

JULIANA VALENTE CODATO MARINELLI

**Parâmetros ultrassonográficos
bi e tridimensionais em gestações únicas
com colo uterino curto**

Dissertação apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientador: Prof. Dr. Mario Henrique Burlacchini
de Carvalho

SÃO PAULO

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Marinelli, Juliana Valente Codato
Parâmetros ultrassonográficos bi e
tridimensionais em gestações únicas com colo uterino
curto / Juliana Valente Codato Marinelli. -- São
Paulo, 2018.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Obstetrícia e Ginecologia.
Orientador: Mario Henrique Burlacchini de
Carvalho.

Descritores: 1.Ultrasonografia pré-natal 2.Colo
do útero 3.Segundo trimestre da gravidez
4.Ecocardiografia tridimensional 5.Ecocardiografia
doppler 6.Artéria uterina

USP/FM/DBD-341/18

Responsável: Eidi Raquel Franco Abdalla - CRB-8/4901

Dedicatória

A **Fernanda Valente Codato**, minha mãe, pela dedicação incondicional a mim e a **Vilson Aparecido Codato**, meu pai, por ser meu exemplo e me dar todas as condições necessárias para chegar até aqui. Minha gratidão não pode ser expressa em palavras.

A **Mariana Valente Codato Stenbaum**, minha irmã, pelo companheirismo e a certeza de que nunca estarei sozinha, e a **Bruno Stenbaum**, meu cunhado, que amo como irmão.

A **Rafael Ruiz Marinelli**, meu marido, pelo amor e paciência. Eu nunca teria chegado até aqui sem a tranquilidade que você me traz.

A **Joaquim Codato Marinelli**, meu filho, pela alegria que me proporciona todos os dias. Por entender minha ausência e me receber sempre com um abraço apertado quando volto pra casa.

A **Bento Codato Marinelli**, meu futuro e também já amado filho, que participou ativamente da elaboração final desta tese em meu ventre, sem me dar trabalho algum.

Agradecimento especial

Ao **Prof. Dr. Mario Henrique Burlacchini de Carvalho**, meu grande professor e orientador, exemplo de integridade e caráter, que me ensinou a segurar no transdutor do aparelho de ultrassonografia, pela confiança depositada em mim desde o início. Seu apoio e amizade foram condições essenciais para que eu percorresse este caminho da minha vida profissional e pessoal. Seus conselhos e sua opinião são valiosos para mim. Muito obrigada.

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. Marcelo Zugaib, Professor Titular da Disciplina de Obstetrícia do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, por todas as oportunidades a mim oferecidas.

À Profa. Dra. Rossana Pulcineli Vieira Francisco, vice-coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP, pela dedicação à Clínica Obstétrica e pelas palavras calmas e sábias quando precisei.

A Cibele Diedrichs e Priscila Teixeira do Amaral, amigas e companheiras do ambulatório, que me ajudaram muito em todas as etapas deste projeto, e tornaram minhas tardes de terça-feira bastante agradáveis.

Ao Dr. Antônio Gomes de Amorim Filho, pela ajuda na realização deste estudo desde o início. Por toda sua gentileza, paciência e disponibilidade sempre, com conselhos valiosos.

A toda equipe de Medicina Fetal, especialmente Prof. Dr. Victor Bunduki, Profa. Dra. Maria de Lourdes Brizot, Dra. Lisandra Stein Bernardes Ciampi de Andrade e Dr. Marco Antônio Borges Lopes, pelos ensinamentos diários e por toda minha formação profissional em medicina fetal. É um privilégio vê-los atuando.

À Dra. Ingrid Schwach Werneck Britto, pelas valiosas considerações na qualificação.

Ao Dr. Silvio Martinelli e Dra. Monica Fairbanks, pelo convívio e ajuda no ambulatório de Aborto Habitual e nesta pesquisa, e pelos valiosos ensinamentos.

A todos os assistentes e todo corpo clínico da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, pelo conhecimento compartilhado.

A Srta. Agatha Rodrigues, pela enorme contribuição na análise estatística desta tese.

A todos os residentes, estagiários e pós-graduandos, com os quais convivi desde o estágio dividindo experiências, angústias e conquistas.

A toda equipe administrativa e aos profissionais de Enfermagem da Clínica Obstétrica, pelo esforço diário em manter o funcionamento do setor, e pelo carinho e ajuda sempre que precisei.

À Sra. Lucinda Cristina Pereira, secretária do programa de pós-graduação em Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP, pela simpatia e carinho sincero.

Ao Prof. Dr. José Mendes Aldrighi, meu professor na Faculdade e Residência na Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, pelos ensinamentos, pelo exemplo, e pelas orientações sem as quais eu não teria trilhado o mesmo caminho profissional.

Às minhas amigas Ana Carolina Fama, Adriana Daniel e Bruna Pitta, por estarem comigo há muito tempo em todos os momentos importantes da minha vida.

Às minhas amigas da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, por tornarem a medicina agradável para mim desde o primeiro dia, pelos encontros mensais indispensáveis, e pelo orgulho de se tornarem minhas médicas e pacientes.

Ao meu amigo e obstetra Roberto da Cunha Porto, por ser meu exemplo profissional de clínico e cirurgião, por me acolher em sua família, e por cuidar tão bem de mim.

Às gestantes, razão deste trabalho, por sua colaboração, compreensão e gentileza ao participarem deste estudo.

A todos que, de alguma forma, direta ou indiretamente, contribuíram para a realização deste trabalho.

Agir, eis a inteligência verdadeira. Serei o que quiser. Mas tenho que querer o que for. O êxito está em ter êxito, e não em ter condições de êxito. Condições de palácio tem qualquer terra larga, mas onde estará o palácio se não o fizerem ali?

Fernando Pessoa

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Comitee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de Apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª. Ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO.....	1
2 OBJETIVOS.....	9
3 REVISÃO DE LITERATURA.....	11
3.1 Avaliação ultrassonográfica do colo uterino.....	12
3.2 Avaliação tridimensional do volume e vascularização do colo uterino	15
3.3 Avaliação das artérias uterinas.....	20
4 MÉTODOS.....	22
4.1 Desenho do estudo	23
4.2 Aprovação do projeto de pesquisa	23
4.3 Seleção da população estudada	23
4.4 Casuística e tamanho amostral	25
4.5 Ética	26
4.6 Descrição da operacionalização da coleta de dados	26
4.7 Análise estatística	33
5 RESULTADOS	35
5.1 Avaliação dos grupos estudados de acordo com o antecedente obstétrico.....	39
5.2 Avaliação dos Grupos Controle e Colo Curto de acordo com os parâmetros ultrassonográficos	41
6 DISCUSSÃO.....	46
7 CONCLUSÃO	52
8 ANEXOS.....	54
9 REFERÊNCIAS	58

Listas

ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

%	Porcento
<	Menor
>	Maior
±	Mais ou menos
≤	Menor ou igual
≥	Maior ou igual
2D	Bidimensional
3D	Tridimensional
A/B	relação sístole/ diástole
CC	Coefficiente de correlação
Cm	Centímetros
cm ³	Centímetros cúbicos
DP	Desvio padrão
Dr.	Doutor
DUM	Data da última menstruação
Et al.	E outros (o mesmo que “e colaboradores”)
EUA	Estados Unidos da América
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IC	Intervalo de confiança
IF	Índice de fluxo
IMC	Índice de massa corpórea
IP	Índice de pulsatilidade

IR	Índice de resistência
ISUOG	<i>International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology</i>
IV	Índice de vascularização
IVF	Índice de vascularização de fluxo
kg	Quilogramas
kg/m ²	Quilogramas por metro quadrado
máx.	Máximo
mín.	Mínimo
mm	Milímetros
n	Número
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	<i>Odds Ratio</i> (Razão de Chances)
p	Nível de significância
PD	<i>Power Doppler</i>
Prof.	Professor
TPP	Trabalho de parto prematuro
USG-2D	Ultrassonografia bidimensional
USG-3D	Ultrassonografia tridimensional
USG-TV	Ultrassonografia transvaginal
VOCAL	<i>Virtual Organ computer-aided Analysis</i>

FIGURAS

Figura 1 -	Medida do comprimento do colo uterino pela USG-TV.....	29
Figura 2 -	Medida do volume do colo uterino pela USG-3D transvaginal no modo VOCAL.....	30
Figura 3 -	Histograma de cores do colo uterino pela USG-3D transvaginal	31
Figura 4 -	Perfil do estudo - HCFMUSP 2014 a 2018.....	36
Figura 5 -	Comparação dos grupos de acordo com a avaliação transvaginal do comprimento do colo uterino entre 20 e 23 semanas e 6 dias em relação à distribuição de volume - HCFMUSP 2014 a 2018	42

TABELAS

- Tabela 1 -** Características demográficas das gestantes de acordo com a avaliação transvaginal do comprimento do colo uterino entre 20 e 23 semanas e 6 dias - HCFMUSP 2014 a 2018.....37
- Tabela 2 -** Medidas do comprimento colo uterino (mm) de acordo com sua avaliação transvaginal entre 20 e 23 semanas e 6 dias - HCFMUSP 2014 a 201838
- Tabela 3 -** Antecedentes obstétricos das gestantes de acordo com a avaliação transvaginal do comprimento do colo uterino entre 20 e 23 semanas e 6 dias - HCFMUSP 2014 a 201839
- Tabela 4 -** Distribuição das gestantes que já haviam tido partos prematuros anteriores (< 37 semanas) de acordo com a avaliação transvaginal do comprimento do colo uterino entre 20 e 23 semanas e 6 dias - HCFMUSP 2014 a 201840
- Tabela 5 -** Parâmetros ultrassonográficos de acordo com a avaliação transvaginal do comprimento do colo uterino entre 20 e 23 semanas e 6 dias - HCFMUSP 2014 a 2018.....44
- Tabela 6 -** Modelo de regressão linear considerando as variáveis significativas de acordo com a avaliação transvaginal do comprimento do colo uterino entre 20 e 23 semanas e 6 dias - HCFMUSP 2014 a 201845

Resumo

Marinelli JVC. *Parâmetros ultrassonográficos bi e tridimensionais em gestações únicas com colo uterino curto* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

INTRODUÇÃO: Pouco se sabe sobre parâmetros ultrassonográficos transvaginais possíveis de serem avaliados durante a gestação além do comprimento do colo uterino. A escassa literatura sugere que o volume calculado através da ultrassonografia tridimensional, a quantificação de sinal power Doppler em todo o órgão e o Doppler das artérias uterinas possam sofrer alterações de acordo com o comprimento cervical, e até mesmo anteceder seu encurtamento no processo que leva ao parto. **OBJETIVOS:** agregar novos parâmetros bi e tridimensionais ultrassonográficos à avaliação do colo uterino em gestações únicas. **MÉTODO:** Estudo transversal desenvolvido com dados de 2014 a janeiro de 2018 do projeto PROPE, no qual foi realizada ultrassonografia transvaginal em pacientes entre 20 e 23 semanas e 6 dias de gestação. Foram compilados e submetidos à análise secundária os dados de 162 gestantes com comprimento do colo uterino ≥ 25 mm (grupo Controle), 68 gestantes com comprimento do colo ≥ 15 mm e < 25 mm (grupo Colo Curto) e 18 gestantes com comprimento do colo < 15 mm (grupo Colo Muito Curto). Foram analisadas as características demográficas e antecedentes obstétricos das gestantes, e foram comparados entre os grupos os parâmetros cervicais de comprimento, volume e vascularização, além do Doppler de artérias uterinas bilateralmente. **RESULTADOS:** O comprimento médio (\pm DP) dos colos uterinos de cada grupo foi $35,28 \pm 5,12$ mm para o grupo Controle, $20,51 \pm 2,47$ mm para o grupo Colo Curto, e $10,72 \pm 2,51$ mm para o grupo Colo Muito Curto. Houve diferença entre os grupos quanto à idade materna, cor (etnia) e idade gestacional de inclusão. Quanto aos antecedentes obstétricos, houve associação somente entre a presença de colo curto na gestação atual e pelo menos um parto prematuro anterior em gestantes não nulíparas ($p = 0,021$). Em relação aos parâmetros ultrassonográficos, verificou-se correlação linear positiva moderada entre volume e comprimento do colo (coeficiente de Pearson=0.587, valor $p < 0.0001$). Os grupos Controle, Colo Curto e Colo Muito Curto foram estatisticamente diferentes em relação às médias (\pm DP) de volume ($46,38 \pm 13,60$ cm vs. $32,15 \pm 13,14$ cm vs. $22,08 \pm 11,10$ cm, respectivamente) ($p \leq 0,001$), e em relação às médias (\pm DP) de índice de fluxo (IF) ($39,81 \pm 6,42$ cm vs. $38,73 \pm 4,99$ cm vs. $36,02 \pm 5,34$ cm, respectivamente) ($p = 0,027$), em que a diferença estatística ocorre entre os grupos Controle e Colo Muito Curto. Porém, na presença da informação do volume, após regressão linear, a associação entre os grupos e IF deixa de ser significativa. Também não houve relação entre os grupos estudados e o Doppler de artérias uterinas. **CONCLUSÃO:**

Existe correlação linear positiva entre o volume e o comprimento do colo uterino. Na ausência de informações sobre o volume, comprimento cervical e índices de vascularização não se correlacionam. O comprimento cervical também não está relacionado a alterações no Doppler de artérias uterinas. Apesar das limitações de uma amostra pequena e escassez de dados comparativos na literatura, este estudo foi realizado com uma amostra homogênea da população e abre caminho para maiores pesquisas sobre o assunto.

Descritores: ultrassonografia pré-natal; colo do útero; segundo trimestre da gravidez; ecocardiografia tridimensional; ecocardiografia doppler; artéria uterina.

Abstract

Marinelli JVC. *Two and three-dimensional ultrasound parameters in single pregnancies with short cervix* [dissertation] São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2018.

INTRODUCTION: Little is known about transvaginal ultrasound parameters other than cervical length that can be assessed during gestation. The literature suggests that changes in volume on three-dimensional ultrasound, quantification of power Doppler signal in the entire organ, and Doppler sonography of uterine arteries may be related to cervical length, and even precede its shortening during spontaneous delivery. **OBJECTIVES:** To include new two- and three-dimensional ultrasonographic parameters for evaluation of the uterine cervix in single pregnancies. **METHODS:** A cross-sectional study of data from Project PROPE on transvaginal ultrasonography performed in patients between 20 and 23 weeks and 6 days of gestation from May 2014 to January 2018 was conducted. Secondary analysis of data from 162 pregnant women with uterine cervical length ≥ 25 mm (Control group), 68 pregnant women with cervical length ≥ 15 mm and < 25 mm (Short Cervix group), and 18 pregnant women with cervical length < 15 mm (Very Short Cervix group) was performed. The demographic characteristics and obstetric history of the pregnant women were analyzed, and the cervical length, volume, and vascularization were compared between the groups. In addition, Doppler velocimetry of the uterine arteries was performed bilaterally. **RESULTS:** The mean cervical length (\pm SD) was 35.28 ± 5.12 mm for the Control group, 20.51 ± 2.47 mm for the Short Cervix group, and $10.72 \pm 2, 51$ mm for the Very Short Cervix group. The groups differed in maternal age, ethnicity, and gestational age. When analyzing the obstetric history of only non-nulliparous patients we observed a significant association between the presence of a short cervix in the current pregnancy and at least one previous preterm birth ($p = 0.021$). With regard to the ultrasonographic parameters, we observed a moderate positive linear correlation between the volume and length of the cervix (Pearson coefficient = 0.587, $p < 0.0001$). The Control, Short Cervix, and Very Short Cervix groups showed differences in the mean (\pm SD) volume (46.38 ± 13.60 cm vs. 32.15 ± 13.14 cm vs. 22.08 ± 11.10 cm, respectively) ($p \leq 0.001$) and mean (\pm SD) flow index (FI) parameter of cervical vascularization (39.81 ± 6.42 cm vs. 38.73 ± 4.99 cm vs. 36.02 ± 5.34 cm, respectively) ($p = 0.027$), and the difference between the Control and Very Short Cervix groups was statistically significant. However, after linear regression, in the presence of volume information, we found no association between the groups and FI. **CONCLUSION:** Cervical length and volume are positively correlated. When information about the volume is not provided, there's no association between cervical length and vascularization. Uterine artery Doppler is not related to cervical length. Despite the limitations

of a small sample size and less comparative data in the literature, this study was performed with a homogeneous sample population and paves the way toward further research on the subject.

Descriptors: ultrasonography, prenatal; cervix uteri; pregnancy trimester, second; echocardiography, three-dimensional; echocardiography, doppler; uterine artery.

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A prematuridade é a principal causa de morbidade e mortalidade neonatal ⁽¹⁾. Além disso, suas complicações são a segunda maior causa de mortalidade entre crianças com menos de cinco anos no mundo, ficando atrás somente da pneumonia ⁽²⁾. Apesar dos grandes esforços em pesquisa, estratégias de prevenção não têm sido eficientes, sendo um dos principais problemas de saúde pública não somente no Brasil, mas em todo o mundo. As taxas de parto prematuro espontâneo não apresentaram grandes variações nos últimos 10 anos, e uma redução importante nas taxas de mortalidade e morbidade em prematuros só será possível com o aumento da precisão na identificação das mulheres de risco para parto prematuro espontâneo e com o desenvolvimento de uma prevenção efetiva para essa complicação ⁽³⁾.

Nas últimas décadas, muitos esforços têm sido empregados para a descoberta de um método eficaz para predição do parto prematuro ⁽³⁾, e a melhor compreensão das alterações que ocorrem no colo uterino pode ser de grande valia para implementação de estratégias eficientes de prevenção.

O colo uterino tem função central na manutenção da gestação e no parto, e sofre diversas alterações durante a gestação. O colágeno cervical é reorganizado precocemente na gestação, com proliferação e hiperplasia dos componentes celulares. Próximo ao termo, ocorrem múltiplas interações que levam à dispersão do colágeno e amadurecimento do colo, que se torna

cl clinicamente mais macio. Elevações nos níveis de decorina e ácido hialurônico e apoptose celular são em parte responsáveis por esse processo de remodelação. Apesar de tais informações sobre o amadurecimento cervical, os mecanismos e sinais responsáveis pelo início dessas mudanças permanecem desconhecidos. Se pudermos entendê-los, será possível elucidar processos complexos como a incompetência cervical, prematuridade e parto pós-termo ⁽⁴⁾.

A partir da década de 1980, alguns autores começaram a correlacionar a medida ultrassonográfica do comprimento do colo uterino ao parto prematuro, sendo este risco inversamente proporcional ao comprimento cervical ^(5, 6). Assim, nos últimos anos, a avaliação cervical deixou de ser uma curiosidade para tornar-se um parâmetro de avaliação importante durante a gestação.

A ultrassonografia transvaginal (USG-TV) é um ótimo meio para a avaliação do colo uterino na gestação, sendo que não necessita de bexiga repleta e permite a visualização de toda sua extensão, desde a porção interna até a externa ou vaginal, fornecendo o tamanho real do comprimento do colo uterino. O exame transvaginal dura aproximadamente 1 a 2 minutos, é indolor e não é prejudicial à mãe ou ao feto ⁽⁷⁾.

A medida do comprimento cervical, como teste de rastreamento, é usada devido ao seu baixo custo, curta curva de aprendizado, e tolerância das pacientes ⁽⁸⁾.

A causa do encurtamento cervical é muitas vezes desconhecida, sendo que entre as causas conhecidas estão atividade uterina oculta,

hiperdistensão uterina, insuficiência istmo cervical congênita ou adquirida, hemorragia decidual, infecções, reações inflamatórias e variações biológicas ⁽⁹⁾.

Apesar de não haver padrões bem definidos para o comprimento cervical de acordo com o avanço da idade gestacional, há muitos estudos propondo intervalos adequados de referência para gestações únicas de acordo com a avaliação transvaginal.

Diversos estudos avaliaram a acurácia do uso da ultrassonografia transvaginal para prevenção de parto prematuro em mulheres assintomáticas com gestações únicas e múltiplas ⁽¹⁰⁻¹²⁾, e o comprimento cervical < 25 mm entre 22 e 24 semanas pode ser considerado preditor para parto prematuro ⁽¹³⁾.

A melhor fase para avaliação do colo uterino com finalidade de rastreamento de risco para parto prematuro espontâneo é à época da ultrassonografia morfológica de segundo trimestre (entre 20 e 23 semanas e 6 dias de gestação). Em 2003, Carvalho et al. observaram correlação entre a medida do comprimento do colo uterino entre 22 e 24 semanas e a idade gestacional do parto. Além disso, neste estudo, as gestantes que tiveram parto prematuro apresentaram maior encurtamento do colo uterino entre avaliações realizadas no primeiro e segundo trimestre ⁽¹⁴⁾.

Em 2005, os mesmos autores relataram comprimento cervical médio de 23,8 mm para pacientes com parto antes de 34 semanas, e de 35,6 mm para pacientes com parto após 34 semanas ($p < 0,001$). Neste estudo, a

prevalência de gestantes com comprimento do colo uterino menor do que 25 mm foi de 10,7% ⁽¹⁵⁾.

Há evidências ainda de que gestantes com colo muito curto (com comprimento menor ou igual a 15 mm) apresentem probabilidade de aproximadamente 50% de parto antes de 32 semanas ⁽¹⁶⁾.

Em 2006, To e colaboradores publicaram estudo prospectivo multicêntrico com dados de 39.284 gestações únicas, no qual avaliaram o risco de parto prematuro de acordo com antecedentes maternos e a medida ultrassonográfica do comprimento cervical. O risco de parto com idade gestacional abaixo de 37 semanas foi influenciado neste estudo pelos seguintes parâmetros avaliados: idade materna, grupo étnico, IMC, hábito de tabagismo, presença de cirurgia cervical prévia e comprimento do colo uterino ⁽¹⁷⁾.

Quanto aos antecedentes obstétricos, em 2015 Orzechowski et al. publicaram grande estudo prospectivo sobre a avaliação transvaginal do colo uterino de gestantes e não encontraram diferença significativa na incidência de colo uterino curto (com comprimento menor ou igual a 20 mm) na gestação atual em mulheres com antecedente de parto a termo, quando comparadas a nulíparas. Concluíram que mais estudos seriam necessários para definir se mulheres com antecedente de parto a termo devem ser excluídas ou não de rastreamento do comprimento do colo uterino ⁽¹⁸⁾.

Apesar de bem estabelecida a relação entre o encurtamento cervical e o parto prematuro, a prevenção não tem sido efetiva, e importantes associações internacionais obstétricas sugerem mas não definem como

mandatório o rastreamento universal do colo uterino em gestações de baixo risco (19, 20). É necessária a descoberta de parâmetros mais precisos do que simplesmente o comprimento do colo uterino para uma recomendação mais incisiva por parte destas instituições.

No final dos anos 90, a ultrassonografia tridimensional (USG-3D) começou a ser usada para estudo do colo uterino. Tal tecnologia permite a aquisição e armazenamento de dados para posterior análise. Esse método pode, assim, aumentar a acurácia da avaliação ultrassonográfica do colo uterino (21).

Alguns estudos (22, 23) sugerem que a ultrassonografia bidimensional (USG-2D) seja ineficiente para definição do plano sagital perfeito do colo uterino, uma vez que há grande variabilidade nos resultados de medidas do comprimento cervical. Além disso, variabilidades anatômicas do colo também podem dificultar a captação do plano sagital, como por exemplo quando o colo apresenta-se curvo.

A medida do volume cervical pode refletir melhor a morfologia do colo uterino. Uma técnica recente possibilita captação da imagem tridimensional associada ao power Doppler (PD), possibilitando a quantificação de sinal PD em todo o órgão (24, 25).

Sabe-se que os fatores angiogênicos desempenham um importante papel no amadurecimento cervical e processo de parto (26, 27). Assim, pode-se supor que ocorram alterações nos índices vasculares cervicais antes mesmo do encurtamento do colo e do trabalho de parto. Neste caso, a avaliação das alterações nos parâmetros vasculares cervicais seria superior

à avaliação do comprimento do colo no rastreamento de risco para trabalho de parto prematuro.

Ainda se encontram, porém, opiniões controversas na literatura sobre o uso da USG-3D para avaliação do colo uterino, e alguns autores sugerem que esse método não seja eficiente para avaliação cervical, uma vez que a demarcação de limites entre o colo uterino, o segmento uterino inferior e o tecido vaginal circundante não é bem nítida ^(26, 28).

Atualmente, a medida volumétrica e a avaliação vascular do colo uterino são considerados experimentais, sendo que novos estudos da avaliação tridimensional cervical são necessários para definição do potencial de tais métodos sofisticados. Ainda não há estudos disponíveis avaliando índices de vascularização de acordo com o comprimento do colo uterino no segundo trimestre da gestação.

A avaliação do Doppler das artérias uterinas é um método não invasivo confiável para análise dos efeitos da placentação na perfusão uteroplacentária, quando células trofoblásticas invadem as artérias uterinas espiraladas modificando o endotélio, levando conseqüentemente à dilatação da parede do vaso. Trata-se de uma técnica efetiva para rastreamento do desenvolvimento de pré-eclâmpsia severa, por exemplo ^(29, 30). Evidências recentes sugerem que uma placentação defeituosa, com falha na transformação do segmento miometrial das artérias espiraladas, possa estar mais frequentemente associada a partos prematuros espontâneos ⁽³¹⁻³³⁾.

Não foram encontrados artigos sobre a avaliação das artérias uterinas em gestantes com colo uterino curto.

Se pudermos identificar adequadamente alterações nos diversos parâmetros cervicais ultrassonográficos disponíveis ao longo da gestação, poderemos sugerir recomendações mais precisas sobre o adequado rastreamento de pacientes com risco real para prematuridade.

Assim, este estudo pretende identificar possíveis alterações em parâmetros ultrassonográficos bi e tridimensionais em gestantes com colo uterino curto.

2 OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo envolvendo gestações únicas na avaliação ultrassonográfica do comprimento do colo uterino entre 20 e 23 semanas e 6 dias foram comparar, de acordo com o comprimento do colo uterino:

1. Os antecedentes obstétricos;
2. Os marcadores ultrassonográficos:
 - A medida do comprimento do colo uterino pela ultrassonográfica bidimensional (USG-2D);
 - O volume do colo uterino obtido pela ultrassonografia tridimensional (USG-3D);
 - Os índices de vascularização (histograma) do colo uterino obtidos pela USG-3D;
 - Os índices de resistência (IR), pulsatilidade (IP) e relação sístole/ diástole (A/B) das artérias uterinas bilateralmente obtidos pela USG-2D.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 AVALIAÇÃO ULTRASSONOGRÁFICA DO COLO UTERINO

Em 1979, Sarti et al. foram os primeiros a descrever a avaliação do colo uterino e detecção de dilatação do orifício cervical interno pela ultrassonografia transvaginal ⁽³⁴⁾.

Em 1990, Andersen et al. avaliaram 113 gestantes com 30 semanas de gestação, pelo toque vaginal e pela ultrassonografia via abdominal e transvaginal. A ultrassonografia transvaginal detectou 76% dos partos prematuros, o toque vaginal detectou 71% dos casos e a ultrassonografia abdominal não apresentou capacidade de predizer a prematuridade ⁽⁵⁾. Na última década, a avaliação do colo uterino durante a gravidez tem sido amplamente estudada. A relação entre o comprimento cervical e o desfecho obstétrico tem sido avaliada com melhor correlação principalmente pela medida transvaginal do comprimento do colo uterino ^(35, 36).

Em 1996 foi publicado um dos principais estudos sobre intervalos de referências para o comprimento do colo uterino na gestação, envolvendo 10 centros universitários nos Estados Unidos da América (EUA). O colo uterino foi avaliado pela ultrassonografia transvaginal em 2.915 gestantes na 24^a semana gestacional e, destas, o exame foi repetido em 2.531 na 28^a semana. Na primeira avaliação, a média (\pm DP) do comprimento cervical foi de $34 \pm 7,8$ mm para nulíparas e $36,1 \pm 8,4$ mm para múltíparas. A diferença

entre os 2 grupos foi estatisticamente significativa, porém não foi importante clinicamente. O percentil 75 correspondia a uma medida de comprimento do colo uterino de 40 mm, o percentil 50 a uma medida de 35 mm, o percentil 25 a uma medida de 30 mm, o percentil 10 a 26 mm, o percentil 5 a 22 mm e o percentil 1 a 13 mm ⁽⁹⁾.

Em 2000, Hassan et al. realizaram estudo de coorte retrospectiva no qual 6.877 gestantes foram avaliadas pela ultrassonografia abdominal, e naquelas cujo colo uterino não foi visibilizado ou a medida do comprimento do colo foi inferior a 30 mm, foi realizada ultrassonografia transvaginal. Os autores concluíram que as taxas de prematuridade abaixo de 32 semanas foram estatisticamente maiores nas gestantes com comprimento do colo uterino menor ou igual a 30 mm, com razão de chances de 29,3 (IC 95% 11,3–75,8) para medidas de comprimento cervical menores ou iguais a 10 mm, 24,3 (IC 95% 12,9–45,9) para medidas menores ou iguais a 15 mm, 18,3 (IC 95% 10,8–31) para medidas menores ou iguais a 20 mm e 13,4 (IC 95% 8,8–20,6) para medidas menores ou iguais a 25 mm ⁽¹⁶⁾.

Em 2005, Berghella et al. realizaram estudo prospectivo envolvendo 705 gestantes de alto risco para prematuridade, e observaram que risco de parto prematuro espontâneo antes de 35 semanas diminuiu aproximadamente 6% para cada milímetro adicional de comprimento cervical (OR: 0,94, 95% IC: 0,92–0,95) e aproximadamente 5% para cada semana adicional de gestação durante o período de avaliação (OR: 0,95, 95% IC: 0,92–0,98). Concluiu-se, nesse estudo, que a idade gestacional em que a avaliação transvaginal do comprimento do colo uterino é feita afeta

significativamente o cálculo de risco para parto prematuro espontâneo. O risco de parto prematuro espontâneo aumenta com a diminuição do comprimento do colo uterino e diminui com o avançar da idade gestacional ⁽³⁷⁾.

Em 2009, Szychowski et al. publicaram estudo sobre avaliação ultrassonográfica transvaginal seriada entre 17 semanas e 6 dias e 22 semanas e 6 dias em 1.014 gestantes com antecedente de parto prematuro. Os autores concluíram que o encurtamento cervical ocorria mais precocemente em gestantes que tinham antecedente de parto com idade gestacional menor do que 24 semanas ⁽³⁸⁾.

Em 2015, Conde-Agudelo et al. realizaram uma revisão sistemática sobre as alterações do colo uterino ao longo da gestação, demonstrando que mudanças no comprimento cervical durante dois ou mais exames não seriam mais preditivos de prematuridade do que uma única medida entre 18 e 24 semanas ⁽³⁹⁾. Porém, em mulheres diagnosticadas com comprimento de colo uterino ≤ 25 mm, uma mudança no comprimento cervical em exames ultrassonográficos subsequentes parece aumentar o risco de parto prematuro ^(40, 41).

Em 2016, Son et al. publicaram um grande estudo, no qual concluíram que a introdução do rastreamento universal do comprimento do colo uterino foi associada à diminuição significativa na frequência de partos com idade gestacional < 37 semanas (6,6% versus 6,0%; OR 0,82 [95% IC 0,76–0,88]), < 34 semanas (1,9% versus 1,7%; OR 0,74 [95% IC 0,64–0,85]), e < 32 semanas (1,1% versus 1,0%; OR 0,74 [95% IC 0,62–0,90]) ⁽⁴²⁾.

O comprimento cervical ≤ 25 mm no segundo trimestre (principalmente quando ocorre em idade gestacional menor do que 24 semanas ou em gestantes com antecedente de prematuridade) é consistentemente associado a aumento do risco de parto prematuro espontâneo ^(16, 43-46), principalmente quando ocorre com menos de 32 semanas. Porém, não há um valor de corte bem estabelecido para o comprimento do colo uterino, abaixo do qual certamente ocorrerá o parto prematuro ^(9, 43, 47-50).

3.2 AVALIAÇÃO TRIDIMENSIONAL DO VOLUME E VASCULARIZAÇÃO DO COLO UTERINO

Em 1999, Hoesli et al. publicaram o primeiro trabalho sobre avaliação volumétrica do colo uterino na gestação. Trata-se de estudo observacional comparando a avaliação bidimensional (2D) e tridimensional (3D) do colo uterino em gestantes de alto e baixo risco para prematuridade, sendo incluídas 27 gestantes no primeiro grupo e 28 no segundo, respectivamente. O comprimento médio do colo uterino foi significativamente diferente nos dois grupos, sendo de $41,1 \pm 8,61$ mm nas gestantes de baixo risco e $27,77 \pm 10,42$ mm nas gestantes de alto risco ($p < 0,001$). Quanto ao volume do colo uterino, não houve diferença estatística entre os dois grupos estudados ⁽²¹⁾.

Em 2000, Bega et al. avaliaram 21 gestantes de alto risco entre 11 e 32 semanas, com medidas do colo uterino no plano sagital bidimensional e avaliação tridimensional multiplanar nos planos sagital e coronal. Houve discrepância entre as medidas obtidas pelas diferentes técnicas e, em 10 ocasiões, essa diferença foi maior do que 5 mm. O verdadeiro plano sagital do colo uterino não foi obtido em 27% dos exames, porém esse dado não foi significativo. Os autores concluíram que a avaliação tridimensional poderia favorecer um estudo mais detalhado e preciso da biometria e anatomia cervical, em comparação com a avaliação bidimensional ⁽²³⁾.

Em 2003, Severi et al. realizaram estudo semelhante ao de Bega et al., e avaliaram prospectivamente o colo uterino 103 mulheres com gestação única no segundo e terceiro trimestre por meio da ultrassonografia 2D e 3D no modo multiplanar. Em 48% dos casos houve diferença maior do que 5 mm entre as medidas do comprimento do colo uterino no corte sagital realizadas pelas diferentes técnicas, sendo estatisticamente maior pela avaliação 3D do que 2D ($p < 0,001$). Além disso, a ultrassonografia 3D diagnosticou mais casos de afunilamento do colo uterino do que a ultrassonografia 2D, sendo a técnica 3D considerada superior na avaliação do colo no plano coronal uma vez que favorece a identificação fiel do canal endocervical e do orifício interno ⁽²²⁾.

Em 2004, Towner et al. também compararam as medidas de comprimento cervical obtidas pelas técnicas 2D e 3D. Foram examinadas 34 mulheres, e em 33 delas o comprimento obtido pela técnica 3D foi igual ou maior do que pela técnica 2D. A média (\pm DP) do comprimento cervical pela

ultrassonografia 2D foi de $35,7 \pm 1,4$ mm e pela ultrassonografia 3D foi de $43,7 \pm 1,9$ mm ($p < 0,001$). A diferença entre os dois métodos foi diretamente proporcional ao comprimento do colo uterino aferido pela ultrassonografia 3D, ou seja, quanto maior o comprimento cervical, maior a diferença entre as duas técnicas ($p < 0,001$). Eles explicaram as medidas maiores de comprimento 3D pela dificuldade de se avaliar pela técnica 2D os fatores anatômicos cervicais ⁽⁵¹⁾. Assim, valores mais precisos do comprimento do colo pela técnica 3D poderiam melhorar o valor preditivo da ultrassonografia transvaginal na avaliação de risco para parto prematuro.

Em relação à avaliação da vascularização do colo uterino, o histograma de cores é sua representação gráfica e é composto pelos seguintes índices: índice de vascularização (IV), índice de fluxo (IF) e índice de vascularização de fluxo (IVF). Pode-se calcular tais índices usando-se o software VOCAL (*Virtual Organ Computer-aided Analysis*), integrado ao sistema tridimensional de ultrassonografia.

O IV representa a relação entre o número total de voxels (menor unidade de volume) colorido e o número total de voxels no volume, e reflete a porcentagem do volume composta por vasos sanguíneos. O IF representa a relação entre o total de velocidade dos voxels (em uma escala de 0 a 100), e o número total de voxels coloridos e fornece informação sobre a amplitude do fluxo sanguíneo no volume selecionado. O IVF é uma combinação dos dois índices anteriores, que é igual a $(IV \times IF)/100$, e representa a porcentagem de tecido vascularizado e com fluxo na amostra estudada ^(26, 52).

Em 2006, Rovas et al. estabeleceram valores de normalidade dos índices vasculares do colo uterino em gestantes de baixo risco entre 17 e 41 semanas. Os autores avaliaram 643 gestantes e demonstraram que os índices vasculares calculados pelo 3D PD permanecem estáveis ao longo da gestação em condições normais. Os resultados encontrados sugerem que o IV e o IVF entre 17 e 30 semanas sejam maiores em multíparas do que em nulíparas (5,3% versus 3,1%; $p < 0,0001$ e 1,6 versus 0,9; $p < 0,0001$, respectivamente), provavelmente em razão do parto anterior. Não houve diferença significativa entre nulíparas e multíparas em relação ao FI ⁽²⁶⁾.

Em 2010, Yilmaz et al. realizaram estudo multicêntrico longitudinal para avaliação do colo uterino pela USG-3D PD utilizando o programa de imagem VOCAL. Foram avaliadas 111 gestantes de baixo risco para prematuridade entre 11 e 14 semanas, entre 24 e 28 semanas, entre 32 e 34 semanas e na 6ª semana pós-parto, sendo 52,3% delas nulíparas e 47,7% multíparas. Foi encontrada diferença significativa entre nulíparas e multíparas quanto ao volume cervical no 2º e no 3º trimestre, aos índices fluxo (IF) no 2º trimestre e aos índices de vascularização (IV) pós-parto ⁽⁵³⁾.

Em 2014, De Diego et al. realizaram estudo prospectivo comparando os volumes e índices vasculares do colo uterino entre 29 gestantes assintomáticas com comprimento do colo uterino curto (abaixo do percentil 10 para a idade gestacional) e 71 gestantes que tiveram trabalho de parto prematuro (TPP) tratado, utilizando a USG-3D PD. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao comprimento do colo uterino. O volume cervical foi menor nos casos de TPP tratado (12,90 versus 17,168

cm; $p < 0,005$). Os índices IV e IVF foram menores no grupo com comprimento de colo uterino curto assintomático (IV 4,369% versus 15,939%; $p < 0,001$ / IVF 1,514 versus 4,878; $p < 0,001$). O IF foi maior no grupo com colo curto assintomático (33,581 versus 30,311; $p < 0,006$). Tais resultados sustentam a hipótese de que o colo uterino aumenta sua vascularização e o fluxo sanguíneo para preparar-se para o parto⁽⁵⁴⁾.

Quanto à reprodutibilidade inter e intraobservador da USG-3D transvaginal associada ao PD, em 2005 Rovas et al. publicaram artigo em que avaliara 18 gestantes nulíparas e 14 múltiparas, de baixo risco para prematuridade, com IG média na avaliação de $28 \pm 7,3$ semanas. Cada gestante foi avaliada duas vezes por observador, e cada observador analisou duas vezes cada volume obtido. O primeiro observador também avaliou uma vez o primeiro volume obtido pelo segundo observador. Houve um aumento na variação de medidas intraobservador com o aumento das medidas realizadas, e o mesmo ocorreu com as diferenças interobservador. Foram determinados coeficientes de correlação (CC) intraclasse e interclasse, sendo valores entre 0,75 e 1,00 considerados aceitáveis. O CC intraclasse para o volume foi 0,96–0,99 (DP: 14,82), para IV 0,91–0,99 (DP: 4,66), para IF 0,63–0,96 (DP: 3,83) e para IVF 0,93–0,99 (DP: 1,57). O CC interclasse para o volume foi 0,92–0,96, para o IV 0,89–0,98, para o IF 0,59–0,88 e para o IVF 0,89–0,95. Os grandes limites de concordância obtidos indicam que estas medidas não são precisas. A dificuldade de reprodutibilidade das medidas acima pode ocorrer devido à diferença de pressão aplicada no colo uterino durante o exame, às contrações uterinas,

às pequenas mudanças na posição do transdutor transvaginal durante o exame , e às mudanças fisiológicas da circulação sanguínea cervical durante o exame ⁽⁵²⁾.

Há ainda poucos estudos disponíveis sobre a aplicação da ultrassonografia tridimensional, angiografia Power Doppler e o programa de imagem VOCAL para avaliação cervical. A correlação entre comprimento e volume cervicais ainda não é bem estabelecida, assim como as alterações vasculares que ocorrem no colo uterino durante a gestação e principalmente no caso de encurtamento cervical precoce. A possibilidade de avaliação precoce de tais parâmetros, e descoberta da maneira com que possíveis alterações nestes se relacionam ao comprimento do colo uterino, motiva este estudo.

3.3 AVALIAÇÃO DAS ARTÉRIAS UTERINAS

Quanto à avaliação das artérias uterinas, em 2004 Cobian-Sanchez e colaboradores publicaram estudo retrospectivo avaliando a relação entre alterações do IR das artérias uterinas em gestantes entre 18 e 23 semanas e o desfecho da gestação. Concluíram que, apesar das evidências patológicas sugerindo associação entre placentação defeituosa e prematuridade, não houve diferença significativa no índice de resistência das artérias uterinas em gestantes com parto espontâneo com idade gestacional < 37 semanas ou ≥ 37 semanas ⁽⁵⁵⁾.

Fonseca e colaboradores publicaram em 2005 estudo avaliando a relação entre alterações no IP das artérias uterinas entre 22 e 24 semanas de gestação e parto espontâneo antes de 33 semanas em 33.629 mulheres. Eles concluíram que a média do IP das artérias uterinas das gestantes que tiveram parto espontâneo antes de 33 semanas era significativamente maior do que a média do IP das artérias uterinas das gestantes que tiveram parto com idade gestacional ≥ 33 semanas (1.10 versus 1.00; $p < 0,001$) ⁽⁵⁶⁾.

Os resultados encontrados na literatura relacionando alterações de Doppler das artérias uterinas à prematuridade são controversos, e nada se sabe da relação deste parâmetro ultrassonográfico com alterações do comprimento do colo uterino ao longo da gestação.

4 MÉTODOS

4 MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo transversal.

4.2 APROVAÇÃO DO PROJETO DE PESQUISA

O projeto de pesquisa foi aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) - número do parecer: 1.730.615.

4.3 SELEÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA

Por ocasião da ultrassonografia morfológica entre 20 e 23 semanas e 6 dias de gestação no Setor de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, oferece-se a todas as grávidas com gestação única a realização da ultrassonografia transvaginal para avaliação do colo uterino. As pacientes com medida de comprimento do colo menor que 25 mm são encaminhadas

para acompanhamento pré-natal no ambulatório de Aborto Habitual e, caso se enquadrem nos critérios de inclusão, são convidadas a participar do estudo em andamento que abrange esta análise secundária, intitulado “Comparação entre a progesterona natural e o pessário vaginal na prevenção do parto prematuro espontâneo em gestantes com colo uterino menor ou igual a 25 mm” (PROPE), em andamento desde maio de 2014. Caso não aceitem, recebem o acompanhamento e tratamento já bem estabelecidos na literatura e oferecidos pelo serviço.

O presente estudo foi realizado com dados do início do projeto (maio de 2014) a janeiro de 2018, sendo que neste período foram avaliadas 1.261 gestantes. As gestantes com medida do comprimento do colo uterino à USG-2D transvaginal < 25 mm foram alocadas nos grupos Colo Curto (comprimento do colo uterino ≥ 15 mm e < 25 mm) e Colo Muito Curto (comprimento do colo uterino < 15 mm). Foram selecionadas gestantes com medida do comprimento do colo uterino à USG-2D transvaginal ≥ 25 mm para o grupo Controle.

Critérios de inclusão:

- A) Datação correta da gestação, com ultrassonografia de 1º trimestre ou duas ultrassonografias entre 16 e 20 semanas confirmando a idade gestacional;
- B) Gestantes entre 20 e 23 semanas e 6 dias de gestação;
- C) Feto único e vivo;
- D) Ausência de rotura prematura das membranas ovulares (RPMO);

- E) Ausência de malformações fetais ao exame morfológico;
- F) Ausência de história obstétrica compatível com incompetência cervical;
- G) Ausência de cirurgias cervicais prévias.

4.4 CASUÍSTICA E TAMANHO AMOSTRAL

Foram analisados dados de 86 gestantes com medida transvaginal do comprimento do colo uterino à USG-2D < 25 mm, estando 68 no grupo Colo Curto e 18 no grupo Colo Muito Curto, e 162 gestantes no grupo Controle.

O número total de gestantes dos grupos Colo Curto e Colo Muito Curto corresponde ao total de gestantes com medida do comprimento do colo uterino à USG-2D transvaginal < 25 mm avaliadas no período do estudo. O número de gestantes do grupo Controle corresponde ao total de gestantes com medida do comprimento do colo uterino à USG-2D transvaginal > 25 mm avaliadas no mesmo período e sobre as quais se tinha as informações necessárias para comparação com os demais grupos, caracterizando amostra de conveniência.

4.5 ÉTICA

O presente estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa do Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e à Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq). As gestantes (ou representantes legais) alocadas nos grupos Colo Curto e Colo Muito Curto assinaram o Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE), aprovado pela CAPPesq da Diretoria Clínica do hospital (Anexo A). Para utilização dos dados das gestantes do grupo Controle foi realizado adendo ao projeto de pesquisa e solicitado consentimento para uso do banco de dados.

4.6 DESCRIÇÃO DA OPERACIONALIZAÇÃO DA COLETA DE DADOS

Foi realizada ultrassonografia transvaginal para avaliação do colo uterino em todas as gestantes entre 20 e 23 semanas e 6 dias de gestação que aceitaram realizar o procedimento, conforme rotina pré-natal. Nesta ocasião, foi realizada breve anamnese e posteriormente realizadas as etapas pertinentes ao estudo conforme descrição abaixo.

Anamnese

Foram colhidos os seguintes dados:

A) Características da gestante:

- Idade materna (em anos);
- Cor (branca, preta, parta, amarela);
- Peso (em kg);
- Altura (em cm);
- IMC (em kg/m²);

B) Hábitos da gestante:

- Tabagismo;

C) Idade gestacional do exame (em decimais);

D) Antecedentes obstétricos:

- Partos com mais de 37 semanas;
- Partos com menos de 37 semanas;
- Abortamentos espontâneos e/ou eletivos;
- Curetagens uterinas;

E) História de cirurgia ou trauma cervical;

F) Sangramento genital na gestação atual.

Avaliação do Colo Uterino

Na avaliação do colo uterino foram considerados os seguintes parâmetros:

- A) Comprimento do colo uterino (em mm);
- B) Volume do colo uterino (em cm³);
- C) Vascularização do colo uterino (índices: IV, IF, IVF); e
- D) Dopplervelocimetria de artérias uterinas bilateralmente (índices: IR, A/B, IP).

Técnicas para Medida do Comprimento, Volume e Vascularização do

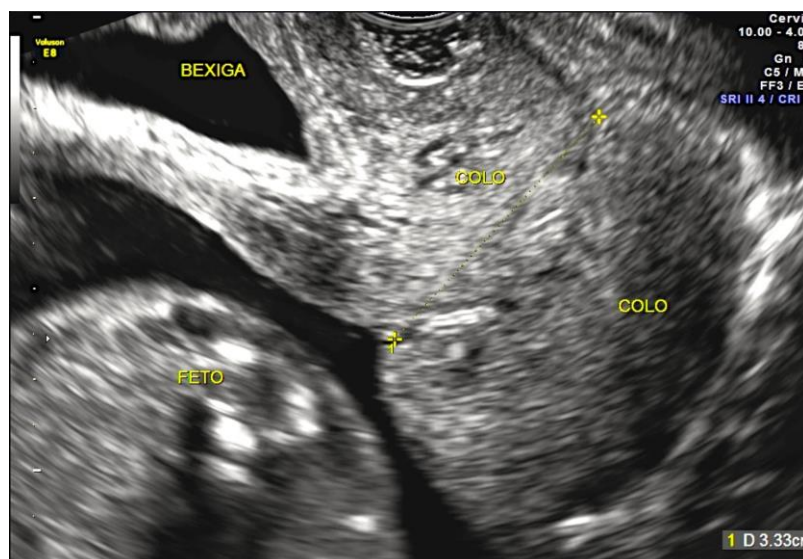
Colo Uterino

A avaliação do colo uterino foi realizada por via transvaginal conforme descrito por To et al. ⁽⁵⁷⁾.

Após esvaziamento vesical e com a gestante em posição ginecológica, foi realizada medida do comprimento cervical com transdutor transvaginal protegido com preservativo, após colocação de gel no condutor interno e externo ao preservativo.

O transdutor transvaginal foi posicionado no terço externo da vagina para obtenção do corte sagital do colo uterino. Identificou-se então o orifício interno e externo do colo do útero, o canal e a mucosa endocervical (linha hiperecogênica no canal cervical). O comprimento do colo foi medido linearmente entre os orifícios externo e interno, delimitados pelo início e fim da mucosa endocervical ecogênica. Evitou-se pressão excessiva no colo uterino para não provocar falso alongamento do colo (Figura 1).

O mesmo examinador realizou três medidas cervicais para cada gestante avaliada, sendo então considerada a menor medida obtida.

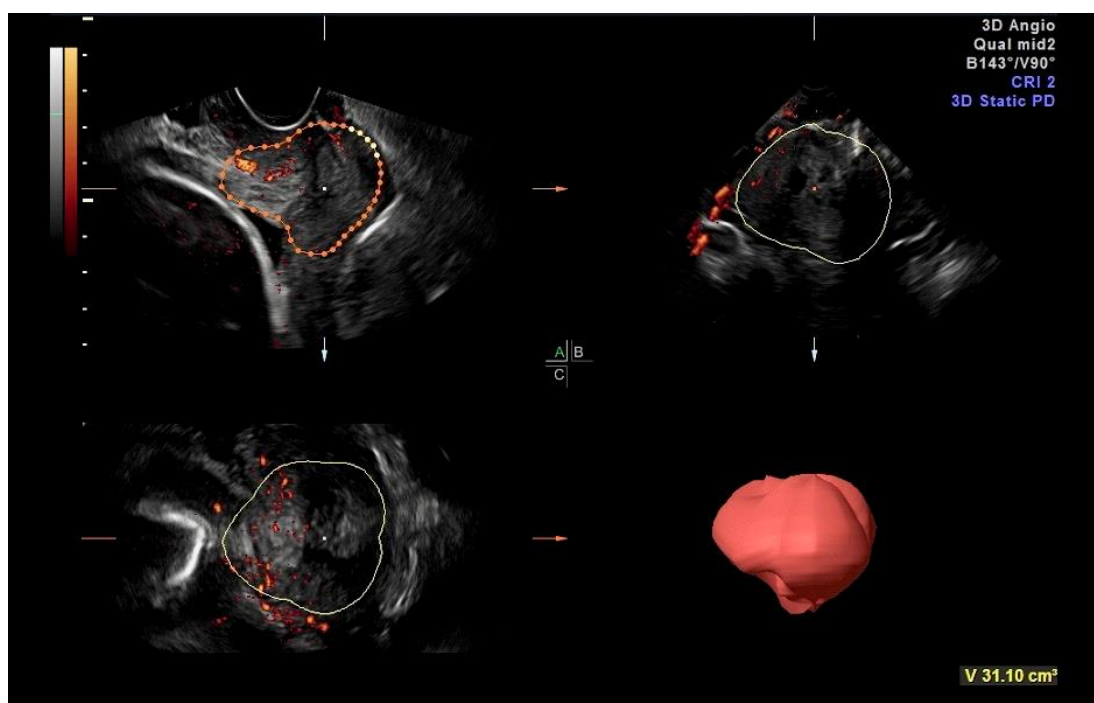


Fonte: elaborado pela pesquisadora

Figura 1 - Medida do comprimento do colo uterino pela USG-TV

Para a avaliação tridimensional do colo uterino utilizou-se varredura em tempo real, conforme descrito por Rovas et al. ⁽⁵²⁾. A avaliação volumétrica foi obtida girando o colo sobre seu eixo e analisando-o pelo método VOCAL, que se constitui de software acoplado ao aparelho ultrassonográfico. Após a varredura tridimensional, a imagem ultrassonográfica foi apresentada em três diferentes planos ortogonais: um longitudinal (superior à esquerda da tela), um transversal (superior à direita da tela) e um frontal (ou coronal – inferior à esquerda da tela). Posteriormente, o programa VOCAL do aparelho foi utilizado com modo de delimitação manual e ângulo de rotação de 30°. Os contornos do colo foram demarcados com a ajuda de um calibrador de medidas. De acordo com essa técnica, elegeu-se o primeiro plano ortogonal (longitudinal) como referencial, onde eram ajustados os polos superior e inferior automaticamente e então

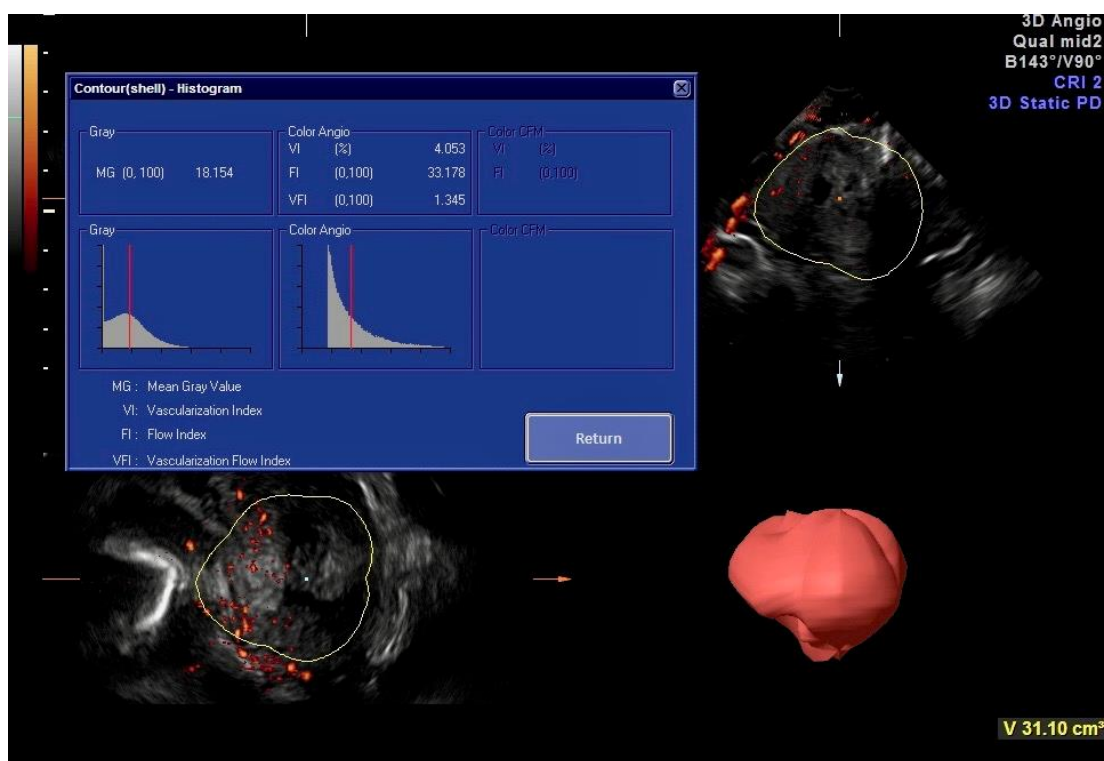
realizou-se o delineamento manual do colo. Este foi rodado em torno de seu eixo em seis planos consecutivos e, nessa etapa, o programa forneceu a imagem volumétrica tridimensional, com o volume representado em centímetros cúbicos (Figura 2).



Fonte: elaborado pela pesquisadora

Figura 2 – Medida do volume do colo uterino pela USG-3D transvaginal no modo VOCAL

Selecionou-se-se então a opção histograma para a mesma imagem de referência acima, com ajuste do Power Doppler em *preset* já instalado no aparelho (frequência de 3 a 9 MHz; frequência de repetição de pulso – 6 KHz; Ganho – 5,0; Filtro low 1), e semelhante ao adotado por Rovas et al. ⁽²⁶⁾. Os seguintes índices foram obtidos na avaliação de histograma: índice de vascularização (IV), índice de fluxo (IF) e índice de vascularização e fluxo (IVF) (Figura 3).



Fonte: elaborado pela pesquisadora

Figura 3 - Histograma de cores do colo uterino pela USG-3D transvaginal

O exames foram realizados utilizando-se do aparelho da marca Voluson E8 Expert™ (GE, Áustria), com transdutor vaginal de 6 MHz com 90° de campo visual. O procedimento não é doloroso nem impõe risco, mas pode causar um leve desconforto para a paciente.

Avaliação da reprodutibilidade da ultrassonografia tridimensional transvaginal associada ao power Doppler

A reprodutibilidade do volume e índices vasculares do colo uterino foi avaliada em uma amostra de 20 gestantes de baixo risco entre 20 e 23 semanas e 6 dias de gestação.

Dois examinadores que concordavam em relação aos pontos de referência utilizados para o estabelecimento dos limites do colo uterino participaram desta avaliação (Examinador 1 e Examinador 2).

Os CC médios intraobservador para o Examinador 1 (que realizou todos os exames desta pesquisa) foram: 0,957 para o volume, 0,848 para o IV, 0,876 para o IF e 0,805 para o IVF.

Os CC médios intraobservador para o Examinador 2 foram: 0,916 para o volume, 0,734 para o IV, 0,518 para o IF e 0,856 para o IVF.

Os CC médio interobservador foram: 0,759 para o volume, 0,762 para o IV, 0,540 para o IF e 0,727 para o IVF.

Técnica para Avaliação da Dopplervelocimetria das Artérias Uterinas

Para avaliação dopplervelocimétrica das artérias uterinas foram seguidas as recomendações práticas da ISUOG (International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology) ⁽⁵⁸⁾.

Com a paciente na mesma posição anterior e o transdutor na vagina, identificou-se o colo uterino no plano sagital mediano. Posicionou-se então o transdutor no fórnice lateral da vagina e, com auxílio do Doppler colorido identificou-se o trajeto da artéria uterina. Acionou-se o Doppler pulsátil e posicionou-se sua janela sobre o segmento da artéria uterina ao nível do orifício interno do colo uterino para obtenção do sonograma da artéria uterina. O procedimento foi realizado para ambas as artérias uterinas e os índices dopplervelocimétricos foram computados automaticamente pelo programa do aparelho utilizado. Em cada artéria uterina foram avaliados:

índice de resistência (IR), índice de pulsatilidade (IP) e relação sístole/diástole (AB).

Agrupamento das pacientes de acordo com o antecedente obstétrico para avaliação dos resultados

As gestantes foram avaliadas de acordo com seus antecedentes obstétricos segundo anamnese acima apresentada:

- Partos com mais de 37 semanas (sim e não e número de episódios);
- Partos com menos de 37 semanas (sim e não e número de episódios);
- Abortamentos espontâneos com menos de 20 semanas (sim e não e número de episódios); e
- Abortamentos eletivos com menos de 20 semanas (sim e não e número de episódios).

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis quantitativas foram resumidas através de média, mediana, desvio-padrão, valores mínimo e máximo. As variáveis qualitativas são apresentadas por frequências absolutas (n) e porcentagens (%).

Foi utilizado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis para a comparação dos três grupos em relação a variáveis quantitativas. A escolha

do teste se deve à adequada análise da distribuição dos dados. Para realização de comparações 2 a 2 (comparações múltiplas) após o teste de Kruskal-Wallis (em caso de resultado significativo), o teste de Dunn foi considerado. Para avaliação de associação entre variáveis qualitativas, o teste qui-quadrado de Pearson ou o teste exato de Fisher foram considerados, quando apropriados. A análise da correlação linear entre duas variáveis quantitativas foi realizada por meio do coeficiente de correlação linear de Pearson.

Com o intuito de avaliar a consistência de um possível resultado significativo dos grupos em relação aos parâmetros ultrassonográficos, modelos de regressão linear foram ajustados ao considerar variáveis de controle e avaliar se o grupo continuaria significativo mesmo na presença dessas possíveis variáveis confundidoras.

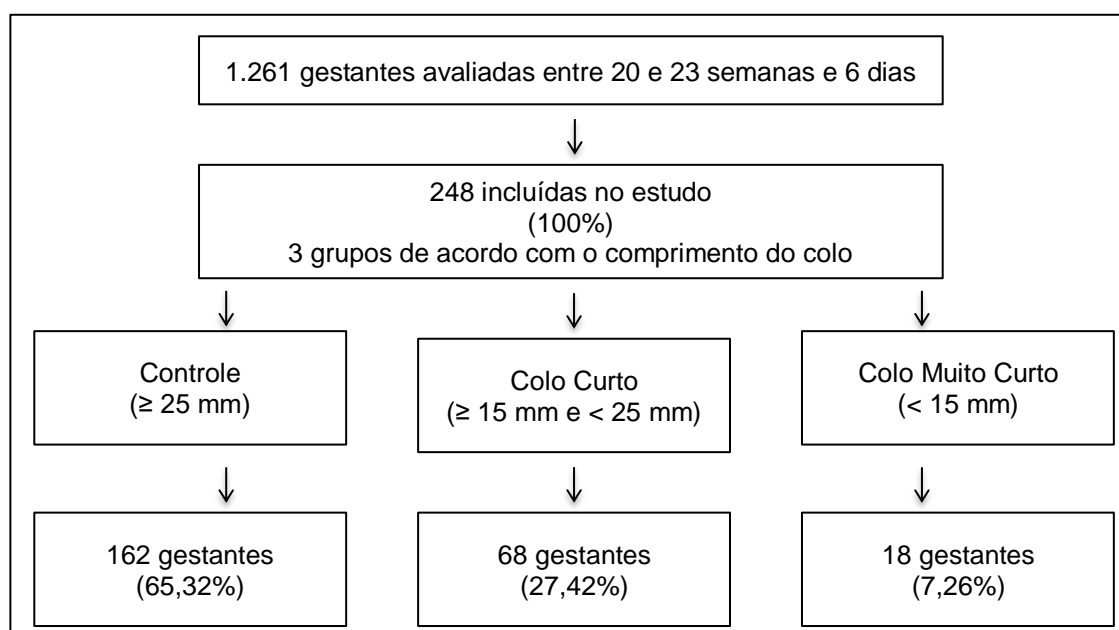
O nível de significância adotado foi de 5% e análise dos dados foi realizada no software IBM SPSS versão 20.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

Foram avaliadas 1.261 gestantes entre 20 e 23 semanas e 6 dias, no ambulatório de Medicina Fetal da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, no período de maio de 2014 a janeiro de 2018.

Todas foram submetidas à avaliação do colo uterino por via transvaginal conforme descrito anteriormente. Do total de pacientes avaliadas, 86 apresentaram medida do comprimento do colo uterino < 25 mm e estavam de acordo com os critérios de inclusão do estudo, sendo então 68 (27,42%) alocadas no grupo Colo Curto e 18 (7,26%) alocadas no grupo Colo Muito Curto. Para análise final, no grupo Controle foram incluídas 162 (65,32%) gestantes (Figura 4).



Fonte: elaborado pela pesquisadora

Figura 4 - Perfil do estudo - HCFMUSP 2014 a 2018

As características de base da população avaliada estão descritas na Tabela 1. Houve diferença significativa entre os grupos em relação à idade materna, cor e idade gestacional de inclusão.

Tabela 1 - Características demográficas das gestantes de acordo com a avaliação transvaginal do comprimento do colo uterino entre 20 e 23 semanas e 6 dias - HCFMUSP 2014 a 2018

Características demográficas		Controle	Colo Curto	Colo Muto Curto	p
		(≥ 25 mm) n: 162	(≥ 15 mm e < 25 mm) n: 68	(<15 mm) n: 18	
Idade Materna (anos)	média ± DP	30,84 ± 7,40	27,99 ± 6,40	30,22 ± 7,22	0,025*
	mediana (mín.-máx.)	31 (0 - 47)	29,50 (13 - 41)	30,50 (15 - 40)	
Peso (kg)	média ± DP	73,69 ± 17,35	70,00 ± 12,77	70,86 ± 11,30	0,464*
	mediana (mín.-máx.)	69,30 (43 - 130,20)	66 (49 - 103)	68,20 (56 - 107,80)	
Altura (cm)	média ± DP	161,25 ± 6,95	162,67 ± 5,84	162,78 ± 5,54	0,114*
	mediana (mín.-máx.)	161 (145 - 178)	162,50 (152 - 181)	164 (150 - 170)	
IMC (kg/m ²)	média ± DP	28,29 ± 6,11	26,43 ± 4,44	26,81 ± 4,46	0,199*
	mediana (mín.-máx.)	26,84 (17,55 - 48,93)	25,97 (18 - 39,13)	25,53 (20,57 - 39,12)	
Branca		76 (46,9%)	37 (54,4%)	9 (50%)	
Cor	Parda n (%)	62 (38,3%)	23 (33,8%)	2 (11,1%)	0,037**
	Preta	24 (14,8%)	8 (11,8%)	7 (38,9%)	
Tabagismo	n (%)	5 (3,1%)	3 (4,4%)	0 (0%)	0,836**
IG inclusão (semanas)	média ± DP	22,16 ± 0,98	22,50 ± 0,92	22,22 ± 1,04	0,042*

Teste de Kruskal-Wallis /** Teste exato de Fisher

A Tabela 2 descreve as medidas de comprimento do colo uterino nos grupos estudados.

Tabela 2 - Medidas do comprimento colo uterino (mm) de acordo sua avaliação transvaginal entre 20 e 23 semanas e 6 dias - HCFMUSP 2014 a 2018

Grupo	Total (n: 248)	Comprimento do Colo uterino (mm)	
		Média \pm DP	Mediana (mín. - máx.)
Controle	162 (65,32%)	35,28 \pm 5,12	34,60 (26,20 - 54,70)
Colo Curto	68 (27,42%)	20,51 \pm 2,47	21,00 (15,10 - 24,50)
Colo Muito Curto	18 (7,26%)	10,72 \pm 2,51	10,45 (6,30 - 14,00)

5.1 AVALIAÇÃO DOS GRUPOS ESTUDADOS DE ACORDO COM O ANTECEDENTE OBSTÉTRICO

As gestantes foram avaliadas de acordo com seus antecedentes obstétricos quanto à presença de pelo menos um episódio anterior de: gestação, parto, abortamento, curetagem e/ou sangramento, sem diferença significativa entre os grupos. Os dados estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3 - Antecedentes obstétricos das gestantes de acordo com a avaliação transvaginal do comprimento do colo uterino entre 20 e 23 semanas e 6 dias - HCFMUSP 2014 a 2018

Antecedente obstétrico	Grupo			p*
	Controle (≥ 25 mm) n: 162	Colo Curto (≥ 15 mm e < 25 mm) n: 68	Colo Muito Curto (<15 mm) n: 18	
Primigesta	59 (36,4%)	29 (42,6%)	8 (44,4%)	0,593
Parto**	90 (55,60%)	29 (42,6%)	8 (44,4%)	0,169
Abortamento**	45 (27,8%)	24 (35,3%)	6 (33,3%)	0,508
Curetagem**	27 (16,7%)	18 (26,5%)	5 (27,8%)	0,178
Sangramento***	45 (27,8%)	16 (23,5%)	6 (33,3%)	0,661

* Teste Chi-quadrado de Pearson/ ** Pelo menos 1 episódio anterior/ *** Pelo menos 1 episódio na gestação atual

Ainda em relação aos antecedentes obstétricos, foram analisados dados apenas das pacientes que já haviam tido gestações e partos anteriores (não nulíparas), sendo a frequência diferente entre os três grupos conforme descrito na Tabela 4.

Tabela 4 - Distribuição das gestantes que já haviam tido partos prematuros anteriores (< 37 semanas) de acordo com a avaliação transvaginal do comprimento do colo uterino entre 20 e 23 semanas e 6 dias - HCFMUSP 2014 a 2018

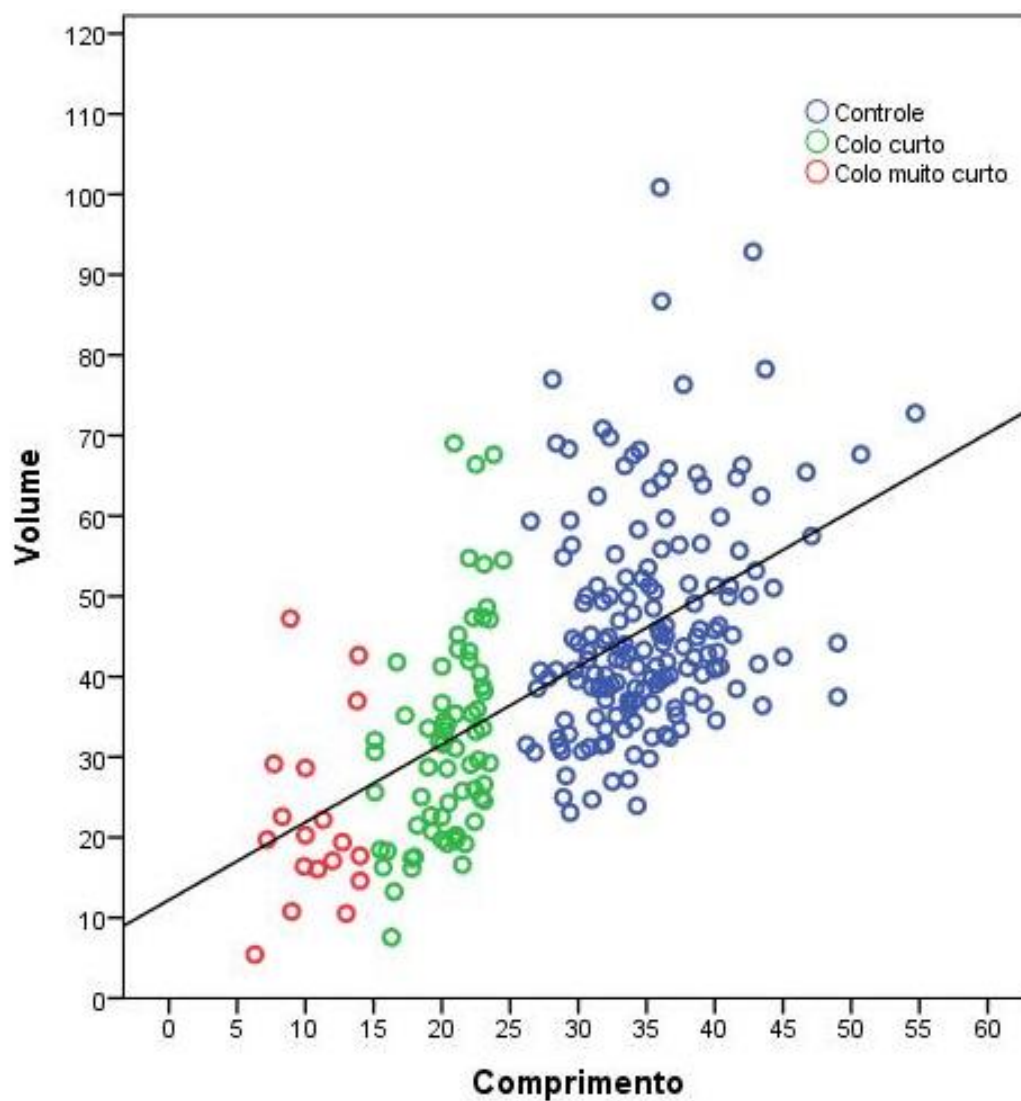
Partos anteriores**	Grupo Não Nulíparas (n: 127)			p*
	Controle	Colo Curto	Colo Muito Curto	
	(≥ 25 mm) n: 90	(≥ 15 mm e < 25 mm) n: 29	(<15 mm) n: 8	
< 37 semanas	20 (22,2%)	14 (48,3%)	3 (37,5%)	0,021

* Teste Chi-quadrado de Pearson/ ** Pelo menos 1 episódio anterior

5.2 AVALIAÇÃO DOS GRUPOS CONTROLE E COLO CURTO DE ACORDO COM OS PARÂMETROS ULTRASSONOGRÁFICOS

Finalmente, foram avaliados os seguintes parâmetros ultrassonográficos nos grupos estudados: volume, índices de vascularização (IV, IF, IVF) e Doppler das artérias uterinas (IR, AB, IP).

Verificamos correlação linear positiva moderada entre o volume e o comprimento do colo (coeficiente de Pearson=0,587, valor $p < 0,0001$). A relação entre essas duas medidas pode ser apresentada por meio da equação da reta, em que volume esperado = $12.214 + 0.968 * \text{comprimento}$, ou seja, o volume esperado de um caso com comprimento nulo é 12.214 cm^3 . A cada aumento de uma unidade do comprimento do colo (mm), é esperado um aumento de 0,968 unidades de volume (cm^3) (Figura 5).



Fonte: elaborado pela pesquisadora

Figura 5 - Comparação dos grupos de acordo com a avaliação transvaginal do comprimento do colo uterino entre 20 e 23 semanas e 6 dias em relação à distribuição de volume - HCFMUSP 2014 a 2018

De acordo com os parâmetros ultrassonográficos (Tabela 5), os grupos Controle, Colo Curto e Colo Muito Curto foram estatisticamente diferentes em relação às médias de volume, sugerindo-se que os três grupos apresentem diferentes distribuições de volume. Foram ainda diferentes em relação às médias do parâmetro IF de vascularização cervical, em que verificou-se, após avaliação pareada, que a diferença encontrada se deve às diferentes distribuições entre os grupos Controle e Colo Muito Curto. Não foi encontrada correlação estatística entre os grupos em relação ao Doppler de artérias uterinas.

Tabela 5 - Parâmetros ultrassonográficos de acordo com a avaliação transvaginal do comprimento do colo uterino entre 20 e 23 semanas e 6 dias - HCFMUSP 2014 a 2018

Parâmetro	Grupo	Média ± DP	Mediana (mín. - máx.)	P*
Volume	Controle (n: 162)	46,38 ± 13,60	43,08 (23,10 - 100,87)	<0,001
	Colo Curto (n: 68)	32,15 ± 13,14	30,87 (7,58 - 69,04)	
	Colo Muito Curto (n: 18)	22,08 ± 11,10	19,57 (5,42 - 47,23)	
Índice de Vascularização (IV)	Controle (n: 162)	5,64 ± 3,21	4,87 (0,51 - 19,87)	0,656
	Colo Curto (n: 68)	5,92 ± 4,81	4,10 (0,43 - 24,23)	
	Colo Muito Curto (n: 18)	5,82 ± 3,67	5,89 (0,41 - 11,67)	
Índice de Vascularização (IF)	Controle (n: 162)	39,81 ± 6,42	38,92 (29,02 - 69,39)	0,027
	Colo Curto (n: 68)	38,73 ± 4,99	39,32 (28,45 - 52,44)	
	Colo Muito Curto (n: 18)	36,02 ± 5,34	35,16 (28,71 - 49,24)	
Índice de Vascularização (IVF)	Controle (n: 162)	2,65 ± 1,56	2,51 (0,15 - 7,51)	0,457
	Colo Curto (n: 68)	2,77 ± 2,89	2,02 (0,13 - 21,13)	
	Colo Muito Curto (n: 18)	2,27 ± 1,54	2,17 (0,12 - 5,31)	
Uterina Direita (IR)	Controle (n: 162)	0,60 ± 0,98	0,59 (0,38 - 0,82)	0,075
	Colo Curto (n: 68)	0,62 ± 0,12	0,59 (0,38 - 0,90)	
	Colo Muito Curto (n: 18)	0,70 ± 0,22	0,68 (0,41 - 1,46)	
Uterina Direita (AB)	Controle (n: 162)	2,70 ± 0,81	2,46 (1,61 - 5,60)	0,197
	Colo Curto (n: 68)	2,98 ± 1,39	2,53 (1,61 - 9,85)	
	Colo Muito Curto (n: 18)	3,28 ± 1,18	3,09 (1,71 - 6,82)	
Uterina Direita (IP)	Controle (n: 162)	1,06 ± 0,36	0,97 (0,43 - 2,39)	0,575
	Colo Curto (n: 68)	1,14 ± 0,51	0,98 (0,48 - 3,26)	
	Colo Muito Curto (n: 18)	1,25 ± 0,62	1,05 (0,47 - 2,77)	
Uterina Esquerda (IR)	Controle (n: 162)	0,61 ± 0,11	0,62 (0,39 - 0,93)	0,356
	Colo Curto (n: 68)	0,63 ± 0,11	0,63 (0,41 - 0,90)	
	Colo Muito Curto (n: 18)	0,60 ± 0,13	0,59 (0,43 - 0,83)	
Uterina Esquerda (AB)	Controle (n: 162)	2,71 ± 0,73	2,61 (1,64 - 4,99)	0,247
	Colo Curto (n: 68)	3,05 ± 1,37	2,63 (1,69 - 9,79)	
	Colo Muito Curto (n: 18)	2,86 ± 1,20	2,42 (1,74 - 5,88)	
Uterina Esquerda (IP)	Controle (n: 162)	1,07 ± 0,35	1,01 (0,51 - 2,14)	0,194
	Colo Curto (n: 68)	1,22 ± 0,56	1,04 (0,55 - 3,94)	
	Colo Muito Curto (n: 18)	1,17 ± 0,56	0,97 (0,61 - 2,45)	

* Teste de Kruskal-Wallis

Ao ajustarmos o modelo de regressão linear para o parâmetro de vascularização que foi significativo (IF) com as covariáveis covariáveis: idade materna, cor, idade gestacional de inclusão, antecedente de pelo menos um parto prematuro anterior e volume, além do grupo de acordo com o comprimento cervical, notamos que apenas o volume é significativo, ou seja, na presença da informação do volume, não há indícios de associação entre os grupos e IF (Tabela 6).

Tabela 6 - Modelo de regressão linear de acordo com as variáveis significativas de acordo com a avaliação transvaginal do comprimento do colo uterino entre 20 e 23 semanas e 6 dias - HCFMUSP 2014 a 2018

Modelo	Coefficiente	Erro padrão	p
Idade Materna	-0,05	0,053	0,341
Cor	-0,751	0,51	0,143
IG inclusão	0,089	0,378	0,813
Parto < 37 semanas	-0,21	1,036	0,839
Volume	0,14	0,027	<0,001
Grupos Controle x Colo Curto	0,481	0,895	0,592

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

A complexa relação entre o encurtamento cervical e as alterações nos diversos parâmetros ultrassonográficos possíveis de serem avaliados permanece obscura, e sabe-se que apenas 18% das gestantes com comprimento do colo uterino abaixo do percentil 10 irão de fato ter partos prematuros ⁽⁴⁵⁾. Neste contexto, questiona-se se alterações em outras variáveis possam ocorrer antes mesmo do encurtamento cervical. A identificação de tais alterações poderia melhorar a acurácia na identificação de gestantes com colo uterino curto que realmente irão ter partos prematuros.

Neste estudo, a média do comprimento cervical do grupo Controle foi similar à de outros estudos descritos na literatura ^(5, 6, 9, 14).

Quanto às características maternas, observa-se na literatura maior incidência de parto prematuro em gestantes de origem africana. Dois grandes estudos, porém, relataram que quando fatores sociais e demográficos foram levados em consideração, não houve aumento do risco para prematuridade de acordo com a etnia ^(59, 60). Estudo prévio realizado com a população brasileira não mostrou diferença em relação ao comprimento cervical entre mulheres de origem africana e caucasiana ⁽⁶¹⁾. Nós verificamos diferença significativa entre os grupos estudados quanto à origem étnica, sendo o colo curto mais observado em mulheres de cor preta, o que pode refletir apenas a composição da população atendida neste

centro. Por tratar-se de um único centro público de atendimento, inferimos que a população avaliada estava inserida no mesmo contexto social.

Em relação à idade materna, verifica-se na literatura maior incidência de colo curto e risco aumentado para prematuridade em adolescentes, e sugere-se que isto ocorra devido a fatores sociais e comportamentais, e não a determinantes biológicos intrínsecos da idade ^(61, 62). Nesta pesquisa a idade materna foi estatisticamente menor no grupo Colo Curto, porém entre os grupos Controle e Colo Muito Curto não houve diferença significativa. Tal achado pode ser justificado pelo número consideravelmente menor de gestantes no grupo Colo Muito Curto, dificultando a adequada avaliação deste grupo.

Encontramos ainda diferença entre os grupos quanto à idade gestacional de inclusão, porém considerada sem relevância clínica uma vez que ocorreu em todas as gestantes no intervalo de uma semana apenas, e somente pode refletir a data que a paciente foi referida para avaliação.

Embora a literatura mostre maior incidência de colo curto e parto prematuro em tabagistas ^(61, 63-65) neste estudo não observamos diferença entre os grupos estudados, talvez devido à baixa incidência de tabagistas no estudo, ou à possível omissão de tal informação pela gestante.

Diversos estudos correlacionaram obesidade à prematuridade ⁽⁶⁶⁻⁶⁸⁾. Porém, semelhante a Farinelli et al. ⁽⁶⁹⁾, nós não confirmamos relação entre peso e/ou IMC e colo curto. Aventamos a hipótese de que os mecanismos subjacentes ao risco de parto prematuro espontâneo possam ser mediados por fatores específicos da obesidade, como alterações metabólicas e

hormonais, inflamação crônica e comorbidades associadas, e não estejam relacionados especificamente ao colo curto.

Em relação aos antecedentes obstétricos, verificamos associação que já bem descrita na literatura entre gestantes que já haviam tido pelo menos um parto prematuro anterior e colo curto na gestação atual, corroborando com princípios clássicos da obstetrícia que afirmam ser a história obstétrica uma das melhores ferramentas de triagem para identificação de gestações de alto risco ^(1, 70-72).

Como a descoberta e o uso da técnica 3D são recentes, há poucos dados na literatura descrevendo seu potencial uso e benefícios neste campo. Assim, estudos sobre volume cervical em gestações normais ainda são insuficientes. Esforços recentes em pesquisa têm tentado aumentar a acurácia na predição de partos prematuros a partir da avaliação 3D do colo uterino ^(21, 73). Porém, a maioria dos estudos ainda não mostra benefícios da técnica 3D em relação à 2D neste campo ^(53, 73, 74).

Dilek et al. observaram valores significativamente menores de comprimento e volume cervicais em gestantes que tiveram parto prematuro espontâneo, quando comparadas a gestantes que tiveram parto a termo. Porém, a medida do volume cervical, calculada pela técnica bidimensional, não acrescentou benefícios à avaliação do comprimento cervical para predição de parto prematuro ⁽⁷⁴⁾. Strauss et al. verificaram em gestações múltiplas correlação significativa entre a média do comprimento cervical pela avaliação bidimensional e a média do volume cervical, ambos porém avaliados por via abdominal ⁽⁷⁵⁾. No presente estudo, a avaliação do volume

cervical por via transvaginal, que é a mais indicada, em gestantes com diferentes faixas comprimento do colo uterino evidenciou também correlação significativa entre volume e comprimento cervical.

Infere-se que o colo deva aumentar sua vascularização e fluxo para preparar-se para o trabalho de parto. Rovas et al., porém, demonstraram distribuição constante dos índices vasculares ao longo da gestação normal, e os valores não aumentavam com o avançar da gestação ⁽²⁶⁾. Mais recentemente, em contrapartida, De Diego et al. observaram aumento dos índices IV e IVF em gestantes com antecedente de trabalho de parto prematuro tratado em relação a mulheres assintomáticas com o mesmo comprimento de colo uterino. Já o IF foi maior em mulheres assintomáticas ⁽⁵⁴⁾.

Nossos dados mostram correlação significativa entre índices vasculares estudados e as diferentes faixas de comprimento do colo uterino apenas quanto ao IF, porém essa diferença deixou de ser significativa ao realizarmos análise de regressão linear citada. Ou seja, o IF não é um parâmetro independente, e tal resultado corrobora com achados já descritos.

Estudos correlacionando alterações de dopplerfluxometria das artérias uterinas com parto prematuro mostraram resultados contraditórios. Quando avaliado no primeiro trimestre, o Doppler de artérias uterinas não apresentou correlação significativa com parto espontâneo prematuro ⁽⁷⁶⁻⁷⁸⁾. Em relação à avaliação no segundo trimestre, Cobian-Sanchez et al. também não verificaram associação entre alterações nos índices de resistência das artérias uterinas e parto espontâneo antes de 34 semanas

⁽⁵⁵⁾. Já Fonseca et al. relataram que a média do IP do segundo trimestre das artérias uterinas era significativamente maior em mulheres que tiveram parto antes de 33 semanas do que em mulheres que tiveram parto após essa idade gestacional, porém esse resultado não forneceu uma melhora significativa na predição de parto prematuro espontâneo quando comparado às características demográficas maternas e antecedentes obstétricos prévios ⁽⁵⁶⁾. Em nosso estudo não verificamos correlação significativa entre os índices dopplervelocimétricos das artérias uterinas e o comprimento cervical.

Houve grande dificuldade de se encontrar artigos correlacionando as variáveis aqui avaliadas ao comprimento do colo uterino, e não ao desfecho de prematuridade em si.

Apesar das limitações de uma amostra pequena e presença de poucos dados comparativos na literatura, este estudo abre caminho para maiores pesquisas em relação à avaliação de diferentes parâmetros cervicais ultrassonográficos que possam auxiliar no adequado aconselhamento, acompanhamento pré-natal e tratamento de gestantes com colo uterino curto.

Esperamos que a finalização do estudo principal que originou esta subanálise possibilite a reavaliação dos mesmos parâmetros e sua correlação com o desfecho gestacional.

7 CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

1. Verificou-se associação entre colo curto na gestação atual e a presença de pelo menos um episódio de parto prematuro anterior;
2. Houve diferença estatística entre os grupos em relação ao volume do colo uterino, sendo observada correlação linear positiva entre volume e comprimento cervical;
3. Em relação à avaliação dos índices vasculares, observou-se correlação entre o IF e o comprimento do colo uterino, porém tal índice vascular não se caracteriza como parâmetro independente;
4. Não houve correlação entre o Doppler de artérias uterinas e a medida do comprimento do colo uterino.

ANEXO A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. SUJEITO DA PESQUISA

NOME:
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº: APTO:
BAIRRO:CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NOME:
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.):
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO:CIDADE:
CEP: TELEFONE:
DDD(.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **Comparação entre a progesterona natural e o pessário vaginal na prevenção do parto prematuro espontâneo em gestantes com colo uterino menor ou igual a 25 mm**

PESQUISADOR: Mário Henrique Burlacchini de Carvalho

CARGO/FUNÇÃO: Professor Associado da Disciplina de Obstetrícia FMUSP

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL: Nº 80872

PESQUISADORES e COLABORADORES: Juliana Valente Codato Marinelli, Roberto Eduardo Bittar, Rossana Pulcineli Vieira Francisco, Marcelo Zugaib

UNIDADE DO HCFMUSP: Divisão de Clínica Obstétrica

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO (x) RISCO MÉDIO () RISCO BAIXO () RISCO MAIOR ()

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____
Rubrica do pesquisador _____

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Estamos convidando você a participar de uma pesquisa que tem como objetivo comparar se há diferença entre um anel de silicone e a progesterona natural na redução do parto prematuro de gestantes com colo uterino medindo 25 mm ou menos, avaliado pela ultrassonografia transvaginal. O pessário cervical é um anel de silicone que é introduzido na vagina pelo exame de toque e posicionado próximo ao colo do útero durante a gravidez. Estamos estudando se esse anel pode ajudar a prevenir o parto antes de 9 meses ou não. O pessário não é prejudicial para você ou para seu bebê, e não deve incomodá-la. Porém, se você quiser, poderá retirar o anel a qualquer momento. Nas pacientes que forem usar progesterona, serão utilizados 2 óvulos vaginais à noite, no momento de dormir. A progesterona é uma medicação que já utilizamos para gestantes de risco para parto prematuro ou quando tem a medida do colo uterino menor ou igual a 25mm. Na 37^a semana, quando diminui o risco da prematuridade, o pessário será removido e o uso dos óvulos de progesterona será suspenso. Todas as pacientes participantes do estudo serão acompanhadas mensalmente com a medida do colo uterino. A participação nesta pesquisa não aumenta o risco para você ou seu bebê.

Com este estudo tentaremos: verificar se há diferença entre o pessário e a progesterona na diminuição do risco de ter o parto antes de 9 meses nas mulheres com colo uterino curto.

Trata-se de estudo experimental e somente no final do estudo poderemos concluir se há alguma diferença na utilização do anel ou da progesterona.

Para este estudo estamos convidando gestantes entre 20 e 23 semanas e 6 dias, com feto único e bolsa das águas íntegra.

Faz parte desta pesquisa uma entrevista detalhada sobre o histórico obstétrico que deve ter duração de aproximadamente 15 minutos e será realizada por pesquisadores envolvidos no projeto.

Ao participar desta pesquisa, você não terá nenhum benefício direto. No entanto, esperamos que este estudo traga informações importantes para que possamos diminuir a alta taxa de prematuridade na população.

Como procedimento alternativo, você pode optar em não participar da pesquisa, e faremos todos os exames que são necessários para o acompanhamento do seu caso.

A qualquer momento você tem acesso garantido aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas com o **Dr Mário Henrique Burlacchini de Carvalho**, que pode ser encontrado na Clínica Obstétrica, 10º andar do Instituto Central do Hospital das Clínicas, na Av Enéas de Carvalho Aguiar N 255, Telefone 2661-6380 ou com a pesquisadora **Juliana Valente Codato Marinelli** (tel: 99691-1245).

Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442 ramal 26 – E-mail: marcia.carvalho@hc.fm.usp.br.

Você pode retirar este consentimento e desistir de participar da pesquisa a qualquer momento, sem qualquer prejuízo à continuidade do tratamento na instituição.

Todas as informações obtidas serão mantidas em sigilo, seu nome e das demais pacientes não será divulgado em nenhuma publicação, e os dados serão utilizados exclusivamente para os fins científicos desta pesquisa.

Você poderá se manter atualizada sobre os resultados parciais desta pesquisa, podendo questionar a qualquer momento sobre as informações obtidas ou os resultados que sejam do conhecimento do pesquisador.

Não há despesas pessoais para você caso decida participar. Também não há compensação financeira.

Garantimos que os dados e os exames realizados serão utilizados somente com o objetivo proposto nesta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informada a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo.

Eu discuti com o os pesquisadores sobre a minha decisão em participar desse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades, prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido no meu atendimento neste serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data: São Paulo, / /

Assinatura da testemunha (em casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual)

Data: São Paulo, / /

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data: São Paulo, / /

9 REFERÊNCIAS

9 REFERÊNCIAS

1. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008;371(9606):75-84.
2. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. *Born Too Soon: The Global Action Report On Preterm Birth*. Geneva: World Health Organization; 2012 .
3. Goya M, Pratcorona L, Merced C, Rodó C, Valle L, Romero A, et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. *Lancet*. 2012;379(9828):1800-6.
4. Ludmir J, Sehdev HM. Anatomy and physiology of the uterine cervix. *Clin Obstet Gynecol*. 2000;43(3):433-9.
5. Andersen HF, Nugent CE, Wanty SD, Hayashi RH. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163(3):859-67.
6. Ayers JW, DeGroot RM, Compton AA, Barclay M, Ansbacher R. Sonographic evaluation of cervical length in pregnancy: diagnosis and management of preterm cervical effacement in patients at risk for premature delivery. *Obstet Gynecol*. 1988;71(6 Pt 1):939-44.
7. Okitsu O, Mimura T, Nakayama T, Aono T. Early prediction of preterm delivery by transvaginal ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1992;2(6):402-9.
8. Cross RG. Treatment of habitual abortion due to cervical incompetence. *Lancet*. 1959;274(7094):127.

9. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med*. 1996;334(9):567-72.
10. Honest H, Bachmann LM, Coomarasamy A, Gupta JK, Kleijnen J, Khan KS. Accuracy of cervical transvaginal sonography in predicting preterm birth: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;22(3):305-22.
11. Vendittelli F, Voluménie J. Transvaginal ultrasonography examination of the uterine cervix in hospitalised women undergoing preterm labour. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000;90(1):3-11.
12. Leitich H, Brunbauer M, Kaidler A, Egarter C, Husslein P. Cervical length and dilatation of the internal cervical os detected by vaginal ultrasonography as markers for preterm delivery: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(6):1465-72.
13. Di Tommaso M, Berghella V. Cervical length for the prediction and prevention of preterm birth. *Expert Rev Obstet Gynecol*. 2013:345-55.
14. Carvalho MH, Bittar RE, Brizot ML, Maganha PP, Borges da Fonseca ES, Zugaib M. Cervical length at 11-14 weeks' and 22-24 weeks' gestation evaluated by transvaginal sonography, and gestational age at delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21(2):135-9.
15. de Carvalho MH, Bittar RE, Brizot MeL, Bicudo C, Zugaib M. Prediction of preterm delivery in the second trimester. *Obstet Gynecol*. 2005;105(3):532-6.

16. Hassan SS, Romero R, Berry SM, Dang K, Blackwell SC, Treadwell MC, et al. Patients with an ultrasonographic cervical length $<$ or $=15$ mm have nearly a 50% risk of early spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(6):1458-67.
17. To MS, Skentou CA, Royston P, Yu CK, Nicolaides KH. Prediction of patient-specific risk of early preterm delivery using maternal history and sonographic measurement of cervical length: a population-based prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(4):362-7.
18. Orzechowski KM, Boelig R, Nicholas SS, Baxter J, Berghella V. Is universal cervical length screening indicated in women with prior term birth? *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(2):234.e1-5.
19. Gynecologists ACoOa. ACOG Practice Bulletin No.142: Cerclage for the management of cervical insufficiency. *Obstet Gynecol.* 2014;123(2 Pt 1):372-9.
20. Figo Working Group On Best Practice In Maternal-Fetal Medicine, International Federation of Gynecology and Obstetrics. Best practice in maternal-fetal medicine. *J Gynaecol Obstet.* 2015;128(1):80-2.
21. Hoesli IM, Surbek DV, Tercanli S, Holzgreve W. Three dimensional volume measurement of the cervix during pregnancy compared to conventional 2D-sonography. *Int J Gynaecol Obstet.* 1999;64(2):115-9.
22. 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):1261-5.

23. Bega G, Lev-Toaff A, Kuhlman K, Berghella V, Parker L, Goldberg B, et al. Three-dimensional multiplanar transvaginal ultrasound of the cervix in pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(4):351-8.
24. Kurjak A. 3D ultrasound and perinatal medicine. *J Perinat Med.* 2002;30(1):5-7.
25. Blaas HG, Eik-Nes SH, Berg S. Three-dimensional fetal ultrasound. *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2000;14(4):611-27.
26. Rovas L, Sladkevicius P, Strobel E, Valentin L. Reference data representative of normal findings at three-dimensional power Doppler ultrasound examination of the cervix from 17 to 41 gestational weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;28(6):761-7.
27. Pairleitner H, Steiner H, Hasenoehrl G, Staudach A. Three-dimensional power Doppler sonography: imaging and quantifying blood flow and vascularization. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999;14(2):139-43.
28. Basgul A, Kavak ZN, Bakirci N, Gokaslan H. Three-dimensional ultrasound power Doppler assessment of the cervix: comparison between nulliparas and multiparas. *J Perinat Med.* 2007;35(1):48-50.
29. Lin S, Shimizu I, Suehara N, Nakayama M, Aono T. Uterine artery Doppler velocimetry in relation to trophoblast migration into the myometrium of the placental bed. *Obstet Gynecol.* 1995;85(5 Pt 1):760-5.
30. Aardema MW, Oosterhof H, Timmer A, van Rooy I, Aarnoudse JG. Uterine artery Doppler flow and uteroplacental vascular pathology in normal pregnancies and pregnancies complicated by pre-eclampsia and small for gestational age fetuses. *Placenta.* 2001;22(5):405-11.

31. Prefumo F, Sebire NJ, Thilaganathan B. Decreased endovascular trophoblast invasion in first trimester pregnancies with high-resistance uterine artery Doppler indices. *Hum Reprod.* 2004;19(1):206-9.
32. Papageorgiou AT, Yu CK, Cicero S, Bower S, Nicolaides KH. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;12(2):78-88.
33. Kim YM, Bujold E, Chaiworapongsa T, Gomez R, Yoon BH, Thaler HT, et al. Failure of physiologic transformation of the spiral arteries in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol.* 2003;189(4):1063-9.
34. Sarti DA, Sample WF, Hobel CJ, Staisch KJ. Ultrasonic visualization of a dilated cervix during pregnancy. *Radiology.* 1979;130(2):417-20.
35. Owen J, Yost N, Berghella V, Thom E, Swain M, Dildy GA, et al. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high risk for spontaneous preterm birth. *JAMA.* 2001;286(11):1340-8.
36. Romero R. Prevention of spontaneous preterm birth: the role of sonographic cervical length in identifying patients who may benefit from progesterone treatment. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30(5):675-86.
37. Berghella V, Roman A. Does funneling increase the incidence of preterm birth in women with normal cervical length? *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193(6):S147.
38. Szychowski JM, Owen J, Hankins G, Iams J, Sheffield J, Perez-Delboy A, et al. Timing of mid-trimester cervical length shortening in high-risk women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;33(1):70-5.

39. Conde-Agudelo A, Romero R. Predictive accuracy of changes in transvaginal sonographic cervical length over time for preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(6):789-801.
40. Moroz LA, Simhan HN. Rate of sonographic cervical shortening and the risk of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(3):234.e1-5.
41. Iams JD, Cebrik D, Lynch C, Behrendt N, Das A. The rate of cervical change and the phenotype of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(2):130.e1-6.
42. Son M, Grobman WA, Ayala NK, Miller ES. A universal mid-trimester transvaginal cervical length screening program and its associated reduced preterm birth rate. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(3):365.e1-5.
43. Taipale P, Hiilesmaa V. Sonographic measurement of uterine cervix at 18-22 weeks' gestation and the risk of preterm delivery. *Obstet Gynecol.* 1998;92(6):902-7.
44. Heath VC, Southall TR, Souka AP, Elisseou A, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12(5):312-7.
45. Iams JD, Johnson FF, Sonek J, Sachs L, Gebauer C, Samuels P. Cervical competence as a continuum: a study of ultrasonographic cervical length and obstetric performance. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;172(4 Pt 1):1097-103; discussion 104-6.
46. Berghella V, Kuhlman K, Weiner S, Texeira L, Wapner RJ. Cervical funneling: sonographic criteria predictive of preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997;10(3):161-6.

47. Owen J, Yost N, Berghella V, MacPherson C, Swain M, Dildy GA, et al. Can shortened midtrimester cervical length predict very early spontaneous preterm birth? *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(1):298-303.
48. 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(2 Pt 1):311-7.
49. Crane JM, Hutchens D. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(5):579-87.
50. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, Meis PJ, Moawad AH, Copper RL, et al. The preterm prediction study: the value of new vs standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. NICHD MFMU Network. *Am J Public Health.* 1998;88(2):233-8.
51. Towner D, Boe N, Lou K, Gilbert WM. Cervical length measurements in pregnancy are longer when measured with three-dimensional transvaginal ultrasound. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004;16(3):167-70.
52. Rovas L, Sladkevicius P, Strobel E, Valentin L. Intraobserver and interobserver reproducibility of three-dimensional gray-scale and power Doppler ultrasound examinations of the cervix in pregnant women. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;26(2):132-7.
53. Yilmaz NC, Yiğiter AB, Kavak ZN, Durukan B, Gokaslan H. Longitudinal examination of cervical volume and vascularization changes during the antepartum and postpartum period using three-dimensional and power Doppler ultrasound. *J Perinat Med.* 2010;38(5):461-5.

-
54. De Diego R, Sabrià J, Vela A, Rodríguez D, Gómez MD. Role of 3-dimensional power Doppler sonography in differentiating pregnant women with threatened preterm labor from those with an asymptomatic short cervix. *J Ultrasound Med.* 2014;33(4):673-9.
55. Cobian-Sanchez F, Prefumo F, Bhide A, Thilaganathan B. Second-trimester uterine artery Doppler and spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2004;24(4):435-9.
56. Fonseca E, Yu CK, Singh M, Papageorghiou AT, Nicolaides KH. Relationship between second-trimester uterine artery Doppler and spontaneous early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006;27(3):301-5.
57. To MS, Skentou C, Chan C, Zagaliki A, Nicolaides KH. Cervical assessment at the routine 23-week scan: standardizing techniques. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17(3):217-9.
58. Bhide A, Acharya G, Bilardo CM, Brezinka C, Cafici D, Hernandez-Andrade E, et al. ISUOG practice guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;41(2):233-39.
59. Owen J, Goldenberg RL, Davis RO, Kirk KA, Copper RL. Evaluation of a risk scoring system as a predictor of preterm birth in an indigent population. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(3):873-9.
60. Lieberman E, Ryan KJ, Monson RR, Schoenbaum SC. Risk factors accounting for racial differences in the rate of premature birth. *N Engl J Med.* 1987;317(12):743-8.

61. Palma-Dias RS, Fonseca MM, Stein NR, Schmidt AP, Magalhães JA. Relation of cervical length at 22-24 weeks of gestation to demographic characteristics and obstetric history. *Braz J Med Biol Res.* 2004;37(5):737-44.
62. Zuckerman BS, Walker DK, Frank DA, Chase C, Hamburg B. Adolescent pregnancy: biobehavioral determinants of outcome. *J Pediatr.* 1984;105(6):857-63.
63. Findley J, Seybold DJ, Broce M, Yadav D, Calhoun BC. Transvaginal cervical length and tobacco use in Appalachian women: association with increased risk for spontaneous preterm birth. *W V Med J.* 2015;111(3):22-8.
64. Wisborg K, Henriksen TB, Hedegaard M, Secher NJ. Smoking during pregnancy and preterm birth. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103(8):800-5.
65. Ion R, Bernal AL. Smoking and preterm birth. *Reprod Sci.* 2015;22(8):918-26.
66. Sharashova EE, Anda EE, Grijbovski AM. Early pregnancy body mass index and spontaneous preterm birth in Northwest Russia: a registry-based study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014;14:303.
67. Torloni MR, Betrán AP, Daher S, Widmer M, Dolan SM, Menon R, et al. Maternal BMI and preterm birth: a systematic review of the literature with meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(11):957-70.
68. McDonald SD, Han Z, Mulla S, Beyene J, Group KS. Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. *BMJ.* 2010;341:c3428.

69. Farinelli CK, Wing DA, Szychowski JM, Owen J, Hankins G, Iams JD, et al. Association between body mass index and pregnancy outcome in a randomized trial of cerclage for short cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012;40(6):669-73.
70. Stewart A, Graham E. Preterm birth: An overview of risk factors and obstetrical management. *Dev Disabil Res Rev.* 2010;16(4):285-8.
71. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH, Group FMFSTS. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med.* 2007;357(5):462-9.
72. McManemy J, Cooke E, Amon E, Leet T. Recurrence risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196(6):576.e1-6; discussion .e6-7.
73. Park IY, Kwon JY, Hong SC, Choi HM, Kwon HS, Won HS, et al. Usefulness of cervical volume by three-dimensional ultrasound in identifying the risk for preterm birth. *Ultrasound Med Biol.* 2011;37(7):1039-45.
74. Dilek TU, Gurbuz A, Yazici G, Arslan M, Gulhan S, Pata O, et al. Comparison of cervical volume and cervical length to predict preterm delivery by transvaginal ultrasound. *Am J Perinatol.* 2006;23(3):167-72.
75. Strauss A, Heer I, Fuchshuber S, Janssen U, Hillemanns P, Hepp H. Sonographic cervical volumetry in higher order multiple gestation. *Fetal Diagn Ther.* 2001;16(6):346-53.
76. Soares SC, Fratelli N, Prefumo F, Bhide A, Thilaganathan B. First-trimester uterine artery Doppler and spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;29(2):146-9.
77. Beta J, Akolekar R, Ventura W, Syngelaki A, Nicolaides KH. Prediction of spontaneous preterm delivery from maternal factors, obstetric history and

placental perfusion and function at 11-13 weeks. *Prenat Diagn.* 2011;31(1):75-83.

78. Parra-Cordero M, Sepúlveda-Martínez A, Rencoret G, Valdés E, Pedraza D, Muñoz H. Is there a role for cervical assessment and uterine artery Doppler in the first trimester of pregnancy as a screening test for spontaneous preterm delivery? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;43(3):291-6.