Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto

Ana Elizabeth Gomes de Melo Tavares Ferreira

Reprodutibilidade da medida do comprimento do colo uterino por ultrassonografia.

Ribeirão Preto

2019

Ana Elizabeth Gomes de Melo Tavares Ferreira

Reprodutibilidade da medida do comprimento do colo uterino por ultrassonografia.

Tese apresentada ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo para obtenção de título de Doutor em Ciências Médicas. Área de Concentração: Ginecologia e Obstetrícia.

Orientador: Prof. Dr. Francisco Mauad Filho

Co-orientador: Dr. Wellington de Paula Martins

Ribeirão Preto

2019

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

FICHA CATALOGRÁFICA

Ferreira, Ana Elizabeth Gomes de Melo Tavares

Reprodutibilidade da medida do comprimento do colo uterino por ultrassonografia. Ribeirão Preto, 2019. 105 p. Il; 30cm.

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão

Preto/USP – Área de concentração: Ginecologia e Obstetrícia.

Orientador: Maud-Filho, Francisco

1. Ultrassom. 2. Comprimento do colo uterino por ultrassonografia. 3. Predição de risco do parto prematuro. 5. Colo uterino curto. 4. Reprodutibilidade. 5. Concordância.

FOLHA DE APROVAÇÃO

Ana Elizabeth Gomes de Melo Tavares Ferreira

Reprodutibilidade da medida do comprimento do colo uterino por ultrassonografia.

Tese apresentada ao Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo para obtenção de título de Doutor em Ciências Médicas. Área de Concentração: Ginecologia e Obstetrícia.

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

À Deus, razão de minha existência. Aos meus pais, Tobias e Dalva (*in-memoriam*), veículos de amor inmensurável e por serem meus eternos mestres. Aos meus filhos, Lara, Luis e Sarah, por serem a luz do meu viver e encherem o meu coração de amor e motivação.

AGRADECIMENTOS

Minha profunda gratidão,

Ao meu orientador, Professor Francisco Maud Filho, por sempre me incentivar, pelos seus valiosos ensinamentos, exemplo de humildade e de um profissional que muito admiro e tenho apreço. Sou eternamente grata e honrada pela oportunidade que o senhor me concebeu em fazer parte desse projeto, muito contribuindo para meu conhecimento científico. Sua incansável busca pela ciência, pelos novos conhecimentos, muito me motivou e jamais será esquecido. O senhor me abriu um novo caminho, o meu eterno obrigado.

Ao Dr. Wellington de Paula Martins, meu co-orientador, por sempre estar disponível a me ajudar, por sua dedicação no campo da pesquisa mundial e principalmente, seu imensurável conhecimento que foi compartilhado comigo ao longo desses anos. Minha gratitude é tamanha que palavras seriam insuficientes para eu expressar agradecer, seu exemplo levarei para sempre comigo.

À família FATESA, funcionários, alunos, professores, administradores, enfim, todos que compõem minha 'segunda casa', recebam meus sinceros agradecimentos pois saibam que cada um de vocês teve um relevante papel nessa minha jornada. Muito foi apreciado a amizade, o convívio, as risadas ao longo desses anos.

À minha querida amiga Susilei, o quão admirável é a sua devoção ao seu trabalho. O amor, carinho e sua gentileza sempre para conosco e para com os pacientes são magníficos. Você teve um papel incomensurável nesse estudo. Obrigada por tudo, e por simplesmente ser esse maravilhoso ser humano.

À Pamera, co-autora e minha companheira de jornada nesses anos, por todo carinho e dedicação, sempre disponível para ajudar entre tantos contratempos das nossas coletas de dados.

RESUMO

FERREIRA, A.E.G.M.T. (2019). *Reprodutibilidade da medida do comprimento do colo uterino por ultrassonografia* (Dissertação de Doutorado). Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, São Paulo.

O parto pré-termo é uma causa importante de morbidade e mortalidade neonatal. A medida do comprimento do colo uterino por ultrassonografia, atualmente, é utilizada para o rastreamento desta condição. Porém, não se sabe, exatamente, qual é a sua reprodutibilidade, ou seja, se a via vaginal é melhor que a abdominal e se a ultrassonografia tridimensional pode contribuir para melhorar a reprodutibilidade do método. O objetivo desse trabalho foi avaliar a reprodutibilidade da medida do comprimento do colo uterino no final do segundo trimestre da gestação por ultrassonografia bidimensional (2D) e tridimensional (3D), utilizando as vias abdominal e vaginal. Foram avaliadas 96 mulheres com idade gestacional entre 20 e 26 semanas. Durante as avaliações, foram realizadas três medidas completamente independentes e com mascaramento: duas feitas por um observador, intercaladas por uma medida de um segundo observador. Foram avaliados o coeficiente de correlação de concordância (CCC) e os limites de concordância (LoA). A precisão das estimativas será avaliada pelo intervalo de confiança de 95%. As principais características das 96 mulheres analisadas foram: idade = $25,0 \pm 5,4$ anos, IG = $22,5 \pm 2,0$ semanas, índice de massa corporal = $26,0 \pm 3,2$ Kg / m². TV-US e TA-US fornecem medições de CL semelhantes, no entanto, a US-TV apresentou uma reprodutibilidade ligeiramente melhor (CCC intraobservador: US-TV 0,90 (0,86-0,93) US-TA 0,83 (0,76-0,88); CCC interobservador: US-TV 0,77 (0,68-0,84) US-TA 0,60 (0,45-0,71). A medida do CL durante o segundo trimestre deve ser interpretada com cautela quando utilizada na prática clínica, pois sua reprodutibilidade é apenas fraca a moderada. Estudos que examinem refinamentos técnicos para melhorar sua reprodutibilidade devem ser encorajados.

Palavras-chave: Ultrassonografia do colo uterino. Predição do parto prematuro. Comprimento do colo uterino. Medida do colo uterino por ultrassonografia. Colo curto. Reprodutibilidade. Concordância.

ABSTRACT

Ferreira, A.E.G.M.T. (2019). *Cervical Length Measured by Ultrasound: A Reproducibility Study* (Dissertação de Doutorado). Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, São Paulo.

Preterm birth is an important cause of neonatal morbidity and mortality. Ultrasound measurement of uterine cervix length is currently used to predict this condition. Nevertheless, its reproducibility has not been clearly evaluating in the literature, in other words, what is the best ultrasound method to measure, for instance, the vaginal via or the abdominal. The objective of this study was to evaluate the reproducibility of the measurement of uterine cervix length at the end of the second trimester of gestation by two-dimensional (2D) using the via abdominal and vaginal. We evaluated 96 healthy singleton pregnant women with gestational age between 20 and 26 weeks. During the evaluations, three completely independent and masked measurements were performed: two made by one observer, interspersed by a second observer measurement. The correlation coefficient of agreement (CCC) and the limits of agreement (LoA) were evaluated. The accuracy of the estimates will be evaluated by the 95% confidence interval. The main characteristics of the 96 analyzed women were: age = 25.0 ± 5.4 years, GA = 22.5 ± 2.0 weeks, body mass index = 26.0 ± 3.2 Kg/m². TV-US and TA-US provides similar CL measurements; however, TV-US has a slightly better reproducibility (CCC intraobservador: US-TV 0,90 (0,86-0,93) US-TA 0,83 (0,76-0,88); CCC interobservador: US-TV 0,77 (0,68-0,84) US-TA 0,60 (0,45-0,71). The CL measurement during the second trimester should be interpreted with caution when employed in clinical practice because its reproducibility is only poor to moderate. Studies examining technical refinements to improve its reproducibility should be encouraged.

Key words: Uterine cervix ultrasound. Ppreterm birth screening. Cervix length. Measurement of uterine cervix by ultrasonography. Short cervix. Reproducibility. Reliability.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

- Figura 1 - Colo uterino normal ao ultrassom pela via transabdominal. O canal endocervical é visto do orifício interno ao externo (estrelas) e a zona hipoecóica que corresponde às glândulas endocervicais (setas).....26
- Figura 2 - A: Colo uterino normal pela ultrassonografia transabdominal tendo como janela acústica a bexiga cheia; B: Colo uterino normal ao ultrassom (C), verticalizado, tendo como janela acústica o líquido amniótico. OI = Orifício interno cervical; OE = orifício externo cervical.....28
- Figura 3 - Colo uterino (C) normal pela ultrassonografia transvaginal.OI: Orifício interno; OE: Orifício externo.....29
- Figura 4 - Dificuldade de visualização do orifício externo provocada pela sombra lateral da bexiga (setas) devido ao feixe de insonação e/ou bexiga pouco repleta. OI = Orifício interno cervical; OE = orifício externo cervical.....31
- Figura 5 - Mensuração do comprimento do colo uterino por ultrassonografia. A: via abdominal; B: via transvaginal. O sinal + indica os calipers usados para mensuração.....33
- Figura 6 - Técnica de mensuração do colo uterino por ultrassonografia. Uma distância linear deve ser realizada entre os orifícios interno (estrela) e externo (triângulo). A= afunilamento; CC = comprimento cervical; LA= lábio anterior do colo; LP = lábio posterior do colo.....34
- Figura 7 - Contração uterina dificultando uma visualização e mensuração adequada do colo uterino. C = colo uterino.....35
- Figura 8 - Relação do comprimento cervical e a idade gestacional em gravidez normal.....37
- Figura 9 - Comprimento cervical e risco de parto prematuro.....38
- Figura 10 - Relação entre o comprimento do colo uterino e o parto prematuro antes das 32 semanas. Círculos abertos representam o risco para cada milímetro de comprimento cervical e a linha representa a curva ajustada do modelo de logística de regressão em uma

transformação exponencial do comprimento cervical. Círculos fechados representam as médias; linhas verticais representam os intervalos de confiança de 95%.....	41
Figura 11 - Diagrama esquematizando o comprimento do colo uterino por ultrassonografia e o uso da progesterona e/ou cerclagem para prevenção do parto prematuro. US-TV = ultrassom transvaginal;CCU = comprimento do colo uterino.....	45
Figura 12 - Diferentes tipos de Coeficiente de Correlação Intraclass (Intraclass correlation coefficient - ICC).....	49
Figura 13 - Valores de confiabilidade e concordância sugeridos para avaliar a diferença intra e interobservador em mensurações ecográficas.....	52
Figura 14 - Mensuração do comprimento do colo uterino por ultrassonografia. A, Via abdominal; B, via transvaginal.....	66
Figura 15 - Representação gráfica das médias e desvio-padrões das medidas do comprimento do colo uterino feitas pelo observador 1 pela ultrassonografia abdominal e vaginal.....	74
Figura 16 - Representação gráfica das médias e desvio-padrão das medidas do comprimento do colo uterino feitas pelo observador 2 entre as vias abdominal e vaginal.....	74
Figura 17 - Gráfico dos limites de concordância intraobservador do comprimento do colo uterino pelo ultrassom transabdominal.....	76
Figura 18 - Gráfico dos limites de concordância interobservador do comprimento do colo uterino pelo ultrassom transabdominal.....	77
Figura 19 - Gráfico dos limites de concordância intraobservador do comprimento do colo uterino pelo ultrassom transvaginal.....	77
Figura 20 - Gráfico dos limites de concordância interobservador do comprimento do colo uterino pelo ultrassom transvaginal.....	78

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Definições gerais e pontos de cortes variáveis para os resultados da gravidez relacionados ao parto prematuro, nascimento prematuro e incidência de sobrevida.....	20
Tabela 2 - Incidência do parto prematuro de acordo com os subgrupos baseados na idade gestacional e numa metanálise de 345 datapoints de 41 países, sendo analisados um número total de 131.296.785 nascidos vivos.	21
Tabela 3 - Limitações técnicas entre as diferentes vias de abordagem ultrassonográficas do colo uterino na gravidez.	32
Tabela 4 - Estudos envolvendo o comprimento do colo uterino por ultrassonografia e a predição risco do parto prematuro.....	39
Tabela 5 - Predição do Parto prematuro (PPT) baseado na idade gestacional com um comprimento de colo uterino <25mm*. IG=Idade gestacional.	40
Tabela 6 - Recomendações da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) para o uso da ultrassonografia vaginal e progesterona no rastreamento e prevenção do parto prematuro. US-TV = ultrassom transvaginal; CCU = comprimento do colo uterino.....	46
Tabela 7 - Configurações da máquina de ultrassom utilizadas para as aquisições pela via abdominal. OTI= optimized tissue imaging; SRI = Speckle reduction imaging; C = Dynamic curve number; P =Persistence; IM = índice mecânico; IT = índice térmico.	63
Tabela 8 - Configurações da máquina de ultrassom utilizadas para as aquisições pela via vaginal. OTI = optimized tissue imaging; SRI = Speckle reduction imaging; C = Dynamic curve number; IM = índice mecânico; IT = índice térmico.....	64
Tabela 9 - Dados demográficos descritivos das 96 pacientes avaliadas. Kg = kilograma; cm = centímetro; IMC = índice de massa corporal; m ² = metro ao quadrado; DP = desvio padrão.....	72
Tabela 10 - Comparação de medidas do comprimento do colo uterino pelas vias abdominal e vaginal. US-TV = ultrassom transvaginal; US-TA= ultrassom abdominal; <i>p</i> = <i>p-value</i> ; cm = centímetro.	73

Tabela 11 - Comparação entre da confiabilidade intra e interobservador, entre as vias abdominal e vaginal. CCC = coeficiente de correlação de concordância; US-TA = ultrassom abdominal; US-TV = ultrassom transvaginal. 75

Tabela 12 - Comparação dos Limites de concordância intraobservador e interobservador, entre as vias abdominal e vaginal. LoA = limites de concordância; US-TA = ultrassom abdominal; US-TV = ultrassom transvaginal. 76

LISTA DE ABREVIATURAS

PPT:	Parto pré-termo
OMS:	Organização Mundial de Saúde
EUA:	Estados Unidos da América
NICU:	Unidade de Terapia Intensiva Neonatal
CCU:	Comprimento do colo uterino
USG:	Ultrassonografia
Hz:	Hertz
KHz:	Quilohertz
MHz:	Megahertz
US:	Ultrassom
Modo B:	Modo brilho
ALARA:	Tão baixo quanto razoavelmente possível
2D:	Bidimensional
IM:	Índice mecânico
IT:	Índice térmico
US-TA:	Ultrassonografia transabdominal
US-TP:	Ultrassonografia transperineal
US-TV:	Ultrassonografia transvaginal
3D:	Tridimensional
SOGC:	Sociedade de Obstetrícia e Ginecologia do Canadá
OI:	Orifício cervical interno
OE:	Orifício cervical externo
SMFM:	Sociedade de Medicina Materno-Fetal
ACOG:	Colégio Americano de Ginecologistas e Obstetras

FIGO:	Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia
NICE:	Instituto Nacional de Saúde e Cuidados de Excelência
FMF:	Fundação de Medicina Fetal
ICC:	Coeficiente de correlação intraclasse
CCC:	Coeficiente de correlação de concordância
ANOVA:	Análise de variância
LoA:	Limites de concordância
FMRP-USP:	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo
FATESA–EURP:	Faculdade de Tecnologia em Saúde – Escola de Ultrassonografia e Reciclagem de Ribeirão Preto
CNN:	Comprimento cabeça-nádega
CBR:	Colégio Brasileiro de Radiologia
IMC:	Índice de massa corpórea
AEGMTF:	Refere-se à pesquisadora – Ana Elizabeth Gomes de Melo Tavares Ferreira
PSGA:	Refere-se à pesquisadora – Pâmera Sandra Granja de Abreu
WPM:	Refere-se ao pesquisador – Wellington de Paula Martins
IC:	Intervalos de confiança
CEP:	Comitê de Ética em pesquisa
AIUM:	Instituto Americano de Ultrassom em Medicina

Observação: Pela similaridade com as abreviaturas em português e pelo fato de muitas das abreviaturas em inglês serem amplamente utilizadas na prática clínica, optamos por manter aquelas utilizadas na literatura internacional, para facilitar o entendimento do leitor.

SUMÁRIO

1. Introdução.....	19
1.1. Parto prematuro	19
1.2. Importância do colo uterino na fisiopatologia do parto prematuro	22
1.3. Ultrassonografia	24
1.3.1. Conceitos Básicos	24
1.3.2. Segurança do uso do ultrassom em Obstetrícia.....	25
1.3.3. Ultrassonografia do colo uterino na gravidez	25
1.3.3.1. Vias de abordagem e a importância dos aspectos técnicos para melhorar a confiabilidade das medidas.....	26
1.3.4. Limitações técnicas e armadilhas entre as vias de abordagem	30
1.3.5. Técnica de mensuração do colo uterino por Ultrassonografia	32
1.3.6. Importância da USG do colo uterino no rastreamento de risco do PPT	35
1.4. Reprodutibilidade	47
1.4.1. Conceito.....	47
1.4.2. Confiabilidade	48
1.4.3. Concordância	51
2. Justificativa	55
3. Objetivos.....	57
4. Métodos.....	59
4.1. Desenho do estudo	59
4.2. Local de recrutamento	59

4.3. Participantes	59
4.3.1. Critérios de inclusão	59
4.3.2. Critérios de exclusão	60
4.4. Observadores	60
4.5. Variáveis – Desfechos avaliados	60
4.6. Instrumento de avaliação.....	60
4.7. Mensurações	61
4.7.1. Idade da gestante	61
4.7.2. Idade gestacional.....	61
4.7.3. Índice de massa corpórea (IMC).....	61
4.7.4. Colo uterino	61
4.7.4.1 Abordagem ultrassonográfica inicial	61
4.7.4.2 Obtenção de imagens do colo uterino pela US-TA:	62
4.7.4.3 Obtenção de imagens do colo uterino pela US-TV:	64
4.7.4.4 Mensurações do comprimento do colo uterino	65
4.8. Viés	66
4.9. Análise de dados.....	67
4.10. Tamanho da amostra	67
4.11. Análise estatística	68
4.12. Aspectos éticos	68
5. Resultados.....	71
5.7 Participantes	71
5.8 Observadores	71
5.9 Dados descritivos.....	71

5.10 Resultados Principais	72
5.10.2 Medidas do comprimento do colo uterino	72
5.10.3 Análise da confiabilidade.....	75
5.10.4 Análise de concordância	75
6. Discussão	80
6.7 Síntese dos principais resultados.....	80
6.8 Limitações	80
6.9 Interpretação.....	80
6.9.2 Comprimento do colo uterino	80
6.9.3 Confiabilidade	83
6.9.4 Concordância	84
6.9.5 Concordância e discordância com outros estudos e revisões	85
6.10 Generalização	88
7. Conclusão.....	90
7.7 Implicações para a prática clínica	90
7.8 Implicações para pesquisa	90
8. Referências Bibliográficas	92

1. Introdução

1.1. Parto prematuro

O parto pré-termo (PPT) é definido como aquele que ocorre antes das 37 semanas de idade gestacional ou menos que 259 dias desde o último período menstrual (LMP) (Engle, 2006; "WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976," 1977) e afeta 1 em cada 8 nascimentos (MacDorman, 2011; MacDorman & Mathews, 2011). Ocorre em 5% a 11% de todas as gravidezes (Blondel et al., 2006). Em gestações únicas, a taxa de PPT espontâneo antes de 34 semanas é de cerca de 1%, enquanto em gestações duplas é 13% (To, Fonseca, Molina, Cacho, & Nicolaides, 2006). Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a incidência de parto prematuro tem aumentado a cada ano em quase todos os países. Anualmente, cerca de 15 milhões de recém-nascidos nascem prematuramente em todo mundo, sendo esse subestimado, pois alguns países ainda tem um incompleto registro de nascimento (Beck et al., 2010; van Zijl, Koullali, Mol, Pajkrt, & Oudijk, 2016). Ainda, aproximadamente 1 milhão de crianças morrem a cada ano devido a complicações do nascimento prematuro (Lawn, Cousens, Zupan, & Lancet Neonatal Survival Steering, 2005; Liu et al., 2016).

De acordo com a OMS, o PPT pode ser ainda subdividido com base em idade gestacional em: extremamente prematuro (<28 semanas), prematuro precoce (28– <32 semanas) e prematuro moderado ou tardio (32– <37 semanas completas de gestação). Estas subdivisões são importantes, uma vez que a diminuição da idade gestacional ao nascimento está associada ao aumento da mortalidade, incapacidade, intensidade de cuidados neonatais necessários e, portanto, aumento dos custos ("WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976," 1977). Em um estudo publicado em 2012, foram analisados a incidência do PPT em 184 países no período de 1990 a 2010, distribuída também nos subgrupos do PPT, e ainda realizado uma comparação da sobrevivência dos recém-nascidos prematuros em países desenvolvidos e subdesenvolvidos (**Tabela 1 e 2**) (Blencowe et al., 2012).

Ainda de acordo com dados da OMS, a incidência média de partos prematuros em países subdesenvolvidos é de cerca de 12% comparado com 9% em países desenvolvidos, e o Brasil está na 10ª posição do ranking dos países com a maior incidência de PPT (Blencowe et al., 2012; "WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976," 1977). Essa incidência continua a ser preocupante e tem aumentado, inclusive em países desenvolvidos, como por exemplo, nos Estados Unidos da América (EUA), a taxa de nascimentos prematuros que havia diminuído entre 2007-2014, aumentou ligeiramente para 9,63% em 2015, e pelo segundo ano consecutivo esse aumento foi de 9,85% em 2016 (Martin, Hamilton, Osterman, Driscoll, & Mathews, 2017; Martin, Hamilton, & Osterman, 2017).

Tabela 1 . Definições gerais e pontos de cortes variáveis para os resultados da gravidez relacionados ao parto prematuro, nascimento prematuro e incidência de sobrevida.

Gravidez							
	Segundo trimestre			Terceiro trimestre			Termo
Semanas Gestacionais	16	20	24	28	32	36	40
Pré-termo (<37 semanas de gestação)							
Prematuro Extremo		Muito prematuro			Prematuro moderado ou tardio		
<28 semanas		28 - < 32 semanas			32 - < 37 semanas		
Probabilidade de sobrevivência							
24 semanas				34 semanas			
50% de chance de sobreviver na maioria dos países com alta renda				50% de chance de sobreviver em muitos países de baixa renda			

Fonte: Adaptado de Blencowe et al. (Blencowe et al., 2012).

Tabela 2 . Incidência do parto prematuro de acordo com os subgrupos baseados na idade gestacional e numa metanálise de 345 datapoints de 41 países, sendo analisados um número total de 131.296.785 nascidos vivos.

Classificação do pré-termo	Idade Gestacional	Incidência de parto prematuro
Pré-termo extremo	<28 semanas	5.2% (5.1-5.3)
Muito pré-termo	28 - <32 semanas	10.4% (10.3-10.5)
Pré-termo moderado ou tardio	32 - <37 semanas	84.3% (84.1-84.5)

Fonte: Adaptado de Blencowe et al. (Blencowe et al., 2012).

A prematuridade constitui a principal causa de incapacidades neurológicas, incluindo paralisia cerebral e atraso de desenvolvimento (Goldenberg et al., 1996), além de ser a causa mais frequente de mortalidade infantil, correspondendo aproximadamente 60% a 80% das mortes em crianças sem anomalias congênitas (Campbell, 2011a; Consortium on Safe et al., 2010; Saigal & Doyle, 2008). Globalmente, a prematuridade tem liderado a causa de morte em crianças abaixo de 5 anos (Liu et al., 2016).

Podemos listar como complicações que ocorrem no curto prazo associadas ao PPT: síndrome do desconforto respiratório, hemorragia intraventricular, leucomalácia periventricular e enterocolocolite necrosante. As complicações de longo prazo incluem paralisia cerebral, defeitos cognitivos e problemas sociais e comportamentais. Este recital das complicações bem conhecidas do PPT, transmite efeitos devastadores sobre os pais de uma criança gravemente afetada, tais como, a interrupção diária da vida normal, gera ansiedades, estresse, visitas constantes ao hospital, etc (Spong, 2007). Portanto, o problema psicossocial gerado é também intenso, podendo gerar impacto no relacionamento de muitos casais (Brehaut et al., 2009) como também o medo e a consequente recursão de tentar ter mais filhos (Swaminathan, Alexander, & Boulet, 2006).

A morbidade da prematuridade persiste na vida adulta, aumentando a incidência de problemas comportamentais, baixo nível de rendimento escolar, e ainda, doenças cardiovasculares, como infarto agudo do miocárdio e hipertensão, diabetes e um risco aumentado de cancer (Botting, Powls, Cooke, & Marlow, 1997; Buck, Msall, Schisterman,

Lyon, & Rogers, 2000; Hack & Fanaroff, 1999; Saigal, Hoult, Streiner, Stoskopf, & Rosenbaum, 2000; Spong, 2007). Além do mais, essa patologia médica carrega largas consequências econômicas (Gilbert, Nesbitt, & Danielsen, 2003; Petrou, 2003; Petrou et al., 2003; van Zijl et al., 2016). Os custos hospitalares de curto prazo nos EUA, ao longo do primeiro ano de vida de bebês nascidos prematuramente e baixo peso, foram estimados em US \$ 5,6 bilhões (Russell et al., 2007) e as estimativas para o ônus econômico anual da sociedade nos EUA foram de US \$ 26,2 bilhões em 2005 (2007; Celik et al., 2008). Outrossim, um estudo Canadense apontou que o impacto da prematuridade se estende além do indivíduo e a família, mostrando um custo médio da permanência de um recém-nascido em uma unidade de terapia intensiva neonatal (NICU) de cerca de US \$ 9,700, com uma ressalva de que se o peso ao nascimento for inferior a 750g, esse custo seria acima de US \$ 117,000 (Gilbert et al., 2003; Petrou et al., 2003).

Portanto, o notável impacto sócio-econômico e psicológico que o PPT apresenta, torna-o veemente objeto de avaliação e estudo constante, especialmente no que concerne à sua prevenção.

1.2. Importância do colo uterino na fisiopatologia do parto prematuro

Parto prematuro é uma síndrome causada por múltiplos fatores etiológicos, como infecção intraamniótica, infecções extra-uterinas, distúrbios vasculares, senescência, interrupção da tolerância materno-fetal, declínio da ação da progesterona, hiperdistensão uterina, doença cervical ou estresse materno (Romero, Dey, & Fisher, 2014; Romero et al., 2006; Romero et al., 1994).

Cerca de 85% dos PPT ocorrem espontaneamente e é tradicionalmente classificado como um dos três discretos eventos: trabalho de PPT (atividade uterina com obliteração e dilatação cervical), rotura prematura das membranas (membranas fetais rompidas na ausência de atividade uterina e alteração cervical), ou incompetência cervical (dilatação cervical na ausência de atividade uterina) (Golan et al., 1989; Romero et al., 2007; Spong, 2007). A incompetência cervical pode ser definida como uma falha mecânica do colo do útero permanecer fechado contra o aumento da expansão intra-uterina ou como falha funcional, com prematura ativação dos eventos de maturação cervical (dilatação e apagamento) que

normalmente ocorrem a termo (Golan et al., 1989; Papiernik, Bouyer, Collin, Winisdoerffer, & Dreyfus, 1986).

O primeiro passo para fazer um rastreamento do PPT, é reconhecer adequadamente os fatores de risco para o PPT. A prematuridade é uma síndrome complexa, onde existem vários diferentes fatores de risco, com sua individual importância. Dentre outros fatores, estão a história clínica pregressa e atual materna, etnia, índice de massa corpórea, fumo e o comprimento do colo uterino curto (Chang et al., 2013; Newnham et al., 2014; Newnham et al., 2017; van Zijl et al., 2016). Estando desde modo, a relevante importância da abordagem do comprimento do colo uterino (CCU) para este propósito.

Em sua maioria, as mulheres sofrem o amadurecimento cervical à medida que progredem no terceiro trimestre da gravidez para o início do trabalho de parto espontâneo, e, como parte deste processo, há encurtamento ultrassonográfico do colo uterino. Portanto, o encurtamento do colo do útero é parte final da via comum do parto, a qual inclui aumento da contratilidade miometrial, amadurecimento cervical e ativação da decídua e membrana (Word, Li, Hnat, & Carrick, 2007).

Muitas vezes ocorre colo curto quando há amadurecimento cervical prematuro. Todavia, nem todos os colos curtos são amadurecidos, o que pode explicar o fato de que algumas mulheres com colo curto apresentam evolução favorável independentemente de tratamento (Timmons, Akins, & Mahendroo, 2010; Word et al., 2007).

O colo curto é sindrômico e pode decorrer de várias causas, tais como: 1) perda de tecido conjuntivo depois de uma operação cervical, como conização ou cirurgia de alta frequência; 2) desordem congênita; 3) infecção intrauterina; 4) suspensão ou diminuição da ação da progesterona e/ou 5) alteração do colo uterino cuja manifestação clínica seja um estado de insuficiência cervical. Cada uma dessas diferentes causas da síndrome do PPT pode decorrer de fatores genéticos e/ou ambientais. Além disso, mais de um desses mecanismos podem estar presentes em um único paciente. A possibilidade de que surjam novos mecanismos e ainda de não ter sido descoberta a doença responsável deve, também, ser considerada, sendo o colo uterino, portanto, uma relevante ferramenta de abordagem pela ultrassonografia (USG) no rastreamento de risco de PPT (Liggins, 1978; Word et al., 2007; Yellon, 2017).

1.3. Ultrassonografia

1.3.1. Conceitos Básicos

O som é uma onda mecânica que se propaga longitudinalmente por meios. A velocidade do som varia de acordo com a densidade da média, então quanto mais denso o meio, maior a velocidade do som. A unidade de frequência acústica é o Hertz (Hz); 1 Hz = 1 ciclo por segundo. As altas frequências são expressas em quilohertz (KHz; 1 KHz = 1000 Hz) ou megahertz (MHz; 1 MHz = 1.000.000 Hz) (Rumack, Wilson, & Charboneau, 1998).

As ondas sonoras são classificadas em som, infrassom e ultrassom (US). O som são ondas mecânicas produzidas por uma fonte, possuem frequências audíveis para o ser humano que variam de 20 Hz a 20.000 Hz. Infrassom significa ondas mecânicas em que a frequência é inferior a 20 Hz. Esta frequência não pode ser ouvida pelo ser humano no entanto, existem alguns animais que emitem e ouvem sons nessas frequências, como o elefante, o cachorro e o morcego. Por fim, o US é entendido como ondas mecânicas com frequência maior que 20.000 Hz. Os US são amplamente utilizados para exames clínicos, em navios, submarinos, etc (Chivers & Parry, 1978; Kossoff, 1966).

As máquinas de USG usadas na prática médica, geram ondas de US que passam por vários tecidos do corpo, são refletidas de volta para o transdutor, criando uma imagem na tela de US. Como os ecos que retornam dos tecidos mais profundos são mais fracos do que aqueles que retornam de estruturas mais superficiais, eles devem ser amplificados mais pelo receptor para produzir uma aparência de eco de tecido uniforme no visor. O modo Brilho (modo B) é o modo básico normalmente usado. O modo B fornece uma imagem em preto e branco bidimensional (2D) que depende do local anatômico da fatia. O corpo pode ser visualizado em diferentes planos, dependendo da posição da sonda (Abu-Zidan, Hefny, & Corr, 2011).

O aumento na pesquisa e aplicação de USG em Obstetrícia e Ginecologia começou a crescer a partir de 1966, quando houve um aumento de centros e pesquisadores na Europa, Estados Unidos e Japão que começaram a se envolver em estudos sobre a aplicação do diagnóstico ultrassonográfico para esta especialidade (Holmes, 1980; Holmes, Wright, Meyer, Posakony, & Howry, 1965). Sendo nos dias atuais, portanto, uma veemente e versátil ferramenta de imaginologia médica universalmente, com mais diversas aplicações, especialmente no campo da Obstetrícia.

1.3.2. Segurança do uso do ultrassom em Obstetrícia

A USG é amplamente utilizada como modalidade de diagnóstico por imagem de escolha na gravidez. Apesar de décadas de uso, nunca houve nenhum efeito colateral comprovado da USG na gravidez. Não há riscos significativos para a mãe nem riscos conhecidos de dor e/ou sofrimento para o feto, sendo assim, a USG pré-natal pode ser considerada um procedimento não invasivo.

Não obstante, existe um entendimento para aplicar o princípio de ALARA (tão baixo quanto razoavelmente possível) a todos os escaneamentos, com níveis e durações de saída minimizados. Seguindo esse princípio, todas as imagens obtidas para este estudo serão realizadas com índice mecânico (IM) e índice térmico (IT) abaixo de 1,0 (Miller, 2008).

1.3.3. Ultrassonografia do colo uterino na gravidez

Um estudo publicado em 1988 (Ayers, DeGrood, Compton, Barclay, & Ansbacher, 1988), foi pioneiro em observar e mencionar a possibilidade de que a medida ultrassonográfica transvaginal do CCU poderia ser usada para prever um risco de PPT para um porcentagem de todos os PPTs. Desde então, milhares de estudos tem contribuído na literatura mundial para essa correlação entre o CCU por USG e predição de PPT.

O estudo do colo geralmente é feito no final do segundo trimestre, onde temos uma boa visualização do mesmo (Andersen, 1991; Andersen, Nugent, Wanty, & Hayashi, 1990; Ayers et al., 1988; Blondel et al., 2006; Bowie, Andreotti, & Rosenberg, 1983; Braithwaite & Economides, 1997b; Brown, Thieme, Shah, Fleischer, & Boehm, 1986; Cho & Roh, 2016; Cicero, Skentou, Souka, To, & Nicolaides, 2001; Confino, Mayden, Giglia, Vermesh, & Gleicher, 1986; Fonseca, Celik, Parra, Singh, & Nicolaides, 2007; Fonseca, Nishikawa, Paladini, & Clark, 2014; Golan et al., 1989; Gramellini, Fieni, Molina, Berretta, & Vadora, 2002; Guzman et al., 2001; Hasegawa et al., 1996; Hassan et al., 2011; Hernandez-Andrade et al., 2012a; Hertzberg et al., 2001; Hibbard, Tart, & Moawad, 2000; Iams et al., 1996; Iams et al., 1998). No primeiro trimestre, as medidas também poderão ser feitas, entre a 11ª e 13ª semanas e 6 dias, porém neste período, a segmentação uterina ainda não está estabelecida, dificultando a visualização e mensuração correta do colo. Por outro lado, estudos recentes mostram que, nesta fase gestacional, a vantagem é de podermos fazer o diagnóstico de insuficiência istmo-cervical e, diante de um colo curto, a cerclagem ou o início da progesterona, mais cedo, poderiam trazer

mais benefícios para a paciente (Greco, Lange, Ushakov, Calvo, & Nicolaides, 2011; Spong, 2007).

Sonograficamente, o colo do útero aparece como uma estrutura de tecido contendo ecos de gama média. O canal endocervical muitas vezes aparece como uma linha ecogênica rodeado por uma zona hipoeecóica atribuída às glândulas endocervicais (**Figura 1**). Ocasionalmente, o canal endocervical pode aparecer hipoeecóico e minimamente dilatado ao longo de todo o seu comprimento. Cistos benignos podem ser vistos dentro dos tecidos moles cervicais (Bowie et al., 1983; Varma, Patel, & Pillai, 1986b).

Figura 1. Colo uterino normal ao ultrassom pela via vaginal. O canal endocervical é visto do orifício interno ao externo (estrelas) e a zona hipoeecóica corresponde às glândulas endocervicais (setas).

Fonte: Produção do autor (AEGMTF).

1.3.3.1. Vias de abordagem e a importância dos aspectos técnicos para melhorar a confiabilidade das medidas

A abordagem tradicional para a avaliação do colo do útero é feita por USG 2D (Andersen, 1991; Ayers et al., 1988; Bowie et al., 1983; Confino et al., 1986; Rumack et al., 1998; Salomon et al., 2011; Saul, Kurtzman, Hagemann, Ghamsary, & Wing, 2008b; Varma et al., 1986b; Zemlyn, 1981). A visualização ultrassonográfica e medidas adequadas do colo uterino podem facilitar o diagnóstico de um colo curto e manejo do paciente com risco aumentado de PPT. Por esse motivo, a avaliação do colo do útero uterino materno é parte integrante do US obstétrico. Existem três tipos de abordagens para a varredura ecográfica do colo do útero pela via 2D:

transabdominal (US-TA), transperineal (US-TP; também conhecida como translabial) e transvaginal (US-TV). Cada abordagem tem vantagens e limitações para diferentes cenários clínicos (Rumack et al., 1998).

Até o momento, a avaliação ecográfica transvaginal do CCU pela USG tridimensional (3D) foi limitada apenas ao desenvolvimento de uma curva de distribuição normal da referida mensuração e volumes cervicais através da gestação (Rozenberg et al., 2003; Severi et al., 2003; Towner, Boe, Lou, & Gilbert, 2004). No entanto, parece haver alta variabilidade intra e interobservador (Rovas, Sladkevicius, Strobel, & Valentin, 2006). Por isso, atualmente, não há estudos relatados sobre a relação entre a USG 3D e rastreamento de risco de PPT.

Via transabdominal

A US-TA do colo uterino pode ser realizada durante o segundo e terceiro trimestre dentro do exame padrão de ultrassonografia obstétrica e a medida do CCU é usada como ferramenta de predição de risco para o PPT. O exame geralmente requer uma bexiga urinária cheia (tipicamente com aproximadamente 45-60 mm de diâmetro) para criar uma janela acústica (Andersen, 1991; Ayers et al., 1988; Bowie et al., 1983; Mason & Maresh, 1990; Sarti, Sample, Hobel, & Staisch, 1979). A visualização ecográfica com o transdutor posicionado longitudinalmente é iniciada na linha média da parte inferior do abdome, logo acima da sínfise púbica, usando um transdutor frequência de 3 MHz ou superior (Rumack et al., 1998). Quando o canal endocervical é visualizado, um ligeiro ajuste ou angulação do transdutor pode ser necessária para visualizar todo o canal endocervical do orifício interno para o externo (**Figura 2-A**).

No segundo trimestre, numa situação em que a bexiga se encontra vazia, o líquido amniótico pode ser usado como janela acústica para escanear o colo do útero. Nesses casos, as varreduras longitudinais podem ser obtidas com o transdutor inclinado para baixo logo abaixo do umbigo. O colo do útero pode assumir uma orientação mais vertical e parecem mais volumosos (**Figura 2-B**) (Hernandez-Andrade et al., 2012a; Rumack et al., 1998).

Figura 2. (A), Colo uterino normal pela ultrassonografia transabdominal tendo como janela acústica a bexiga cheia; B: Colo uterino normal ao ultrassom, verticalizado, tendo como janela acústica o líquido amniótico. C = Colo uterino; OI = Orifício interno cervical; OE = orifício externo cervical.

Fonte: Produção do autor (AEGMTF).

Via transvaginal

Segundo um grande número de autores, a US-TV do colo do útero é considerada a técnica padrão de referência para determinação precisa das dimensões e características do colo do útero (Burger, Weber-Rossler, & Willmann, 1997; Campbell, 2011b; Cicero et al., 2001; Clement, Candy, Heath, To, & Nicolaides, 2003; DeFranco et al., 2007; Gramellini et al., 2002; Hernandez-Andrade et al., 2012a; Iams et al., 1996; Kushnir, Vigil, Izquierdo, Schiff, & Curet, 1990; Lim et al., 2011; Society for Maternal Fetal Medicine Publications, 2008; Son, Grobman, Ayala, & Miller, 2016). O exame é realizado com uma bexiga urinária vazia. Uma mesa ginecológica com estribos é preferível, embora o exame possa ser realizado com os quadris do paciente elevados em uma almofada grossa ou cunha. Com o paciente em posição de litotomia dorsal, supina e quadris abduzidos, um transdutor endovaginal, com frequência de 5 MHz ou superior, é colocado na vagina e orientado em um plano longitudinal. O transdutor deve ser inserido até o colo do útero aparecer. Geralmente, ele é inserido apenas 3 a 4 cm na vagina para evitar contato com o colo do útero com a finalidade de não ser comprimido e também para que as imagens tenham o colo do útero dentro da faixa focal efetiva do transdutor (**Figura 3**). Dependendo da posição do colo do útero em relação à vagina, a sonda pode precisar ser movida anteriormente, posteriormente e /ou lateralmente (Gramellini et al., 2002; Kushnir et al., 1990).

Figura 3. Colo uterino (C) normal pela ultrassonografia transvaginal.OI: Orifício interno; OE: Orifício externo.

Fonte: Produção do autor (AEGMTF).

Com a finalidade de melhorar a confiabilidade das medidas por esta via de abordagem ecográfica, alguns critérios tem sido sugeridos na literatura, tais como (Burger et al., 1997; Heath, Souka, Erasmus, Gibb, & Nicolaidis, 1998):

- a) Todo o canal cervical ecogênico deve ser visto;
- b) O orifício interno do colo deve ser plano ou deve ter um entalhe em forma de V;
- c) O orifício externo do colo deve ter uma covinha ou área triangular de ecodensidade;
- d) A distância da superfície do lábio anterior até o canal cervical deve ser igual à distância do lábio posterior ao canal (diferença na largura dos lábios anterior e posterior indica muita pressão sobre o colo do útero, o que poderia falsamente aumentar a medida);
- e) A imagem do colo deve ocupar pelo menos 75% da tela.

Recomenda-se que para que se obtenha um resultado satisfatório imagem do colo do útero, a sonda seja retirada até que a imagem cervical fique desfocada e, finalmente, que ela seja reaplicada apenas com pressão suficiente para restaurar a imagem. Este reposicionamento do

transdutor evita o erro de alongar falsamente o colo do útero causada pela pressão da sonda no colo do útero anteriormente (Rumack et al., 1998).

Via transperineal

A US-TP é útil em pacientes para as quais o colo do útero não pode ser visualizado pela US-TA ou se o vaginismo impede a abordagem pela US-TV. A US-TP é realizada com uma bexiga urinária vazia. Um transdutor convexo abdominal com frequência de 3 MHz ou superior pode ser usado (Hertzberg, Kliewer, Baumeister, McNally, & Fazekas, 1994; Hertzberg et al., 2001; Jeanty, d'Alton, Romero, & Hobbins, 1986; Mahony et al., 1990). Para minimizar o risco de transmissão de infecção, o transdutor pode ser coberto com filme plástico ou luva e, em seguida, gel lubrificante. Com o paciente em decúbito e quadris abduzidos, o transdutor é colocado entre os pequenos lábios no intróito vaginal. O feixe de US é orientado em um plano sagital ao longo da direção da vagina. A vagina é vista em um plano vertical entre a bexiga e o reto. O colo do útero é orientado horizontalmente, num ângulo reto com a vagina (Rumack et al., 1998; Weber, Hertzberg, & Bowie, 1991).

1.3.4. Limitações técnicas e armadilhas entre as vias de abordagem

Utilizando a via perineal, o comprimento total do canal cervical pode ser visualizado em torno de 86% a 96% dos pacientes com essa técnica (Hertzberg et al., 1994; Hertzberg et al., 2001; Mahony et al., 1990). No entanto, a região do orifício externo pode ser obscurecida por gás retal ou a sínfise púbica, e consequentemente, as mensurações do CCU podem apresentar uma reprodutibilidade pobre (Cicero et al., 2001; Kurtzman, Goldsmith, Gall, & Spinnato, 1998). Assim sendo, nos dias atuais, a abordagem pela US-TP não é usada de rotina para medir o CCU no para predição de risco de PPT. Todavia, a Sociedade de Obstetrícia e Ginecologia do Canadá (SOGC) aconselha em suas diretrizes publicadas em 2011, que na impossibilidade ou não aceitabilidade de se fazer uma abordagem pela técnica vaginal, o US-TP poderia ser usado para o rastreamento de pacientes com risco para PPT (Lim et al., 2011).

Em relação a via abdominal, existem fatores que podem contribuir para o erro de medida do comprimento cervical, tais como: a dificuldade em identificar o orifício externo, seja pela sombra lateral da parede da bexiga devido ao feixe de insonação ou pelo tecido vaginal adjacente (**Figura 4**); dificuldade de visualizar o orifício interno, como por exemplo, devido a posição e insinuação da cabeça fetal e por fim, a complexidade em adquirir um boa imagem

completa e adequada do colo uterino seja por fatores maternos (obesidade, posição uterina, etc) ou fetais (posição fetal, oligodrâmnio, etc). Além do mais, a bexiga apresenta relação anatômica direta com o colo uterino e tem um grande potencial de afetar a visualização adequada do mesmo, e consequentemente, as medições (Hernandez-Andrade et al., 2012a; Rumack et al., 1998; Saul et al., 2008b).

Figura 4. Dificuldade de visualização do orifício externo do colo uterino (C) provocada pela sombra lateral da bexiga (setas) devido ao feixe de insonação e/ou bexiga pouco repleta. OI = Orifício interno cervical; OE = orifício externo cervical.

Fonte: Produção do autor (AEGMTF).

Em relação a via de abordagem vaginal, ela é considerada o 'padrão ouro' para o diagnóstico de colo curto durante a gravidez, e suas vantagens em termos de precisão e aceitabilidade pacientes já foram bem abordadas na literatura anteriormente (Andersen, 1991; Brown et al., 1986; Heath, Southall, Souka, Novakov, & Nicolaides, 1998; Hertzberg et al., 2001; Hibbard, Tart, et al., 2000; Iams et al., 1996; Iams et al., 1998; Iams, Paraskos, Landon, Teteris, & Johnson, 1994; Okitsu, Mimura, Nakayama, & Aono, 1992; Palacio et al., 2009; Rane, Guirgis, Higgins, & Nicolaides, 2004; Rizzo et al., 1998; Rocco & Garrone, 1999).

Na US-TV, os transdutores usados são de alta frequência e ocorre uma maior proximidade com as estruturas estudadas, configurando desde modo, uma melhor resolução e visualização da imagem (Timor-Tritsch, Bar-Yam, Elgali, & Rottem, 1988). Todavia, as medições pela US-TV poderão ser afetadas pelo grau de pressão exercida no colo pelo transdutor, sendo uma

desvantagem (Braithwaite & Economides, 1997a; Saul, Kurtzman, Hagemann, Ghamsary, & Wing, 2008a).

Um sumário das limitações técnicas e armadilhas associadas com as vias ultrassonográficas de abordagem do colo uterino na gravidez, estão delineadas na **Tabela 3**.

Tabela 3 . Limitações técnicas entre as diferentes vias de abordagem ultrassonográficas do colo uterino na gravidez.

	<u>Transabdominal</u>	<u>Transperineal</u>	<u>Transvaginal</u>
<u>Fatores técnicos</u>			
Parcialmente visibilizado	++	-	-
Obesidade	++	+	-
Campo de visão limitado	-	+	++
Pobre penetração de profundidade	-	-	+
Gás intestinal	-	+	-
Gás na vagina	-	++	+
<u>Armadilhas</u>			
Bexiga hiperdistendida alongando o colo	+	-	-
Contrações uterinas	+	+	+
Fibróide cervical	+	+	+
<u>Visualização do OI no terceiro trimestre</u>	70%	86%	99.5%

Fonte: Adaptada de Rumack et al (Rumack et al., 1998).

1.3.5. Técnica de mensuração do colo uterino por Ultrassonografia

Estudos primitivos recomendavam que quando o colo do útero parecesse curvo, o CCU deveria ser medido como uma soma de medições individuais ao invés de uma linha de ‘melhor ajuste’, que subestima o comprimento total até 3 mm, se o colo do útero tem mais de 25 mm. Eles referiram que usando esse critério padrão de medição seguindo uma linha curvilínea, as variações intraobservador e interobservador das medidas poderiam ser tão baixas quanto 3,5 mm e 4,2 mm, respectivamente (Gramellini et al., 2002; Kushnir et al., 1990).

Nos dias atuais, já está bem estabelecido que para obter uma adequada e confiável medida do CCU, independentemente da via de abordagem ecográfica, o cursor (*'caliper'*) deve ser posicionado nos orifícios cervicais interno e externo, fazendo uma linha reta entre estes dois pontos, independentemente da forma curvilínea do canal endocervical. Um corte sagital do colo uterino adequado deve ser cuidadosamente adquirido para fins de que o eco glandular endocervical seja identificado como guia para facilitar a identificação dos orifícios cervicais interno e externo, evitando confusão com o segmento inferior do útero (Burger et al., 1997; Rumack et al., 1998).

Elucidando melhor, os calipers são usados para medir a distância linear entre a área triangular de ecodensidade no orifício externo e o entalhe em 'V' no orifício interno (**Figura 5**). Cada exame deve ser realizado durante um período de 2-3 minutos. Em cerca de 1% dos casos, o comprimento do colo do útero pode mudar devido a contrações uterinas e, nesses casos, a medição mais curta deve ser registrada. A distância entre o orifício interno e externo deve ser medida durante um mínimo de 3 minutos com uma média de três medições, devido à dinâmica uterina (Confinio et al., 1986; Iams et al., 1996; Kushnir et al., 1990; Word et al., 2007; Yellon, 2017).

Figura 5. Mensuração do comprimento do colo uterino por ultrassonografia. A: via abdominal; B: via transvaginal. O sinal + indica os calipers usados para mensuração.

Fonte: Produção do autor (AEGMTF).

Uma outra medida cervical mencionada na literatura mundial que pode ser feita é a largura do colo uterino, podendo ser obtida perpendicular ao eixo longitudinal do canal endocervical, medindo-se o diâmetro ântero-posterior (AP) do colo do útero no ponto médio entre o orifício cervical interno e externo, no mesmo plano do comprimento do colo descrito anteriormente

(**Figura 6**). Esta dimensão aumenta com a idade gestacional e nomogramas existem para a largura cervical de 10 a 37 semanas de gestação (Smith, Anderson, Matamoros, & Rayburn, 1992; Valentin & Bergelin, 2002; Varma, Patel, & Pillai, 1986a). Na prática, essa medida não é rotineiramente utilizada para o diagnóstico, já que o CCU é o mais aceito para o rastreamento do risco do PPT.

Um outro ponto relevante de ser mencionado, é o fato da controvérsia que envolve a utilidade da medição o ‘funil’ cervical, definido como a dilatação do orifício interno e a herniação das membranas fetais para o canal cervical (**Figura 6**). O afunilamento do orifício interno está presente em 4% de todas as gestações e taxa de PPT foi aumentada nessas gestações que apresentavam afunilamento cervical, tendo sido mencionado, portanto, o cuidado na medida do CCU nesses casos (Berghella, Roman, Daskalakis, Ness, & Baxter, 2007; Meijer-Hoogeveen, Stoutenbeek, & Visser, 2006; To, Skentou, Liao, Cacho, & Nicolaides, 2001).

Figura 6. Técnica de mensuração do colo uterino por ultrassonografia. Uma distância linear deve ser realizada entre os orifícios interno (estrela) e externo (triângulo). A= afunilamento; CC = comprimento cervical; LA= lábio anterior do colo; LP = lábio posterior do colo.

Fonte: Produção do autor (AEGMTF).

As contrações uterinas podem falsamente alongar o colo do útero, dificultar uma boa visualização (**Figura 7**) ou causar pseudodilatação (ou aparência de ampulheta). Portanto, é de extrema relevância que os profissionais que atuam nesta área tomem o conhecimento da técnica adequada e de possíveis fatores que possam interferir nos resultados.

Figura 7. Contração uterina dificultando uma visualização e mensuração adequada do colo uterino. C = colo uterino.

Fonte: Produção do autor (AEGMTF).

1.3.6. Importância da USG do colo uterino no rastreamento de risco do PPT

A avaliação do colo do útero tem sido usada como uma ferramenta para prever o PPT com base no conceito de que o colo do útero age como marcador anatômico dos processos patológicos subjacentes levando a um parto prematuro (Romero et al., 2018). Um colo curto diagnosticado por US-TV é o mais poderoso preditor de PPT (50% das mulheres com um comprimento cervical ≤ 15 mm irá entregar antes de 32 semanas de gestação) (Figo Working Group On Best Practice In Maternal-Fetal, International Federation of, & Obstetrics, 2015).

O exame digital do colo uterino mede apenas o comprimento do orifício externo cervical na junção cérvico-vaginal, não na porção intra-abdominal, ou seja, cervical-ístmica do colo uterino. Portanto, o exame digital subestima comprimento cervical por uma diferença média de 12 mm em mais de 80% das mulheres no segundo e terceiro trimestres em comparação com a USG, sendo a avaliação ultrassonográfica o método mais objetivo e confiável para avaliar o CCU (Andersen et al., 1990; J. D. Sonek et al., 1990).

Encurtamento e afunilamento do colo do útero foram descritos pela primeira vez em relação ao diagnóstico de incompetência cervical, mas foi um trabalho publicado em 1988 (Ayers et

al., 1988), que primeiro chamou a atenção para a possibilidade da medição do comprimento cervical pela US-TV poder ser usada para prever um risco de PPT.

Desde este estudo acima mencionado, tem havido várias publicações detalhadas da natureza das alterações morfológicas detectáveis pela USG, incluindo mudanças na largura e profundidade do afunilamento no orifício interno (com ou sem pressão abdominal), herniação de membranas, perda do tampão do muco cervical, alteração a aparência das glândulas do muco cervical e o índice cervical alterado (Bujold et al., 2006; Espinoza et al., 2005; Pires et al., 2006). Embora todas essas características sejam úteis na predição do PPT espontâneo, estudos demonstraram que o comprimento cervical é o único melhor preditor e que todos os outros parâmetros se somam ao valor preditivo deste teste (Campbell, 2011b; Guzman et al., 2001; To et al., 2001).

Numerosos trabalhos de pesquisa avaliaram o CCU fazendo curvas de referências na gravidez normal (Ayers et al., 1988; Bowie et al., 1983; Golan et al., 1989; Iams et al., 1996; Rumack et al., 1998; Saul et al., 2008b; J. D. Sonek et al., 1990; Spong, 2007; Valentin & Bergelin, 2002; van der Ven et al., 2015; Zemlyn, 1981). O colo do útero típico aumenta o seu comprimento no primeiro trimestre em virtude do conteúdo glandular cervical (Andersen, 1991; Ayers et al., 1988; Gramellini et al., 2002). Um estudo realizado em 2002 (Gramellini et al., 2002), foi mencionada uma curva de referência do CCU gestacional em pacientes nulíparas e multíparas usando US-TV (**Figura 8**). Por volta da 20ª semana de gestação, o 10º, a 50º e a 90º percentis do comprimento cervical medidos pela USG são 40, 47 e 53 mm, respectivamente, independentemente da paridade. Uma redução linear progressiva do comprimento cervical ocorre entre as 10 e 40 semanas de gestação (Rumack et al., 1998).

Figura 8. Relação do comprimento cervical e a idade gestacional em gravidez normal.

Fonte: Adaptado de Gramellini et al. (Gramellini et al., 2002).

No entanto, com o objetivo de entender a relação entre comprimento cervical e PPT (parto antes de 35 semanas gestação), um importante estudo prospectivo e multicêntrico publicado em 1996 (Iams et al., 1996), avaliou uma população geral não selecionada de mulheres com gestações únicas entre a 24ª e 28ª semanas para avaliação do CCU pela US-TV. O CCU foi comparado e normalmente distribuído, e uma correlação entre o comprimento cervical e a taxa de PPT foi determinada; se o colo do útero tivesse menos de 26 mm (10º percentil) ou inferior a 13 mm (1º percentil), o risco de PPT foi aumentado em 6.49 vezes e 13.99 vezes, respectivamente, comparado com a taxa de PPT se o colo do útero no percentil 75 (40 mm) ou maior (**Figura 9**).

Figura 9. Comprimento cervical e risco de parto prematuro.

Fonte: Adaptado de Iams et al. (Iams et al., 1996).

Baseado neste estudo de grande valia acima referido, a definição de colo uterino curto foi designada e aceita quando o CCU fosse inferior a 25 mm (ou < 10º percentil nas 24-28 semanas gestacionais). Desde então, mais de 50 estudos de avaliação pela US-TV do CCU e o risco de PPT foram publicados (**Tabela 4**). Em 2003, uma metanálise de 46 estudos (incluindo mais de 31.000 pacientes com gravidezes únicas normais) (Honest et al., 2003) foi publicada, sendo concluído que a utilidade da US-TV na avaliação do CCU para a predição de PPT varia de acordo com a idade gestacional na ocasião da avaliação e com a definição de PPT (nascimento antes da idade gestacional <32 semanas, <34 semanas ou <37 semanas). Para resumir, quanto mais cedo a gestação e menor o colo do útero, maior é o risco de PPT, com o melhor valor preditivo quando o comprimento do colo do útero mede menos de 25 mm e o PPT é definida como parto antes da 34ª semana de gestação (**Tabela 5**).

Tabela 4 . Estudos envolvendo o comprimento do colo uterino por ultrassonografia e a predição risco do parto prematuro.

Autor	Ano	Autor	Ano
Ayers, J.W., et al. (Ayers et al., 1988)	1988	Berghella, V., et al.(Berghella et al., 2007)	2007
Andersen, H.F., et al. (Andersen et al., 1990)	1990	Spong, C.Y.(Spong, 2007)	2007
Smith, C.V., et al. (Smith et al., 1992)	1992	Celik, E., et al.(Celik et al., 2008)	2008
Okitsu, O., et al. (Okitsu et al., 1992)	1992	da Fonseca, E.B., et al.(da Fonseca, Damiao, & Nicholaides, 2009)	2009
Iams, J.D., et al.(Iams et al., 1994)	1994	Timmons, B., et al.(Timmons et al., 2010)	2010
Iams, J.D., et al. (Iams et al., 1996)	1996	Cahill, A.G., et al. (Cahill et al., 2010)	2010
Iams, J.D., et al. (Iams et al., 1998)	1998	Conde-Agudelo, A., et al.(Conde-Agudelo, Romero, Hassan, & Yeo, 2010)	2010
Rizzo, G., et al. (Rizzo et al., 1998)	1998	Campbell, S.(Campbell, 2011b)	2011
Rocco, B.P. and Garrone, C.(Rocco & Garrone, 1999)	1999	Hasegawa, I., et al.(Hasegawa et al., 1996)	2011
Hibbard, J.U., et al (Hibbard, Tart, et al., 2000)	2000	Werner, E.F., et al.(Werner et al., 2011)	2011
To, M.S., et al. (To, Skentou, Cicero, & Nicolaides, 2000)	2000	Hassan, et al.(Hassan et al., 2011)	2011
Odibo, A.O., et al. (Odibo, Berghella, Reddy, Tolosa, & Wapner, 2001)	2001	Flood, K. and Malone, F.D.(Flood & Malone, 2012)	2012
To, M.S., et al. (To et al., 2001)	2001	Parry, S., et al.(Parry, Simhan, Elovitz, & Iams, 2012a)	2012
Guzman, E.R., et al.(Guzman et al., 2001)	2001	Chang, H.H., et al.(Chang et al., 2013)	2013
Honest, H., et al. (Honest et al., 2003)	2003	Romero, R., et al.(Romero et al., 2013)	2013
Fuchs, I., et al. (Fuchs, Henrich, Osthues, & Dudenhausen, 2004)	2004	Newnham, J.P., et al.(Newnham et al., 2014)	2014
Fait, G., et al. (Fait et al., 2005)	2005	Fonseca, E.B., et al.(Fonseca et al., 2014)	2014
Bujold, E., et al. (Bujold et al., 2006)	2006	van der Ven, J., et al.(van der Ven et al., 2015)	2015
Meijer-Hoogeveen, M., et al.(Meijer-Hoogeveen, Stoutenbeek, & Visser, 2007)	2006	van Zijl, M.D., et al.(van Zijl et al., 2016)	2016
Word, R.A., et al.(Word et al., 2007)	2007	Cho, H.J. and Roh, H.J.(Cho & Roh, 2016)	2016
Fonseca, E.B., et al.(Fonseca, Celik, Parra, Singh, Nicolaides, et al., 2007)	2007	Newnham, J.P., et al.(Newnham et al., 2017)	2017

Fonte: Produção do autor (AEGMTF).

Tabela 5 . Predição do Parto prematuro (PPT) baseado na idade gestacional com um comprimento de colo uterino <25mm*. IG=Idade gestacional.

IG do parto	IG da mensuração			
	<20 semanas	20-24 semanas	24-28 semanas	>28 semanas
<32 semanas	4.1 (1.6-10.1)	4.19(2.6-6.7)	Sem dados	Sem dados
<34 semanas	6.2 (3.2-12.0)	4.4 (3.5-5.4)	4.0 (3.1-5.2)	Sem dados
<37 semanas	8.7 (3.8-19.9)	25.6 (8.5-76.7)	3.1 (1.1-8.9)	Sem dados

*Odds ratio $\pm$ 95% de intervalo de confiança.

Fonte: Adaptado de Honest et al. (Honest et al., 2003)

É de importância também mencionar o diagnóstico ecográfico do colo curto nas pacientes com gestações duplas, pois também é um fator de risco importante para PPT. Essas gestantes necessitam de um colo uterino longo para impedir tal resultado. O risco de parto prematuro conferido por um comprimento cervical < 15 mm em gestações únicas é semelhante ao < 25 mm em gestações duplas (Blondel et al., 2006; Conde-Agudelo et al., 2010; Fuchs et al., 2004; Hartikainen-Sorri, Kauppila, & Tuimala, 1980; Norman et al., 2009; Rode et al., 2011; Rouse et al., 2007; Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, 2012; To, Fonseca, et al., 2006; To, Skentou, Cicero, Liao, & Nicolaides, 2000).

Com base nessas descobertas acima, estratégias foram desenvolvidas para evitar nascimentos de prematuros em mulheres sem história prévia de PPT. Portanto, a USG tem sido mundialmente utilizada para medir o tamanho e examinar a forma do colo do útero, com a finalidade da predição de risco do PPT, e diversos e substanciais estudos na literatura mundial (**tabela 6**) apontam que um o risco relativo de PPT aumenta à medida que o comprimento do colo do útero se encurta (**Figura 10**).

Figura 10. Relação entre o comprimento do colo uterino e o parto prematuro antes das 32 semanas. Círculos abertos representam o risco para cada milímetro de comprimento cervical e a linha representa a curva ajustada do modelo de logística de regressão em uma transformação exponencial do comprimento cervical. Círculos fechados representam as médias; linhas verticais representam os intervalos de confiança de 95%.

Fonte: To et al. (To, Skentou, Royston, Yu, & Nicolaides, 2006).

Existem também fortes evidências de que o tratamento com progesterona previne o nascimento prematuro em mulheres com um colo do útero curto revelado por USG em meados da gravidez (Campbell, 2011b; Flood & Malone, 2012; Fonseca, Celik, Parra, Singh, Nicolaides, et al., 2007; Fonseca et al., 2014; Hassan et al., 2011; Mesiano, Wang, & Norwitz, 2011; Norwitz & Caughey, 2011; Romero et al., 2012; Spong, 2007; van Zijl et al., 2016). Metanálise de dados individuais de pacientes de cinco ensaios mostrou que a progesterona vaginal dado a mulheres grávidas no segundo trimestre com um colo do útero curto (<25mm) está associada a uma redução significativa na taxa de PPT, além de reduções significativas no risco de complicações ao nascimento, incluindo síndrome do desconforto respiratório, necessidade para ventilação mecânica, internação em terapia intensiva neonatal, e morbidade e mortalidade compostas (Romero et al., 2018; Romero et al., 2012). Outros grandes estudos clínicos randomizados investigaram a eficácia do rastreamento do CCU e o tratamento com progesterona ou cerclagem cervical (Cahill et al., 2010; DeFranco et al., 2007; Fonseca, Celik, Parra, Singh, Nicolaides, et al., 2007; Hassan et al., 2011; Lazar et al., 1984; Parry, Simhan, Elovitz, & Iams, 2012b; Rush et al., 1984). A cerclagem demonstrou também quando indicada, estar associada à melhora dos resultados perinatais e à morbidade e

mortalidade neonatal combinadas (Groom, Shennan, & Bennett, 2002; Hibbard, Snow, & Moawad, 2000).

Sendo assim, é importante ressaltar que o CCU à USG no segundo trimestre, é o mais poderoso preditor e é muito mais informativo do que história prévia de PPT (Andersen, 1991; Conde-Agudelo et al., 2010; da Fonseca et al., 2009; Hasegawa et al., 1996; Iams et al., 1996; Okitsu et al., 1992). Muitos outros autores na literatura reiteram o fato de que a abordagem mais amplamente adotada para identificar gravidezes com alto risco de PPT espontâneo, foi por muito tempo baseada apenas em uma história anterior de nascimento prematuro, todavia, sugerem que uma triagem mais eficaz, pode ser fornecida pela medida ultrassonográfica do CCU em meados da gestação (Heath, Souka, et al., 1998; Iams et al., 1996; To, Skentou, et al., 2006). A USG do colo uterino promove além do diagnóstico do colo curto, referem-no como a principal referência para o início de um tratamento de prevenção do PPT, já que 85% dos PPT não tem história prévia.

A combinação do colo curto ecográfico (<25mm) com o uso da progesterona foi reavaliado e enfatizado em um recente estudo publicado em 2018, onde afirmaram baseado em evidências persuasivas de que esta associação (colo curto e progesterona) reduz o risco de PPT e resultados perinatais adversos em pacientes em meados da gestação, independentemente da história de prematuros espontâneos nascimento, sem quaisquer efeitos deletérios demonstráveis no neurodesenvolvimento infantil ou saúde materna (Romero et al., 2018). Esta combinação tem sido recomendada pela Sociedade de Medicina Materno-Fetal (SMFM) (Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, 2012), pelo Colégio Americano de Ginecologistas e Obstetras (ACOG) (Committee on Practice Bulletins-Obstetrics & Gynecologists, 2012), pela Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) (FIGO Working Group On Best Practice In Maternal-Fetal et al., 2015), e o Instituto Nacional de Saúde e Cuidados de Excelência (NICE) (2015), entre outras sociedades mundiais.

Em 2006, um trabalho realizado pela Fundação de Medicina Fetal (FMF®) em Londres (To, Skentou, et al., 2006), desenvolveram uma metodologia baseada num modelo computacional que permite estimar o risco individual de PPT com o CCU ultrassonográfico e outros fatores de risco maternos, tais como idade materna, etnia, índice de massa corporal, tabagismo e cirurgia cervical anterior. A taxa de detecção de triagem para PPT antes de 32 semanas a uma

taxa fixa de 10% de falso-positivo foi de 38% para fatores maternos, 55% para o CCU e 69% para o teste combinado.

Outro estudo publicado em 2008 (Celik et al., 2008), destacou a relevância do CCU associado à um modelo para avaliar a habilidade de combinações de dados demográficos maternos (idade, raça, peso, altura, tabagismo, história de cervical cirurgia, história obstétrica) e CCU entre 20 e 24 semanas de gestação para previsão de risco do PPT em cerca de 59.000 mulheres com gestações únicas. A melhor previsão para PPT foi fornecido pelo comprimento cervical sozinho, que foi melhorada pela adição de história obstétrica, mas não das características maternas. As taxas de detecção estimadas para PPT extremo (<28 semanas), precoce (28-30 semanas), moderado (31-33 semanas) e leve (34-36 semanas) pela combinação de história obstétrica e comprimento cervical foram de 80.6%, 58.5%, 53.0% e 28.6%, respectivamente, com 10% de taxa de falso-positivo.

Por conseguinte, o método de triagem ultrassonográfica do colo uterino é simples e, na maioria dos países, pode ser realizado durante uma simples varredura de USG de rotina no segundo trimestre (Campbell, 2011b). Além do mais, estudos foram feitos objetivando avaliar o custo-benefício da triagem, demonstrando que o programa de triagem é econômico (Cahill et al., 2010; Fonseca et al., 2014; Hassan et al., 2011; Werner et al., 2011). Da mesma forma foi referido a importância da triagem do CCU na economia massiva para o sistema de saúde em um outro recente estudo publicado em 2014, referindo que, em dólares americanos no ano de 2010, para cada 100.000 mulheres rastreadas, \$12 milhões poderiam ser salvos e 424 anos de qualidade de vida ajustados (Newnham et al., 2014).

Não obstante, uma questão de extrema importância e controvérsia continua a persistir na literatura: Se a progesterona e um modelo de predição são tão eficazes na prevenção e rastreamento do PPT em mulheres com um colo do útero curto em meados da gravidez, todas as mulheres grávidas devem ser rastreadas para o CCU neste momento (Newnham et al., 2014) ?

Sem embargo, ainda permanece um objeto de debate até a presente data, a triagem universal. Parry e colaboradores em um estudo publicado em 2012, não recomendam universalmente um US-TV para o rastreamento em todas as mulheres, porque seriam necessários 400-600 US para diagnosticar 1 colo curto, além do mais seriam necessários profissionais treinados e nem todas as áreas teriam acesso a este exame. Ainda sugerem o uso da US-TA como uma triagem

substituta do US-TV no momento da avaliação morfológica, embora tenha menor acurácia que a US-TV, mas evitaria muitas avaliações vaginais desnecessárias (Parry et al., 2012a).

Contrariamente, a SMFM vinculada ao ACOG, sugere que o rastreio universal do CCU em gestações únicas sem história de PPT prévio (**Figura 11**) (Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, 2012; Society for Maternal Fetal Medicine Publications, 2008). Da mesma forma, a FIGO também recomenda a avaliação do CCU por uma US-TV no momento da avaliação morfológica ecográfica para todas as mulheres entre 19-23 semanas e 6 dias gestacionais (**Tabela 6**) (Figo Working Group On Best Practice In Maternal-Fetal et al., 2015). Algumas outras sociedades como a Sociedade de Medicina Materno-fetal do Canadá (SCMFM), refere que não é mandatória essa triagem, porém, aqueles profissionais que decidirem implementar a triagem universal, devem seguir diretrizes rígidas, profissionais devem ter creditações em programas de qualidade para medição do CCU e seguir protocolos mundiais (Lim et al., 2011).

Figura 11. Diagrama esquematizando o comprimento do colo uterino por ultrassonografia e o uso da progesterona e/ou cerclagem para prevenção do parto prematuro. US-TV = ultrassom transvaginal; CCU = comprimento do colo uterino.

^a 200mg de supositório vaginal de progesterona ou 90mg do gel de progesterona a partir do diagnóstico de colo curto até a 36ª semana.

^b 250mg de progesterona intramuscular toda semana a partir da 16-20ª semanas até a 36ª semana.

Fonte: Adaptado do Comitê da Sociedade de Medicina-fetal do do Colégio Americano de Ginecologia e Obstetrícia (Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, 2012; Society for Maternal Fetal Medicine Publications, 2008).

Tabela 6 . Recomendações da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) para o uso da ultrassonografia vaginal e progesterona no rastreamento e prevenção do parto prematuro.
US-TV = ultrassom transvaginal; CCU = comprimento do colo uterino.

População	Todas as mulheres com gestação única
Recomendação	US-TV para CCC entre 19-23 semanas e 6 dias para todas as mulheres. Progesterona vaginal deve ser administrada quando o CCC ≤ 25 mm (200mg de progesterona vaginal (capsula) ou 90mg de gel de progesterone).
Tempo de uso da progesterona	A partir do diagnóstico do colo curto até 36 semanas e 6 dias, ou até o parto ou rotura das membranas.
Via de acesso da ultrassonografia	Via vaginal em todas as mulheres independentemente da história obstétrica
Outra recomendação	Quando o US-TV não for disponível, outras vias podem ser acessadas para medir o CCC.

Fonte: Adaptado da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia - FIGO (Figo Working Group On Best Practice In Maternal-Fetal et al., 2015)

Por fim, com o objetivo de esclarecer algumas controvérsias e divergentes opiniões envolvendo o CCU universal pela USG e o uso da progesterona, um estudo recentemente foi publicado, em 2018 (Romero et al., 2018), baseado nas estatísticas vitais nacionais atuais (Martin, Hamilton, Osterman, et al., 2017) e resultados de uma grande metanálise. Os autores afirmaram que a implementação do CCU pelo US-TV universalmente em todas as mulheres nos EUA, com gestação única entre 19-24 semanas e tratamento com progesterona vaginal para aqueles com um colo do útero curto (≤ 25 mm), resultaria numa redução anual de aproximadamente 31.800 PPT <34 semanas de gestação e de 19.800 casos de grandes morbidades ou mortalidades neonatais, se a prevalência global de um colo do útero curto for de 9% (Iams et al., 1996), e de aproximadamente 7000 partos pré-termo <34 semanas de gestação e de 4400 casos de grande morbidade neonatal ou mortalidade neonatal se a prevalência global de um colo do útero curto é de 2% (Vintzileos & Visser, 2017). Adicionalmente, eles revelaram baseado nessa metanálise que várias publicações foram analisadas criticamente e o CCU pelo US-TV e o uso da progesterona para um colo curto, cumprem todos os 10 critérios delineados pela OMS (Wilson & Jungner, 1968) para endossar a implementação de um teste de rastreio em medicina clínica.

Portanto, seguindo o conceito de que o encurtamento e apagamento do colo do útero é o via final comum a muitos, se não a maioria dos casos de PPT espontâneos, é indubitável a importância da avaliação do CCU pelo US, tanto para o rastreamento de risco como para a prevenção do PPT.

1.4. Reprodutibilidade

1.4.1. Conceito

Medições e classificações são cruciais para o diagnóstico correto, particularmente quando se usa ultrassom. No entanto, é preciso ter em mente que tais medidas e classificações estão sempre sujeitas a erros, e a simples repetição do exame provavelmente fornecerá um resultado diferente (Bartlett & Frost, 2008). Examinar a relevância de tais erros, ou examinar a reprodutibilidade de um método, é muito importante, pois o uso de métodos não reprodutíveis coloca os pacientes em risco e causa um grande desperdício de recursos financeiros e humanos empregados em pesquisas desnecessárias (Khan & Chien, 2001).

Reprodutibilidade também se refere à variação nas medições feita sobre um assunto sob condições de mudança. As condições de mudança pode ser devido a diferentes medidas métodos ou instrumentos utilizados, medições realizadas por diferentes observadores ou avaliadores, ou medições sendo feita ao longo de um período de tempo (Altman, 2009; Altman & Bland, 2017; Bartlett & Frost, 2008; Bland & Altman, 2012).

Uma medição é considerada reprodutível se resultar de um procedimento reprodutível, isto é, processo em que mesmas medidas serão obtidas quando forem repetidas nas mesmas condições. Falta de reprodutibilidade nas medições pode levar a grandes consequências científicas, clínicas e médico-legais. Às vezes, a falta de reprodutibilidade obtida a partir de várias medições só pode ser melhorada baseando em múltiplas decisões, independentes, arbitradas ou pareceres consensuais (Martins, 2012; Martins & Nastri, 2014).

A reprodutibilidade de um método é frequentemente examinada por dois conceitos diferentes: confiabilidade e concordância. Embora a 'confiabilidade' e a 'concordância' sejam às vezes usadas de forma intercambiável, elas tem significados diferentes (Martins, 2012).

1.4.2. Confiabilidade

Confiabilidade é a capacidade de uma medida e/ou classificação diferenciar entre sujeitos (por exemplo, pacientes) ou objetos (por exemplo, ultrassonografia). Em outras palavras, é a estimativa do quanto da variabilidade observada em um conjunto de medidas se deve à variabilidade real entre os sujeitos e quanto se deve à variabilidade provocada por diferenças entre os observadores (Bartlett & Frost, 2008; Kottner et al., 2011).

As formas mais comuns para avaliar a confiabilidade são usando a estatística Kappa para dados nominais e ordinais, e através do coeficiente de correlação intraclass (*Intraclass correlation coefficient* - ICC) e coeficiente de correlação de concordância (*Concordance correlation coefficient* - CCC) para nível de medidas contínuas (Kottner et al., 2011; Lin, 1989; Martins, 2012; Martins & Nastri, 2014; G. B. McBride, 2003; Graham B. McBride, 2005).

O Kappa fornece uma medida quantitativa da magnitude da concordância entre os observadores e seu cálculo é baseado na diferença entre quanto de acordo está realmente presente (concordância 'observada') em comparação com a quantidade de concordância esperada de estar presente apenas por acaso (acordo 'esperado') (Landis & Koch, 1977; Viera & Garrett, 2005). Estatísticas semelhantes a Kappa fornecem informações úteis sobre confiabilidade para dados categóricos (Dunn, 2004), todavia, os coeficientes Kappa têm sido frequentemente criticados por sua dependência da prevalência do avaliador, mas, como em outras medidas de confiabilidade ou precisão diagnóstica, esse comportamento reflete exatamente a especificidade da população. Valores baixos de kappa indicam a incapacidade de distinções da medida ou classificação investigada entre sujeitos de uma população, em que essas distinções são muito raras ou difíceis de alcançar (Kraemer & Bloch, 1988; Vach, 2005). Além disso, pode refletir a incapacidade dos avaliadores distinguir entre categorias adjacentes (Kottner et al., 2011).

Atualmente, o método mais empregado para avaliar a confiabilidade é através do ICC e o CCC que estimam o valor da variância total que pode ser atribuída à variância 'verdadeira' entre os sujeitos, enquanto a diferença entre o ICC / CCC é a proporção da variância total que pode ser atribuída à erros. O ICC é baseado em modelos de análise de variância (ANOVA) e estatística kappa usando pesos quadráticos podem ser adotados para medir a confiabilidade de escalas contínuas. Modelos ANOVA são tipicamente justificado assumindo erros normalmente distribuídos, e diferentes versões de ICCs podem dar resultados diferentes

dependendo do modelo ANOVA escolhido (Bartko, 1966; Muller & Buttner, 1994; Shrout & Fleiss, 1979). O tratamento de erros de amostragem por causa de diferentes avaliadores é crucial para a seleção apropriada de um ICC, que tem alguns subtipos para serem aplicados (Kottner & Dassen, 2008a). De acordo com um guideline publicado em 2016 (Koo & Li, 2016), existem 10 formas diferentes de ICCs, e como cada forma envolve distintas suposições em seu cálculo e levará a diferentes interpretações, pesquisadores devem especificar explicitamente o qual o ICC usado em seus cálculos. Os tipos do ICC são baseados em informações sobre seleções de ‘modelo’, ‘tipo’ e ‘definição’ (**Figura 12**).

Figura 12. Diferentes tipos de Coeficiente de Correlação Intraclass (Intraclass correlation coefficient - ICC).

McGraw and Wong (1996) Convention ^a	Shrout and Fleiss (1979) Convention ^b	Formulas for Calculating ICC ^c
One-way random effects, absolute agreement, single rater/measurement	ICC (1,1)	$\frac{MS_R - MS_W}{MS_R + (k+1)MS_W}$
Two-way random effects, consistency, single rater/measurement	–	$\frac{MS_R - MS_E}{MS_R + (k-1)MS_E}$
Two-way random effects, absolute agreement, single rater/measurement	ICC (2,1)	$\frac{MS_R - MS_E}{MS_R + (k-1)MS_E + \frac{1}{n}(MS_C - MS_E)}$
Two-way mixed effects, consistency, single rater/measurement	ICC (3,1)	$\frac{MS_R - MS_E}{MS_R + (k-1)MS_E}$
Two-way mixed effects, absolute agreement, single rater/measurement	–	$\frac{MS_R - MS_E}{MS_R + (k-1)MS_E + \frac{1}{n}(MS_C - MS_E)}$
One-way random effects, absolute agreement, multiple raters/measurements	ICC (1,k)	$\frac{MS_R - MS_W}{MS_R}$
Two-way random effects, consistency, multiple raters/measurements	–	$\frac{MS_R - MS_E}{MS_R}$
Two-way random effects, absolute agreement, multiple raters/measurements	ICC (2,k)	$\frac{MS_R - MS_E}{MS_R + \frac{MS_C - MS_E}{n}}$
Two-way mixed effects, consistency, multiple raters/measurements	ICC (3,k)	$\frac{MS_R - MS_E}{MS_R}$
Two-way mixed effects, absolute agreement, multiple raters/measurements	–	$\frac{MS_R - MS_E}{MS_R + \frac{MS_C - MS_E}{n}}$

ICC, intraclass correlation coefficients.

^a McGraw and Wong¹⁸ defined 10 forms of ICC based on the model (1-way random effects, 2-way random effects, or 2-way fixed effects), the type (single rater/measurement or the mean of k raters/measurements), and the definition of relationship considered to be important (consistency or absolute agreement). In SPSS, ICC calculation is based on the terminology of McGraw and Wong.

^b Shrout and Fleiss¹⁹ defined 6 forms of ICC, and they are presented as 2 numbers in parentheses [eg, ICC (2,1)]. The first number refers to the model (1, 2, or 3), and the second number refers to the type, which is either a single rater/measurement (1) or the mean of k raters/measurements (k).

^c This column is intended for researchers only. MS_R = mean square for rows; MS_W = mean square for residual sources of variance; MS_E = mean square for error; MS_C = mean square for columns; n = number of subjects; k = number of raters/measurements.

Fonte: Koo,T.K. e Li,M.Y. (Koo & Li, 2016).

Enquanto que o CCC foi desenvolvido por Lin em 1989 (Lin, 1989), também com o mesmo objetivo de avaliar a concordância, contudo, sem as premissas da ANOVA. O CCC inclui tanto a precisão (grau de dispersão) e acurácia (grau de localização sistemática e escala de deslocamento) dos componentes, sendo ao longo dos anos estendido e atualizado desde sua

publicação (Barnhart, Haber, & Song, 2002; Barnhart, Haber, & Lin, 2007; King, Chinchilli, & Carrasco, 2007).

Martins e Nastri (Martins & Nastri, 2014) sugeriram ter como preferencia usar o CCC, já que para escolher o método mais apropriado do ICC é complicado e ainda mais ele somente é usado sob as presunções da ANOVA, o que frequentemente não se enquadra.

Os valores dos ICC e/ou CCC podem ir de 0 a 1, sendo que o valor tende a zero quando a variabilidade provocada por diferenças entre as medidas realizadas pelos observadores é muito maior que a variabilidade provocada por diferenças reais entre os sujeitos; e quando o valor tende a 1 significa que quase toda a variabilidade observada nas medidas é devido à variabilidade entre os sujeitos avaliados, sendo que o observador pouco interfere. Exemplificando, um valor de 0.90 significa que diferenças genuínas entre os sujeitos foram responsáveis por 90% da variância total observada; enquanto os outros 10% foram causados por erros durante o processo de medição (Bartlett & Frost, 2008; Kottner et al., 2011; Martins & Nastri, 2014; May & Barnhart, 2008; Graham B. McBride, 2005). Desta maneira, obtendo um valor próximo a zero, significa que o método não é confiável, enquanto próximo a 1 pode ser confiado, ou seja, mesmo que a medida seja repetida a margem de erro entre os valores será mínima.

Existem várias sugestões na literatura quanto ao grau em que os coeficientes de confiabilidade ou concordância podem ser rotulados, como por exemplo, 'pobre' ou 'perfeito', 'baixo' ou 'alto', ou se a confiabilidade / concordância é 'alta o suficiente', baseados em seus valores de referências (Audige, Bhandari, & Kellam, 2004; D. V. Cicchetti, 2001; Landis & Koch, 1977; Lee, Koh, & Ong, 1989). Embora estas diretrizes sejam claramente arbitrárias (D. Cicchetti et al., 2006; Landis & Koch, 1977), eles foram amplamente adotados e usados para interpretação de resultados. Como por exemplo, de acordo com um estudo em 2010 (Zegers et al., 2010), foi feito uma classificação afirmaram e classificaram um valor k entre 0.00 e 0.20 como 'leve'; entre 0.21 e 0.40 como 'justo'; entre 0.41 e 0.60 como 'moderado'; entre 0.61 e 0.80 como 'substancial'; e entre 0.81 e 1.00 como 'quase perfeito'. Enquanto outro trabalho em 2016 (Koo & Li, 2016) sugeriu que ICCs com valores inferiores a 0.5, entre 0.5 e 0.75, entre 0.75 e 0.9 e superior a 0.90 são indicativos de 'mau', 'moderado', 'bom' e 'excelente confiabilidade', respectivamente.

Outros estudos apontam que valores de 0.60, 0.70 ou 0.80 devem ser frequentemente usados como padrões para coeficientes de confiabilidade, mas isso pode ser apenas suficiente para comparações em nível de grupo ou para fins de pesquisa (Kottner & Dassen, 2008b; Terwee et al., 2007). Se importantes decisões individuais são tomadas com base nas estimativas de confiabilidade, os valores devem ser pelo menos 0.90 (Kottner et al., 2011) ou 0.95 (Nunnally & Bernstein, 1994).

Mesmo assim, essas rotulações arbitrárias não indicam a relevância prática ou clínica de resultados [19,25]. Em outras palavras, mesmo se alguém obtiver alta confiabilidade ou coeficientes de concordância, discordâncias pode ter ocorrido, que são clinicamente inaceitáveis. Na prática clínica, depende da finalidade e consequências dos resultados dos testes, pontuações ou resultados de diagnóstico quanto erro será permitido para ser introduzido em a tomada de decisão clínica.

1.4.3. Concordância

Concordância quantifica quão próximas e/ou idênticas são as medidas ou classificações. Ou seja, visa estimar o quanto os observadores diferem das medidas de forma absoluta ou relativa e é menos dependente da amostra. O método mais utilizado para se avaliar a concordância é o método dos limites de concordância de 95% (*limits of agreement* - LoA), ou método de Bland e Altman (J. M. Bland & D. G. Altman, 1986). Através deste método, que pode ser representado graficamente ou por tabelas, é possível se avaliar qual é a média das diferenças entre os observadores e quais são os limites onde se espera encontrar 95% destas diferenças.

Estudos são projetados para medir o nível de concordância entre observações feitas nas mesmas circunstâncias pelo mesmo observador (concordância intraobservador - o que significa um mesmo avaliador, usando a mesma escala, classificação, instrumento ou procedimento em momentos diferentes), ou por diferentes observadores (concordância interobservador - usando mesma escala, classificação, instrumento ou procedimento, para avaliar os mesmos assuntos ou objetos).

A variabilidade intraobservador é predominantemente aleatória, enquanto a variabilidade interobservador pode ser aleatória ou sistemática (Moura, Ramos, Pinto, Barros, & Rocha-Goncalves, 2011).

Os resultados dos estudos de confiabilidade e concordância pretendem fornecer informações sobre a quantidade de erro inerente a qualquer diagnóstico, pontuação ou medição (Kottner et al., 2011). Todavia, ao relatar os resultados de estudos envolvendo confiabilidade e concordância, é necessário fornecer informações suficientes para entender como o estudo foi concebido e conduzido e como os resultados foram obtidos. Reiterando isso, Kottner e colaboradores (Kottner et al., 2011) afirmam que a confiabilidade e concordância não são propriedades fixas de ferramentas de medição, mas sim são o produto de interações entre as ferramentas, os sujeitos / objetos, e o contexto da avaliação.

Um estudo em 2014 (Martins & Nastri, 2014), sugeriu valores de confiabilidade juntamente com os de concordância para classificar o grau de reprodutibilidade de uma avaliação de medidas feita por USG (**Figura 13**).

Figura 13. Valores de confiabilidade e concordância sugeridos para avaliar a diferença intra e interobservador em mensurações ecográficas.

<i>Suggested cut-off value</i>				
<i>ICC and CCC</i>				
<i>Regular measurements*</i>	<i>Fetal measurements†</i>	<i>LoA‡</i>	<i>Reliability/Agreement</i>	<i>Interpretation</i>
< 0.70	< 0.95	> 50%	Very poor	Method should not be considered for either clinical or research purposes
0.70–0.90	0.95–0.98	20–50%	Poor	Method might be employed for research purposes but should not be considered for clinical practice
0.90–0.95	0.98–0.99	10–20%	Moderate	Method might be used for research purposes and can be employed with caution in clinical practice
0.95–0.99	0.99–0.998	5–10%	Good	Method can be used in research and clinical practice; however, caution should be taken when making important clinical decisions based on these measurements
> 0.99	> 0.998	< 5%	Very good	Method can be used for research and clinical purposes

*Regular cut-off values are based on suggestions of previous publications^{2,4}. †Higher cut-off values are suggested for fetuses because of the large amount of 'true' variance between individuals when examining a wide gestational-age interval (spanning at least 20 weeks); cut-off values suggested for regular measurements are preferred when examining only fetuses from a narrow gestational-age interval (e.g. between 11 + 0 and 13 + 6 weeks). ‡Results of LoA are frequently given as an interval; half the width of this interval should be used when comparing results with our suggested cut-off values (e.g. LoA = -35 to 25%; total LoA width is 60%; value to be compared with our suggested cut-off values is 60/2 = 30%).

Fonte: Martins e Nastri, 2014 ((Martins & Nastri, 2014)

Portanto, em um estudo biomédico, a única fonte de variabilidade nos parâmetros deve ser a variabilidade intrínseca biológica dos sujeitos sob estudo. No entanto, há também muitas vezes variabilidade que depende das medições feitas pelo observador ou pela ferramenta utilizada para as medições. Sendo assim, medições precisas são às vezes necessário em

situações em que são difíceis obter na prática clínica, com ampla variabilidade em observações que podem limitar sua validade (Martins, 2012) .

Justificativa

2. Justificativa

Frente ao rastreamento de risco do parto pré-termo, responsável pela maior causa de mortalidade infantil, é de suma importância avaliar o quanto a medida do comprimento do colo é reprodutível, comparando diversas técnicas para se escolher a melhor. O conceito de confiabilidade mais aceito é a estimativa do quanto da variabilidade observada em um conjunto de medidas se deve à variabilidade real entre os sujeitos e quanto se deve à variabilidade provocada por diferenças entre os observadores. Além disso, avaliaremos também a concordância entre os métodos, que visa estimar o quanto os observadores diferem nas medidas, de forma absoluta ou relativa, e independente da amostra.

Objetivos

3. Objetivos

O objetivo desse estudo, portanto, é estimar a reprodutibilidade da medida do comprimento do colo uterino no final do segundo trimestre da gestação, por ultrassonografia bidimensional, utilizando as vias abdominal e vaginal, além de avaliar a concordância entre as duas vias (vaginal e abdominal), para ver se os valores podem ser usados de forma intercambiável, ou seja, se podemos usar os mesmos valores de referência para as duas vias.

4. Métodos

4.1. Desenho do estudo

Estudo prospectivo observacional (transversal) para a avaliação da reprodutibilidade de medidas em ultrassonografia.

4.2. Local de recrutamento

O estudo foi planejado no Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, da Universidade de São Paulo (FMRP-USP), Brasil, e foi executado em um único centro, já com prévia concordância e autorização, na Faculdade de Tecnologia em Saúde – Escola de Ultrassonografia e Reciclagem de Ribeirão Preto (FATESA – EURP), Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil.

A FATESA-EURP é uma Faculdade focada no ensino de imagem do Brasil, sendo hoje o maior centro de treinamento de ecografia da América Latina, por onde são atendidas mais de 40.000 pacientes por ano para realizar ultrassonografias gratuitamente. Possui mais de 50 salas de exames, e a sala onde foi desenvolvida esta pesquisa, tem 6m² sendo a temperatura mantida entre 20° a 25° Celsius.

4.3. Participantes

As gestantes foram recrutadas entre fevereiro a julho de 2015, na sala de espera para o atendimento do exame ecográfico na FATESA-EURP. Foram convidadas a participar da pesquisa as pacientes que estavam com idade gestacional entre a 20ª e 26ª semanas que tinham exame de ultrassonografia obstétrica de segundo trimestre, agendado na FATESA-EURP, e que se enquadrassem nos critérios de elegibilidade abaixo descritos.

4.3.1. Critérios de inclusão

- Gestantes com idade entre 18 e 40 anos;
- Ciclos menstruais regulares e com duração entre 25 e 35 dias;
- Idade gestacional determinada pelo tempo de amenorreia não diferindo mais do que 5 dias da idade gestacional, determinada pelo comprimento cabeça-nádega (CNN), examinado com menos de 14 semanas de idade gestacional;
- Gestação única;

- Não identificação de malformação fetal em exame anterior;
- Aceitação em participar da pesquisa após leitura e assinatura de termo de consentimento livre e informado.

4.3.2. Critérios de exclusão

Foram excluídas da pesquisa, as gestantes que não se enquadraram nos critérios de inclusão acima citados, pacientes portadoras de doença psiquiátrica impedindo a compreensão do consentimento informado, e as que não tiveram todas as avaliações propostas realizadas, seja por desistência da participante ou por dificuldades técnicas. O consentimento informado foi obtido de todas as mulheres recrutadas. Após a avaliação ecográfica, não foi feito seguimento das gestantes incluídas.

4.4. Observadores

Todos os exames foram realizados pelos dois observadores, médicos com treinamento e acreditação prévia adquirida sob o Colégio Brasileiro de Radiologia (CBR). Observador A (A.E.G.M.T.F), 17 anos de experiência em ultrassonografia obstétrica, antes do início do estudo; e observador B (P.S.G.A), 5 anos de experiência em ultrassonografia obstétrica antes do início do estudo.

4.5. Variáveis – Desfechos avaliados

Foram avaliados os seguintes parâmetros: idade da paciente, idade gestacional, número de gestações prévias, peso, altura, índice de massa corpórea (IMC), comprimento do colo uterino por ultrassonografia bidimensional, pelas vias abdominal e vaginal.

4.6. Instrumento de avaliação

O aparelho de ultrassom utilizado foi o Voluson E8 (GE Healthcare, GmbH&Co OG, Zipf, Áustria), sendo o transdutor vaginal (RIC5-9D) com frequências de 5-9 MHz, e o transdutor abdominal 'curved array' (RAB4-8L), com frequências de 4-8 MHz.

4.7. Mensurações

4.7.1. Idade da gestante

A idade da gestante foi determinada pela diferença entre a sua data de nascimento e a data da avaliação do estudo.

4.7.2 Idade gestacional

A idade gestacional foi determinada pela diferença entre o dia da última menstruação e a data da avaliação ou, caso esta fosse desconhecida, pelo ultrassom do primeiro trimestre ocasião onde foi datada a idade gestacional e a data da avaliação. Estando esta avaliação concordante com a biometria fetal, na ocasião do exame.

4.7.3 Índice de massa corpórea (IMC)

O peso e a estatura da gestante foram aferidos, antes do exame, pela pesquisadora. Dessa forma, o IMC foi calculado dividindo-se o peso pela altura elevada ao quadrado.

4.7.4 Colo uterino

4.7.4.1 Abordagem ultrassonográfica inicial

Um exame ecográfico obstétrico de rotina foi realizado, seja pelos pesquisadores ou por outros ultrassonografistas que já estavam selecionados no agendamento na ocasião, incluindo biometria, índice de líquido amniótico, avaliação da placenta e a rotina de estudo do fluxo sanguíneo para esta idade gestacional seguindo critérios e guidelines propostos na literatura (Bhide et al., 2013; Salomon et al., 2011). A finalidade disto, baseou-se no fato de verificar se o crescimento fetal estava de acordo com a idade gestacional previamente datada, como também averiguar malformações, que seriam automaticamente excluídas.

Subsequentemente, foi iniciado a coleta de dados inerentes ao colo uterino para essa pesquisa propriamente dita. O protocolo usado durante toda a coleta de dados por ambas as vias, ou seja, pela US-TA e pela US-TV, foi procedido da seguinte forma: Primeiramente o observador 1 procedeu a avaliação do colo uterino, saindo em seguida da sala para que o observador 2 assim entrasse e realizasse o mesmo protocolo de medidas, e por fim, após a saída do observador 2, o observador 1 fez uma nova avaliação para análise intra e interobservador.

A primeira via a ser abordada foi a abdominal e em seguida, após a paciente esvaziar totalmente a bexiga, foi iniciado a avaliação pela via vaginal seguindo o mesmo protocolo acima descrito em relação aos observadores. Esse procedimento desenvolvido teve como objetivo evitar qualquer viés.

O tempo de duração de cada exame foi de 2 a 3 minutos, totalizando aproximadamente 18 minutos, a avaliação pelos dois médicos. Apesar de ser indolor, algumas pacientes relataram leve desconforto devido a pressão da sonda.

Cada observador realizou as seguintes medidas: o comprimento do colo uterino por ultrassonografia 2D por ambas as vias, abdominal e vaginal.

Seguindo recomendações e diretrizes publicadas na literatura mundial (Berghella, Kuhlman, Weiner, Texeira, & Wapner, 1997; Berghella et al., 2007; Burger et al., 1997; Iams et al., 1994; Rumack et al., 1998) para ambas as vias de abordagem, os dois observadores abordaram o colo uterino usando as mesmas técnicas padronizadas de aquisição de imagens ao longo de todo o estudo, sendo descritas abaixo.

4.7.4.2 Obtenção de imagens do colo uterino pela US-TA:

Posicionamento da participante: a paciente foi colocada em posição semi-deitada (encosto a 30 graus), com a bexiga considerada como suficientemente repleta, por análise subjetiva do examinador, ou através de uma referência proposta em alguns estudos em que um diâmetro de aproximadamente 45-60 mm poderia ser usado como padrão (49-51,73,74). Caso a bexiga, não fosse considerada repleta, a paciente foi instruída a esperar um pouco mais e, posteriormente, ser novamente avaliada.

Aquisição do colo pelo modo bidimensional (2D): a análise do colo uterino foi realizada no aparelho Voluson E8 (GE Healthcare GmbH & Co. OG, Zipf, Áustria), usando o transdutor abdominal (RAB4-8L), 'curve array', banda larga, com frequências entre 4-8 MHz. A potência do aparelho foi mantida acima de 80%, uma vez que o índice térmico (TI) resultante fosse sempre inferior a 0.5, seguindo os princípios de ALARA (Miller, 2008). Foram padronizadas as aplicações da máquina de US, conforme estão delineadas na **tabela 7**, para que ambos observadores utilizassem a mesma configuração da máquina durante todo estudo. Faz-se uma ressalva apenas para o ganho e a profundidade. O ganho inicial foi

padronizado em 0, e ajustado de acordo com a necessidade por cada observador, dependendo obviamente das condições técnicas da paciente. E a profundidade, foi ajustada conforme a necessidade durante as aquisições.

Tabela 7 . Configurações da máquina de ultrassom utilizadas para as aquisições pela via abdominal. OTI= optimized tissue imaging; SRI = Speckle reduction imaging; C = Dynamic curve number; P =Persistence; IM = índice mecânico; IT = índice térmico.

Configurações da máquina Modo B - Transabdominal
Dynamic Control 7
OTI: normal
Harmônica: desligada
Gray Map: 7
Output Power: acima de 80
SRI: II 5
P 4
C 4
Enhance: 3
Número de Focos: 1
IM: abaixo de 1.0
IT: abaixo de 0.5

A visualização ecográfica do colo uterino foi procedida da seguinte forma:

- O transdutor foi posicionado longitudinalmente na linha média, próximo à sínfise púbica (ligeiramente acima);
- O colo uterino foi identificado movimentando lateralmente e sutilmente o transdutor de cada lado, e, se necessário, fazendo também uma leve angulação do mesmo;
- Uma vez identificado o colo uterino, a imagem do mesmo foi magnificada de modo que ocupasse aproximadamente três quartos da tela (75%);
- O foco foi ajustado na direção do canal endocervical;

- e) Foi feito um fino ajuste final na posição do transdutor de modo que fosse identificado o orifício interno, externo e o istmo na imagem.

4.7.4.3 Obtenção de imagens do colo uterino pela US-TV:

Posicionamento da participante: A paciente foi aconselhada a deitar em posição ginecológica, ou seja, em posição de litotomia dorsal, supina e quadris abduzidos, com a bexiga vazia e membros afastados e fletidos de forma simétrica. Foi utilizado uma mesa ginecológica apropriada, com estribos.

Aquisição do colo pelo modo bidimensional (2D): O mesmo aparelho de US usado para aquisição pela US-TA foi utilizado para esta abordagem, sendo o transdutor o endovaginal (RIC5-9W), com frequências entre 5-9 MHz, conforme está recomendado em alguns estudos (Gramellini et al., 2002; Kushnir et al., 1990) onde a frequência ideal deve ser acima de 5MHz. Da mesma forma utilizada pela via abdominal, a potência do aparelho foi mantida acima de 80%, uma vez que o índice térmico (TI) resultante fosse sempre inferior a 0.5, seguindo os princípios de ALARA (45), como também o ganho e a profundidade foram ajustados individualmente por cada observador conforme a necessidade. Demais configurações foram padronizadas especificamente para esta via vaginal, e uma aplicação foi criada na máquina para que os dois observadores usassem o mesmo preset durante suas aquisições conforme está descrito na **tabela 8**.

Tabela 8 . Configurações da máquina de ultrassom utilizadas para as aquisições pela via vaginal. OTI = optimized tissue imaging; SRI = Speckle reduction imaging; C = Dynamic curve number; IM = índice mecânico; IT = índice térmico.

Configurações da máquina Modo B - Transvaginal
Dynamic Control 7
OTI: normal
Harmônica: low
Gray Map: 5
Output Power: acima de 80
SRI: II 4
Frame Filter: 3
C 5
Enhance: 1
Número de Foco: 1
IM: abaixo de 1.0
IT: abaixo de 0.5

Após a sonda ser adequadamente protegida com um condom apropriado para uso médico na frente da paciente, a visualização do colo uterino pela US-TV foi processada seguindo diretrizes recomendadas na literatura (Heath, Souka, et al., 1998; Iams et al., 1996; Kushnir et al., 1990; Rumack et al., 1998; Salomon et al., 2011), e foram obtidas na sequência reportada abaixo:

- a) O transdutor foi introduzido posicionado longitudinalmente por via vaginal, levemente no fórnice vaginal posterior, numa secção médio-sagital do útero, até o aparecimento do colo uterino;
- b) Ao identificar o colo uterino, o transdutor foi retirado um pouco até a imagem ser desfocada, e assim foi reaplicado levemente para que o colo fosse novamente focalizado sem muita pressão, de modo que o lábio anterior tivesse a mesma largura do lábio posterior, evitando assim, erros de medição;
- c) Uma vez identificado o colo uterino, a imagem do mesmo foi magnificada de modo que ocupasse três quartos da tela (em torno de 75%);
- d) O foco ajustado na direção do canal endocervical;
- e) Por fim, foi realizado um fino ajuste de angulação do transdutor de modo que fosse identificado o orifício interno, externo e o istmo na imagem.

4.7.4.4 Mensurações do comprimento do colo uterino

Cada observador realizou as medidas apenas das imagens que previamente obteve: observador A (medida 1), observador B e observador A (medida 2). Primeiramente, a avaliação foi pela via abdominal e entrou, na sala, somente um observador por vez. O observador A realizou uma mensuração 2D abdominal. Em seguida, o observador B, entrou na sala e procedeu, também, a mesma aquisição e mensuração. Após a saída do observador B, novamente entrou o observador A, realizando a sua segunda aquisição de imagem pela via abdominal. Após isso, a paciente esvaziou a bexiga e foi feita a abordagem e mensuração, pela via vaginal, na mesma sequência dos observadores descrita acima pela via abdominal.

A medição do colo uterino, tanto pelas vias abdominal e vaginal, foi realizada de acordo com o que está recomendado na literatura mundial (Iams et al., 1996; Iams et al., 1994; Kushnir et al., 1990; Rumack et al., 1998). Independentemente da via de abordagem e do formato

curvilíneo do canal endocervical, os cursores ('calipers') foram posicionados nos orifícios internos e externos, fazendo uma linha reta entre estes dois pontos, em toda extensão do canal endocervical. Cuidadosamente, os calipers foram usados para medir a distância linear entre a área triangular de ecodensidade no orifício externo e o entalhe em 'V' no orifício interno (**Figura 14**).

Figura 14. Mensuração do comprimento do colo uterino por ultrassonografia. A, Via abdominal; B, via transvaginal.

Cada observador realizou a mensuração do colo uterino durante 2 a 3 minutos, sendo procedido pelo menos, três medidas por cada observador e considerada a menor, devido a dinâmica uterina fisiológica que pode interferir na acurácia da avaliação, e consequentemente nos resultados.

4.8 Viés

As aquisições foram completamente independentes, sendo que apenas um observador ficou na sala durante a avaliação. Para evitar efeito da memória sobre a análise, foi colocado um papel no resultado numérico para realizar mascaramento, sendo as imagens gravadas e armazenadas na máquina para posterior transcrição dos resultados, após o término de todas as avaliações.

4.9 Análise de dados

As informações demográficas inerentes à paciente foram armazenadas protegidas por senha no computador para impedir o acesso não autorizado durante o projeto de pesquisa. Depois que as imagens forem adquiridas e armazenadas na máquina, elas foram transferidas para um disco rígido em formato numérico (com a reidentificação dos dados do paciente) para posterior análise de imagens digitais off-line. Qualquer informação de identificação da paciente foi removida dos dados da varredura.

Todos os dados relacionados ao estudo foram sendo armazenados em bancos de dados protegidos por senha e, as gravações em papel das medições de ultrassom e/ou dados clínicos feitos, foram guardados em um arquivo protegido por senha em uma sala na FATESA-EURP, não acessíveis ao público. Apenas investigadores do estudo e estudantes de pesquisa notificados como trabalhando no estudo tiveram acesso aos dados do estudo. Os pesquisadores detêm a propriedade exclusiva das informações coletadas para o projeto de pesquisa. Os participantes permanecerão nos arquivos eletrônicos reidentificáveis até que a análise de dados e a publicação das descobertas sejam concluídas, para permitir a verificação das imagens originais e/ou recuperação de detalhes, conforme necessário, para garantir a precisão da pesquisa.

4.10 Tamanho da amostra

Nossa amostra foi estimada em 100 gestantes, pois com este tamanho de amostra é possível determinar o coeficiente de correlação de concordância com precisão mínima (intervalo de confiança de 95% com largura = 0,20), caso seu valor seja superior a 0,70 (Bonett, 2002; Martins et al., 2011). Valores de CCC abaixo de 0,70 indicam que a reprodutibilidade é muito pobre para se utilizar o método, tanto na prática clínica quanto em pesquisas (Coelho Neto, Roncato, Nastri, & Martins, 2014; Martins & Nastri, 2014).

Utilizamos dois observadores porque este é o mínimo necessário para se obter aquisições completamente independentes, o que é muito importante para obter estimativas mais próximas daquelas que seriam observadas na prática clínica. Não usamos mais de dois observadores, pois apesar de melhorar a validade externa (generalização) dos achados, cada exame seria muito demorado, com maior tempo de insonação e desconforto para as gestantes.

4.11 Análise estatística

A análise estatística foi realizada por um dos autores (WPM), usando os programas GraphPadPrism (Version 5.0 for Windows, GraphPad Software, Inc., San Diego, CA, EUA), Stata (Version 11.0 for Windows, SPSS Inc., College Station, TX, EUA) e Microsoft Office Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA, EUA).

Inicialmente, avaliamos a normalidade da distribuição por D'Agostino & Pearson omnibus normality test. Apresentamos estes resultados como mediana e desvio interquartil e comparamos os valores pelo teste de Wilcoxon. Consideraremos $p < 0,05$ como nível de significância estatística nestas duas comparações. A reprodutibilidade foi avaliada pelo coeficiente de correlação de concordância (*Concordance Correlation Coefficient* - CCC) (Lee) e, também, pelos limites de concordância (*Limits of Agreement* - LoA) das diferenças relativas com os seus respectivos gráficos de Bland-Altman (J. M. Bland & D. G. Altman, 1986; J. M. Bland & D. J. Altman, 1986). A precisão das estimativas e as comparações foram realizadas pela avaliação dos intervalos de confiança (IC) de 95%.

Adicionalmente, comparamos os valores do comprimento do colo uterino obtidos pelo modo bidimensional, pelas vias abdominal e vaginal, usando apenas a primeira medida do observador A para fins comparativos com as medidas do observador B.

4.12 Aspectos éticos

Para participar da pesquisa, todas as pacientes convidadas assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido. É relevante salientar que todas as participantes tiveram tempo suficiente para ler as informações relacionadas ao estudo e considerar a participação. Foi mencionado também que as decisões em participar ou não, não precisariam ser tomadas na ocasião da abordagem, ou seja, elas poderiam decidir posteriormente e agendar, numa outra ocasião, o exame para fins do estudo. Não houve coerção para o paciente consentir e, se o paciente recusasse, foi dito que isso não influenciaria de maneira alguma o seu cuidado e a continuidade em fazer seu ultrassom de rotina.

Este projeto foi submetido e aprovado previamente pelo Comitê de Ética em pesquisa (CEP) do Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo (CEP -HCFMRP-USP) com o processo CAAE nº 38372714.2.0000.5440, no dia 14/01/2015.

A USG é quase onipresente na gravidez, isto é, é amplamente usado como modalidade de diagnóstico por imagem. A USG pré-natal não traz riscos significativos para a mãe nem riscos conhecidos de dor e/ou sofrimento para o feto, sendo considerada um procedimento não invasivo.

Em relação aos efeitos biológicos no feto, um consenso sobre os potenciais efeitos biológicos causados pela USG, foi publicado pelo Instituto Americano de Ultrassom em Medicina (*American Institute of Ultrasound in Medicine – AIUM*) em 2008 (Fowlkes & Bioeffects Committee of the American Institute of Ultrasound in, 2008), onde recomendam aplicar o princípio de ALARA (tão baixo quanto razoavelmente possível) a todos os exames, onde níveis e durações de saída são minimizados, para que o IM e o IT estejam abaixo de 1.0. Todas as imagens neste estudo foram realizadas seguindo este princípio.

Resultados

5 Resultados

5.7 Participantes

Foram convidadas um total de 102 gestantes na FATESA-Escola de Ultrassonografia e Reciclagem Médica de Ribeirão Preto (EURP) que apresentaram idade gestacional entre 20 semanas e 0 dia a 26 semanas e 0 dia, e que se enquadraram nos critérios de inclusão. Dessas, quatro foram excluídas por não concordarem em participar da pesquisa. Portanto, a completa coleta de dados foi feita em 96 pacientes, correspondendo a 94.12% do total recrutado.

As características detalhadas dos estudos incluídos estão apresentadas na tabela 7

5.8 Observadores

Dois médicos, ambos especialistas em ultrassonografia geral e em ultrassonografia na área de ginecologia e obstetrícia realizaram os exames: A.E.G.M.T.F., 17 anos de experiência em ultrassonografia (observador 1) e P.S.G.A., 5 anos de experiência em ultrassonografia (observador 2).

5.9 Dados descritivos

As principais características das 96 gestantes foram: uma média da idade cronológica de $25,0 \pm 5,4$ anos, a média da idade gestacional variou entre $22,5 \pm 2,0$ semanas e o índice de massa corporal = $26,0 \pm 3,2$ Kg / m². 54.17% das mulheres eram multíparas, 45.83% nulíparas e a incidência de abortos foi de 16.67%. Demais dados demográficos descritivos das participantes estão delineados na **tabela 9**.

Tabela 9 . Dados demográficos descritivos das 96 pacientes avaliadas. Kg = kilograma; cm = centímetro; IMC = índice de massa corporal; m² = metro ao quadrado; DP = desvio padrão.

	Média	DP	Mediana	Percentis 25-75		Mínimo-Máximo
				25	75	
Idade (anos)	24.96	5.38	24.00	20.25	28.00	18.00 41.00
Idade gestacional (semanas)	22.41	2.15	22.00	20.90	24.00	13.70 26.00
Gesta	1.80	0.91	2.00	1.00	2.00	1.00 5.00
Para	0.65	0.77	0.00	0.00	1.00	0.00 3.00
Abortos	0.16	0.39	0.00	0.00	0.00	0.00 2.00
Peso (kg)	67.8	8.7	67.0	63.0	70.0	49.0 105.0
Altura (cm)	1.61	0.04	1.62	1.59	1.65	1.50 1.74
IMC (kg/m²)	26.0	3.2	25.7	24.2	27.1	20.4 38.3

5.10 Resultados Principais

5.10.2 Medidas do comprimento do colo uterino

Foram analisados 864 dados coletados de mensurações do colo uterino, considerando que 3 medidas de CCU foram realizadas por cada observador em cada uma das 96 pacientes avaliadas, perfazendo assim um total de 9 medidas por cada paciente (uma vez que o observador 1 realizou duas vezes). A média das três medidas de cada observador foi feita e considerada para a análise dos dados.

O resultado da média das medidas do CCU está apresentado na **Tabela 10**. As medidas inerentes ao observador 1 (considerando apenas as mensurações inerentes a primeira abordagem) pelas vias US-TA e US-TV, foram de 4.24 ± 0.77 e 4.23 ± 0.73 , respectivamente (**Figura 15**); e pelo observador 2, foi de 4.13 ± 0.78 e 4.09 ± 0.77 respectivamente (**Figura 16**).

Tabela 10 . Comparação de medidas do comprimento do colo uterino pelas vias abdominal e vaginal. US-TV = ultrassom transvaginal; US-TA= ultrassom abdominal; p = p -value ; cm = centímetro.

Comprimento do colo uterino (cm)	US-TA	US-TV	p
Observador 1 (primeira medida)	4.24 $\pm$ 0.77	4,23 $\pm$ 0,73	0.87
Observador 1 (segunda medida)	4.21 $\pm$ 0.82	4.16 $\pm$ 0.80	0.57
Observador 2	4.13 $\pm$ 0.78	4.09 $\pm$ 0.77	0.58

Figura 15. Representação gráfica das médias e desvio-padrões das medidas do comprimento do colo uterino feitas pelo observador 1 pela ultrassonografia abdominal e vaginal.

Figura 16. Representação gráfica das médias e desvio-padrão das medidas do comprimento do colo uterino feitas pelo observador 2 entre s vias abdominal e vaginal.

5.10.3 Análise da confiabilidade

A estimativa da reprodutibilidade dos métodos foi realizada pelo coeficiente de correlação de concordância (CCC), que mostrou índices médios da avaliação intraobservador de 0.83 (95% de intervalo de confiança(IC) = 0.76-0.88) e 0.90 (95% IC = 0.86-0.93), pelas vias abdominal e vaginal, respectivamente. Enquanto que os CCC resultantes da avaliação interobservador foram 0.60 (95% IC = 0.45-0.71) e 0.77 (95% IC = 0.68-0.84), pelas vias abdominal e vaginal, respectivamente.

Os resultados estão delineados na **tabela 11**.

Tabela 11 . Comparação entre da confiabilidade intra e interobservador, entre as vias abdominal e vaginal. CCC = coeficiente de correlação de concordância; US-TA = ultrassom abdominal; US-TV = ultrassom transvaginal.

		US-TA	US-TV
Intraobservador	CCC	0.83 (0.76-0.88)	0.90 (0.86-0.93)
Interobservador	CCC	0.60 (0.45-0.71)	0.77 (0.68-0.84)

5.10.4 Análise de concordância

Quanto à concordância, que foi analisada usando os limites de concordância (LoA), diferenças de até $\pm 22\%$ foram encontradas quando o exame foi repetido pelo mesmo observador, e de até $\pm 35\%$ quando repetido por outro observador. Os dados dos resultados estão dispostos na **tabela 12** e nos gráficos de Bland and Altman, sendo a avaliação pela via abdominal representada nas **figuras 17 e 18**, e a pela via vaginal nas **figuras 19 e 20**.

Tabela 12 . Comparação dos Limites de concordância intraobservador e interobservador, entre as vias abdominal e vaginal. LoA = limites de concordância; US-TA = ultrassom abdominal; US-TV = ultrassom transvaginal.

		US-TA	US-TV
Intraobservador	LoA	-19.6% a 21.9%	-15.0% a 19.0%
Interobservador	LoA	-29.5% a 35.0%	-19.3% a 26.6%

Figura 17. Gráfico dos limites de concordância intraobservador do comprimento do colo uterino pelo ultrassom transabdominal.

Figura 18. Gráfico dos limites de concordância interobservador do comprimento do colo uterino pelo ultrassom transabdominal.

Figura 19. Gráfico dos limites de concordância intraobservador do comprimento do colo uterino pelo ultrassom transvaginal.

Figura 20. Gráfico dos limites de concordância interobservador do comprimento do colo uterino pelo ultrassom transvaginal.

6 Discussão

6.7 Síntese dos principais resultados

A medidas do CCU por ambos observadores em ambas as vias, abdominal e vaginal, não mostraram ser estatisticamente diferentes ($p = 0.87$ pelo observador 1 – primeira medição e $p = 0.57$ pelo observador 2). As medidas pela via vaginal foram discretamente maiores. A confiabilidade intraobservador foi moderada enquanto a confiabilidade interobservador foi pobre. Quanto à concordância, diferenças de até $\pm 22\%$ foram encontradas quando o exame foi repetido pelo mesmo observador, e de até $\pm 35\%$ quando repetido por outro observador.

6.8 Limitações

No nosso estudo, as variáveis foram analisadas por apenas dois observadores, em um mesmo centro e utilizando o mesmo aparelho de ultrassom que possui qualidade acima da média. Estas são, em nossa opinião, as principais limitações deste estudo. É provável que os resultados de reprodutibilidade fossem ainda piores, caso o estudo tivesse incluído mais observadores em situações mais próximas da real. Por exemplo, observadores de diferentes centros, com diferentes qualificações, usando aparelhos com diferentes qualidades, etc.

Por outro lado, este estudo apresenta alguns pontos fortes. O principal é que as aquisições foram realizadas de forma completamente independente e os observadores sofreram mascaramento, o que não ocorre com a maioria dos estudos publicados. Além disso, as medidas foram realizadas utilizando-se diretrizes publicadas na literatura mundial, e com a padronização já bem definida. Finalmente, utilizamos análise estatística adequada e os resultados foram interpretados com bastante cautela (Martins, 2012; Martins et al., 2012; Martins & Nastri, 2014).

6.9 Interpretação

6.9.2 Comprimento do colo uterino

Os resultados das médias das medidas do CCU realizadas por ambos observadores neste estudo, foram comparadas às curvas de referências citadas na literatura mundial (Ayers et al., 1988; Fonseca, Celik, Parra, Singh, Nicolaidis, et al., 2007; Gramellini et al., 2002; Iams et al., 1996; Rumack et al., 1998; Stone et al., 2010) e se enquadraram dentro dos percentis da normalidade para a idade gestacional estudada.

Comparando as medidas do CCU realizadas entre as duas vias (US-TA e US-TV), por ambos observadores, elas não foram estatisticamente diferentes, provavelmente pelo fato dos dois observadores avaliarem-as sob as mesmas condições entre um curto intervalo de tempo, e seguindo os mesmos protocolos de mensuração padronizados mundialmente (Berghella et al., 2007; Burger et al., 1997; Rumack et al., 1998). Estudos previamente publicados, mostraram o mesmo resultado, ou seja, as medidas do CCU realizadas pela US-TA são semelhantes às medidas feitas pela US-TV (Cho & Roh, 2016; Marren et al., 2014; Peng et al., 2015; Roh et al., 2013; Saul et al., 2008b; Stone et al., 2010).

Em relação ao fato de que na nossa pesquisa, a US-TV no segundo trimestre fornece valores de CCU discretamente elevados comparados com a US-TA, embora não estatisticamente diferentes, isso também já foi relatado em outros estudos prévios (Peng et al., 2015; Roh et al., 2013; Stone et al., 2010). Atribuímos que pode ser justificado pelas limitações apresentadas pela própria US-TA em visibilizar apropriadamente o canal endocervical e os orifícios interno e externo. Circunstância esta que foi detectada em algumas pacientes durante este estudo, devido alguns fatores como obesidade materna, posição fetal, posição do colo uterino, e a bexiga. Por outro lado, na nossa opinião, um maior alongamento cervical provocado pela maior proximidade do transdutor vaginal com o colo uterino, pode também ter influenciado.

O achado acima descrito está de acordo com alguns trabalhos publicados, no que concerne às as limitações e desvantagens da US-TA inerentes à alguns fatores tais como: ossos da pelve, a posição uterina e fetal, obesidade, a bexiga e o tecido vaginal (Ayers et al., 1988; Confinio et al., 1986; Hernandez-Andrade et al., 2012a; Mason & Maresh, 1990; Rumack et al., 1998; Sarti et al., 1979) . Cérvices com menos de 2 cm de comprimento não podem ser facilmente visualizadas pela US-TA devido ao tecido vaginal (Confinio et al., 1986; Hernandez-Andrade et al., 2012b; Mason & Maresh, 1990; Saul et al., 2008a, 2008b; To, Skentou, Cicero, & Nicolaidis, 2000; Zemlyn, 1978, 1981). Ainda, um estudo publicado em 1983, mencionou que o tamanho fetal e o engajar da cabeça fetal prejudicam a visualização do colo do útero em 30% das pacientes (Bowie et al., 1983). Apesar disso, é importante salientar que a US-TA apresenta também algumas vantagens, como por exemplo, o fato de que a sonda não entra em contato com as mucosas, o que reduz o risco de transmissão de doenças e melhora a aceitação pela gestante, não havendo necessidade de transdutores vaginais. Além do mais, ela pode ser a

técnica de escolha em certos cenários clínicos em que os exames vaginais devem ser minimizados, como a ruptura prematura de membranas, ou quando ocorre a não aceitação pela paciente (Saul et al., 2008b).

Não obstante às desvantagens da US-TA, vários pesquisadores tem reportado a utilidade da avaliação do comprimento cervical por essa via para identificar pacientes com colo do útero curto (Bowie et al., 1983; Guzman et al., 2001; Hibbard, Snow, et al., 2000; Iams et al., 1994). Por exemplo, Saul e colaboradores (Saul et al., 2008b) relataram que a US-TA é factível de ser usada na detecção de um colo uterino curto com uma sensibilidade de 100%, sendo que o corte usado para esta via neste estudo foi um comprimento cervical <30mm. Da mesma forma, um outro estudo em 2010 (Stone et al., 2010) também propuseram que a medida do comprimento cervical pela US-TA poderia ser o principal método para identificar pacientes com um colo do útero curto, uma vez as medidas não diferem estatisticamente entre as duas abordagens.

Enquanto que a via de abordagem vaginal, de acordo com vários trabalhos publicados, é considerada o 'padrão ouro' para o diagnóstico de colo curto durante a gravidez, já que os transdutores usados são de alta frequência e ocorre uma maior proximidade com as estruturas estudadas, configurando desde modo, uma melhor resolução e visualização da imagem. Esse fato e outras vantagens em termos de precisão e aceitabilidade das pacientes já foram bem abordados na literatura ao longo dos anos (Andersen, 1991; Ayers et al., 1988; Brown et al., 1986; Cicero et al., 2001; Hasegawa et al., 1996; Heath, Southall, et al., 1998; Hertzberg et al., 2001; Hibbard, Tart, et al., 2000; Honest et al., 2003; Iams et al., 1996; Iams et al., 1998; Iams et al., 1994; Kushnir et al., 1990; Marren et al., 2014; Okitsu et al., 1992; Palacio et al., 2009; Rane et al., 2004; Rizzo et al., 1998; Rocco & Garrone, 1999; Romero et al., 2012; Silva, Damiao, Fonseca, Garcia, & Lippi, 2010; Timor-Tritsch et al., 1988). Não obstante, a abordagem do colo uterino pela US-TV neste estudo mostrou ser a que mais proporcionou melhor e adequada visualização do colo uterino para fins de mensuração, fato este referido por ambos observadores, o que corrobora com dados da literatura.

Contudo, a US-TV tem também suas desvantagens, especialmente uma delas que é inerente à técnica, devido ao transdutor usado que é posicionado bem próximo ao colo, e qualquer pressão mínima pode alongar o mesmo e contribuir para uma medida do CCU um pouco maior. Sendo esta de extrema valia o reconhecimento por parte dos profissionais, uma vez

que pode ter uma interferência no resultado final da mensuração (Berghella et al., 1997; Burger et al., 1997; Rumack et al., 1998). Além disso, potenciais complicações da US-TV incluem um aumento do risco de sangramento na presença de placenta prévia; indução da atividade uterina em mulheres com encurtamento cervical causado por estimulação cervical e corioamnionite na presença de membranas rompidas (Rumack et al., 1998). Não obstante, um estudo realizado por Odibo e colaboradores (Odibo et al., 2001), não demonstrou uma relação entre corioamnionite ou sepse neonatal com US-TV estéril após ruptura prematura de membranas.

Em relação à tolerância das duas vias ecográficas, embora não tenha sido o principal objetivo do estudo, todas não referiram nenhum desconforto pela US-TA, e apenas uma minoria das pacientes (2%) informaram leve desconforto durante à abordagem pela US-TV. Não foi feito nenhum questionário escrito à respeito disso, porém elas foram apenas questionadas verbalmente quanto ao desconforto numa escala de 'leve', 'moderado' ou 'intenso'. Esse achado corrobora com o observado por trabalho publicado em 1998 em relação à via vaginal (Heath, Souka, et al., 1998), porém, difere de um outro estudo publicado em 1997 (Braithwaite & Economides, 1997b), onde os autores observaram que 0.7% das pacientes estudadas referiram desconforto pela via vaginal, enquanto que 4.8% relataram pela US-TA, atribuindo a esta maior pressão exercida no abdome da paciente.

6.9.3 Confiabilidade

Nosso estudo de reprodutibilidade mostrou que a confiabilidade intraobservador foi moderada para ambas as vias de abordagem, de acordo com os critérios de interpretação de reprodutibilidade publicados e propostos por alguns autores (Bartko, 1966; D. Cicchetti et al., 2006; D. V. Cicchetti, 2001; Kottner & Dassen, 2008a; Landis & Koch, 1977; Martins, 2012; Martins & Nastri, 2014). A US-TV mostrou CCCs levemente mais altos (0.90; 95% IC = 0.86-0.93) em comparação com a US-TA (0.83; 95% IC = 0.76-0.88), o que acreditamos que o motivo seria devido a melhor acurácia da técnica vaginal, em termos de visualização e resolução, proporcionando assim, melhor confiabilidade ao método.

Conjuntamente, a US-TA apresenta fatores que podem interferir na visualização adequada cervical, o que é essencial para proceder as mensurações corretamente, sendo assim, no nosso entendimento, mais vulnerável à erros os quais diretamente refletem na confiabilidade.

Alguns estudos também observaram esse fato, e por exemplo, mencionam que a dificuldade em identificar o orifício externo pela US-TA poderia contribuir para o erro de medida do comprimento cervical (Hernandez-Andrade et al., 2012a; Rumack et al., 1998).

No que concerne à avaliação da confiabilidade interobservador, os índices encontrados foram classificados com ‘pobres’ para ambas as vias de abordagem, CCC 0.60 (95% IC = 0.45-0.71) e 0.77 (95% IC = 0.68-0.84), pelo US-TA e US-TV, respectivamente. Ao nosso ver, interpretamos como a principal razão as mesmas já descritas acima, ou seja, erros inerentes às vantagens e desvantagens de cada técnica. Talvez ainda somado ao fato dos observadores, embora experientes, apresentarem na ocasião do estudo, diferentes níveis de experiência.

Nossos resultados também podem ser específicos para nossa população (20 a 26 semanas de gestação); no entanto, é improvável que as características demográficas dos pacientes tenham tido efeito sobre os resultados do CCU usando as diferentes abordagens e observadores, como da mesma forma, a variação fisiológica do útero descritas por alguns autores (Berghella et al., 2004; Erasmus, Nicolaou, van Gelderen, & Nicolaides, 2005; Lewis et al., 2005; Londero, Bertozzi, Fruscalzo, Driul, & Marchesoni, 2011; Meijer-Hoogeveen et al., 2007; Sonek, Blumenfeld, Foley, Johnson, & Iams, 1990) que podem afetar as medições, como por exemplo, as contrações uterinas e alterações dinâmicas cervicais, uma vez que foram feitas sem intervalos de tempo (imediatamente um observador após o outro), sob as mesmas condições e repetida três vezes para se obter uma média, num intervalo de 2-3 minutos.

6.9.4 Concordância

A medida do CCU pelo US-TA foi quem mostrou pior concordância. Diferenças de até 22% podem ocorrer quando a medida for feita por um mesmo observador, sendo os limites de concordância (LoA) variando entre -19.6% a 22.0%. E as diferenças interobservador foram ainda mais marcantes, LoA variando entre -29.5% a 35.0%. Na nossa visão, isso se deve basicamente devido as limitações técnicas apresentadas pela via abdominal, estando sujeita à erros mais frequentes, embora usando uma padronização mundial.

A concordância intra e interobservador avaliada pela US-TV foi bem melhor, mostrando menores LoAs em relação ao US-TA. A avaliação intraobservador demonstrou LoAs variando entre -15.0% a 19.0%, e a interobservador entre -19.3% a 26.6%. Novamente achamos que essas menores diferenças de erros apresentadas pela via vaginal (intraobservador de até 19%;

interobservador de até 26.6%) em comparação com a via abdominal (intraobservador de até 22%; interobservador de até 35%), tem uma relação direta com a técnica empregada, uma vez que a US-TV promove uma proximidade direta com o canal endocervical e os transdutores usados são de alta frequência, produzindo assim melhores resoluções de imagem, sendo portanto, consistentemente superiores aos transdutores usados no US-TA.

6.9.5 Concordância e discordância com outros estudos e revisões

No que diz respeito à reprodutibilidade da medida do CCU pelo US-TA, não foi encontrado estudos na literatura avaliando a real confiabilidade do método pelo modo 2D. Comparando nossos achados com dados da literatura, a maioria dos artigos, especialmente os mais primitivos, referem-a como uma via 'confiável', diferentemente dos nossos resultados. Todavia, eles baseam-se apenas em diferenças encontradas entre as medidas dos observadores e desvio-padrões, e não nos coeficientes de correlação de concordância e/ou intraclasse que estatisticamente seriam os mais adequados para esta análise (Andersen, 1991; Bowie et al., 1983; Guzman et al., 2001; Hibbard, Tart, et al., 2000; Iams et al., 1996; J. D. Sonek et al., 1990; Stone et al., 2010). Alguns até recomendam sua aplicação para prever risco de prematuridade, como por exemplo em um trabalho publicado em 1988, foi afirmado que a US-TA é uma técnica precisa e facilmente 'reprodutível', referindo isto às pequenas variações de 2-4 mm na medição encontradas entre investigadores (Ayers et al., 1988).

Muitos outros estudos referem que as duas vias são reprodutíveis em igual proporções, levando em consideração somente a comparação dos comprimentos pelas duas vias. Avaliaram apenas a sensibilidade, especificidade, valores preditivos positivos e negativos entre as vias US-TA e US-TV (Brown et al., 1986; Cho & Roh, 2016; Marren et al., 2014; Peng et al., 2015; Roh et al., 2013; Saul et al., 2008b).

Independentemente da idade gestacional, em um livro de US publicado em 1998 (Rumack et al., 1998), os autores referem reprodutibilidade relativamente baixa da medição transabdominal do colo do útero, o que está de acordo com os resultados da nossa pesquisa. Em decorrência disto, apesar de que TA-USG é uma ferramenta útil para identificar pacientes com risco aumentado de PPT, eles recomendam não a usar para a avaliação prévia de pacientes enquadrados com maior risco de PPT. No entanto, não referiram a fonte dessa afirmação.

Em 2012 foi publicado um trabalho de reprodutibilidade do CCU entre as vias abdominal e vaginal (Hernandez-Andrade et al., 2012a), e teve como importante achado que a US-TA tem falhas e não deve ser usada para o rastreamento do PPT, pois a mesma não foi capaz de diagnosticar um colo curto (<25mm) em até 57% dos casos, comparado ao mesmo tempo com os diagnosticados pela US-TV. Mostraram resultados 'pobres' de confiabilidade interobservador do US-TA (0.71; 95% IC = 0.57-0.84), em comparação com o US-TV (0.96; 95% IC = 0.94-0.97). Apesar dos ICCs do US-TA estarem próximos aos nossos resultados, não poderemos compará-los, pois, foram feitas comparações entre o modo 2D e volumes 3D para ambas as vias, além de que não foi especificado o número de observadores que realizaram as mensurações, bem como o grau de experiência entre eles.

Da mesma forma, em um estudo realizado em 2013 (Roh et al., 2013), foi sugerido que para a aplicação clínica do rastreamento do PPT, o CCU pela US-TA ainda é insuficiente. Contudo, com base nos resultados apresentados, sugeriram que a avaliação do CCU pelo US-TA poderia ser usada inicialmente pelo fato de que esta abordagem pode ser mais conveniente e útil para os pacientes e médicos, e somente em caso de houver necessidade, a US-TV poderia ser usada.

No que concerne à via vaginal, existem poucos estudos avaliando sua real confiabilidade para medir o CCU, um deles publicado em 2002, apresentou resultados próximos aos encontrados neste trabalho de pesquisa. Porém, com um tamanho da amostra bem menor, apenas 20 mulheres foram examinadas entre 15-37 semanas de gestação. Dentre os resultados, a mediana do CCC intraobservador foi 0.93, enquanto que a do interobservador foi 0.76. Os autores relataram a importância em considerar a possibilidade de 'erro de medição' quando as medições por ultrassom do CCU são utilizados na prática clínica, mesmo quando observadores experientes realizam as medições em condições padronizadas (Valentin & Bergelin, 2002).

Em 2008, um trabalho foi apresentado no congresso mundial de Ginecologia e Obstetria em Chicago, EUA, avaliando a reprodutibilidade intra e interobservador pelo US-TV do CCU em 38 gestantes com 16–18 semanas, 43 gestantes com 20–22 semanas e 43 gestantes com 37–39 semanas. Os CCCs intraobservador para medições do comprimento do colo do útero em 16–18 semanas, 20–22 semanas e 37–39 semanas foram 0.98, 0.97 e 0.99 para o observador 1, e 0.98, 0.97 e 0.98 para o observador 2, respectivamente. Já os CCCs interobservador para medições do comprimento do colo 16–18 semanas, 20–22 semanas e 37–39 semanas foram

0,89, 0,79 e 0,95, respectivamente ("Abstracts of the 18th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. August 24-28, 2008. Chicago, Illinois, USA," 2008). Este último, mostrou-se bem próximo ao encontrado no nosso estudo (Inter-CCC 0.76).

Outros artigos apenas usaram o desvio-padrão das medidas como comparação entre diferentes observadores, para afirmar que o CCU feito por US-TV tem 'alta' reprodutibilidade (Cho & Roh, 2016; Heath, Souka, et al., 1998; Peng et al., 2015; Roh et al., 2013). Sendo que, da mesma forma como foi descrito acima para discutir a via abdominal, essa forma não é estatisticamente adequada para o estudo da confiabilidade e concordância (Kottner & Dassen, 2008a; Martins, 2012; Martins & Nastri, 2014).

Recentemente, um estudo publicado em 2018 (Pruksanusak et al., 2018) avaliou a reprodutibilidade da medida do CCU por US-TV para comparar com o ângulo útero-cervical em 102 pacientes com idades gestacionais variando entre 16 a 24 semanas, usando duas diferentes máquinas e entre três observadores com diferentes níveis de experiência. Os ICCs referentes ao CCU foram avaliados entre um médico com 7 anos de experiência (observador 1), outro com 1 ano (observador 2), e um médico residente do primeiro ano (observador 3). Os ICCs foram 0.55 (95% IC 0.33–0.72) e 0.70 (95% IC 0.53–0.82) entre o observador 3 e 1, e entre o observador 3 e 2, respectivamente. Os ICCs intraobservador foi 0.83, 0.42 e 0.76, para observador 1, 2 e 3 respectivamente. Revelou, portanto, índices de confiabilidade pouco mais baixos àqueles encontrados no nosso estudo. Acreditamos ser justificado pela grande diferença de experiência entre os observadores associado ao uso de diferentes máquinas.

Portanto, diante da inexistência na literatura médica consultada estudo avaliando e/ou comparando a verdadeira confiabilidade e concordância intra e interobservador do CCU por US-TA e US-TV, podemos dizer que, de uma forma geral em relação à via vaginal, os nossos resultados se aproximaram aos poucos existentes na literatura, com algumas ressalvas durante as comparações, tais como, diferentes números de pacientes e/ou observadores. No que se refere à via abdominal, não tivemos como fazer essa comparação uma vez que não foi encontrado estudo avaliando e/ou comparando a verdadeira confiabilidade e concordância intra e interobservador, usamos critérios desse estudo.

6.10 Generalização

Os nossos resultados podem ser generalizados para observadores relativamente bem treinados, utilizando aparelhos de alta qualidade; entretanto é provável que a reprodutibilidade observada na prática seja pior que a observada neste estudo, pois os observadores apresentam diferentes níveis de treinamento e usam diferentes aparelhos.

Conclusão

7 Conclusão

7.7 Implicações para a prática clínica

A avaliação do CCU no segundo trimestre por US-TV propicia valores discretamente mais elevados quando comparados com aqueles realizados pelo US-TA, porém não são estatisticamente diferentes, ou seja, são considerados semelhantes. O US-TV para a medição do CCU apresentou melhor reprodutibilidade intra e interobservador do que o US-TA, porém com índices de confiabilidade e concordância moderados; a pior reprodutibilidade foi a via abdominal interobservador. Ambas sugerem que dados devam ser interpretados com bastante cautela na prática clínica: a simples repetição do exame por outro observador pode normalmente causar uma variação de até $\pm 35\%$.

7.8 Implicações para pesquisa

Os estudos que examinam aperfeiçoamentos técnicos para melhorar a reprodutibilidade da medida do CCU devem ser incentivados.

Referências Bibliográficas

8 Referências Bibliográficas

- . (2007). In R. E. Behrman & A. S. Butler (2007) (Eds.), *Preterm Birth: Causes, Consequences, and Prevention*. The National Academies Collection: Reports funded by National Institutes of Health. Washington (DC).
- . (2015) National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. *Preterm Labour and Birth*. London.
- Abstracts of the 18th World Congress on Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. August 24-28, 2008. Chicago, Illinois, USA. (2008). *Ultrasound Obstet Gynecol*, 32(3), 243-466. doi: 10.1002/uog.5410
- Abu-Zidan, F. M., Hefny, A. F., & Corr, P. (2011). Clinical ultrasound physics. *J Emerg Trauma Shock*, 4(4), 501-503. doi: 10.4103/0974-2700.86646
- Altman, D. G. (2009). Assessing new methods of clinical measurement. *Br J Gen Pract*, 59(563), 399-400. doi: 10.3399/bjgp09X420905
- Altman, D. G., & Bland, J. M. (2017). Assessing Agreement between Methods of Measurement. *Clin Chem*, 63(10), 1653-1654. doi: 10.1373/clinchem.2016.268870
- Andersen, H. F. (1991). Transvaginal and transabdominal ultrasonography of the uterine cervix during pregnancy. *J Clin Ultrasound*, 19(2), 77-83.
- Andersen, H. F., Nugent, C. E., Wanty, S. D., & Hayashi, R. H. (1990). Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol*, 163(3), 859-867.
- Audige, L., Bhandari, M., & Kellam, J. (2004). How reliable are reliability studies of fracture classifications? A systematic review of their methodologies. *Acta Orthop Scand*, 75(2), 184-194. doi: 10.1080/00016470412331294445
- Ayers, J. W., DeGroot, R. M., Compton, A. A., Barclay, M., & Ansbacher, R. (1988). Sonographic evaluation of cervical length in pregnancy: diagnosis and management of preterm cervical effacement in patients at risk for premature delivery. *Obstet Gynecol*, 71(6 Pt 1), 939-944.
- Barnhart, H. X., Haber, M., & Song, J. (2002). Overall concordance correlation coefficient for evaluating agreement among multiple observers. *Biometrics*, 58(4), 1020-1027.
- Barnhart, H. X., Haber, M. J., & Lin, L. I. (2007). An overview on assessing agreement with continuous measurements. *J Biopharm Stat*, 17(4), 529-569. doi: 10.1080/10543400701376480
- Bartko, J. J. (1966). The intraclass correlation coefficient as a measure of reliability. *Psychol Rep*, 19(1), 3-11. doi: 10.2466/pr0.1966.19.1.3
- Bartlett, J. W., & Frost, C. (2008). Reliability, repeatability and reproducibility: analysis of measurement errors in continuous variables. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 31(4), 466-475. doi: 10.1002/uog.5256
- Beck, S., Wojdyla, D., Say, L., Betran, A. P., Merialdi, M., Requejo, J. H., . . . Van Look, P. F. (2010). The worldwide incidence of preterm birth: a systematic review of maternal mortality and morbidity. *Bull World Health Organ*, 88(1), 31-38. doi: 10.2471/BLT.08.062554
- Berghella, V., Iams, J. D., Newman, R. B., Macpherson, C., Goldenberg, R. L., Mueller-Heubach, E., . . . Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine, U. (2004). Frequency of uterine contractions in asymptomatic pregnant women with or without a short cervix on transvaginal ultrasound scan. *Am J Obstet Gynecol*, 191(4), 1253-1256. doi: 10.1016/j.ajog.2004.03.012

- Berghella, V., Kuhlman, K., Weiner, S., Texeira, L., & Wapner, R. J. (1997). Cervical funneling: sonographic criteria predictive of preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 10(3), 161-166. doi: 10.1046/j.1469-0705.1997.10030161.x
- Berghella, V., Roman, A., Daskalakis, C., Ness, A., & Baxter, J. K. (2007). Gestational age at cervical length measurement and incidence of preterm birth. *Obstet Gynecol*, 110(2 Pt 1), 311-317. doi: 10.1097/01.AOG.0000270112.05025.1d
- Bhide, A., Acharya, G., Bilardo, C. M., Brezinka, C., Cafici, D., Hernandez-Andrade, E., . . . Trudinger, B. (2013). ISUOG practice guidelines: use of Doppler ultrasonography in obstetrics. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 41(2), 233-239. doi: 10.1002/uog.12371
- Bland, J. M., & Altman, D. G. (1986). Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet*, 1(8476), 307-310.
- Bland, J. M., & Altman, D. G. (2012). Agreed statistics: measurement method comparison. *Anesthesiology*, 116(1), 182-185. doi: 10.1097/ALN.0b013e31823d7784
- Bland, J. M., & Altman, D. J. (1986). Regression analysis. *Lancet*, 1(8486), 908-909.
- Blencowe, H., Cousens, S., Oestergaard, M. Z., Chou, D., Moller, A. B., Narwal, R., . . . Lawn, J. E. (2012). National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*, 379(9832), 2162-2172. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60820-4
- Blondel, B., Macfarlane, A., Gissler, M., Breart, G., Zeitlin, J., & Group, P. S. (2006). Preterm birth and multiple pregnancy in European countries participating in the PERISTAT project. *BJOG*, 113(5), 528-535. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.00923.x
- Bonett, D. G. (2002). Sample size requirements for estimating intraclass correlations with desired precision. *Stat Med*, 21(9), 1331-1335. doi: 10.1002/sim.1108
- Botting, N., Powls, A., Cooke, R. W., & Marlow, N. (1997). Attention deficit hyperactivity disorders and other psychiatric outcomes in very low birthweight children at 12 years. *J Child Psychol Psychiatry*, 38(8), 931-941.
- Bowie, J. D., Andreotti, R. F., & Rosenberg, E. R. (1983). Sonographic appearance of the uterine cervix in pregnancy: the vertical cervix. *AJR Am J Roentgenol*, 140(4), 737-740. doi: 10.2214/ajr.140.4.737
- Braithwaite, J. M., & Economides, D. L. (1997a). Acceptability by patients of transvaginal sonography in the elective assessment of the first-trimester fetus. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 9(2), 91-93. doi: 10.1046/j.1469-0705.1997.09020091.x
- Braithwaite, J. M., & Economides, D. L. (1997b). Acceptability by patients of transvaginal sonography in the elective assessment of the first-trimester fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 9(2), 91-93. doi: 10.1046/j.1469-0705.1997.09020091.x
- Brehaut, J. C., Kohen, D. E., Garner, R. E., Miller, A. R., Lach, L. M., Klassen, A. F., & Rosenbaum, P. L. (2009). Health among caregivers of children with health problems: findings from a Canadian population-based study. *Am J Public Health*, 99(7), 1254-1262. doi: 10.2105/AJPH.2007.129817
- Brown, J. E., Thieme, G. A., Shah, D. M., Fleischer, A. C., & Boehm, F. H. (1986). Transabdominal and transvaginal endosonography: evaluation of the cervix and lower uterine segment in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 155(4), 721-726.
- Buck, G. M., Msall, M. E., Schisterman, E. F., Lyon, N. R., & Rogers, B. T. (2000). Extreme prematurity and school outcomes. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 14(4), 324-331.

- Bujold, E., Pasquier, J. C., Simoneau, J., Arpin, M. H., Duperron, L., Morency, A. M., & Audibert, F. (2006). Intra-amniotic sludge, short cervix, and risk of preterm delivery. *J Obstet Gynaecol Can*, 28(3), 198-202. doi: 10.1016/S1701-2163(16)32108-9
- Burger, M., Weber-Rossler, T., & Willmann, M. (1997). Measurement of the pregnant cervix by transvaginal sonography: an interobserver study and new standards to improve the interobserver variability. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 9(3), 188-193. doi: 10.1046/j.1469-0705.1997.09030188.x
- Cahill, A. G., Odibo, A. O., Caughey, A. B., Stamilio, D. M., Hassan, S. S., Macones, G. A., & Romero, R. (2010). Universal cervical length screening and treatment with vaginal progesterone to prevent preterm birth: a decision and economic analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 202(6), 548 e541-548. doi: 10.1016/j.ajog.2009.12.005
- Campbell, S. (2011a). Universal cervical-length screening and vaginal progesterone prevents early preterm births, reduces neonatal morbidity and is cost saving: doing nothing is no longer an option. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 38(1), 1-9. doi: 10.1002/uog.9073
- Campbell, S. (2011b). Universal cervical-length screening and vaginal progesterone prevents early preterm births, reduces neonatal morbidity and is cost saving: doing nothing is no longer an option. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 38(1), 1-9. doi: 10.1002/uog.9073
- Celik, E., To, M., Gajewska, K., Smith, G. C., Nicolaides, K. H., & Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening, G. (2008). Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 31(5), 549-554. doi: 10.1002/uog.5333
- Chang, H. H., Larson, J., Blencowe, H., Spong, C. Y., Howson, C. P., Cairns-Smith, S., . . . Born Too Soon preterm prevention analysis, g. (2013). Preventing preterm births: analysis of trends and potential reductions with interventions in 39 countries with very high human development index. *Lancet*, 381(9862), 223-234. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61856-X
- Chivers, R. C., & Parry, R. J. (1978). Ultrasonic velocity and attenuation in mammalian tissues. *J Acoust Soc Am*, 63(3), 940-953.
- Cho, H. J., & Roh, H. J. (2016). Correlation Between Cervical Lengths Measured by Transabdominal and Transvaginal Sonography for Predicting Preterm Birth. *J Ultrasound Med*, 35(3), 537-544. doi: 10.7863/ultra.15.03026
- Cicchetti, D., Bronen, R., Spencer, S., Haut, S., Berg, A., Oliver, P., & Tyrer, P. (2006). Rating scales, scales of measurement, issues of reliability: resolving some critical issues for clinicians and researchers. *J Nerv Ment Dis*, 194(8), 557-564. doi: 10.1097/01.nmd.0000230392.83607.c5
- Cicchetti, D. V. (2001). The precision of reliability and validity estimates re-visited: distinguishing between clinical and statistical significance of sample size requirements. *J Clin Exp Neuropsychol*, 23(5), 695-700. doi: 10.1076/jcen.23.5.695.1249
- Cicero, S., Skentou, C., Souka, A., To, M. S., & Nicolaides, K. H. (2001). Cervical length at 22-24 weeks of gestation: comparison of transvaginal and transperineal-translabial ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 17(4), 335-340. doi: 10.1046/j.1469-0705.2001.00345.x
- Clement, S., Candy, B., Heath, V., To, M., & Nicolaides, K. H. (2003). Transvaginal ultrasound in pregnancy: its acceptability to women and maternal psychological morbidity. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 22(5), 508-514. doi: 10.1002/uog.893
- Coelho Neto, M. A., Roncato, P., Nastri, C. O., & Martins, W. P. (2014). True Reproducibility of UltraSound Techniques (TRUST): systematic review of reliability studies in obstetrics and

- gynecology. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. doi: 10.1002/uog.14654
- Committee on Practice Bulletins-Obstetrics, T. A. C. o. O., & Gynecologists. (2012). Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol*, 120(4), 964-973. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182723b1b
- Conde-Agudelo, A., Romero, R., Hassan, S. S., & Yeo, L. (2010). Transvaginal sonographic cervical length for the prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*, 203(2), 128 e121-112. doi: 10.1016/j.ajog.2010.02.064
- Confino, E., Mayden, K. L., Giglia, R. V., Vermesh, M., & Gleicher, N. (1986). Pitfalls in sonographic imaging of the incompetent uterine cervix. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 65(6), 593-597.
- Consortium on Safe, L., Hibbard, J. U., Wilkins, I., Sun, L., Gregory, K., Haberman, S., . . . Zhang, J. (2010). Respiratory morbidity in late preterm births. *JAMA*, 304(4), 419-425. doi: 10.1001/jama.2010.1015
- da Fonseca, E. B., Damiao, R., & Nicolaides, K. (2009). Prevention of preterm birth based on short cervix: progesterone. *Semin Perinatol*, 33(5), 334-337. doi: 10.1053/j.semperi.2009.06.006
- DeFranco, E. A., O'Brien, J. M., Adair, C. D., Lewis, D. F., Hall, D. R., Fusey, S., . . . Creasy, G. W. (2007). Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 30(5), 697-705. doi: 10.1002/uog.5159
- Dunn, G. (2004). *Statistical evaluation of measurement errors : design and analysis of reliability studies* (2nd ed.). London
New York: Arnold ;
Distributed in the United States of America by Oxford University Press ;.
- Engle, W. A. (2006). A recommendation for the definition of "late preterm" (near-term) and the birth weight-gestational age classification system. *Seminars in perinatology*, 30(1), 2-7. doi: 10.1053/j.semperi.2006.01.007
- Erasmus, I., Nicolaou, E., van Gelderen, C. J., & Nicolaides, K. H. (2005). Cervical length at 23 weeks' gestation--relation to demographic characteristics and previous obstetric history in South African women. *S Afr Med J*, 95(9), 691-695.
- Espinoza, J., Goncalves, L. F., Romero, R., Nien, J. K., Stites, S., Kim, Y. M., . . . Mazor, M. (2005). The prevalence and clinical significance of amniotic fluid 'sludge' in patients with preterm labor and intact membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 25(4), 346-352. doi: 10.1002/uog.1871
- Fait, G., Har-Toov, J., Gull, I., Lessing, J. B., Jaffa, A., & Wolman, I. (2005). Cervical length, multifetal pregnancy reduction, and prediction of preterm birth. *J Clin Ultrasound*, 33(7), 329-332. doi: 10.1002/jcu.20159
- Figo Working Group On Best Practice In Maternal-Fetal, M., International Federation of, G., & Obstetrics. (2015). Best practice in maternal-fetal medicine. *Int J Gynaecol Obstet*, 128(1), 80-82. doi: 10.1016/j.ijgo.2014.10.011
- Flood, K., & Malone, F. D. (2012). Prevention of preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*, 17(1), 58-63. doi: 10.1016/j.siny.2011.08.001
- Fonseca, E. B., Celik, E., Parra, M., Singh, M., & Nicolaides, K. H. (2007). Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *The New England journal of medicine*, 357(5), 462-469. doi: 10.1056/NEJMoa067815

- Fonseca, E. B., Celik, E., Parra, M., Singh, M., Nicolaides, K. H., & Fetal Medicine Foundation Second Trimester Screening, G. (2007). Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med*, 357(5), 462-469. doi: 10.1056/NEJMoa067815
- Fonseca, E. B., Nishikawa, A. M., Paladini, L., & Clark, O. A. (2014). Cervical Assessment With Progesterone in the Prevention of Preterm Birth: A Strategy Based On Cost-Effectiveness. *Value Health*, 17(7), A510. doi: 10.1016/j.jval.2014.08.1565
- Fowlkes, J. B., & Bioeffects Committee of the American Institute of Ultrasound in, M. (2008). American Institute of Ultrasound in Medicine consensus report on potential bioeffects of diagnostic ultrasound: executive summary. *J Ultrasound Med*, 27(4), 503-515.
- Fuchs, I. B., Henrich, W., Osthues, K., & Dudenhausen, J. W. (2004). Sonographic cervical length in singleton pregnancies with intact membranes presenting with threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 24(5), 554-557. doi: 10.1002/uog.1714
- Gilbert, W. M., Nesbitt, T. S., & Danielsen, B. (2003). The cost of prematurity: quantification by gestational age and birth weight. *Obstet Gynecol*, 102(3), 488-492.
- Golan, A., Barnan, R., Wexler, S., Langer, R., Bukovsky, I., & David, M. P. (1989). Incompetence of the uterine cervix. *Obstet Gynecol Surv*, 44(2), 96-107.
- Goldenberg, R. L., Iams, J. D., Miodovnik, M., Van Dorsten, J. P., Thurnau, G., Bottoms, S., . . . McNellis, D. (1996). The preterm prediction study: risk factors in twin gestations. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *American journal of obstetrics and gynecology*, 175(4 Pt 1), 1047-1053.
- Gramellini, D., Fieni, S., Molina, E., Berretta, R., & Vadora, E. (2002). Transvaginal sonographic cervical length changes during normal pregnancy. *J Ultrasound Med*, 21(3), 227-232; quiz 234-225.
- Greco, E., Lange, A., Ushakov, F., Calvo, J. R., & Nicolaides, K. H. (2011). Prediction of spontaneous preterm delivery from endocervical length at 11 to 13 weeks. *Prenatal diagnosis*, 31(1), 84-89. doi: 10.1002/pd.2640
- Groom, K. M., Shennan, A. H., & Bennett, P. R. (2002). Ultrasound-indicated cervical cerclage: outcome depends on preoperative cervical length and presence of visible membranes at time of cerclage. *Am J Obstet Gynecol*, 187(2), 445-449.
- Guzman, E. R., Walters, C., Ananth, C. V., O'Reilly-Green, C., Benito, C. W., Palermo, A., & Vintzileos, A. M. (2001). A comparison of sonographic cervical parameters in predicting spontaneous preterm birth in high-risk singleton gestations. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 18(3), 204-210. doi: 10.1046/j.0960-7692.2001.00526.x
- Hack, M., & Fanaroff, A. A. (1999). Outcomes of children of extremely low birthweight and gestational age in the 1990's. *Early Hum Dev*, 53(3), 193-218.
- Hartikainen-Sorri, A. L., Kauppila, A., & Tuimala, R. (1980). Inefficacy of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate in the prevention of prematurity in twin pregnancy. *Obstet Gynecol*, 56(6), 692-695.
- Hasegawa, I., Tanaka, K., Takahashi, K., Tanaka, T., Aoki, K., Torii, Y., . . . Ogawa, Y. (1996). Transvaginal ultrasonographic cervical assessment for the prediction of preterm delivery. *J Matern Fetal Med*, 5(6), 305-309. doi: 10.1002/(SICI)1520-6661(199611/12)5:6<305::AID-MFM2>3.0.CO;2-T
- Hassan, S. S., Romero, R., Vidyadhari, D., Fusey, S., Baxter, J. K., Khandelwal, M., . . . Trial, P. (2011). Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 38(1), 18-31. doi: 10.1002/uog.9017

- Heath, V. C., Souka, A. P., Erasmus, I., Gibb, D. M., & Nicolaides, K. H. (1998). Cervical length at 23 weeks of gestation: the value of Shirodkar suture for the short cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 12(5), 318-322. doi: 10.1046/j.1469-0705.1998.12050318.x
- Heath, V. C., Southall, T. R., Souka, A. P., Novakov, A., & Nicolaides, K. H. (1998). Cervical length at 23 weeks of gestation: relation to demographic characteristics and previous obstetric history. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 12(5), 304-311. doi: 10.1046/j.1469-0705.1998.12050304.x
- Hernandez-Andrade, E., Romero, R., Ahn, H., Hussein, Y., Yeo, L., Korzeniewski, S. J., . . . Hassan, S. S. (2012a). Transabdominal evaluation of uterine cervical length during pregnancy fails to identify a substantial number of women with a short cervix. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 25(9), 1682-1689. doi: 10.3109/14767058.2012.657278
- Hernandez-Andrade, E., Romero, R., Ahn, H., Hussein, Y., Yeo, L., Korzeniewski, S. J., . . . Hassan, S. S. (2012b). Transabdominal evaluation of uterine cervical length during pregnancy fails to identify a substantial number of women with a short cervix. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 25(9), 1682-1689. doi: 10.3109/14767058.2012.657278
- Hertzberg, B. S., Kliewer, M. A., Baumeister, L. A., McNally, P. B., & Fazekas, C. K. (1994). Optimizing transperineal sonographic imaging of the cervix: the hip elevation technique. *J Ultrasound Med*, 13(12), 933-936; quiz 1009-1010.
- Hertzberg, B. S., Livingston, E., DeLong, D. M., McNally, P. J., Fazekas, C. K., & Kliewer, M. A. (2001). Ultrasonographic evaluation of the cervix: transperineal versus endovaginal imaging. *J Ultrasound Med*, 20(10), 1071-1078; quiz 1080.
- Hibbard, J. U., Snow, J., & Moawad, A. H. (2000). Short cervical length by ultrasound and cerclage. *J Perinatol*, 20(3), 161-165.
- Hibbard, J. U., Tart, M., & Moawad, A. H. (2000). Cervical length at 16-22 weeks' gestation and risk for preterm delivery. *Obstet Gynecol*, 96(6), 972-978.
- Holmes, J. H. (1980). Diagnostic ultrasound during the early years of A.I.U.M. *J Clin Ultrasound*, 8(4), 299-308.
- Holmes, J. H., Wright, W., Meyer, E. P., Posakony, G. J., & Howry, D. H. (1965). Ultrasonic contact scanner for diagnostic application. *Am J Med Electron*, 4(4), 147-152.
- Honest, H., Bachmann, L. M., Coomarasamy, A., Gupta, J. K., Kleijnen, J., & Khan, K. S. (2003). Accuracy of cervical transvaginal sonography in predicting preterm birth: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 22(3), 305-322. doi: 10.1002/uog.202
- Iams, J. D., Goldenberg, R. L., Meis, P. J., Mercer, B. M., Moawad, A., Das, A., . . . Roberts, J. M. (1996). 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*, 334(9), 567-572. doi: 10.1056/NEJM199602293340904
- Iams, J. D., Goldenberg, R. L., Mercer, B. M., Moawad, A., Thom, E., Meis, P. J., . . . Roberts, J. M. (1998). The Preterm Prediction Study: recurrence risk of spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol*, 178(5), 1035-1040.
- Iams, J. D., Paraskos, J., Landon, M. B., Teteris, J. N., & Johnson, F. F. (1994). Cervical sonography in preterm labor. *Obstet Gynecol*, 84(1), 40-46.
- Jeanty, P., d'Alton, M., Romero, R., & Hobbins, J. C. (1986). Perineal scanning. *Am J Perinatol*, 3(4), 289-295. doi: 10.1055/s-2007-999882

- Khan, K. S., & Chien, P. F. (2001). Evaluation of a clinical test. I: assessment of reliability. *BJOG*, 108(6), 562-567.
- King, T. S., Chinchilli, V. M., & Carrasco, J. L. (2007). A repeated measures concordance correlation coefficient. *Stat Med*, 26(16), 3095-3113. doi: 10.1002/sim.2778
- Koo, T. K., & Li, M. Y. (2016). A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*, 15(2), 155-163. doi: 10.1016/j.jcm.2016.02.012
- Kossoff, G. (1966). Diagnostic applications of ultrasound in cardiology. *Australas Radiol*, 10(2), 101-106.
- Kottner, J., Audige, L., Brorson, S., Donner, A., Gajewski, B. J., Hrobjartsson, A., . . . Streiner, D. L. (2011). Guidelines for Reporting Reliability and Agreement Studies (GRRAS) were proposed. *Int J Nurs Stud*, 48(6), 661-671. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2011.01.016
- Kottner, J., & Dassen, T. (2008a). Interpreting interrater reliability coefficients of the Braden scale: a discussion paper. *Int J Nurs Stud*, 45(8), 1238-1246. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2007.08.001
- Kottner, J., & Dassen, T. (2008b). An interrater reliability study of the Braden scale in two nursing homes. *Int J Nurs Stud*, 45(10), 1501-1511. doi: 10.1016/j.ijnurstu.2008.02.007
- Kraemer, H. C., & Bloch, D. A. (1988). Kappa coefficients in epidemiology: an appraisal of a reappraisal. *J Clin Epidemiol*, 41(10), 959-968.
- Kurtzman, J. T., Goldsmith, L. J., Gall, S. A., & Spinnato, J. A. (1998). Transvaginal versus transperineal ultrasonography: a blinded comparison in the assessment of cervical length at midgestation. *Am J Obstet Gynecol*, 179(4), 852-857.
- Kushnir, O., Vigil, D. A., Izquierdo, L., Schiff, M., & Curet, L. B. (1990). Vaginal ultrasonographic assessment of cervical length changes during normal pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 162(4), 991-993.
- Landis, J. R., & Koch, G. G. (1977). The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, 33(1), 159-174.
- Lawn, J. E., Cousens, S., Zupan, J., & Lancet Neonatal Survival Steering, T. (2005). 4 million neonatal deaths: when? Where? Why? *Lancet*, 365(9462), 891-900. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71048-5
- Lazar, P., Gueguen, S., Dreyfus, J., Renaud, R., Pontonnier, G., & Papiernik, E. (1984). Multicentred controlled trial of cervical cerclage in women at moderate risk of preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol*, 91(8), 731-735.
- Lee, J., Koh, D., & Ong, C. N. (1989). Statistical evaluation of agreement between two methods for measuring a quantitative variable. *Comput Biol Med*, 19(1), 61-70.
- Lewis, D., Pelham, J. J., Done, E., Sawhney, H., Talucci, M., & Berghella, V. (2005). Uterine contractions in asymptomatic pregnant women with a short cervix on ultrasound. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 18(5), 325-328. doi: 10.1080/14767050500312664
- Liggins, G. C. (1978). Ripening of the cervix. *Semin Perinatol*, 2(3), 261-271.
- Lim, K., Butt, K., Crane, J. M., Diagnostic Imaging, C., Family Physicians Advisory, C., & Maternal Fetal Medicine, C. (2011). SOGC Clinical Practice Guideline. Ultrasonographic cervical length assessment in predicting preterm birth in singleton pregnancies. *J Obstet Gynaecol Can*, 33(5), 486-499. doi: 10.1016/S1701-2163(16)34884-8
- Lin, L. I. (1989). A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics*, 45(1), 255-268.

- Liu, L., Oza, S., Hogan, D., Chu, Y., Perin, J., Zhu, J., . . . Black, R. E. (2016). Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*, 388(10063), 3027-3035. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31593-8
- Londero, A. P., Bertozzi, S., Fruscalzo, A., Driul, L., & Marchesoni, D. (2011). Ultrasonographic assessment of cervix size and its correlation with female characteristics, pregnancy, BMI, and other anthropometric features. *Arch Gynecol Obstet*, 283(3), 545-550. doi: 10.1007/s00404-010-1377-5
- MacDorman, M. F. (2011). Race and ethnic disparities in fetal mortality, preterm birth, and infant mortality in the United States: an overview. *Seminars in perinatology*, 35(4), 200-208. doi: 10.1053/j.semperi.2011.02.017
- MacDorman, M. F., & Mathews, T. J. (2011). Infant deaths - United States, 2000-2007. *Morbidity and mortality weekly report. Surveillance summaries*, 60 Suppl, 49-51.
- Mahony, B. S., Nyberg, D. A., Luthy, D. A., Hirsch, J. H., Hickok, D. E., & Petty, C. N. (1990). Translabial ultrasound of the third-trimester uterine cervix. Correlation with digital examination. *J Ultrasound Med*, 9(12), 717-723.
- Marren, A. J., Mogra, R., Pedersen, L. H., Walter, M., Ogle, R. F., & Hyett, J. A. (2014). Ultrasound assessment of cervical length at 18-21 weeks' gestation in an Australian obstetric population: comparison of transabdominal and transvaginal approaches. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 54(3), 250-255. doi: 10.1111/ajo.12204
- Martin, J. A., Hamilton, B. E., Osterman, M. J., Driscoll, A. K., & Mathews, T. J. (2017). Births: Final Data for 2015. *Natl Vital Stat Rep*, 66(1), 1.
- Martin, J. A., Hamilton, B. E., & Osterman, M. J. K. (2017). Births in the United States, 2016. *NCHS Data Brief*(287), 1-8.
- Martins, W. P. (2012). Comparing reliability between different ultrasound techniques. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 39(4), 482-485; author reply 485-486. doi: 10.1002/uog.11138
- Martins, W. P., Lima, J. C., Welsh, A. W., Araujo Junior, E., Miyague, A. H., Filho, F. M., & Raine-Fenning, N. J. (2012). Three-dimensional Doppler evaluation of single spherical samples from the placenta: intra- and interobserver reliability. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 40(2), 200-206. doi: 10.1002/uog.11076
- Martins, W. P., Lima, J. C., Welsh, A. W., Araujo Junior, E., Miyague, A. H., Mauad Filho, F., & Raine-Fenning, N. J. (2011). Three-dimensional Doppler evaluation of single spherical samples from placenta: Intra- and inter-observer reliability. *Ultrasound in obstetrics & gynecology : the official journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. doi: 10.1002/uog.11076
- Martins, W. P., & Nastri, C. O. (2014). Interpreting reproducibility results for ultrasound measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 43(4), 479-480. doi: 10.1002/uog.13320
- Mason, G. C., & Maresh, M. J. (1990). Alterations in bladder volume and the ultrasound appearance of the cervix. *Br J Obstet Gynaecol*, 97(5), 457-458.
- May, C., & Barnhart, H. X. (2008). Use of concordance correlation coefficient in objective and subjective assessment of limb function. *Vet Surg*, 37(7), 706-707; author reply 707. doi: 10.1111/j.1532-950X.2008.00453.x
- McBride, G. B. (2003). Confidence of compliance: parametric versus nonparametric approaches. *Water Res*, 37(15), 3666-3671. doi: 10.1016/S0043-1354(03)00272-0

- McBride, G. B. (2005). *Using statistical methods for water quality management : issues, problems, and solutions*. Hoboken, N.J.: Wiley-Interscience.
- Meijer-Hoogeveen, M., Stoutenbeek, P., & Visser, G. H. (2006). Methods of sonographic cervical length measurement in pregnancy: a review of the literature. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 19(12), 755-762. doi: 10.1080/14767050600852601
- Meijer-Hoogeveen, M., Stoutenbeek, P., & Visser, G. H. (2007). Dynamic cervical length changes: preliminary observations from 30-minute transvaginal ultrasound recordings. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 20(6), 481-486. doi: 10.1080/14767050701288267
- Mesiano, S., Wang, Y., & Norwitz, E. R. (2011). Progesterone receptors in the human pregnancy uterus: do they hold the key to birth timing? *Reprod Sci*, 18(1), 6-19. doi: 10.1177/19337191110382922
- Miller, D. L. (2008). Safety assurance in obstetrical ultrasound. *Semin Ultrasound CT MR*, 29(2), 156-164.
- Moura, L. M., Ramos, S. F., Pinto, F. J., Barros, I. M., & Rocha-Goncalves, F. (2011). Analysis of variability and reproducibility of echocardiography measurements in valvular aortic valve stenosis. *Rev Port Cardiol*, 30(1), 25-33.
- Muller, R., & Buttner, P. (1994). A critical discussion of intraclass correlation coefficients. *Stat Med*, 13(23-24), 2465-2476.
- Newnham, J. P., Dickinson, J. E., Hart, R. J., Pennell, C. E., Arrese, C. A., & Keelan, J. A. (2014). Strategies to prevent preterm birth. *Front Immunol*, 5, 584. doi: 10.3389/fimmu.2014.00584
- Newnham, J. P., White, S. W., Meharry, S., Lee, H. S., Pedretti, M. K., Arrese, C. A., . . . Doherty, D. A. (2017). Reducing preterm birth by a statewide multifaceted program: an implementation study. *Am J Obstet Gynecol*, 216(5), 434-442. doi: 10.1016/j.ajog.2016.11.1037
- Norman, J. E., Mackenzie, F., Owen, P., Mactier, H., Hanretty, K., Cooper, S., . . . Norrie, J. (2009). Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet*, 373(9680), 2034-2040. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60947-8
- Norwitz, E. R., & Caughey, A. B. (2011). Progesterone supplementation and the prevention of preterm birth. *Rev Obstet Gynecol*, 4(2), 60-72.
- Nunnally, J. C., & Bernstein, I. H. (1994). *Psychometric theory* (3rd ed.). New York: McGraw-Hill.
- Odibo, A. O., Berghella, V., Reddy, U., Tolosa, J. E., & Wapner, R. J. (2001). Does transvaginal ultrasound of the cervix predict preterm premature rupture of membranes in a high-risk population? *Ultrasound Obstet Gynecol*, 18(3), 223-227. doi: 10.1046/j.1469-0705.2001.00419.x
- Okitsu, O., Mimura, T., Nakayama, T., & Aono, T. (1992). Early prediction of preterm delivery by transvaginal ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2(6), 402-409. doi: 10.1046/j.1469-0705.1992.02060402.x
- Palacio, M., Cobo, T., Bosch, J., Filella, X., Navarro-Sastre, A., Ribes, A., & Gratacos, E. (2009). Cervical length and gestational age at admission as predictors of intra-amniotic inflammation in preterm labor with intact membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 34(4), 441-447. doi: 10.1002/uog.6437
- Papiernik, E., Bouyer, J., Collin, D., Winisdoerffer, G., & Dreyfus, J. (1986). Precocious cervical ripening and preterm labor. *Obstet Gynecol*, 67(2), 238-242.
- Parry, S., Simhan, H., Elovitz, M., & Iams, J. (2012a). Universal maternal cervical length screening during the second trimester: pros and cons of a strategy to identify women at risk of spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*, 207(2), 101-106. doi: 10.1016/j.ajog.2012.04.021

- Parry, S., Simhan, H., Elovitz, M., & Iams, J. (2012b). Universal maternal cervical length screening during the second trimester: pros and cons of a strategy to identify women at risk of spontaneous preterm delivery. *American journal of obstetrics and gynecology*, 207(2), 101-106. doi: 10.1016/j.ajog.2012.04.021
- Peng, C. R., Chen, C. P., Wang, K. G., Wang, L. K., Chen, C. Y., & Chen, Y. Y. (2015). The reliability of transabdominal cervical length measurement in a low-risk obstetric population: Comparison with transvaginal measurement. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 54(2), 167-171. doi: 10.1016/j.tjog.2014.03.007
- Petrou, S. (2003). Economic consequences of preterm birth and low birthweight. *BJOG*, 110 Suppl 20, 17-23.
- Petrou, S., Mehta, Z., Hockley, C., Cook-Mozaffari, P., Henderson, J., & Goldacre, M. (2003). The impact of preterm birth on hospital inpatient admissions and costs during the first 5 years of life. *Pediatrics*, 112(6 Pt 1), 1290-1297.
- Pires, C. R., Moron, A. F., Mattar, R., Diniz, A. L., Andrade, S. G., & Bussamra, L. C. (2006). Cervical gland area as an ultrasonographic marker for preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet*, 93(3), 214-219. doi: 10.1016/j.ijgo.2005.12.010
- Pruksanusak, N., Sawaddisan, R., Kor-Anantakul, O., Suntharasaj, T., Suwanrath, C., & Geater, A. (2018). Comparison of reliability between uterocervical angle and cervical length measurements by various experienced operators using transvaginal ultrasound. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 1-8. doi: 10.1080/14767058.2018.1519542
- Rane, S. M., Guirgis, R. R., Higgins, B., & Nicolaides, K. H. (2004). The value of ultrasound in the prediction of successful induction of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 24(5), 538-549. doi: 10.1002/uog.1100
- Rizzo, G., Capponi, A., Angelini, E., Vlachopoulou, A., Grassi, C., & Romanini, C. (1998). The value of transvaginal ultrasonographic examination of the uterine cervix in predicting preterm delivery in patients with preterm premature rupture of membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 11(1), 23-29. doi: 10.1046/j.1469-0705.1998.11010023.x
- Rocco, B. P., & Garrone, C. (1999). Can examination of the cervix provide useful information for prediction of cervical incompetence and following preterm labour? *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 39(3), 296-300.
- Rode, L., Klein, K., Nicolaides, K. H., Krampfl-Bettelheim, E., Tabor, A., & Group, P. (2011). Prevention of preterm delivery in twin gestations (PREDICT): a multicenter, randomized, placebo-controlled trial on the effect of vaginal micronized progesterone. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 38(3), 272-280. doi: 10.1002/uog.9093
- Roh, H. J., Ji, Y. I., Jung, C. H., Jeon, G. H., Chun, S., & Cho, H. J. (2013). Comparison of cervical lengths using transabdominal and transvaginal sonography in midpregnancy. *J Ultrasound Med*, 32(10), 1721-1728. doi: 10.7863/ultra.32.10.1721
- Romero, R., Conde-Agudelo, A., Da Fonseca, E., O'Brien, J. M., Cetingoz, E., Creasy, G. W., . . . Nicolaides, K. H. (2018). Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol*, 218(2), 161-180. doi: 10.1016/j.ajog.2017.11.576
- Romero, R., Dey, S. K., & Fisher, S. J. (2014). Preterm labor: one syndrome, many causes. *Science*, 345(6198), 760-765. doi: 10.1126/science.1251816
- Romero, R., Espinoza, J., Goncalves, L. F., Kusanovic, J. P., Friel, L., & Hassan, S. (2007). The role of inflammation and infection in preterm birth. *Semin Reprod Med*, 25(1), 21-39. doi: 10.1055/s-2006-956773

- Romero, R., Espinoza, J., Kusanovic, J. P., Gotsch, F., Hassan, S., Erez, O., . . . Mazor, M. (2006). The preterm parturition syndrome. *BJOG*, 113 Suppl 3, 17-42. doi: 10.1111/j.1471-0528.2006.01120.x
- Romero, R., Mazor, M., Munoz, H., Gomez, R., Galasso, M., & Sherer, D. M. (1994). The preterm labor syndrome. *Ann N Y Acad Sci*, 734, 414-429.
- Romero, R., Nicolaides, K., Conde-Agudelo, A., Tabor, A., O'Brien, J. M., Cetingoz, E., . . . Hassan, S. S. (2012). Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol*, 206(2), 124 e121-119. doi: 10.1016/j.ajog.2011.12.003
- Romero, R., Yeo, L., Miranda, J., Hassan, S. S., Conde-Agudelo, A., & Chaiworapongsa, T. (2013). A blueprint for the prevention of preterm birth: vaginal progesterone in women with a short cervix. *J Perinat Med*, 41(1), 27-44. doi: 10.1515/jpm-2012-0272
- Rouse, D. J., Caritis, S. N., Peaceman, A. M., Sciscione, A., Thom, E. A., Spong, C. Y., . . . Human Development Maternal-Fetal Medicine Units, N. (2007). A trial of 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate to prevent prematurity in twins. *N Engl J Med*, 357(5), 454-461. doi: 10.1056/NEJMoa070641
- Rovas, L., Sladkevicius, P., Strobel, E., & Valentin, L. (2006). Reference data representative of normal findings at two-dimensional and three-dimensional gray-scale ultrasound examination of the cervix from 17 to 41 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 27(4), 392-402. doi: 10.1002/uog.2658
- Rozenberg, P., Rafii, A., Senat, M. V., Dujardin, A., Rapon, J., & Ville, Y. (2003). Predictive value of two-dimensional and three-dimensional multiplanar ultrasound evaluation of the cervix in preterm labor. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 13(4), 237-241. doi: 10.1080/jmf.13.4.237.241
- Rumack, C. M., Wilson, S. R., & Charboneau, J. W. (1998). *Diagnostic ultrasound* (2nd ed.). St. Louis: Mosby.
- Rush, R. W., Isaacs, S., McPherson, K., Jones, L., Chalmers, I., & Grant, A. (1984). A randomized controlled trial of cervical cerclage in women at high risk of spontaneous preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol*, 91(8), 724-730.
- Russell, R. B., Green, N. S., Steiner, C. A., Meikle, S., Howse, J. L., Poschman, K., . . . Petrini, J. R. (2007). Cost of hospitalization for preterm and low birth weight infants in the United States. *Pediatrics*, 120(1), e1-9. doi: 10.1542/peds.2006-2386
- Saigal, S., & Doyle, L. W. (2008). An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet*, 371(9608), 261-269. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60136-1
- Saigal, S., Hoult, L. A., Streiner, D. L., Stoskopf, B. L., & Rosenbaum, P. L. (2000). School difficulties at adolescence in a regional cohort of children who were extremely low birth weight. *Pediatrics*, 105(2), 325-331.
- Salomon, L. J., Alfirevic, Z., Berghella, V., Bilardo, C., Hernandez-Andrade, E., Johnsen, S. L., . . . Committee, I. C. S. (2011). Practice guidelines for performance of the routine mid-trimester fetal ultrasound scan. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 37(1), 116-126. doi: 10.1002/uog.8831
- Sarti, D. A., Sample, W. F., Hobel, C. J., & Staisch, K. J. (1979). Ultrasonic visualization of a dilated cervix during pregnancy. *Radiology*, 130(2), 417-420. doi: 10.1148/130.2.417
- Saul, L. L., Kurtzman, J. T., Hagemann, C., Ghamsary, M., & Wing, D. A. (2008a). Is transabdominal sonography of the cervix after voiding a reliable method of cervical length assessment? *Journal*

of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine, 27(9), 1305-1311.

- Saul, L. L., Kurtzman, J. T., Hagemann, C., Ghamsary, M., & Wing, D. A. (2008b). Is transabdominal sonography of the cervix after voiding a reliable method of cervical length assessment? *J Ultrasound Med*, 27(9), 1305-1311.
- Severi, F. M., Bocchi, C., Florio, P., Picciolini, E., D'Aniello, G., & Petraglia, F. (2003). Comparison of two-dimensional and three-dimensional ultrasound in the assessment of the cervix to predict preterm delivery. *Ultrasound Med Biol*, 29(9), 1261-1265.
- Shrout, P. E., & Fleiss, J. L. (1979). Intraclass correlations: uses in assessing rater reliability. *Psychol Bull*, 86(2), 420-428.
- Silva, S. V., Damiao, R., Fonseca, E. B., Garcia, S., & Lippi, U. G. (2010). Reference ranges for cervical length by transvaginal scan in singleton pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 23(5), 379-382. doi: 10.3109/14767050903177169
- Smith, C. V., Anderson, J. C., Matamoros, A., & Rayburn, W. F. (1992). Transvaginal sonography of cervical width and length during pregnancy. *J Ultrasound Med*, 11(9), 465-467.
- Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee, w. a. o. V. B. (2012). Progesterone and preterm birth prevention: translating clinical trials data into clinical practice. *Am J Obstet Gynecol*, 206(5), 376-386. doi: 10.1016/j.ajog.2012.03.010
- Society for Maternal Fetal Medicine Publications, C. (2008). ACOG Committee Opinion number 419 October 2008 (replaces no. 291, November 2003). Use of progesterone to reduce preterm birth. *Obstet Gynecol*, 112(4), 963-965. doi: 10.1097/AOG.0b013e31818b1ff6
- Son, M., Grobman, W. A., Ayala, N. K., & Miller, E. S. (2016). A universal mid-trimester transvaginal cervical length screening program and its associated reduced preterm birth rate. *Am J Obstet Gynecol*, 214(3), 365 e361-365. doi: 10.1016/j.ajog.2015.12.020
- Sonek, J., Blumenfeld, M., Foley, M., Johnson, F., & Iams, J. (1990). Cervical length may change during ultrasonographic examination. *Am J Obstet Gynecol*, 162(5), 1355-1357.
- Sonek, J. D., Iams, J. D., Blumenfeld, M., Johnson, F., Landon, M., & Gabbe, S. (1990). Measurement of cervical length in pregnancy: comparison between vaginal ultrasonography and digital examination. *Obstet Gynecol*, 76(2), 172-175.
- Spong, C. Y. (2007). Prediction and prevention of recurrent spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol*, 110(2 Pt 1), 405-415. doi: 10.1097/01.AOG.0000275287.08520.4a
- Stone, P. R., Chan, E. H., McCowan, L. M., Taylor, R. S., Mitchell, J. M., & Consortium, S. (2010). Transabdominal scanning of the cervix at the 20-week morphology scan: comparison with transvaginal cervical measurements in a healthy nulliparous population. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 50(6), 523-527. doi: 10.1111/j.1479-828X.2010.01225.x
- Swaminathan, S., Alexander, G. R., & Boulet, S. (2006). Delivering a very low birth weight infant and the subsequent risk of divorce or separation. *Matern Child Health J*, 10(6), 473-479. doi: 10.1007/s10995-006-0146-3
- Terwee, C. B., Bot, S. D., de Boer, M. R., van der Windt, D. A., Knol, D. L., Dekker, J., . . . de Vet, H. C. (2007). Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol*, 60(1), 34-42. doi: 10.1016/j.jclinepi.2006.03.012
- Timmons, B., Akins, M., & Mahendroo, M. (2010). Cervical remodeling during pregnancy and parturition. *Trends Endocrinol Metab*, 21(6), 353-361. doi: 10.1016/j.tem.2010.01.011

- Timor-Tritsch, I. E., Bar-Yam, Y., Elgali, S., & Rottem, S. (1988). The technique of transvaginal sonography with the use of a 6.5 MHz probe. *Am J Obstet Gynecol*, 158(5), 1019-1024.
- To, M. S., Fonseca, E. B., Molina, F. S., Cacho, A. M., & Nicolaides, K. H. (2006). Maternal characteristics and cervical length in the prediction of spontaneous early preterm delivery in twins. *Am J Obstet Gynecol*, 194(5), 1360-1365. doi: 10.1016/j.ajog.2005.11.001
- To, M. S., Skentou, C., Cicero, S., Liao, A. W., & Nicolaides, K. H. (2000). Cervical length at 23 weeks in triplets: prediction of spontaneous preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 16(6), 515-518. doi: 10.1046/j.1469-0705.2000.00293.x
- To, M. S., Skentou, C., Cicero, S., & Nicolaides, K. H. (2000). Cervical assessment at the routine 23-weeks' scan: problems with transabdominal sonography. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 15(4), 292-296. doi: 10.1046/j.1469-0705.2000.00094.x
- To, M. S., Skentou, C., Liao, A. W., Cacho, A., & Nicolaides, K. H. (2001). Cervical length and funneling at 23 weeks of gestation in the prediction of spontaneous early preterm delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 18(3), 200-203. doi: 10.1046/j.1469-0705.2001.00437.x
- To, M. S., Skentou, C. A., Royston, P., Yu, C. K., & Nicolaides, K. H. (2006). 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*, 27(4), 362-367. doi: 10.1002/uog.2773
- Towner, D., Boe, N., Lou, K., & Gilbert, W. M. (2004). Cervical length measurements in pregnancy are longer when measured with three-dimensional transvaginal ultrasound. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 16(3), 167-170. doi: 10.1080/14767050400009840
- Vach, W. (2005). The dependence of Cohen's kappa on the prevalence does not matter. *J Clin Epidemiol*, 58(7), 655-661. doi: 10.1016/j.jclinepi.2004.02.021
- Valentin, L., & Bergelin, I. (2002). Intra- and interobserver reproducibility of ultrasound measurements of cervical length and width in the second and third trimesters of pregnancy. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 20(3), 256-262. doi: 10.1046/j.1469-0705.2002.00765.x
- van der Ven, J., van Os, M. A., Kazemier, B. M., Kleinrouweler, E., Verhoeven, C. J., de Miranda, E., . . . Pajkrt, E. (2015). The capacity of mid-pregnancy cervical length to predict preterm birth in low-risk women: a national cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 94(11), 1223-1234. doi: 10.1111/aogs.12721
- van Zijl, M. D., Koullali, B., Mol, B. W., Pajkrt, E., & Oudijk, M. A. (2016). Prevention of preterm delivery: current challenges and future prospects. *Int J Womens Health*, 8, 633-645. doi: 10.2147/IJWH.S89317
- Varma, T. R., Patel, R. H., & Pillai, U. (1986a). Ultrasonic assessment of cervix in 'at risk' patients. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 65(2), 147-152.
- Varma, T. R., Patel, R. H., & Pillai, U. (1986b). Ultrasonic assessment of cervix in normal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 65(3), 229-233.
- Viera, A. J., & Garrett, J. M. (2005). Understanding interobserver agreement: the kappa statistic. *Fam Med*, 37(5), 360-363.
- Vintzileos, A. M., & Visser, G. H. (2017). Interventions for women with mid-trimester short cervix: which ones work? *Ultrasound Obstet Gynecol*, 49(3), 295-300. doi: 10.1002/uog.17357
- Weber, T. M., Hertzberg, B. S., & Bowie, J. D. (1991). Transperineal US: alternative technique to improve visualization of the presenting fetal part. *Radiology*, 179(3), 747-750. doi: 10.1148/radiology.179.3.2027986

-
- Werner, E. F., Han, C. S., Pettker, C. M., Buhimschi, C. S., Copel, J. A., Funai, E. F., & Thung, S. F. (2011). Universal cervical-length screening to prevent preterm birth: a cost-effectiveness analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 38(1), 32-37. doi: 10.1002/uog.8911
- WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. (1977). *Acta Obstet Gynecol Scand*, 56(3), 247-253.
- Wilson, J. M., & Jungner, Y. G. (1968). [Principles and practice of mass screening for disease]. *Bol Oficina Sanit Panam*, 65(4), 281-393.
- Word, R. A., Li, X. H., Hnat, M., & Carrick, K. (2007). Dynamics of cervical remodeling during pregnancy and parturition: mechanisms and current concepts. *Semin Reprod Med*, 25(1), 69-79. doi: 10.1055/s-2006-956777
- Yellon, S. M. (2017). Contributions to the dynamics of cervix remodeling prior to term and preterm birth. *Biol Reprod*, 96(1), 13-23. doi: 10.1095/biolreprod.116.142844
- Zegers, M., de Bruijne, M. C., Wagner, C., Groenewegen, P. P., van der Wal, G., & de Vet, H. C. (2010). The inter-rater agreement of retrospective assessments of adverse events does not improve with two reviewers per patient record. *J Clin Epidemiol*, 63(1), 94-102. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.03.004
- Zemlyn, S. (1978). The effect of the urinary bladder in obstetrical sonography. *Radiology*, 128(1), 169-175. doi: 10.1148/128.1.169
- Zemlyn, S. (1981). The length of the uterine cervix and its significance. *J Clin Ultrasound*, 9(6), 267-269.