contrações uterinas no segundo trimestre;

c) Observação de extinção cervical progressiva em ecografias seriadas numa paciente, cuja história obstétrica/ginecológica sugere IC;

d) Observação ocasional, por ecografia, de extinção e afunilamento cervical.

A IC é difícil de avaliar pela definição inconsistente desta entidade, sendo o colo tradicionalmente descrito como completamente competente e incompetente. Daí que seja difícil estimar a sua real importância na génese do PPT.<sup>40</sup>

Guzman e col. propuseram a chamada visualização ecográfica do colo uterino, que envolve a aplicação de pressão no fundo do útero segundo o seu eixo longitudinal, aumentando-se assim a pressão intra-amniótica e, conseqüentemente, forçando o orifício cervical interno (OCI); a visualização ecográfica com sonda vaginal da abertura do OCI e do afunilamento da porção mais próxima do canal cervical, com proclividade das membranas, em “dedo de luva”, para o interior do canal, é muito sugestiva de incompetência cervical, principalmente se for observada antes das 20 semanas.<sup>3</sup>

Mais recentemente, Iams pôs em causa este conceito ao contemplar a competência cervical como um modelo em que vários factores actuam sobre o colo, sendo este, uma estrutura dinâmica, com elasticidade e comprimento que variam em cada mulher e em cada gestação. Este mesmo autor também defende que não existe um limite rígido entre suficiência e insuficiência, mas antes um processo contínuo de modificações do colo que depende de outros factores. Para Iams, o termo Insuficiência Cervical deve substituir o termo Incompetência Cervical dada a conotação negativa deste último termo.<sup>40</sup>

## 4.2.2-Afunilamento Cervical (AfC)

Exames ecográficos realizados durante a gravidez demonstraram que a extinção cervical tem início no orifício cervical interno (OCI) e continua distalmente num processo denominado Afunilamento Cervical (AfC).<sup>41</sup>

Este processo tem início antes da dilatação do orifício cervical externo (OCE) e pode ter início tão precoce como às 16-24 semanas.<sup>41</sup>

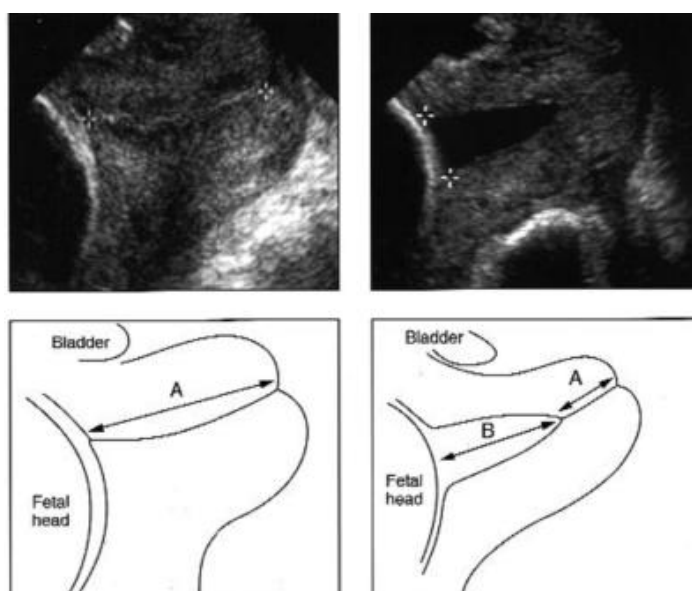


O AfC é definido como a dilatação ou abertura do OCI superior a 5mm ao exame ecográfico, persistindo mais de 5 minutos, de forma a excluir qualquer questão a nível morfológico que possa ser confundida com o AfC.<sup>23,24,42</sup>

A visualização ecográfica de contracções uterinas segmentares pode imitar a aparência de um colo afunilado, assim como a fusão da porção afunilada do cérvix com o segmento inferior do útero pode distorcer a imagem ecográfica simulando também um colo afunilado.<sup>42, 43</sup>

Além disso, existe uma grande variabilidade inter-observador mesmo entre ecografistas treinados na avaliação do AfC. Contudo, o AfC tem-se mostrado um bom preditor de parto prematuro.<sup>42,43</sup>

Muitos autores defendem que o AfC é um sinal precoce de IC, surgindo em 4% da população e a sua prevalência é maior para comprimentos de colo mais curtos, sendo de 98% para colos de 15mm.<sup>23,24</sup>



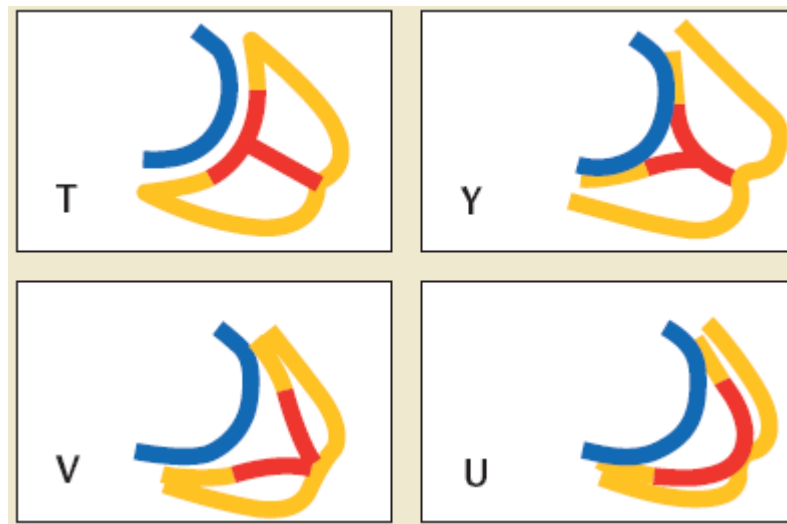
**Figura 4:** Ecografia transvaginal de um colo cervical normal (à esquerda) e de um colo cervical com afunilamento significativo (à direita).<sup>43</sup>

A porção (B) da Figura 4 corresponde ao comprimento do AfC e o diâmetro interno do OCI é a largura do afunilamento. O grau de AfC é definido em percentagem, calculando-se a partir da divisão do comprimento do afunilamento (B) pelo comprimento total do colo do útero (A+B), este último que engloba o somatório do comprimento do colo afunilado (Caf) que corresponde à letra (B) e o comprimento do colo funcional (CF) que corresponde à letra (A) da imagem da direita.<sup>42, 43</sup>

O CF é a porção do colo do útero que ainda se mantém fechada. A medição do CF por ecografia é um dos parâmetros usados como factor preditivo de PPT.<sup>42,44</sup>

Como se pode ver na Figura 5, o AfC ocorre como um processo contínuo, estando a vermelho as formas que o colo do útero adquire ao longo do processo de afinilamento segundo a progressão “TYVU”.<sup>42, 44</sup>

lams propôs uma mnemónica para esta progressão: “Trust Your Vaginal Ultrasound”.<sup>42, 44</sup>



**Figura 5:** Forma do colo uterino (a vermelho) com encurtamento progressivo (TYVU) que se espera encontrar por ecografia transvaginal.<sup>44</sup>

Um colo normal fechado assume a aparência de um “T”(Fig.5).<sup>42, 44</sup>

À medida que dá início o processo de afinilamento, a primeira forma que o colo assume é a de um “Y” (Fig.5). O “Y” representa um pequeno funil cujo comprimento é menor que 25% do comprimento total do cérvix, e portanto, não tem significado clínico. Continuando o processo de afinilamento, a próxima forma que o colo do útero expõe é a de um “V” que representa um afinilamento mais significativo, visto que está mais próximo do OCE (Fig5). Por último, com o avançar do processo de afinilamento, o colo do útero adquire uma forma mais grave, “U”, que é a mais indicativa de PPT (Fig.5).<sup>42,44</sup>

A presença de AfC aumenta o risco de PPT, já que a prevalência de PPT é de 6,9% quando existe AfC comparativamente a 0,7% na ausência deste.<sup>23,24</sup>

Num estudo em mulheres de alto risco, as que apresentavam afinilamento mínimo (<25%) medido entre as 14-22 semanas, estava associado a um risco estatisticamente pouco significativo de PPT. Em contraste, aquelas que apresentavam um afinilamento moderado (25%-50%) e aquelas que apresentavam um afinilamento severo (>50%) detinham ambas um risco acima de 50% de PPT.<sup>45</sup>

Frequentemente, quando o AfC está presente, o cérvix apresenta um comprimento inferior a 25mm. Alguns estudos mostram que quando se compara um colo com comprimento cervical inferior a 25mm com um colo que, além do CL ser inferior a 25mm, apresenta também um afinilamento, a taxa de sensibilidade de predizer PPT aumenta de 61% para 74% sem alteração na especificidade, no valor preditivo positivo e negativo.<sup>42, 46</sup>

Pelo contrário, quando apenas está presente um colo com um comprimento igual ou superior a 25mm, a detecção de AfC não parece aumentar o risco de PPT. Por isso, estes autores acham mais importante avaliar e reportar o comprimento do colo do útero do que a presença de AfC, mesmo que presente, porque isso não afecta a orientação clínica.<sup>42</sup>

Aliás, as intervenções baseadas no AfC “TYVU” fazem-se, porque geralmente um Caf está frequentemente associado a um colo curto.<sup>42</sup>

Assim sendo, a existência de AfC só fornece contribuição na avaliação do risco de PPT, quando está associado ao encurtamento cervical uterino.<sup>23,24</sup>

## 4.2.3-Cervicometria

### 4.2.3.1-Definição e Método de Avaliação

#### 4.2.3.1.1-Ecografia Transvaginal

A Cervicometria define-se como a medição do comprimento do colo do útero em linha recta desde o OCI até ao OCE, através de ecografia.<sup>1</sup>

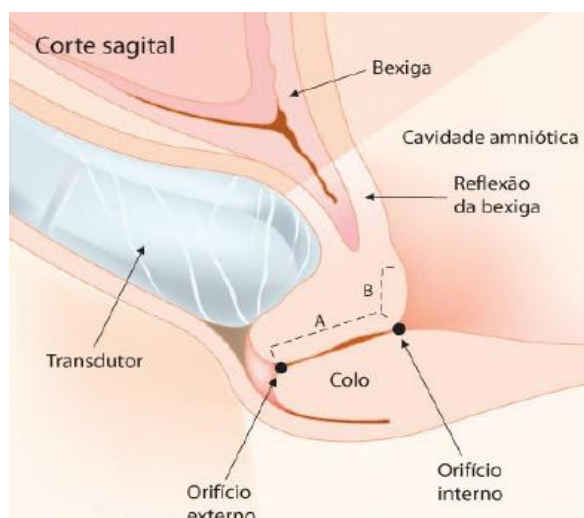


Figura 6: Medição do comprimento do colo do útero (A) por ecografia transvaginal.<sup>2</sup>

Vários estudos defendem que a ecografia transvaginal é o método mais seguro e reprodutível para a avaliar de forma objectiva o CL quando comparado ao exame vaginal, ecografia transabdominal e transperineal.<sup>47</sup>

Não admira portanto que se tenha tornado o padrão de ouro na avaliação do CL.<sup>42</sup>

No que toca a ecografia vaginal, Nicolaidis e col. recomendam a imagem sagital do colo, usando a mucosa endocervical como guia para avaliar a verdadeira localização do OCI, evitando a inclusão do segmento inferior.<sup>48</sup>



**Figura 7:** Medição do comprimento do colo do útero por ecografia transvaginal. (Gentilmente cedida pela Dra Fernanda Pereto).

Os cursores são colocados de forma a medir a distância em linha recta entre a “área triangular ecodensa” no OCE e a incisura em forma de “V” do OCI.<sup>39</sup>

A imagem do colo deve ser ampliada de forma a ocupar 2/3 do ecrã, sendo a espessura do lábio anterior e posterior do colo idênticas. Dentro das 3 medições mais correctas, deve ser apenas anotada a medida mais curta.<sup>42</sup>

Deverá também ser aplicada sequencialmente pressão supra púbica ou transfundal durante 15 a 30 segundos e medir o comprimento do colo. Este processo deverá ser repetido 3 vezes, devendo ser anotada a melhor medição.<sup>39</sup>

Outro aspecto a ter atenção na avaliação ecográfica é a medição de um colo encurvado. Neste mesmo estudo que abrangeu 301 gravidezes unifetais e assintomáticas, verificou-se curvatura do colo em 48% dos casos, curvatura essa que é inexistente em colos muito curtos (menor ou igual a 16mm).<sup>48</sup>

Na avaliação de um colo encurvado, a medição do comprimento do colo em linha recta é inevitavelmente mais curta que a medição ao longo do canal endocervical, o que explica alguma divergência entre os autores relativamente à técnica de medição deste tipo de colo.<sup>42</sup>

Se, por um lado há autores que defendem que do ponto de vista prático é razoável medir a distância linear entre ambos os orifícios cervicais, outros optam por realizar a soma de duas linhas rectas ao longo da mucosa endocervical.<sup>47</sup>

Outro achado importante a ter em atenção ainda na avaliação ecográfica transvaginal do colo é a repleção vesical, visto que conduz a uma sobrevalorização da medição do colo e por isso, deve-se evitar fazer demasiada pressão com a sonda no lábio anterior do colo, evitando um comprimento falsamente maior.<sup>42, 49</sup>

No início da gravidez, frequentemente não se distingue o cérvix do segmento inferior do útero e, por isso, a medição do colo antes das 14 semanas ou na mulher não grávida não é fidedigna. Também próximo do termo, a dilatação do canal cervical pode aumentar a probabilidade de projecções oblíquas do canal cervical tornando difícil a determinação do seu comprimento. Assim, a medição do CL deve ser feita a partir das 14 semanas de gestação, época em que o colo está mais bem delimitado e a pressão uterina passa a exercer efeito no CL.<sup>42, 49</sup>

Durante o exame, podem ocorrer alterações dinâmicas do colo que podem diminuir a sua reprodutibilidade. Assim sendo, deve ser considerada a menor medida obtida durante um período de 5 minutos.<sup>42</sup>

Ao contrário das outras técnicas ecográficas referidas a seguir, a Cervicometria por ecografia transvaginal tem uma grande fiabilidade e baixa variabilidade intra e interobservadores (<10%).<sup>42, 50, 51</sup>

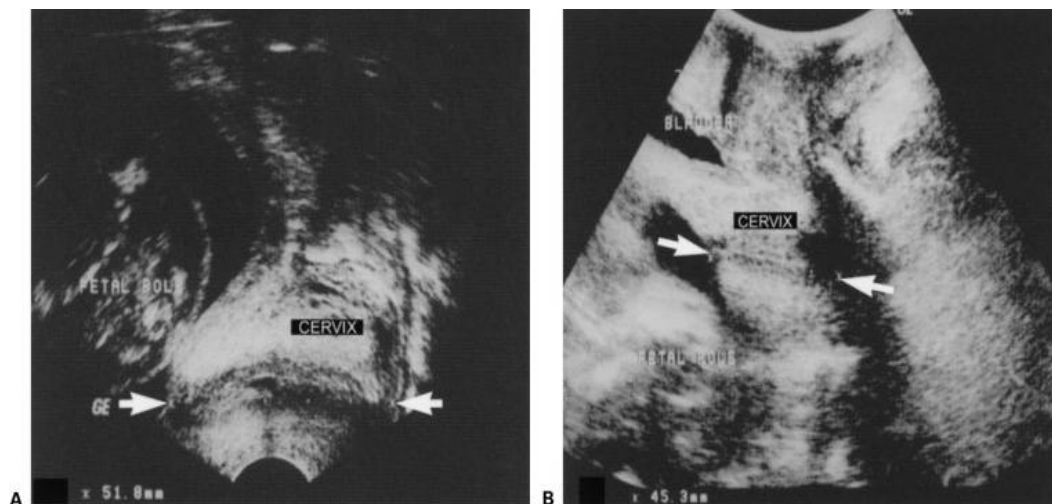
#### **4.2.3.1.2-Ecografia Transperineal (translabial)**

A ecografia transperineal foi desenvolvida originalmente em França, em 1980, e provou ser mais proveitosa na valorização do CL do que a ecografia transabdominal.<sup>42, 52</sup>

Para a execução desta técnica, a mulher deve estar deitada em posição ginecológica na mesa de observação com os joelhos e os quadris flexionados, podendo colocar-se uma almofada debaixo da paciente para elevar a bacia, melhorando a visualização do colo uterino. O transdutor é colocado entre os grandes lábios numa orientação sagital.<sup>42</sup>

Apesar de não ser uma técnica tão boa como a ecografia transvaginal, a ecografia transperineal é melhor do que a ecografia transabdominal visto que a imagem obtida não está interposta por partes fetais e não necessita de uma bexiga preenchida, permitindo assim uma visualização do colo de quase 100%.<sup>42</sup>

Outras vantagens desta técnica contam com o facto de não requerer outro tipo de transdutor e, como se trata de um método não invasivo, é bem aceite pelas mulheres.<sup>42, 49</sup>



**Figura 8:** Comparação entre a medição do comprimento do colo uterino por Ecografia Transvaginal (A) e por Ecografia Transperineal (B) às 24 semanas de gestação na mesma paciente.<sup>49</sup>

O facto do colo uterino estar em contacto directo com a parede vaginal posterior e o recto, faz com que o OCE nem sempre seja bem visualizado por esta técnica devido à interferência de gases na imagem ecográfica (Fig.8), induzindo por vezes a percepção de um encurtamento cervical quando ele na realidade não existe.<sup>42, 49</sup>

A maioria dos estudos é unânime defendendo que a ecografia tranvaginal é a técnica mais fiável e com maior acuracia preditiva do CL.<sup>49</sup>

No entanto, a ecografia transperineal é um bom método alternativo para as circunstâncias que não permitem avaliação vaginal nomeadamente, ruptura prematura de membranas ou sangramento vaginal.<sup>49</sup>

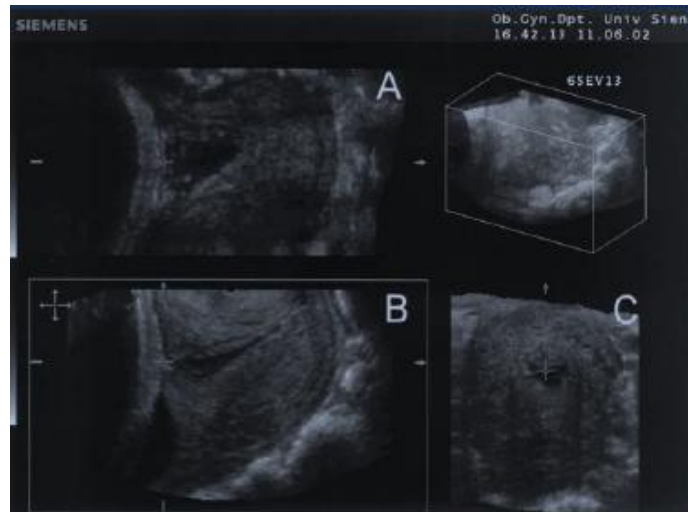
#### 4.2.3.1.3-Ecografia Transabdominal

Em 1970, ano em que as técnicas ecográficas foram introduzidas, a visualização transabdominal era o método preferido para avaliar o colo do útero.<sup>25, 42</sup>

No entanto, com o passar do tempo e o avanço das técnicas ecográficas esta técnica caiu em desuso por causa de todas as suas limitações. Entre elas constam-se: o facto do colo cervical estar longe da sonda, o que resulta numa má qualidade de imagem para avaliação do colo sobretudo em pessoas obesas; a necessidade de uma bexiga cheia para obtenção de uma imagem reprodutível, o que por vezes provoca alongamento do cérvix e camufla algum AfC existente no OCI; e a interferência das peças fetais na imagem ecográfica obscurecendo o colo uterino, sobretudo a partir das 20 semanas de gestação.<sup>25, 42</sup>

#### 4.2.3.1.4-Ecografia 2D versus Ecografia 3D

Existem alguns estudos comparando a avaliação do comprimento do colo uterino por ecografia 2D e 3D que parecem concordar que a Cervicometria por ecografia transvaginal 3D possivelmente será superior quando comparado com a ecografia transvaginal 2D, sobretudo por causa da secção coronal que permite detectar casos de encurtamento cervical e de AfC não observados na ecografia 2D.<sup>52</sup>



**Figura 9:** Projecção ecográfica 3D do colo uterino com afunilamento, sendo este apenas visível no plano coronal (A).<sup>52</sup>

No entanto, apesar de fornecer imagens de alta precisão nos 3 planos disponíveis, a medição do CL por ecografia transvaginal 3D ainda não é aceite como método de triagem.<sup>52</sup>

### 4.2.3.2-Predição do Parto Pré-Termo

Durante a gestação, a avaliação do colo do útero pode ser útil na determinação do risco de PPT. Quanto menor o comprimento do colo, maior o risco de PPT (tabela 1). Isto acontece porque o encurtamento do colo precede o trabalho de parto em 4 a 8 semanas.<sup>2</sup>

	Weeks of Pregnancy													
	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28
Cervical length (mm)														
0	69.8	68.7	67.5	66.3	65.2	64.0	62.7	61.5	60.2	59.0	57.7	56.4	55.1	53.8
5	62.5	61.3	60.0	58.7	57.5	56.2	54.9	53.6	52.2	50.9	49.6	48.3	47.0	45.7
10	54.6	53.3	52.0	50.7	49.4	48.1	46.7	45.4	44.1	42.8	41.6	40.3	39.0	37.8
15	46.5	45.2	43.9	42.6	41.3	40.1	38.8	37.6	36.3	35.1	33.9	32.8	31.6	30.5
20	38.6	37.3	36.1	34.9	33.7	32.5	31.4	30.3	29.2	28.1	27.0	26.0	25.0	24.0
25	31.2	30.1	29.0	27.9	26.9	25.8	24.8	23.9	22.9	22.0	21.1	20.3	19.4	18.6
30	24.7	23.7	22.8	21.8	21.0	20.1	19.3	18.5	17.7	16.9	16.2	15.5	14.8	14.2
35	19.1	18.3	17.5	16.8	16.1	15.4	14.7	14.1	13.4	12.8	12.2	11.7	11.2	10.6
40	14.6	13.9	13.3	12.7	12.1	11.6	11.1	10.6	10.1	9.6	9.2	8.7	8.3	7.9
45	11.0	10.5	10.0	9.6	9.1	8.7	8.3	7.9	7.5	7.2	6.8	6.5	6.2	5.9
50	8.2	7.8	7.4	7.1	6.7	6.4	6.1	5.8	5.5	5.2	5.0	4.7	4.5	4.3
55	6.0	5.7	5.5	5.2	4.9	4.7	4.5	4.3	4.0	3.8	3.7	3.5	3.3	3.1
60	4.4	4.2	4.0	3.8	3.6	3.4	3.3	3.1	3.0	2.8	2.7	2.5	2.4	2.3

**Tabela 1:** Probabilidade de PPT tendo em conta o comprimento cervical (mm) e a idade gestacional (semanas).<sup>53</sup>

A título de exemplo, (tabela 1) um colo com comprimento de 30mm às 18 semanas de gestação tem uma probabilidade de 21,8% de ter PPT, enquanto que o mesmo valor se detectado às 28 semanas acarreta uma probabilidade de apenas 14,2%. Por outro lado, um colo de 24 semanas de gestação de 25 mm de comprimento tem um risco de PPT mais elevado (22%) do que um colo com a mesma idade gestacional mas com comprimento mais longo (40mm), que significa risco de PPT de apenas 9,6%.<sup>53</sup>

Assim, o risco de ocorrer PTT varia não só de forma proporcionalmente directa ao CL, mas também consoante a idade gestacional em que é detectado (tanto maior quanto mais precoce).<sup>53</sup>

Muitos parâmetros detectados na ecografia tranvaginal foram estudados como factores de predição de parto pré-termo. São exemplo disso: AfC, dilatação do canal endocervical, posição cervical (horizontal vs vertical), contracções segmentares uterinas baixas, ângulo cervical, índice cervical (comprimento do afunilamento + 1/ comprimento do colo funcional). No entanto, o CL é o indicador de PPT de maior relevância.<sup>42</sup>

No entanto, há algumas limitações na utilização deste parâmetro como indicador de PPT, entre elas a ausência de padronização em relação à idade gestacional da avaliação inicial e a indefinição do ponto de corte abaixo do qual o risco de PPT se torna significativo.<sup>53</sup>



#### 4.2.3.2.1-Colo Curto: Definição e Causas

A definição de um colo curto varia um pouco consoante os autores, dependendo dos melhores valores de sensibilidade e especificidade para gestantes sintomáticas ou assintomáticas e de acordo com idade gestacional da ocorrência do parto.<sup>2</sup>

Antes das 15 semanas de gestação, a avaliação do CL não apresenta bons resultados para a predição de PPT. Pelo contrário, quando essa avaliação é feita durante o segundo trimestre, preferencialmente entre as 22 e as 24 semanas, os resultados preditivos são melhores, o que explica o facto da maioria dos estudos serem feitos nessa altura.<sup>2</sup>

Na maioria dos estudos, o valor de CL com melhor acuidade prognóstica é o limiar de comprimento menor ou igual que 25mm (colo curto), sendo o desfecho considerado a ocorrência de PPT antes das 35 semanas.<sup>25</sup>

No entanto, é abaixo dos 15mm (colo muito curto) que se verifica o aumento exponencial do risco de PPT (ver tabela 1), já que uma grávida com colo uterino de 15mm apresenta um risco de PPT de 40%.<sup>53</sup>

O colo pode ser constitucionalmente curto e representar os percentis mais baixos da distribuição na população ou o seu encurtamento pode ser devido a um processo que ocorreu antes ou durante a gravidez. Ou seja, um colo curto pode resultar de lesão cervical (laceração cervical prévia, conização), anomalias estruturais (anomalias mullerianas) ou de uma fraqueza física (diminuição do colagénio).<sup>42, 54</sup>

No entanto, não está claro quais as causas de encurtamento do colo porque, se por um lado as contracções uterinas podem provocar o seu encurtamento, por outro lado ele também se mostra associado a contracções uterinas.<sup>42</sup>

Provado está que a causa mais frequentemente associada a encurtamento do colo é a inflamatória, resultante dos efeitos locais de infecção uterina ou vaginal e também a consequente hemorragia decidual.<sup>39</sup> Mas também esta hipótese levanta dúvidas porque não está esclarecido se primeiro as bactérias induzem o encurtamento cervical ou, se é este que facilita a invasão da flora vaginal.<sup>42</sup>

Também a gravidez multifetal tem sido apontada como outra causa de encurtamento cervical, e por isso, grande parte dos casos de gravidez multifetal termina em PPT.

No entanto, neste caso particular, o encurtamento cervical apenas se dá com o evoluir da gestação e se deve à distensão excessiva do útero.<sup>9, 34, 35</sup>

#### 4.2.3.2.2-Cervicometria em Grávidas Assintomáticas

Vários são os estudos que abrangem populações não seleccionadas, realizando avaliação do colo em diferentes idades gestacionais e com vários padrões cervicais definidos.

Num estudo prospectivo observacional, no qual a Cervicometria foi efectuada às 16-22 semanas, Hibbard e col. concluíram que o CL abaixo dos 25mm era um parâmetro a valorizar na avaliação de PPT antes das 32 semanas e que valores inferiores a 15mm estavam associados a um risco significativo de PPT.<sup>55</sup>

Hassan e col. verificaram no seu estudo retrospectivo com 6877 pacientes, que o risco relativo para o parto antes das 32 semanas em grávidas com CL abaixo do 15 mm era de 24,3 (IC: 95%: 12,9-45,9), com uma sensibilidade de 8,2% e uma especificidade de 99,7%.<sup>54</sup>

Nesse mesmo estudo, apesar de a Cervicometria realizada por rotina entre as 18-22 semanas identificar pacientes em risco de PPT, a baixa prevalência de PPT na população estudada, apontou para uma limitação da aplicação deste método de rastreio à população assintomática, numa alta taxa de falsos positivos se o limiar for 29mm ou uma baixa sensibilidade se o limiar for 15mm.<sup>54</sup>

Honest e col. fizeram uma revisão sistemática de 33 estudos em mulheres assintomáticas e concluíram que a ecografia transvaginal cervical identificava mulheres com maior risco de PPT, embora houvesse uma enorme variação nos estudos relativamente à idade gestacional no momento da medição, à definição do limiar de CL proposto e desfecho perinatal em estudo. O subgrupo mais frequentemente referido nos estudos era aquele em que a Cervicometria era feita antes das 20 semanas usando um limiar de 25mm de comprimento do colo com a presença de PPT antes das 34 semanas como critério de referência.<sup>56</sup>

#### 4.2.3.2.3-Cervicometria em Grávidas Sintomáticas

Menos de 10% das gestantes que exibem contracções uterinas pré-termo e membranas intactas prosseguem para trabalho de parto activo. A falta de critérios clínicos para distinguir o verdadeiro trabalho de PPT das contracções precoces inconsequentes conduz ao excesso de diagnóstico e intervenção médica.<sup>57</sup>

Para tentar averiguar se a avaliação ecográfica do colo é capaz de discriminar entre o verdadeiro e o falso trabalho de parto, foram feitos vários estudos em mulheres com ameaça de PPT.<sup>57</sup>

O estudo realizado por Fuchs e col., que envolveu 253 gravidezes com feto único e com contracções uterinas dolorosas entre as 24 e as 36 semanas, demonstrou bem a importância da ecografia transvaginal em pacientes com ameaça de PPT, tendo um valor predictivo positivo superior ao exame ginecológico.

Também o valor predictivo negativo é ótimo, contribuindo para reduzir a iatrogenicidade gerada pela excessiva e desnecessária tocólise ou hospitalização prolongada, sem aumentar a incidência de prematuridade.<sup>57</sup>

Neste estudo, o limiar mais relevante para predizer PPT foi o CL de 15mm, surgindo aquele em 47,2% das mulheres.<sup>57</sup>

Num outro estudo, Venditelli avaliou o CL em 200 grávidas hospitalizadas com PPT entre as 19-36 semanas de gestação e determinou que o melhor limiar para maior risco de PPT era o CL abaixo de 30mm, com incidência de PPT de 41%.<sup>58</sup>

Tsoi e col. examinaram 216 grávidas unifetais com ameaça de PPT entre as 24 e as 36 semanas nas quais o PPT ocorreu nos 7 dias seguintes, tendo concluído que a probabilidade de PPT nas 48h seguintes ao início dos sintomas é de 45% para colos com comprimento menor ou igual a 5mm, de 28% para colos entre 6-10mm, 8,5% entre os 11-15mm e de 0% para colos com comprimento maior que 16mm.<sup>59</sup>

#### **4.2.3.2.4-Cervicometria em Grávidas com Factores de Risco de PPT**

São factores de risco para PPT: história de PPT ou abortamento tardio em gravidez anterior, intervenções cirúrgicas sobre o colo do útero (como conização), exposição a DES, malformação uterina e gravidez multifetal.<sup>3, 60</sup>

Num estudo em 183 grávidas com história anterior de PPT, Owen constatou que o melhor limiar para a Cervicometria era um valor de CL menor do que 25mm entre as 16-24 semanas, com uma incidência de PPT maior nestes casos (26%).<sup>60</sup>

Num outro estudo realizado a 64 grávidas com anomalias uterinas, Airoidi constatou que, tal como nos outros estudos, aqui também havia uma relação inversa entre o CL e o risco de PPT, sendo o melhor limiar o CL <25mm determinado às 14-24 semanas. Neste estudo a incidência de PPT antes das 35 semanas foi de 11%.<sup>61</sup>

Visintine estudou as grávidas com história anterior de múltiplos abortos induzidos e conclui que, também aqui, o melhor limiar para predizer o risco de PPT é o CL<25mm medido ecograficamente entre as 14-24 semanas. Apresentando uma maior incidência de PPT antes das 35 semanas (30%) quando comparados com aquelas que não apresentavam encurtamento cervical.<sup>62</sup>

Berghella e col. fizeram um estudo em grávidas com história prévia de conização, onde também constataram a relação inversa entre o CL e o risco de PPT. Neste estudo a Cervicometria foi determinada entre as 16 e as 24 semanas e a incidência de PPT antes das 35 semanas foi de 13%.<sup>63</sup>

#### **4.2.3.2.5-Cervicometria na Gravidez Unifetal**

Iams e col., num estudo prospectivo, realizaram uma avaliação ecográfica em mulheres com gravidezes unifetais às 24 semanas e às 28 semanas. Um CL menor ou igual a 20mm às 24 semanas apresentava uma sensibilidade de 23%, uma especificidade de 97%, um valor preditivo positivo de 25,7% e um negativo de 96,5% para ocorrência de parto antes das 35 semanas. No entanto, aumentando o limiar para menos de 25mm, há um ténue aumento de sensibilidade para 37,3%, com uma diminuição da especificidade para 92,2%, mantendo um valor predictivo negativo de 97% e um valor predictivo positivo de 18%. Os mesmos valores de CL às 28 semanas possuíam uma sensibilidade maior, mas eram menos específicos, exibindo um valor predictivo positivo mais baixo.<sup>40</sup>

Num outro estudo prospectivo, To e col. fizeram Cervicometria a 6819 mulheres com gravidezes unifetais entre as 22- 24 semanas. Tendo observado uma associação inversa entre o CL e a percentagem de PPT espontâneo antes das 33 semanas, sendo esta associação mais marcada nas mulheres que apresentavam colos mais curtos (<15mm).<sup>64</sup>

Taipale, no seu estudo, optou por fazer Cervicometria no momento da ecografia morfológica (18-22 semanas) em 3694 gravidezes unifetais. Neste estudo, quando o comprimento do colo era menor que 29mm, o risco relativo de PPT antes das 35 semanas estava aumentado 8 vezes (IC:95%:3-19) e na presença de afunilamento o risco de parto antes das 35 semanas aumentava 28 vezes (IC:95%:2-67).<sup>65</sup>

#### **4.2.3.2.6-Cervicometria na Gravidez Multifetais (bigemelares e trigemelares)**

A duração das gravidezes multifetais normalmente é menor do que a das unifetais, sendo a média de 35,6 semanas para a gravidez bigemelar e de 32 semanas para a gravidez tripla.<sup>34, 35</sup>

Em gestações gemelares, a taxa de PPT espontâneo antes das 33 semanas é de 5-10%, sendo de 1-2% em gestações unifetais.<sup>66</sup>

Como referido anteriormente, a ocorrência de PPT antes das 33 semanas está associada a um aumento de mortalidade e morbidade neonatal severa e, por isso é importante prever esse risco e tentar prevenir que tal aconteça.<sup>35</sup>

Num estudo realizado em 464 gravidezes bigemelares, Skentou e col., mediram o colo uterino às 23 semanas e verificaram que a ocorrência de PPT antes das 33 semanas foi de 7,2%, comprovando uma associação inversa significativa entre o CL e a ocorrência de PPT antes das 33 semanas. Neste estudo, o CL abaixo do 20mm foi responsável por 40% dos PPT antes das 33 semanas.<sup>35</sup>

Assim sendo, parece evidente que uma proporção maior de gravidezes multifetais apresentem encurtamento cervical abaixo dos 25mm (13%) quando comparadas com gravidezes únicas (8%).<sup>35, 66</sup>

Se nas gestações unifetais o aumento exponencial do risco de PPT ocorre quando os colos têm comprimento menor ou igual 15mm, nas gestações multifetais esse aumento exponencial do risco ocorre para colos ligeiramente maiores (CL menor ou igual que 25mm), passando de um risco de PPT de 17% se 20mm para 80% se 8mm de comprimento.<sup>35, 66</sup>

Assim, parece evidente que a Cervicometria às 23 semanas nas gravidezes gemelares é útil para prever a ocorrência de PPT antes das 33 semanas, mas apresenta uma sensibilidade inferior à da gravidez unifetal de alto risco, apresentando uma taxa de falsos positivos de 9,6%. Sendo, por isso, menos útil na orientação clínica de grávidas bigemelares quando comparada com a população de grávidas de alto risco.<sup>35, 66</sup>

Num estudo prospectivo feito a 87 gravidezes gemelares com contracções uterinas regulares e dolorosas entre as 24 e as 36 semanas, Fuchs e col., verificaram que em 22% dos casos, a ocorrência de PPT nos 7 dias seguintes estava inversamente relacionada com o CL. Neste estudo, o limiar do CL que aparentemente distingue o falso trabalho de parto do verdadeiro trabalho de parto foi de 25mm.<sup>67</sup>

A Cervicometria também se revelou útil na determinação do risco de PPT espontâneo em gestações trigemelares, onde o CL é significativamente menor às 24 e 28 semanas quando comparado com as gestações unifetais.<sup>68</sup>

Num estudo realizou-se a Cervicometria em 43 gestações trigemelares às 23 semanas de gestação, verificando-se um aumento exponencial na taxa de PPT antes das 33 semanas de gestação nos casos em que verificou encurtamento cervical. Neste estudo, colos com CL de 36-48mm tinham risco de PPT antes das 33 semanas de 8%, colos com CL de 16-25mm tinham um risco de 33% e colos muito curtos (menor ou igual a 15mm) a ocorrência de PPT era muito elevada, de 67%.<sup>68</sup>

Estudos prospectivos feitos em 51<sup>35</sup> e 43<sup>69</sup> gravidezes trigemelares sugerem que a Cervicometria às 23 semanas de gestação pode fornecer uma avaliação do risco de PPT. A média do CL encontrada às 23 semanas é de 34mm, inferior ao valor médio de CL encontrado na gravidez de gémeos e nas gravidezes unifetais (36mm).<sup>34, 68</sup>

Se para as gravidezes unifetais a presença de um colo de comprimento menor ou igual a 15mm é raro (1,5%), o mesmo não se pode dizer das gravidezes gemelares (4,7%) e das gestações triplas (7,9%).<sup>34, 68</sup>

Nas gravidezes unifetais, o aumento exponencial da PPT é observado em grávidas com CL menor ou igual a 15mm, enquanto que, este limiar exponencial nas gravidezes bigemelares e trigemelares ocorre para comprimentos de colo menor ou igual a 25mm. Para este valor, a sensibilidade deste método nas gravidezes trigemelares, às 23 semanas, é de 50%, tendo um valor predictivo positivo de 16%.<sup>34, 68</sup>

### 4.2.3.3-Prevenção de PPT em grávidas com alterações do colo uterino

#### 4.2.3.3.1-Ciclorrafia

Ciclorrafia ou *Cérclage* é uma intervenção cirúrgica que consiste no encerramento subtotal da porção proximal do cérvix com fio de sutura ou faixa com o objectivo de corrigir temporariamente uma situação de incompetência cervical, prolongando a gravidez por mais alguns dias ou semanas. Este procedimento resulta num aumento mensurável do colo, confirmado por ecografia.<sup>3</sup>

A Ciclorrafia Programada (feita às 13-14 semanas de gestação) pode ser: *Electiva*, sendo a decisão cirúrgica baseada na história clínica e/ou visualização de encurtamento significativo do canal cervical, ou pode ser *Urgente* quando é feita numa grávida assintomática com CL menor ou igual a 20mm e proclividade das membranas para o canal cervical.<sup>3</sup>

A Ciclorrafia de Emergência é efectuada numa gestante que, apesar de estar longe do termo (<26 semanas), apresenta dilatação do colo acompanhada de sintomas como sensação de pressão pélvica, corrimento mucoso e, por vezes, visualização das membranas ao exame com espéculo.<sup>3</sup>

Num estudo comparando os resultados relativamente a idade gestacional na altura do parto dos 3 tipos de procedimentos, os autores verificaram que na Ciclorrafia electiva o parto ocorreu numa idade gestacional mais tardia (média de 35 semanas), quando comparado com a Ciclorrafia urgente (33 semanas de gestação) e com a Ciclorrafia de emergência (30 semanas).<sup>69</sup>

Num outro estudo, comparando um grupo A submetido a Ciclorrafia Electiva, com um grupo B submetido a Ciclorrafia indicada por visualização ecográfica activa, verificou-se que os resultados foram semelhantes no que respeita o tempo médio de gestação na altura do parto, sendo o número de partos com menos de 37 semanas (35,8% versus 36,8%). Apesar de não se verificarem diferenças significativas nas taxas de PPT entre as gestantes submetidas a Ciclorrafia Electiva e aquelas em que se adoptou uma conduta expectante, a decisão de se fazer uma Ciclorrafia nas grávidas com incompetência cervical com base na visualização ecográfica é uma alternativa medicamente aceitável à Ciclorrafia Electiva.<sup>70</sup>

Também Hibbard e col., tentaram perceber a utilidade da Ciclorrafia em mulheres grávidas com colos de comprimento inferior a 30mm. Das 85 mulheres com CL abaixo desse limiar, 43 foram submetidas a Ciclorrafia e as restantes apenas a conduta expectante. Neste estudo, o grupo de mulheres submetidas a Ciclorrafia apresentou menor número de PPT e a sua ocorrência deu-se em idades gestacionais mais tardias (mais de 30 semanas de gestação). Além disso, os RN das mulheres submetidas a Ciclorrafia Cervical apresentavam menores taxas de morbidade e menores taxas de necessidades de cuidados intensivos neonatais.<sup>8</sup>

To e col. estudaram a utilidade da Ciclorrafia em gestantes com colo curto diagnosticado por ecografia transvaginal entre as 22 e 24 semanas de gestação. Das 470 mulheres com CL menor ou igual a 15mm identificadas, parte delas foi submetida a Ciclorrafia usando a técnica de Shirodkar e a outra parte foi vigiada (conduta expectante). Uma vez que não foram notadas diferenças significativas na proporção de PPT antes das 33 semanas (Ciclorrafia 22% versus tratamento expectante 26%) e na morbidade e mortalidade perinatal entre os dois grupos, pode-se afirmar que um colo curto por si só não constitui indicação para uma Ciclorrafia electiva.<sup>64</sup>

Numa meta-análise feita mais recentemente, Berghella e col. tentaram perceber que grupos de mulheres grávidas com colos curtos beneficiariam com a Ciclorrafia. Neste estudo, os autores verificaram um benefício marginal da Ciclorrafia no grupo de mulheres com gravidez unifetal e que tinham história anterior de PPT (RR=0,61 IC=95%).<sup>9</sup>

Conclui-se que, apesar da Cervicometria por ecografia transvaginal feita às 22-24 semanas permitir identificar gestantes de alto risco de PPT (colo curto), a utilização da Ciclorrafia nestas mulheres ainda é controversa embora, como demonstrado por alguns estudos, possa trazer benefícios em alguns grupos de mulheres seleccionadas, sobretudo as mulheres com história de PPT anterior.

#### 4.2.3.3.2-Progesterona

Além da Ciclorrafia, outro método também utilizado em mulheres com colo curto para prevenir a ocorrência de PPT é a administração de Progesterona.<sup>71</sup>

A Progesterona actua nas membranas coriônicas, no miométrio e no colo uterino.<sup>72</sup>

A relevância do uso de Progesterona em grávidas com colo curto advém da sua aparente intervenção no amadurecimento cervical, mas o seu mecanismo de acção está pouco esclarecido e os resultados dos estudos nesta área diferem.<sup>71, 73</sup>

No entanto, parece que uma diminuição da Progesterona induz a formação de mediadores inflamatórios provocando provavelmente alterações no colo do útero, desempenhando um algum papel no processo de início do trabalho de parto.<sup>74, 75</sup>

Além disso, estudos demonstram que quando se desencadeia o parto há um aumento da expressão miometrial de enzimas que metabolizam a Progesterona, mudanças na expressão dos receptores da progesterona e acção dos metabólitos da progesterona que inibem diretamente a contratilidade miometrial.<sup>76</sup>

A favor deste mecanismo de actuação no ser humano estão o facto de a administração de antiprogestagénios provocar aborto no primeiro trimestre, assim como a remoção do corpo amarelo (produtor de progesterona) antes da 8ª semana de gestação.<sup>10</sup>

Diversas formas de progesterona têm sido usadas para a prevenção de PPT em diferentes populações, onde essas diferenças dificultam a avaliação da eficácia dessa intervenção.<sup>77</sup>

Na maioria dos estudos, as duas formas mais frequentemente testadas são: o caproato de 17 alfa-hidroxi-progesterona (17OHP) por via intramuscular (IM) e a Progesterona natural por via vaginal (VG).<sup>77</sup>

Numa meta-análise de 6 estudos aleatorizados onde se testou o 17OHP (IM) na prevenção de PPT, Keirse conclui que a incidência de PPT diminuiu significativamente no grupo tratado.<sup>78</sup>

Num ensaio clínico randomizado, 60 grávidas com sintomas de PPT e membranas intactas que apresentavam colo curto (menor ou igual a 25mm) foram distribuídas em 2 grupos consoante a conduta adoptada fosse: expectante ou administração de 17OHP (IM) 2 vezes por semana até às 36 semanas. Também aqui, a redução do risco de PPT foi maior no grupo submetido a 17OHP quando comparado com o grupo sob conduta observacional (0,04 vs 0,58 OR=0,15 e IC=95%). Outro achado relevante deste estudo prende-se com o facto de que as grávidas que receberam 17OHP apresentavam colos menos curtos ao dia 7 e 21 quando comparadas com as mulheres sob conduta expectante.<sup>6</sup>

Fonseca e col., em 2007, constataram que a diminuição global de PPT nas mulheres com colo uterino de comprimento inferior a 15mm submetidas a progesterona vaginal (200mg/dia) foi de 44%. Além disso, a parto ocorrido antes das 34 semanas de gestação foi menos frequente no grupo de mulheres tratadas com progesterona quando comparado com o grupo placebo (19,2% vs 34,4% RR=0,56 e IC=95%).<sup>7</sup>

Assim, parece evidente que o uso de progesterona vaginal é efectivo na prevenção de PPT em grávidas com colos muito curtos (menor ou igual a 15mm), independentemente dos seus antecedentes.<sup>7</sup>

Num outro estudo, 46 mulheres com gestação unifetal, colo curto (inferior a 28mm) e história de PPT anterior (20-35semanas) foram submetidas a tratamento com progesterona vaginal (90mg) até as 37 semanas de gestação. Apesar de nesse grupo não se ter verificado uma diminuição significativa da taxa de PPT antes das 32 semanas quando comparado com o grupo controle (10% vs 11,3%), o tratamento com progesterona diminuiu a frequência de PPT precoce (0% vs 29,6% e P=0,014) quando comparado com o grupo controle. Outro aspecto relevante deste estudo prende-se com o facto do grupo tratado com progesterona também ter demonstrado uma diminuição significativa da admissão de RN na unidade de cuidados intensivos neonatais (15,8% vs 51,9% e P=0,016).<sup>79</sup>

Um ensaio clínico randomizado recente (2009), comparou o uso da Ciclorrafia usando a técnica de McDonald com o uso de (17OHP) em mulheres com gravidez unifetal e colo uterino com comprimento menor ou igual a 25mm (16-24 semanas). Neste estudo, ambos os métodos demonstraram eficácia semelhante na prevenção do PPT nestas mulheres, não havendo diferenças significativas entre os 2 grupos com comprimento cervical menor ou igual que 25mm (38,1% vs 43,2%). No entanto, para colos muito curtos (menor ou igual a 15mm), o grupo submetido a Ciclorrafia apresentou menor taxa de PPT (31,8%) quando comparado com o grupo tratado com 17OHP (66,7%).<sup>80</sup>



## 4.3-Indicadores Bioquímicos de Parto Pré-termo

### 4.3.1-Teste da Fibronectina Fetal (fFN)

Entre os vários indicadores bioquímicos possíveis (interleucina 6 e 8, hormona libertadora de corticotropina ou CRH, fibronectina fetal, proteína 1 fosforilada ligada ao factor de crescimento semelhante à insulina phiGFBP-1), a fibronectina fetal (fFN) é a que apresenta melhores resultados para a predição do PPT.<sup>4</sup>

A fFN é uma glicoproteína do subgrupo das fibronectinas que é produzida pelo trofoblasto, sendo a sua função fisiológica ao nível da implantação, facilitando a adesão do blastocisto ao endométrio e posteriormente a união do córion à decídua, actuando por isso como uma proteína de ancoragem.<sup>81</sup>

Em condições normais, é possível encontrar fFN no conteúdo vaginal de mulheres grávidas até às 21 semanas de gestação, em consequência dos fenómenos de implantação fetal. Após as 22 semanas de gestação, ocorre a fusão do âmnio com o córion e a fFN desaparece da vagina até as 35 semanas.<sup>2,10</sup>

O teste de fFN para a predição de PPT baseia-se na deteção de fFN entre as 22 e as 34 semanas de gestação e quando este é detectado pode dever-se à ruptura de membranas ou presença de factor infeccioso, inflamatório, isquémico ou mecânico na interface materno-fetal.<sup>2,10</sup>

A amostra para detecção da fFN pode obter-se do exocérvix ou do fundo do saco vaginal no decorrer de uma exploração vaginal com espécuro, podendo ser analisada por método quantitativo (ELISA) ou por método qualitativo (técnica colorimétrica). Este último tem a vantagem de obter resultados em 10 minutos, sendo realizado com a gestante em posição ginecológica, introduzindo-se o espécuro estéril na vagina e recolhendo conteúdo vaginal da porção posterior do colo com zaragatoa de Dacron. De seguida, a amostra recolhida é colocada num frasco com uma solução tampão, sendo agitado durante 10 segundos. Posteriormente, a zaragatoa é descartada e insere-se a fita de leitura na solução tampão aguardando-se 10 minutos para obtenção do resultado.<sup>2,10</sup>

O teste é considerado positivo quando surgem duas linhas rosas na fita de leitura que demonstra a presença de fFN em concentrações superiores a 50ng/ml.<sup>2</sup>

No entanto, para a realização deste teste não deverá haver qualquer tipo de manipulação do colo (ecografia tranvaginal, toque vaginal, coito, uso de lubrificantes ou medicamentos) nas 24h anteriores, visto que nestas situações poderão surgir resultados falsos positivos ou negativos.<sup>82</sup>

O teste da fFN pode ser utilizado tanto em grávidas assintomáticas com risco de PPT, como em grávidas sintomáticas quando não se tem a certeza relativamente ao diagnóstico de trabalho de PPT.

Peaceman e col., numa revisão sistemática de 40 estudos com gestantes sintomáticas, confirmaram os achados anteriores e concluíram que o teste da fFN prediz o PPT dentro de 7 a 10 dias, mas que o seu principal benefício reside no seu elevado valor preditivo negativo (99,5%), ou seja a probabilidade de PPT em mulheres com teste negativo é baixa. Assim, a obtenção de um teste negativo, pode evitar internamentos e intervenções desnecessárias.<sup>83</sup>

Por outro lado, apesar do baixo valor predictivo positivo (inferior a 50%) mas superior a outros marcadores bioquímicos (estrogênio, interleucinas), estes autores recomendam que um teste de fFN positivo deve seguir-se de internamento, tocolise e corticoterapia pré-natal.<sup>83</sup>

Em 2005, Gomez e col. combinaram a medição do colo uterino por ecografia transvaginal com o teste de fFN em gestantes com sintomas de PPT entre as 22 e as 35 semanas de gestação. Neste estudo, os autores constataram que o uso combinado destes testes melhora a performance diagnóstica de cada teste.<sup>84</sup>

Das 215 grávidas sintomáticas envolvidas, as que exibiam colo com comprimento inferior a 15mm e fFN positiva, 75% destas entravam em trabalho de parto nos próximos 7 dias comparado com os 3,4% das pacientes com colo maior ou igual 15mm e fFN negativa.<sup>85</sup>

Num estudo multicêntrico com 1282 gestantes assintomáticas e com história de PPT anterior, demonstrou-se que aquelas que apresentavam CL inferior a 25mm e fFN positiva às 24 semanas de gestação, tinham um risco de repetição de PPT de 64% quando comparado com o risco de 25% quando a fFN era negativa. Também nas grávidas em que o colo não é curto (superior a 35mm), houve repetição do PPT em 28% dos casos quando a fFN era positiva e em 7% dos casos quando a fFN era negativa.<sup>85</sup>

Numa meta-análise de 40 estudos usando testes de fFN seriados em mais de 10000 mulheres, verificou-se que o uso de vários testes de fFN em grávidas assintomáticas com risco de PPT aumenta a sensibilidade na predição de PPT (92%), quando comparado com 23% com o uso de um único teste de fFN e que a predição de PPT com o uso do teste de fFN é maior nas mulheres assintomáticas de alto risco (história de PPT anterior).<sup>4</sup>

## 5-Conclusão

Apesar do American College of Obstetrics and Gynecology não recomendar o uso da Cervicometria como método de rotina para rastreio de situações de risco acrescido de PPT, vários estudos comprovam a sua eficácia como factor preditivo de PPT, mostrando uma relação inversa entre o CL e o risco de PPT.

Parece consensual que a medição do CL deve ser feita por ecografia transvaginal, pois esta técnica permite melhor visualização e conseqüentemente melhor acurácia preditiva quando comparada com outros tipos de ecografia (transabdominal, transperineal, translabial).

A grande disponibilidade de aparelhos ecográficos na maioria dos hospitais e maternidades e a baixa variabilidade inter e intra-observador são argumentos a favor do recurso à Cervicometria como método de rastreio regular.

Além disso, a medição ecográfica do CL por ecografia transvaginal é uma técnica que é aprendida pelos Obstetras e, tal como demonstrado por vários estudos, a grande maioria das mulheres aceita a sua realização não referindo desconforto.

No que toca ao melhor momento para realizar a Cervicometria, os estudos são unânimes defendendo que a medição do comprimento do colo do útero deverá ser feita no segundo trimestre, preferencialmente entre as 22 e as 24 semanas de gestação.

O colo do útero com comprimento menor ou igual a 25mm, definido como colo curto, parece ser o comprimento com melhor acuidade prognóstica na predição de ocorrência de PPT. Contudo, é nos colos de comprimento menor ou igual a 15mm (muito curto) que se verifica o aumento exponencial do risco de PPT.

Ainda há alguma divergência entre os autores quanto à população em que se deve fazer a medição ecográfica do CL. Se por um lado alguns defendem que a Cervicometria deveria ser feita a todas as mulheres grávidas entre as 22 e as 24 semanas de gestação como método de rastreio de risco de PPT, outros defendem apenas a sua mensuração em mulheres com factores de risco como por exemplo: história de PPT anterior, sintomas de PPT entre outros.

A implementação da Cervicometria por ecografia transvaginal como método de rastreio de mulheres com risco de PPT entre as 22 e 24 semanas de gestação seria útil, pois permitiria diferenciar as mulheres com colo curto e até com outras anormalidades do colo uterino como AfC e IC predizendo o seu risco de PPT. Além disso, a detecção de mulheres com alterações cervicais como o colo curto, permitiria seleccionar as terapêuticas mais adequadas para prevenir a ocorrência de PPT e as suas pesadas conseqüências perinatais (distúrbios neurológicos respiratórios, cardíacos, oftalmológicos entre outros).

Uma abordagem combinada da Cervicometria com o Teste de fFN seria proveitosa como teste de rastreio de mulheres com risco de PPT uma vez que permitiria aumentar a performance preditiva do 1º teste.

As duas formas mais comuns para tentar prevenir a ocorrência de PPT em grávidas com colo curto são: a Ciclorrafia e o uso de Progesterona.

Embora, a maioria dos estudos não demonstre benefícios estatisticamente significativos com a aplicação de *Cérclage* em mulheres apenas com colos curtos (menores que 25mm), o uso desta técnica tem-se mostrado eficaz em populações seleccionadas, como por exemplo: nos casos de mulheres com história anterior de PPT, com factores de risco de PPT, com IC e AfC associados a colos excessivamente curtos (inferiores a 15mm).

Ao contrário da Ciclorrafia, o benefício da administração de Progesterona em grávidas com colos curtos está mais bem documentado por vários estudos. No entanto, a administração de Progesterona Vaginal é mais efectiva a reduzir o risco de PPT do que a administração intramuscular de 17OHP.

Assim, a administração profilática de Progesterona Vaginal (200mg/dia) a mulheres com colos uterinos curtos (menor ou igual a 25mm), ou a administração de 17OHP (250ug/semana) nas grávidas com gravidez unifetal e história anterior de PPT, tem-se mostrado útil para diminuir o risco de PPT.

Em suma, a Cervicometria como método de rastreio de mulheres com risco de PPT e a subsequente selecção e implementação da terapêutica mais adequada para cada caso particular de colo curto, permite diminuir a ocorrência de PPT ou aumentar a idade gestacional em que este ocorre, diminuindo assim as consequências perinatais e a gravidade das mesmas.

## 6-Bibliografia

- 1- Morgan AM, Goldenber RL, Schulkin J. Obstetrician-gynecologists knowledge of preterm birth frequency and risk factors. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007; 20(12): 895-901.
- 2- Bittar RE, Zugaib M. Risk predictors for preterm birth. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2009; 31(4): 203-209.
- 3- Barros JS, Borges A, Brazão R, Calhaz JC, Cardoso JM, Cardoso MC et al. *Medicina Materno-fetal.* Lisboa:Lidel;2010.
- 4- Leitich H, Kaider A. Fetal fibronectin- how useful is it in the prediction of preterm birth? *BJOG.* 2003; 110(4): 66-70.
- 5- Mella MT, Berghella V, Prediction of preterm birth: cervical sonography. *Semin Perinatol.* 2009; 33(5): 317-324.
- 6- Facchinetti F, Paganelli S, Comitini G, Dante G, Volpe A. Cervical length changes during preterm cervical ripening: effects of 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 196(5):453-454.
- 7- Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaids KH. Progesterona and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med.* 2007; 357(5): 462-469.
- 8- Hibbard JU, Snow J, Moawad AH. Short cervical length by ultrasound and cerclage. *J Perinatol.* 2000; 20(3):161-165.
- 9- Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM. Cerclage for short cervix on ultrasonography: meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol.* 2005; 106(1):181-189.
- 10- Akerlund M, Vargas IA, Valdivieso JM, Alfonso JB, Riera GC, Roura LC et al. *Parto Prematuro.* Buenos Aires: Panamericana editorial médica; 2004.
- 11- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008; 371(9606): 75-84.

- 12- Goldenger RL, Culhane JF. Prepregnancy health status and the risk of preterm delivery. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005; 159(1): 89-90.
- 13- DeCherney AH, Nathan L. *Current Obstetricia e Ginecologia: Diagnóstico & Tratamento*, 9ª Edição. Rio de Janeiro: Lang Medical Books/McGraw-Hill; 2005.
- 14- Obido AO, Talucci M, Berghella V. Prediction of preterm premature rupture of membranes by transvaginal ultrasound features and risk factors in a high-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002; 20(3): 245-251.
- 15- Knox IC JR, Hoener JK. The role of infection in preterm rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 59(1): 190-194.
- 16- Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med.* 2000. 342(20): 1500-1507.
- 17- Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med.* 2008; 74(1): 14-22.
- 18- Krohn MA, Hillier SL, Nugent RP, Cotch MF, Carey JC, Gibbs RS, Eschenbach DA. The genital flora of woman with intraamniotic infection. Vaginal infection and prematurity study group. *J Infect Dis.* 2005; 171(6): 1475-1480.
- 19- Goldenberg RL, Culhane JF, Johnson DC. Maternal infection and adverse fetal and neonatal outcomes. *Clin Perinatal.* 2005; 32(3): 523-559.
- 20- Jeffcoat MK, Geurs NC, Reddy MS, Cliver SP, Goldenberg RL, Hauth JC. Periodontal infection and preterm birth: results of a prospective study. *J Am Dent Assoc* 2007; 132(7): 875-880.
- 21- Krupa FG, Faltin D, Cecatti JG, Surita FG, Souza JP. Predictors of preterm birth. *Int J Gynecol Obstet.* 2006; 94(1): 5-11.
- 22- Chao AC, Chao A, Hsieh PC. Ultrasound assessment of cervical length in pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2008; 47(3): 291-295.
- 23- Tsoi E, Akmal S, Rane S, Otigbah C, Nicolaides KH. Ultrasound assessment of cervical length in threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 21(6): 552-555.

- 24- Guzman ER, Walters C, Ananth CV, O` Reilly-Green C, Benito CW, Palermo A, Vintzleos AM. A comparison of sonographic cervical parameters in predicting spontaneous preterm birth in high-risk singleton gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; 18 (3): 204-210.
- 25- Berghella V, Bega G, Tolosa JE, Berghella M. Ultrasound assessment of cervix. *Clin Obstet Gynecol.* 2003; 46(4): 947-962.
- 26- Jakobsson M, Gissler M, Sainio S, Paavonen J, Tapper AM. Preterm delivery after surgical treatment for cervical intraepithelial neoplasia. *Obstet Gynecol.* 2007; 109(2): 309-313.
- 27- Moore TR, Iams JD, Creasy RK, Burau KD, Davidson AL. Diurnal and gestational patterns of uterine activity in normal human pregnancy. The Uterine Activity in Pregnancy Working Group. *Obstet Gynecol.* 2004; 83(4): 517-523.
- 28- Iams JD, Newman RB, Thom EA, Goldenberg RL, Heubach ME, Moawad A et al. Frequency of uterine contractions and risk of spontaneous preterm delivery. *N Engl J Med.* 2002; 346(4): 250-255.
- 29- Goldenberg RL, Cliver SP, Mulvihill FX, Hickey CA, Hoffman HJ, Klerman LV, Johnson MJ. Medical, psychosocial, and behavior risk factors do not explain the increased risk for low birth weight among black women. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 175(5):1317-1324.
- 30- Thompson JM, Irgens LM, Rasmussen S, Dalveit AK. Secular trends in socio-economic status and the implications for preterm birth. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2006; 20(3): 182-187.
- 31- Andres RL, Day MC. Perinatal complications associated with maternal tobacco use. *Semin Neonatol.* 2000; 5(3): 231-41.
- 32- Copper RL, Goldenberg, RL, Das A, Elder N, Swain M, Norman G, et al. The preterm prediction study: maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than thirty-five weeks gestation. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 175(5): 1286-1292.
- 33- Hendler I, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Meis PJ, Moawad AD et al. The preterm prediction study: association between maternal body mass index and spontaneous and indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192(3): 882-886.

- 34- Guzman ER, Walters C, O'Reilly-Green C, Meirowitz NB, Gipson K, Nigam J, Vintzileos AM. Use of cervical ultrasonography in prediction spontaneous preterm birth in triplet gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 183(5): 1108-1113.
- 35- Souka AP, Heath V, Flint S, Sevastopoulous I, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks in twins in predicting spontaneous preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2003; 94(3): 450-455.
- 36- Nwaesei CG, Young DC, Byrne JM, Vincer MJ, Sampson D, Evans JR, Allen AC, Stinson DA. Preterm birth at 23 to 26 weeks gestation: is active management justified? *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 157(4): 890-897.
- 37- Moster D, Lie RT, Markestad T. Long-term medical and social consequences of preterm birth. *N Engl J Med.* 2010; 359(3): 262-273.
- 38- Fuchs F, Bouyer J, Fernandez H, Gervaise A, Frydman R, Senat MV. Ultrasound cervical length for prediction of delivery before 32 weeks in women with emergency cerclage for cervical insufficiency. *Int J Gynecol Obstet.* 2011; 110(3): 245-248.
- 39- Williams M, Iams JD. Cervical Length measurement and cervical cerclage to prevent preterm birth. *Clin Obstet Gynecol.* 2004; 47(4): 775-778.
- 40- Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad AD, Das A, et al. The Length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *New Engl J Med.* 2006; 334(9): 567-572.
- 41- Iams JD. Prediction and early detection of preterm labour. *Obstet Gynecol.* 2003; 101(2): 402-412.
- 42- Mella MT, Berghella V. Prediction of preterm birth: Cervical sonography. *Semin Perinatol.* 2009; 33(5): 317-324.
- 43- Berghella V, Daly SF, Tolosa JE, Divito MM, Chalmers R, Garg N, Bhullar A, Wapner RJ. Prediction of preterm delivery with transvaginal ultrasonography of cervix in patients with high-risk pregnancies: Does cerclage prevent prematurity? *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 181(4): 809-815.
- 44- Lee HJ, Park TC, Norwitz ER. Management of pregnancies with cervical shortening: a very short cervix is a very big problem. *Rev Obstet Gynecol.* 2009; 2(2): 107-115.



- 45- Berghella V, Tolosa JE, Kuhlman KA, Weiner S, Bolognese RJ, Wapner RJ. Cervical ultrasonography compared with manual examination as a predictor of preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 177(4): 723-730.
- 46- Rust OA, Atlas RO, Kimmel S, Roberts WE, Hess LW. Does the presence of a funnel increase the risk of adverse perinatal outcome in a patient with a short cervix? *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192(4): 1060-1066.
- 47- Iams JD, Johnson FF, Sonek J, Saches L, Gebauer C, Samuels P. Cervical competence as a continuum: a study of ultrasonographic cervical length and obstetric performance. *Am J Obstet Gynecol.* 2006; 172(4): 1097-1106.
- 48- To MS, Skentou C, Chan C, Zagaliki A, Nicolaides KH. Cervical assessment at routine 23-week scan: standardizing techniques. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010; 17(3): 217-219.
- 49- Yazici G, Yildiz A, Tiras MB, Arslan M, Kanik A, Oz U. Comparison of tranperineal and tranvaginal sonography in predicting preterm delivery. *J Clin Ultrasound.* 2004; 32(5): 225-230.
- 50- Heath VCF, Southall TR, Souka AP, Novakov A, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: relation to demographic characteristics and previous obstetric history. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 12(5): 304-311.
- 51- Valentin L, Bergelin I. Intra- and interobserver reproducibility of ultrasound measurements of cervical length and width in the second and third trimesters of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002; 20(3): 256-262.
- 52- Severi FM, Bocchi C, Florio P, Picciolini E, D'Aniello G, Petraglia F. Comparison of two-dimensional and three-dimensional ultrasound in the assessment of the cervix to predict preterm delivery. *Ultrasound Med Biol.* 2003; 29(9): 1261-1265.
- 53- Berghella V, Roman A, Daskalakis C, Ness A, Baxter JK. Gestational age at cervical length measurement and incidence of preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2007; 110: 311-317.
- 54- Hassan SS, Romero R, Berry SM, Dang K, Blackwell SC, Treadwell MC, Wolfe HM. Patients with an ultrasonographic cervical length  $\leq$  15mm have nearly a 50% risk of early spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 182(6):1458-1467.

- 55- Hibbard JU, Tart M, Moawad AH. Cervical length at 16-22weeks´ gestation and risk for preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 2000, 96(6): 972-78.
- 56- Honest H, Bachman LM, Coomarasamy A, Gupta JK, Kleijnem J, Khan KS. Accuracy of cervical transvaginal sonography in predicting preterm birth: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 22(3): 305-322.
- 57- Fuchs IB, Henrich W, Osthues K, Dudenhausen JW. Sonographic cervical length in singleton pregnancies with intact membranes presenting threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 24(5): 554-557.
- 58- Venditelli F, Mamelle N, Munoz F, Janky E. Transvaginal ultrasonography of the uterine cervix in hospitalized women with preterm labor. *Int J Obstet Gynecol.* 2010; 72(2): 117-125.
- 59- Tsoi E, Fuchs IB, Rane S, Geerts L, Nicolaides KH. Sonographic measurement of cervical length in threatened preterm labor in singleton pregnancies with intact membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 25(4): 353-356.
- 60- Owen J, Yost N, Berghella V, Tom E, Swain M, et al. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA.* 2001; 286(11):1340-1348.
- 61- Airoidi J, Berghella V, Sehdev H, Ludmir J. Transvaginal ultrasonography of the cervix to predict preterm birth in women with uterine anomalies. *Obstet Gynecol.* 2005; 106(3): 553-556.
- 62- Visintine J, Berghella V, Henning D, Baxter J. Cervical length for prediction of preterm birth in women with multiple prior induced abortions. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 31(2): 198-200.
- 63- Berghella V, Pereira L, Garipey A, Simonazzi G. Prior cone Biopsy: prediction of preterm birth by cervical ultrasound. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191(4): 1393-1397.
- 64- To MS, Alfirevic Z, Heath VC, Cicero S, Cacho AM, Williamson PR, Nicolaides KH. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomized controlled trial. *Lancet.* 2004; 363(9424): 1849-1853.
- 65- Taipale P, Hiilesmaa V. Sonographic measurement of uterine cervix at 18-22 weeks´ gestation and risk of preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 2008; 92(6): 902-907.

- 66- Skentou C, Souka AP, To MS, Liao AW, Nicolaides KH. Prediction of preterm delivery in twins by cervical assessment at 23 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 17(1): 7-10.
- 67- Fuchs I, Tsoi E, Henrich W, Dudenhausen JW, Nicolaides KH. Sonographic measurement of cervical length in twin pregnancies in threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004; 23(1): 42-45.
- 68- To MS, Skentou C, Cicero S, Liao AW, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks in triplets: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 16(6): 515-518.
- 69- Kurup M, Goldkrand JW. Cervical incompetence: elective, emergent or urgent cerclage. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 181(2): 240-246.
- 70- Forster JK, Vintzileos AM, Ananth CV, Walters C, Gusman ER, Gipson K. Pregnancy outcomes in women treated with elective versus ultrasound-indicated cervical cerclage. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005; 12(5): 323-327.
- 71- Keeler SM, Kiefer D, Rochon M, Quinones JN, Novetsky AP, Rust O. A randomized trial of cerclage vs 17 alfa-hidroxyprogesterone caproate for treatment of short cervix. *J Perinat Med.* 2009; 37(5): 473-479.
- 72- Fonseca EB, Damião R, Nicholaides K. Prevention of preterm birth based on short cervix: progesterone. *Semin Perinatol.* 2009; 33(5): 334-337.
- 73- Xu H, Gonzalez JM, Ofori E, Elovitz MA. Preventing cervical ripening: the primary mechanism by which progestational agents prevent preterm birth? *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198(3): 314-318.
- 74- Elovitz MA, Gonzalez J. Medroxyprogesterone acetate modulates the immune response in the uterus, cervix and placenta in a mouse model of preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2008; 21(4):223-230.
- 75- Elovitz M, Wang Z. Medroxyprogesterone acetate, but not progesterone, protects against inflammation-induced parturition and intrauterine fetal demise. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190(3): 693-701.

- 76- Sheehan PM. A possible role of progesterone metabolites in human parturition. *Aut N Z J Obstet Gynaecol.* 2006; 46(2): 159-163.
- 77- Berghella V. Novel developments on cervical length screening and progesterone for preventing preterm birth. *BJOG.* 2009; 116(2): 182-187.
- 78- Keirse MJ. Progestogen administration in pregnancy may prevent preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol.* 2009; 97(2):149-154.
- 79- DeFranco EA, O'Brien JM, Adair CD, Lewis DF, Hall DR, Fusei S, et al. Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 30(5): 697-705.
- 80- Keeler SM, Kiefer D, Rochon M, Quinones JN, Novetsky AP, Rust O. A randomized trial of cerclage vs 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate for treatment of short cervix. *J Perinat Med.* 2009; 37(5): 473-479.
- 81- Verspyck E, Roman H, Marpeau L. Biochemical markers for preterm delivery (excepting markers of infection). *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2002; 31(7): 5535-5542.
- 82- Kiefer DG, Vintzileos AM. The utility of fetal fibronectin in the prediction and prevention of spontaneous preterm birth. *Rev Obstet Gynecol.* 2008; 1(3): 106-112.
- 83- Peaceman AM, Andrews WW, Thorp JM, Cliver SP, Lukes A, Iams JD et al. Fetal fibronectin as a predictor of preterm birth in patients with symptoms: a multicenter trial *Am J Obstet Gynecol.* 2007; 177(13): 13-18.
- 84- Gomez R, Romero R, Medina L, Chaiworapongsa T, Carstens M, Gonzalez R et al. Cervicovaginal fibronectin improves the prediction of preterm delivery based on sonographic cervical length in patients with preterm uterine contractions and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192(2): 350-359.
- 85- Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, Moawad A, Thom E, Meis PJ 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.* 2008; 175 (5):1035-1040.