CAROLINA HOFMEISTER DE ANDRADE MANSU

**Predição do parto prematuro espontâneo em gestações
gemelares pela medida do colo uterino: comparação entre
medida obtida entre 18-21 semanas e 22-25 semanas de
gestação e análise do encurtamento cervical**

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

Área de Concentração: Obstetrícia e Ginecologia
Orientadora: Dra. Maria de Lourdes Brizot

SÃO PAULO

2009

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Mansu, Carolina Hofmeister de Andrade

Predição do parto prematuro espontâneo em gestações gemelares pela medida do colo uterino : comparação entre medida obtida entre 18-21 semanas e 22-25 semanas de gestação e análise de encurtamento cervical / Carolina Hofmeister de Andrade Mansu. -- São Paulo, 2009.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Obstetrícia e Ginecologia.

Área de concentração: Obstétrica e Ginecologia.

Orientadora: Maria de Lourdes Brizot.

Descritores: 1.Gravidez múltipla 2.Medida do comprimento cervical
3.Trabalho de parto prematuro 4.Colo do útero/crescimento e desenvolvimento
5.Ultra-sonografia pré-natal

USP/FM/SBD-402/09

Dedico essa dissertação a **Carlos**,
amor da minha vida.

A minha mãe **Ana Virgínia** por ter me preparado para a vida. A meu pai **Aguinaldo**, por ter me escolhido para filha. A ambos, por tudo que me ensinaram e por continuarem sendo um porto seguro.

A meus irmãos **Daniel e André**, por me mostrarem o mundo com novas cores; pelo carinho e companheirismo de toda a vida.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

Ao **Prof. Dr. Marcelo Zugaib**, grande mestre, responsável pela excelência desta casa, pela oportunidade oferecida de crescimento acadêmico.

À **Dra. Maria de Lourdes Brizot**, médica e pesquisadora incansável, pela confiança, pelo exemplo de paixão pelo trabalho, pela generosidade ao dividir seu conhecimento.

Ao **Dr. Adolfo Liao**, médico brilhante, pela confiança, pela fundamental ajuda com os dados da tese, pela leitura detalhista da mesma no momento da qualificação.

Aos doutores **Sílvio Martinelli, Rodrigo Ruano, Rossana Pulcinelli Vieira Francisco e Érica Rades** pelas fundamentais contribuições realizadas no momento da qualificação, pelo cuidado com que leram e corrigiram a presente dissertação.

AGRADECIMENTOS

Às amigas **Maria Delizete Bentivegna Spallicci**, **Marilice Del Aglio Pastore** e **Ana Cardoso**, pela oportunidade de desenvolvimento da minha carreira médica, pelo incentivo diário, pelo exemplo, pela maneira delicada como cuidam de mim.

À querida **Maria de Melo** por ter me ajudado no encontro mais importante da minha vida: o reencontro comigo mesma.

À secretária e amiga **Fernanda Pereira** por ter sempre uma palavra e um café reconfortantes.

À querida amiga **Renata Lopes Ribeiro** pelo incentivo diário, pelo exemplo de paixão pelo trabalho e por tornar meus dias mais alegres.

À querida amiga **Lisandra Stein Bernardes Ciampi de Andrade** pelo apoio nos momentos difíceis, pela confiança em mim depositada, por trazer alegria e sentido ao meu dia-a-dia.

À querida amiga **Thatianne Coutheux Trindade** pela presença constante, pelo jeito doce, pelo carinho com que me incentiva.

À querida amiga **Andréa David Sapienza** pela generosa ajuda com os dados estatísticos, pelas virtudes admiráveis, pelo exemplo de dedicação.

À querida amiga **Karen Cristina Abrão** por sua integridade na realização da análise estatística, pela motivação e pelo exemplo.

Aos amigos e companheiros de trabalho **Milena Ninno, Juliana Limeira, Wagner Hernandez, Alexandre Nozaki, Clarissa Lamberti, Felipe Fittipaldi, Daniel Rolnik e Marcelo Graziano** pelo valioso apoio nas tarefas diárias, pelos aprendizados divididos, por fazerem meu dia-a-dia mais leve.

A todos os **mestres da Clínica Obstétrica** por terem me ensinado a minha profissão e serem exemplos vivos e presentes da médica que eu quero ser.

Aos amigos pela vida toda **André Nathan Costa, Mariana Eri Sato Nishio, Maria Carolina Proença Lopes, Luciana Malta de Alencar, Rodrigo Velasques, Marcos Loreto Sampaio e Ivan Dias da Rocha**, companheiros que embarcaram comigo no aprendizado da medicina e tornam minha vida rica em novas possibilidades.

A **Alan Garcia Silva e Willian Vieira Santos Torres** pela contribuição com os sistemas informatizados tornando menos árdua a coleta de dados.

A **Amadeu Ferreira dos Santos** pela presença constante, conversa inteligente e conhecimento profundo sobre o funcionamento do hospital.

À secretária **Inez Muras Fuentes Jazra** pelo auxílio nos atos burocráticos universitários relativos a este trabalho.

A toda equipe administrativa e de enfermagem da Clínica Obstétrica do **HC-FMUSP** que proporciona a eficiência exemplar da nossa instituição.

A todas as **gestantes gemelares e seus filhos** que entregam suas vidas em nossas mãos.

Essa dissertação está de acordo com:

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva Souza e Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação ; 2004.

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

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

LISTA DE FIGURAS, GRÁFICOS E TABELAS

1- Introdução.....	2
2- Proposição.....	11
3- Revisão da Literatura.....	13
4- Método.....	37
5- Resultados.....	54
6- Discussão.....	69
7- Conclusões.....	78
ANEXOS.....	79
8- Referências Bibliográficas.....	81

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E SÍMBOLOS

CRH	“Corticotropin releasing hormone”
DC	Dicoriônica
EUA	Estados Unidos da América
g	Gramas
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IC	Incompetência cervical
IG	Idade gestacional
IMC	Índice de massa corpórea
Kg	Kilogramas
MC	Monocoriônica
mm	Milímetros
MPU	Massa placentária única
OF	Óbito fetal
OMS	Organização Mundial da Saúde
PP	Parto prematuro
RN	Recém-nascido
RR	Risco relativo
ROC	“Receiver operator characteristic”
SILOG	Sistema Integrado de Laudos da Obstetrícia e Ginecologia
STFF	Síndrome da transfusão feto-fetal
TPP	Trabalho de parto prematuro
USG	Ultrassonografia

TV	Transvaginal
VPN	Valor predictivo negativo
VPP	Valor predictivo positivo

LISTA DE FIGURAS, GRÁFICOS E TABELAS

Página

Tabela 1. Porcentagem cumulativa de nascimento por idade gestacional em únicos, gemelares e trigemelares, segundo Kieli et al. (1998).....	15
Tabela 2. Taxa de partos prematuros em diferentes idades gestacionais e sensibilidade na detecção de parto prematuro de acordo com o comprimento do colo, segundo Souka et al. (1999).....	23
Tabela 3. Risco de parto prematuro abaixo de 32 semanas segundo diferentes medidas do colo uterino, segundo Souka et al. (1999).....	24
Tabela 4. Comprimento do colo ≤ 20 mm entre 15-20 e 21-24 semanas na predição do parto prematuro, segundo Guzman et al. (2000).....	26
Tabela 5. Risco de parto prematuro abaixo de 32 semanas segundo diferentes medidas do colo uterino, segundo Souka et al. (1999) e Skentou et al. (2001).....	28
Tabela 6. Risco de parto prematuro abaixo de 32 semanas segundo diferentes medidas do colo uterino, segundo Vaysière et al. (2002).....	29
Tabela 7. Resumo dos 6 estudos expostos: parâmetros considerados (IG do parto considerada pré-termo, IG de realização do exame, valor de corte do comprimento cervical, número de casos incluídos) e resultados obtidos (sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e RV).....	31
Tabela 8. O percentil 5 e a média da medida do colo uterino segundo diferentes idades gestacionais em 127 gestações gemelares, segundo Fujita et al. (2002).....	32
Tabela 9. Acurácia do encurtamento do colo uterino na predição do parto prematuro segundo Gibson et al. (2004).....	34

Tabela 10. O 5º percentil da medida do colo uterino segundo diferentes idades gestacionais - Fujita et al. – 2002.....	45
Tabela 11. Número de casos e motivo de não inclusão.....	49
Tabela 12. Características maternas no GRUPO GERAL, GRUPO 1, GRUPO 2 e GRUPO 3.....	50
Tabela 13. Corionicidade no GRUPO GERAL, GRUPO 1, GRUPO 2 e GRUPO 3.....	51
Tabela 14. Incidência de parto prematuro em diferentes idades gestacionais no GRUPO GERAL, GRUPO 1, GRUPO 2 e GRUPO 3.....	52
Tabela 15. Média, mediana, desvio padrão, mínima e máxima do comprimento do colo no GRUPO 1 e GRUPO 2 e do encurtamento do colo no GRUPO 3 - HCFMUSP (1998 a 2007).....	54
Tabela 16. Incidência de colo curto quando exame realizado entre 18-21 semanas (GRUPO 1) e 22-25 semanas (GRUPO 2) e de encurtamento patológico ≥ -2 mm/sem (GRUPO 3) - HCFMUSP (1998 a 2007).....	55
Tabela 17. Comparação do comprimento cervical no GRUPO 1 e GRUPO 2 e velocidade de encurtamento cervical no GRUPO 3 entre os grupos prematuros x não-prematuros (< 34 semanas) - HCFMUSP (1998 a 2007).....	56
Tabela 18. Área sob as curvas ROC referente ao GRUPO 1, GRUPO 2 e GRUPO 3 (encurtamento do colo) - HCFMUSP (1998 a 2007).....	58
Tabela 19. Comparação da área sob as curva ROC GRUPO 1 x GRUPO 2 - HCFMUSP (1998 a 2007).....	59
Tabela 20. Desempenho do colo curto entre 18-21 semanas de gestação (GRUPO 1) na predição do parto prematuro - HCFMUSP (1998 a 2007).....	61

Tabela 21. Desempenho do colo curto entre 22-25 semanas de gestação (GRUPO 2) na predição do parto prematuro - HCFMUSP (1998 a 2007).....	62
Tabela 22. Desempenho do encurtamento cervical entre 18-25 semanas de gestação (GRUPO 3) na predição do parto prematuro - HCFMUSP (1998 a 2007).....	63
Tabela 23. Porcentagem de parto prematuro antes de 34, 32, 30 e 28 semanas de gestação entre as pacientes que apresentaram colo alterado detectado por algum dos três tipos de medida – HCFMUSP (1998 a 2007).....	65
Gráfico 1. Risco de parto espontâneo abaixo de 33 semanas e intervalo de confiança de 95% de acordo com o comprimento do colo com 23 semanas de gestação em gestações gemelares (linha sólida) e únicas (linha pontilhada), segundo Skentou et al. (2001).....	27
Gráfico 2. Curva ROC GRUPO 1 - HCFMUSP (1998 a 2007).....	57
Gráfico 3. Curva ROC GRUPO 2 - HCFMUSP (1998 a 2007).....	58
Gráfico 4. Comparação de Curvas ROC: GRUPO 1 x GRUPO 2 – HCFMUSP (1998 a 2007).....	59
Gráfico 5. Curva ROC GRUPO 3 (encurtamento) - HCFMUSP (1998 a 2007).....	60
Gráfico 6. Probabilidade de ocorrência de parto antes de 34 semanas de acordo com a medida do colo uterino entre 18 e 21 semanas (linha vermelha) e 22 e 25 semanas de gestação (linha azul) – HCFMUSP (1998 a 2007).....	66
Gráfico 7. Probabilidade de ocorrência de parto antes de 34 semanas de acordo com a velocidade de encurtamento do colo uterino entre 18 e 25 semanas de gestação – HCFMUSP (1998 a 2007).....	67

Figura 1. Esquema da medida do colo uterino.....	42
Figura 2. Imagem do colo uterino obtida por USG-TV.....	42
Figura 3. Representação esquemática da avaliação do colo.....	43
ANEXO A. Modelo da fixa preenchida com os dados da paciente e resultado da gestação.....	82

RESUMO

Mansu CHA. **Predição do parto prematuro espontâneo em gestações gemelares pela medida do colo uterino: comparação entre medida obtida entre 18-21 semanas e 22-25 semanas de gestação e análise do encurtamento cervical [dissertação]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2009. 107p**

OBJETIVO: O objetivo do presente estudo é comparar o poder da medida do comprimento do colo uterino quando obtida no período de 18-21 semanas com a obtida no período de 22-25 semanas de gestação na predição do parto prematuro espontâneo em gestações gemelares e analisar o valor do encurtamento cervical observado entre essas duas medidas. **MÉTODO:** estudo retrospectivo envolvendo 383 gestantes gemelares que foram avaliadas entre a 18ª e a 21ª semanas (GRUPO 1- 241 pacientes) e a 22ª e a 25ª semanas de gestação (GRUPO 2- 266 pacientes). Esses dois períodos foram avaliados de maneira independente e as pacientes foram incluídas em um deles ou em ambos, com ao menos 3 semanas entre os exames. Pacientes incluídas nos dois períodos (GRUPO 3- 124 pacientes) permitiram a análise do encurtamento cervical. Não foram incluídas gestações com as seguintes complicações: síndrome da transfusão feto-fetal, polidrâmnio, malformação fetal, patologia uterina, gestações submetidas a procedimento invasivo, cerclagem uterina, parto prematuro eletivo e os casos em que não foi possível obter o desfecho da gestação. O parâmetro avaliado foi o comprimento do colo. Curvas ROC foram usadas para comparar a capacidade de predição do parto prematuro. Na determinação de sensibilidade, especificidade, VPP e VPN foi usado como ponto de corte o 5º percentil do comprimento do colo determinado por Fujita et al (2002) em nossa população. **RESULTADO:** GRUPO 1- o comprimento médio do colo com 19,5 semanas (IG média no grupo) foi $38,2 \pm 8,7$ mm. A taxa de PPE (parto prematuro espontâneo) abaixo de 28, 30, 32 e 34 semanas de gestação foi 3,7%, 6,2%, 7,8% e 16,1%, respectivamente. A incidência de colo curto foi (14/241) 5,8%. Análise da curva ROC revelou área sob a curva de 0,64 (CI95% 0,53-0,75). Sensibilidade de 33,3%, 33,3%, 30% e 23% e VPN de 97,3%, 95,6%, 93,8% e 86,8% para parto abaixo de 28, 30, 32, e 34 semanas de gestação foram obtidos. GRUPO 2- o comprimento médio do colo com 23,3 semanas (IG média no grupo) foi $35,6 \pm 10,5$ mm. A taxa de PPE abaixo de 28, 30, 32 e 34 semanas de gestação foi 2,6%, 5,2%, 7,1% e 12,8%, respectivamente. A incidência de colo curto foi (22/266) 8,2%. Análise da curva ROC revelou área sob a curva de 0,80 (CI95% 0,72-0,88), e essa área é maior do que a do GRUPO 1 ($p \leq 0,001$). Sensibilidade de 71,4%, 57,1%, 52,6% e 38,2% e VPN de 99,1%, 97,5%, 96,3% e 91,4% para parto abaixo de 28, 30, 32, e 34 semanas de gestação foram obtidos. GRUPO 3- Análise da curva ROC revelou área sob a curva de 0,81 (CI95% 0,73-0,89). O melhor ponto de corte para encurtamento cervical foi dado pelo “joelho de curva” e foi ≥ 2 mm/semana. Sensibilidade de 80%, 90%, 78,5% e 60,8% e VPN de 98,9%, 98,9%, 96,8% e 90,6% para parto abaixo de 28, 30, 32, e 34 semanas de gestação. **CONCLUSÃO:** nas gestações gemelares, a medida do colo uterino entre 22-25 semanas de gestação é melhor preditora do parto prematuro abaixo de 34 semanas do que a medida obtida entre 18-21 semanas. O encurtamento cervical ≥ 6 mm/3 semanas entre 18 e 25 semanas de gestação é bom preditor de parto prematuro em subgrupo de alto risco.

Descritores: gravidez múltipla, medida do comprimento cervical, trabalho de parto prematuro, colo do útero/ crescimento e desenvolvimento, ultrasonografia pré-natal

SUMMARY

Mansu CHA. **Prediction of spontaneous preterm birth in twin pregnancies by cervical length measurement: comparison between assessment at 18-21 weeks and 22-25 weeks gestation and analyses of cervical shortening [dissertation].** São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2009. 107p

OBJECTIVE: The aim of the present study is to compare the value of cervical assessment in twin pregnancies in predicting risk of spontaneous preterm delivery when performed at 18-21 weeks and 22-25 weeks gestation and to examine the value of cervical shortening observed between both periods. **METHODS:** This retrospective study involved 383 women carrying twins who were scheduled between 18-21 completed weeks (GROUP 1- 241 patients) and 22-25 completed weeks of gestation (GROUP 2- 266 patients). These two periods were assessed independently, and patients could be included in one or both with at least three weeks between the exams, whose delivery data was obtained. Patients included in both periods (GROUP 3- 124 patients) allowed the analysis of cervical shortening. Pregnancies presenting with the following complications were not included in the analyses: twin-twin transfusion syndrome, polyhydramnios, fetal malformation, uterine pathology; cases that underwent invasive procedures or uterine cerclage, premature delivery indicated for maternal or fetal complications and cases in which pregnancy outcome was impossible to obtain. Cervical length was the analyzed parameter. Area under the ROC curve was used to compare the predictive capacity of spontaneous preterm birth. To determine sensitivity, specificity, PPV and NPV, cervical length cut-off for short cervix was determined by Fujita et al (2002) curve, designed in our population. **RESULTS:** GROUP 1- The mean cervical length at 19.5 weeks (mean gestational age in the group) was 38.2 $\pm$ 8.7 mm. The rate of spontaneous preterm delivery (SPD) < 28 , <30 , <32 and < 34 weeks of gestation was 3.7%, 6.2%, 7.8% and 16.1%, respectively. The incidence of short cervix in the group was (14/241) 5.8%. Receiver operating characteristic curve analysis revealed area under the curve 0.64 (CI95% 0.53-0.75). Sensitivities of 33.3%, 33.3%, 30% and 23% and negative predictive values of 97.3%, 95.6%, 93.8% and 86.8% for delivery at <28 , <30 , <32 , and <34 weeks' gestation were achieved. GROUP 2- The mean cervical length at 23.3 weeks (mean gestational age in the group) was 35.6 $\pm$ 10.5 mm. The rate of SPD < 28 , <30 , <32 and < 34 weeks of gestation was 2.6%, 5.2%, 7.1% and 12.8%, respectively. The incidence of short cervix was (22/266) 8.2%. Receiver operating characteristic curve analysis revealed area under the curve 0.80 (CI95% 0.72-0.88), and this is larger than GROUP 1 area ($p \leq 0.001$). Sensitivities of 71.4%, 57.1%, 52.6% and 38.2% and negative predictive values of 99.1%, 97.5%, 96.3% and 91.4% for delivery at <28 , <30 , <32 , and <34 weeks' gestation were achieved. GROUP 3- Receiver operating characteristic curve analysis revealed area under the curve 0.81 (CI95% 0.73-0.89). The best cut-off for cervical shortening was revealed by the inflection point of the curve and was ≥ 2 mm/week. Sensitivities of 80%, 90%, 78.5% and 60.8% and negative predictive values of 98.9%, 98.9%, 96.8% and 90.6% for delivery at <28 , <30 , <32 , and <34 weeks' gestation were achieved. **CONCLUSION:** In twin gestations, assessment of cervical length at 22-25 weeks is better than

assessment at 18-21 weeks to predict preterm delivery before 34 weeks. Cervical shortening of ≥ 6 mm/ 3weeks between 18 and 25 weeks' gestation was a good predictor of spontaneous preterm birth in high risk population.

Keywords: pregnancy, multiple, cervical length measurement, obstetric labor, premature, cervix uteri/ growth & development, ultrasonography, prenatal

“Renda-se, como eu me rendi. Mergulhe no que você não conhece
como eu mergulhei. Não se preocupe em entender, viver
ultrapassa qualquer entendimento.”

Clarice Lispector

INTRODUÇÃO

“O astuto é o que vê o obstáculo súbito e o transpõe como vento cálido.”

André Serra de Andrade

1. INTRODUÇÃO

A incidência de nascimentos múltiplos vem aumentando nos países industrializados nos últimos 30 anos. O número de nascimentos gemelares aumentou 77% e os nascimentos triplos e de maior ordem (quádruplos e quíntuplos) aumentaram 459% desde 1980. Embora o segundo grupo tenha apresentado aumento tão pronunciado, os gemelares correspondem a 94% de todos os nascimentos múltiplos, sendo o principal grupo envolvido^{1,2}.

A principal causa desse acontecimento é a combinação de maternidade tardia e disponibilidade crescente dos tratamentos de fertilidade e técnicas de reprodução assistida.

Desde o primeiro trimestre de gestação até o final do puerpério, as gestações gemelares têm incidência maior de complicações do que as gestações únicas^{1,3,4}. Complicações como pré-eclâmpsia, hemorragia pós-parto e óbito materno são duas vezes mais freqüentes. Eclâmpsia é três vezes mais freqüente¹. Internações durante a gestação são seis vezes mais freqüentes e a chance da mãe necessitar internação em UTI é duas vezes maior do que em gestações únicas². A incidência de prematuridade nestas gestações é cinco a dez vezes maior que nas gestações únicas^{5,6} nas quais essa complicação atinge incidência de 12,1% nos Estados Unidos da América (EUA) e 4% na França^{7,8}. No Brasil, os dados disponíveis revelam incidência de 6,6% de prematuridade entre recém-nascidos (RN) únicos⁹. Esses números têm aumentado ou se mantido constantes nos últimos 30 anos em todo o

mundo apesar dos inúmeros métodos propostos nas últimas décadas para detectar as pacientes de risco⁵.

A gestação múltipla corresponde a apenas 2 a 3% dos nascidos vivos, mas é responsável por 13% dos casos de prematuridade, 15% dos nascimentos prematuros antes de 32 semanas de gestação, 21% dos RN com menos de 2.500g e 25% daqueles com menos que 1.500g, 14% das mortes neonatais e 10% dos casos de paralisia cerebral nos EUA^{2,10}. Gêmeos têm 8,6 vezes mais chance de pesar menos de 2.500g e 9,2 vezes mais chance de pesar menos de 1.500g quando comparados aos únicos¹¹.

Na Europa, dados obtidos de 11 países durante o projeto PERISTAT, que teve como objetivo criar indicadores confiáveis em saúde perinatal, revelam incidência de parto múltiplo de 1,2 a 1,9%. A incidência de parto prematuro nesse grupo varia de 42,2 a 68,4%. A incidência de parto prematuro abaixo de 32 semanas também é alta, atingindo 12,7%. O risco relativo de parto prematuro em gestação gemelar varia de 8,2 a 10,5 quando comparado com gestação única. A proporção dos partos prematuros que tem início espontâneo varia de 37,8 a 56,4%. Entre únicos, essa proporção é de 54 a 84%. A gestação gemelar é responsável por 18 a 25% de todos os casos de prematuridade nesses países¹².

No Brasil, entre 1995 e 1998, em hospital terciário privado, a incidência de nascimento gemelar dicoriônico é 1,9% e monocoriônico é 0,45%. Entre primigestas acima de 30 anos a incidência de parto gemelar é 4,5% devido ao grande número de pares dizigóticos, revelando o uso em grande escala das técnicas de reprodução assistida. A taxa de gestações dicoriônicas aumenta de

1,3% para 2,9% nos três anos estudados, refletindo o aumento mundial das taxas de gemelidade que ocorre na última década¹³.

A prematuridade é a principal responsável pela morbi-mortalidade neonatal nas gestações gemelares^{1-3,14} e suas causas estão divididas em: 1- trabalho de parto prematuro (TPP), 2- rotura prematura de membranas, 3- complicações maternas ou fetais pré-termo. Nas gestações gemelares, o TPP é responsável por 54% dos nascimentos pré-termo, enquanto a rotura prematura de membranas corresponde a 23%. As complicações maternas ou fetais, com indicação de resolução prematura da gestação, são responsáveis por 23% das causas de prematuridade¹.

O parto prematuro (PP) é, portanto, a principal complicação na gestação gemelar e a idade gestacional em que ocorre está diretamente relacionada à taxa de sobrevivência desses recém nascidos, que aumenta de 5% às 23 semanas para mais de 95% às 32 semanas de gestação¹⁵.

A capacidade de prever a ocorrência do PP possibilitaria intervenções precoces no sentido de evitar tal desfecho, melhorando assim, o resultado neonatal. No entanto, detectar esses casos permanece um desafio.

Quatro mecanismos têm sido descritos na patogênese do TPP¹⁶:

- ativação endócrina precoce fetal ou materna do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal;
- presença de agentes infecciosos e fatores inflamatórios;
- hemorragia decidual;

- distensão patológica uterina e das membranas fetais.

Esses processos dividem uma via final comum que envolve a formação de agentes uterotônicos e enzimas que agem nas membranas e no estroma cervical¹⁷.

O entendimento progressivo desse eixo tem ajudado no desenvolvimento de novos testes com o intuito de prever o PP. Entre os marcadores bioquímicos, têm sido estudados a medida do estriol sérico e salivar, hormônio liberador de corticotropina, interleucinas 6 e 8, fibronectina fetal¹⁸ e, mais recentemente, a proteína-1 fosforilada ligada ao fator de crescimento insulina-símile¹⁹. A monitoração das contrações uterinas²⁰ e a medida do comprimento do colo por ultrassonografia transvaginal (USG-TV)²¹,²² têm sido estudadas como promessas na implementação de ações na prevenção da prematuridade²³.

Estudos epidemiológicos dos casos de prematuridade identificam inúmeros fatores de risco para o PP. Entre eles estão estresse, baixo nível sócio-econômico, raça negra, fumo, uso de drogas, idade materna abaixo de 18 ou acima de 40 anos, baixo índice de massa corpórea (IMC), presença de infecções sistêmicas, de vaginose bacteriana, de fibronectina fetal, bacteriúria assintomática, história de parto prematuro anterior, polidrâmnio, miomatose, cirurgias do colo do útero, cuidado pré-natal inadequado, presença de anemia, aumento da frequência de contrações uterinas, colo curto e gestação gemelar²⁴. A detecção de fatores de riscos tem sido testada como preditora do evento. São exemplos o teste da fibronectina, a tocografia na detecção de contrações uterinas, o exame digital e o exame ultrassonográfico para medida

do comprimento do colo do útero. Os estudos publicados apresentam conclusões conflitantes sobre o valor destes testes⁶.

Tanto nas gestações únicas quanto nas gemelares, a avaliação do colo uterino através do exame digital e do Índice de Bishop é útil na predição do parto prematuro²⁵, embora a avaliação ultrassonográfica se mostre mais precisa. Em estudo realizado em gestações únicas, avaliando concordância de até mais ou menos 1 milímetro (mm) entre dois observadores, Goldenberg et al. (1997) encontram concordância em 74% dos exames ultrassonográficos e apenas 35% no exame digital²⁶. Yamasaki et al. (1998), em estudo prospectivo com gestações únicas de alto risco relata que os valores do comprimento do colo obtidos pela medida ultrassonográfica são maiores do que as obtidas pelo exame digital entre a 20ª e a 36ª semana de gestação, embora ambas diminuam com o decorrer da gestação e que a primeira revela-se a melhor preditora de parto prematuro quando comparada à avaliação do comprimento e dilatação do colo pelo exame de toque e à medida do diâmetro anteroposterior cervical por ultrassonografia²⁷. Iams et al (1996) descreve valor preditivo negativo (VPN) do exame digital de 96%, igual ao da medida ultrassonográfica, mostrando que quando o exame digital detecta colo firme, longo e sem dilatação, o risco de parto prematuro é muito baixo (menor que 4%) e o exame ultrassonográfico transvaginal não adiciona informações úteis na predição de parto prematuro. Entretanto, o contrário não é verdadeiro. Diante de um colo clinicamente curto ou esvaecido a medida ultrassonográfica pode revelar uma medida de 30 mm ou mais²⁸. Portanto, embora seja útil, o exame digital do colo tem valor limitado e insatisfatório principalmente devido a sua grande variação

entre examinadores^{26,29}. O exame ultrassonográfico endovaginal é método objetivo e não invasivo que permite avaliação do colo do útero³⁰.

Há evidências de que, nas gestações gemelares, a presença de colo curto, menor ou igual a 25 mm, medido por ultrassonografia seja o melhor preditor do desfecho, com risco relativo de 6,9, 3,2 e 2,8 para parto prematuro com menos de 32, 35 e 37 semanas, respectivamente³¹. O achado de comprimento do colo maior ou igual a 25 mm, por sua vez, está associado a baixo risco de trabalho de parto prematuro e se revela um bom teste para determinar subgrupo de baixo risco¹⁴.

Estudo prospectivo envolvendo 464 gestações gemelares demonstra que o risco de parto prematuro aumenta com a diminuição do comprimento do colo, indo de 2,5%, quando a medida cervical é 60 mm, para 17%, quando a medida cervical é de 20 mm; e aumenta exponencialmente para 80% quando o comprimento do colo é igual a 8 mm. No mesmo estudo, a sensibilidade da medida do colo é 35% e a especificidade 92% na predição de parto prematuro antes de 33 semanas, utilizando como ponto de corte do comprimento cervical o valor de 25 mm³².

A técnica do exame ultrassonográfico por via transvaginal está bem estabelecida. Entretanto, não há consenso na literatura sobre a melhor idade gestacional para a realização do mesmo e o comprimento cervical abaixo do qual o colo seria considerado curto. Souka et al (1999) avaliam pacientes entre 22 e 24 semanas de gestação e estudam o desempenho do teste quando o colo é considerado curto abaixo de 15, 25, 35 e 45 mm¹⁵. Guzman et al. (2000) avaliam pacientes entre 15 e 20, 21 e 24 e 25 e 28 semanas de gestação e

consideram curto o colo que mediu menos que 20 mm em todas as idades gestacionais³⁴. Gibson et al (2004) estudam colos medidos com 18, 24, 28 e 32 semanas de gestação e consideram curto os que medem abaixo de 25, 22, 25 e 20 mm para as respectivas idades gestacionais⁶.

O encurtamento do colo é fenômeno que acontece de maneira continua com o evoluir da gestação. Fujita et al. (2002) desenvolvem nesse serviço curva de normalidade do comprimento cervical em gestação gemelar que revela que o comprimento médio do colo com 20 semanas é 40 mm, com 24 semanas é 38 mm e com 32 semanas é 32 mm e sugere que colos com medidas abaixo do 5º percentil sejam considerados curtos³³.

Nas gestações únicas, a melhor predição da prematuridade foi alcançada medindo-se o colo entre 22 e 24 semanas. Em gemelares, Guzman et al. (2000) em gestações gemelares, entretanto, encontram melhor desempenho da medida do colo como preditor quando realizada entre 15 e 18 semanas³⁴, época em que o volume uterino é compatível com o volume alcançado na 22ª a 24ª semanas nas gestações únicas³⁵. Esse achado levanta a suspeita de que, nas gestações gemelares poderia ser mais efetivo avaliar o colo mais precocemente do que nas gestações únicas, por volta de 18 semanas.

O encurtamento excessivo do colo entre dois exames seriados foi pouco investigado como preditor e merece mais atenção já que poderia revelar um grupo de alto risco mesmo antes do diagnóstico de colo curto.

Por isso, tendo como motivação a incerteza de que o melhor poder preditivo da medida do comprimento do colo seja alcançado quando medido com 22-24 semanas, adicionado à incerteza de que encurtamento cervical observado entre 2 medidas seriadas do colo não possa revelar gestantes de risco elevado para o acontecimento do parto prematuro, é oportuna a realização de pesquisa que tenha como objetivo a verificação do poder preditivo de medidas ultrassonográficas seriadas do comprimento cervical entre 18 e 25 semanas de gestação. Realizando mais de uma avaliação, será possível examinar o poder preditivo não somente do achado colo curto por volta da 18ª semana de gestação, mas também do achado de encurtamento cervical neste período.

PROPOSIÇÃO

“Mas, onde é bobice a qualquer resposta, é aí que a pergunta se pergunta.”

Guimarães Rosa

2. PROPOSIÇÃO

O presente estudo objetivou:

1- Comparar o poder de predição de parto prematuro abaixo de 34 semanas em gestações gemelares por meio da medida ultrassonográfica do comprimento do colo uterino obtida entre 18 e 21 semanas com a obtida entre 22 e 25 semanas de gestação.

2- Avaliar o poder de predição de parto prematuro do encurtamento do colo uterino em exames realizados entre 18 e 25 semanas de gestação.

REVISÃO DE LITERATURA

“Natureza da gente não cabe em certeza nenhuma.”

Guimarães Rosa

3. REVISÃO DA LITERATURA

Prematuridade

Definição

É considerado prematuro todo o recém-nascido vivo com menos de 37 semanas completas (< 259 dias) de gestação contadas à partir do primeiro dia do último período menstrual (OMS; 1976).

Classificação

Podemos classificar a prematuridade em extrema, quando ocorre entre 20 e 27 semanas de gestação; moderada, quando ocorre entre 28 a 31 semanas; e leve, entre 32 a 36 semanas³⁶.

Importância

A prematuridade é a principal causa de morbidade e mortalidade neonatal, representando grave problema de saúde pública. As complicações neonatais mais comuns incluem síndrome do desconforto respiratório, hemorragia intra-craniana, enterocolite necrosante e sepse. Tais intercorrências são mais frequentes em idades gestacionais inferiores a 32 semanas, tornando-se críticas abaixo de 28 semanas³⁷. A prematuridade é

danosa ao recém-nascido sobrevivente, aumentando o risco de alterações de desenvolvimento. É a maior causa isolada de paralisia cerebral. O risco diminui de mais de 60% para os nascidos com 23 semanas para menos de 5% entre os nascidos com 32 semanas³⁸.

Embora o conceito de prematuridade permaneça o mesmo entre únicos e gemelares, o risco relativo de mortalidade perinatal para um feto de 36 semanas proveniente de gestação única é 5,2 e esse risco só é atingido por fetos provenientes de gestação gemelar quando nascidos antes de 32 semanas¹⁰. Do mesmo modo, a mortalidade perinatal em gestações únicas atinge o ponto mais baixo com 40 semanas de gestação e aumenta depois desse ponto, enquanto em gestações gemelares, a taxa de mortalidade perinatal diminui até 38 semanas e aumenta após esse ponto^{10,39}. Portanto, o aumento da mortalidade perinatal com a diminuição da idade gestacional não é tão rápido nos gêmeos como nos únicos¹⁰. Assim sendo, embora a idade gestacional média do parto gemelar seja 36 semanas, toda a literatura estuda o parto prematuro e suas conseqüências em gemelares abaixo de 34 semanas.

A alta taxa de prematuridade extrema (abaixo de 32 semanas) decorrente de gestação gemelar é responsável por morbidade significativa, principalmente neurológica. O risco de paralisia cerebral em pelo menos um dos gemelares é 1,5% e os que nascem antes de 32 semanas têm 20 vezes mais risco de que os que nascem após 36 semanas⁴⁰.

Incidência da prematuridade em gemelares

Nos EUA, a incidência de parto prematuro abaixo de 37 semanas em gestações gemelares é 49,5%, enquanto nas gestações únicas essa incidência é 8,5%. Abaixo de 34 semanas, para gestações gemelares é 18,4% enquanto nas únicas é 2,1%. Entre os gêmeos, o número de partos prematuros é 5,9 vezes maior que entre únicos e, abaixo de 33 semanas é 8,2 vezes maior^{4, 10}. A Tabela 1 demonstra a proporção de nascimentos prematuros em diferentes idades gestacionais em gestação única, gemelar e trigemelar.

Tabela 1. Porcentagem cumulativa de nascimento por idade gestacional em únicos, gemelares e trigemelares, segundo Kieli et al. (1998)¹⁰

Idade gestacional do parto	Únicos (%)	Gemelares (%)	Trigemelares (%)
<32 semanas	1,2	10,6	30,9
<34 semanas	2,1	18,4	52,7
<36 semanas	5,0	35,6	80,3
<37 semanas	8,5	49,5	90,1

Em outras casuísticas, incidência de parto prematuro em gemelares é de 40 a 50%, sendo que 13 a 20% ocorrem antes de 34 semanas. Abaixo de 32 e 30 semanas é aproximadamente 6,5% e 3,4%, respectivamente^{32, 41}.

Motivo de prematuridade em gemelares

O principal motivo de prematuridade entre os gêmeos é o TPP^{11, 29}, que é responsável por 54% dos nascimentos pré-termo. A rotura prematura de membranas corresponde a 23% e as complicações maternas ou fetais, com indicação de resolução prematura da gestação, são responsáveis por 23% das causas de prematuridade^{1,42, 43}. Sendo assim, aproximadamente 77% dos partos prematuros são espontâneos entre os gemelares. Entre únicos, 64 a 75% são espontâneos⁴⁴.

O trabalho de parto prematuro na gestação gemelar

As gestações gemelares têm diferenças marcantes quanto a sua fisiologia e evolução se comparadas às gestações únicas. O volume uterino aumenta significativamente quando comparado às gestações únicas a partir da segunda metade da gestação, além de exibir atividade uterina mais intensa³⁴. O encurtamento cervical, que é um fenômeno contínuo ao longo da gestação, ocorre mais precocemente nas gestações gemelares⁴⁵. Goldemberg et al. (1996)³¹ demonstram que a presença de colo curto (menor que 25 mm) é mais prevalente em gestações gemelares que em únicas com 24 semanas (17% versus 9%) e com 28 semanas de gestação (33% versus 14,5%) e que nessas quatro semanas essa prevalência dobra, sugerindo que o encurtamento cervical é um preditor forte e precoce de parto prematuro. O fato do teste de fibronectina se tornar um preditor melhor apenas com 28 semanas, mais próximo ao nascimento, sugere que para gestações gemelares, o

encurtamento do colo deve preceder a ruptura da membrana basal, da qual a presença da fibronectina fetal na vagina ou colo é marcadora, na cadeia de eventos que levarão ao parto prematuro.

Fatores de risco como a raça, por exemplo, têm associação significativamente mais forte com parto prematuro nas gestações únicas do que nas múltiplas. Esse achado sugere que o mecanismo subjacente ao início do trabalho de parto nas gestações múltiplas deve diferir do das únicas e deve sobrepujar qualquer papel que os fatores demográficos possam ter na etiologia do parto pré-termo⁴¹. Esse raciocínio levaria à indagar a possibilidade da superdistensão uterina ou o peso extra de um segundo feto determinar o encurtamento que esteja revelando uma incompetência cervical relativa.

Competência do colo durante a gestação gemelar

O colo uterino é uma estrutura formada por músculo liso e colágeno que durante a gestação tem importância fundamental. Sua função primeira é de reter o conceito até a maturidade dentro da cavidade uterina e, tardiamente, dilatar o suficiente para permitir o nascimento do feto. Essa habilidade é chamada de competência cervical e hoje sabemos que não se trata de uma variável categórica como durante muito tempo se acreditou.

Iams et al. (1995)⁴⁶ demonstram que trata-se de uma variável contínua e não um fenômeno de tudo ou nada, concluindo que a incompetência cervical (IC) e o trabalho de parto prematuro não são duas patologias completamente diferentes, mas que apresentam uma importante área de intersecção. Estudam

o comprimento do colo durante a gestação em quatro grupos de pacientes: o primeiro com história de IC clássica, o segundo com história de parto prematuro até 27 semanas, o terceiro com história de parto prematuro entre 27 e 33 semanas e o quarto com história de parto prematuro entre 33 e 35 semanas. Encontram associação significativa entre a história obstétrica e o comprimento do colo entre 20 e 30 semanas (sendo mais óbvio antes de 25 semanas), ou seja, quanto mais precoce o parto prematuro anterior, menor o comprimento do colo observado na gestação subsequente.

O quadro clínico da incompetência cervical clássica é o desenvolvimento de dilatação do colo uterino na ausência de dor, com aproximadamente 20 semanas de gestação. Porém graus mais sutis de incompetência podem levar à trabalho de parto e parto pré-termo em algumas populações de risco.

Em estudo prospectivo acompanhando evolutivamente a medida do colo em gestações únicas, gemelares e triplas, Meath et al. (2005)⁴⁵ encontram que há, nos três casos, diminuição do comprimento do colo com a avançar da gestação. Porém, em velocidades diferentes: 0,6 mm por semana nas únicas; 0,9 mm nas gemelares e 1,2 mm nas triplas, de modo que a diferença do comprimento do colo que com 17 semanas é 1,5 mm por feto adicional, com 34 semanas é de 6 mm por feto adicional. O comprimento do colo diminui mais durante a gestação quanto maior o número de fetos. Como a incidência de parto prematuro espontâneo aumenta a cada feto adicional, tal achado sugere que a incompetência cervical pode ser a via final comum em muitos casos de parto prematuro, especialmente em casos de gestação múltipla. Embora a competência cervical deva ser uma constante numa mesma pessoa, uma

variedade de fatores poderia alterar essa suficiência, levando ao parto pré-termo⁴². Situações como a gestação multifetal, polidrâmnio e pressão intra-abdominal aumentada (secundária à manobra de Valsalva), podem impor um desafio à competência cervical.

O colo curto como fator de risco

Entre 1992 e 1994, o grupo de medicina Materno-Fetal do Instituto Nacional da Saúde da Criança e Desenvolvimento Humano conduziu estudo prospectivo multicêntrico investigando testes de rastreamento para a predição de parto prematuro espontâneo, que envolveu 3.073 pacientes. O desfecho considerado foi a ocorrência de parto prematuro, definido como parto após trabalho de parto prematuro ou ruptura das membranas abaixo de 35 semanas de gestação. Iams et al. (1996)²⁸, estudando as gestações únicas envolvidas, relatam a associação entre o comprimento do colo e o risco de parto prematuro, que foi evidente para todos os valores de comprimento de colo. Mesmo entre as pacientes cujo comprimento do colo esteve acima do 10º percentil, o risco de parto prematuro aumenta com a diminuição do comprimento do colo. O risco relativo de parto prematuro, comparando com as medidas do comprimento do colo que estiveram no percentil 75 ou acima, é de 1,98 para as pacientes no percentil 75 (40 mm) ou abaixo dele; 2,35 para as que estão no percentil 50 (35 mm) ou abaixo, 3,79 no percentil 25 (30 mm) ou abaixo, 6,19 no percentil 10 ou abaixo. A presença do sinal do funil no orifício interno do canal cervical também está associado com risco significativamente aumentado de parto prematuro tanto com 24 como com 28 semanas. Nessa

casuística, pacientes com o comprimento do colo abaixo de 22 mm (abaixo do 5º percentil) com 24 semanas estiveram expostas à risco de parto prematuro de 20%, o que representa um valor preditivo positivo baixo.

Esses achados permitem concluir que quanto menor o comprimento do colo do útero, tanto com 24 quanto com 28 semanas, maior o risco de parto prematuro e são amplamente confirmados em estudos posteriores. O achado do colo curto é identificado como um importante fator de risco e, conseqüentemente, a medida do comprimento do colo por ultrassonografia transvaginal, um importante instrumento na predição do parto prematuro.

A importância da medida ultrassonográfica do colo na predição do parto prematuro em gestação gemelar

Iams et al. (1996)²⁸ demonstram que a gestação gemelar é, por si só, um fator de risco de grande importância para a ocorrência de parto prematuro. Goldemberg et al. (1996)³¹ se propõem a investigar, no subgrupo das gestações gemelares da mesma casuística, se os demais fatores de risco classicamente associados à esse desfecho em gestações únicas, como raça negra, baixo peso materno, parto prematuro anterior, infecções pélvicas, e diversas características demográficas como idade, estado civil, grau de instrução, têm alguma importância diante de uma gestação gemelar. Também são investigados os importantes fatores de risco recentemente associados ao TPP em gestações únicas como a presença de fibronectina fetal vaginal ou cervical, colo curto à ultrassonografia e vaginose bacteriana. São avaliados

dados das 147 gestantes gemelares. A análise dos resultados revela que a frequência de colo curto, menor que 25 mm, é duas vezes maior entre as gestantes gemelares do que entre as únicas, tanto com 24 quanto com 28 semanas de gestação ($p < 0,001$). As gestantes gemelares também apresentam o teste da fibronectina positivo mais frequentemente do que as gestantes de únicos, mas essa diferença não é estatisticamente significativa. O fator de risco mais importante com 24 semanas é a presença de colo curto (< 25 mm) se mostrando o melhor preditor do desfecho, com risco relativo (RR) de 6,9, 3,2 e 2,8 para parto prematuro com menos de 32 ($p = 0,002$), 35 ($p = 0,01$) e 37 semanas ($p = 0,03$), respectivamente.

Quando examinado com 28 semanas de gestação, a presença de colo curto só está associada à ocorrência de TPP abaixo de 35 semanas ($p = 0,047$). Em segundo lugar aparece a presença de fibronectina, avaliada na 28ª semana, com RR de 9,4 e 46,1 para parto prematuro abaixo de 32 semanas ($p = 0,047$) e 30 semanas ($p = 0,002$) de gestação, respectivamente. Dos demais fatores que representam risco diante de gestações únicas, apenas dois estão associados à ocorrência de TPP em gemelares: presença de infecção urinária, apresentando risco relativo de 3,2 para parto prematuro abaixo de 35 semanas e a presença de um parto prematuro anterior, com risco relativo de 4 para parto prematuro abaixo de 37 semanas. Presença de vaginose bacteriana não está associada à ocorrência de parto prematuro espontâneo em gestações gemelares³¹.

Realizada a análise de regressão logística ajustada para diversas variáveis de confusão, o único fator estudado com 24 semanas de gestação

que permanece significativamente associado com parto prematuro espontâneo abaixo de 32 semanas é a presença do colo curto, com RR ajustado de 7,7. Para parto prematuro abaixo de 35 semanas, tanto a presença de infecção urinária, com RR 3,8, quanto de colo curto, com RR 3,4, se mostram significantes. Para parto prematuro espontâneo abaixo de 37 semanas, não houve associação estatisticamente significativa entre a presença dos fatores e o desfecho³¹.

Como a taxa de prematuridade é proporcionalmente alta entre as negras americanas, Kieli et al. (1998)¹⁰ opta por analisar separadamente a incidência de prematuridade entre as pacientes brancas e negras. Embora a taxa de prematuridade entre as negras com gestações únicas seja 2 vezes maior do que a encontrada entre as brancas (15% versus 7,1%), nas gestações gemelares não há diferença entre as raças.

Diante desses resultados, ficou claro que com 24 semanas o colo curto é o fator de risco mais importante associado ao TPP em gemelares. O segundo fator parece ser a presença de fibronectina que aumentou o risco em 6 vezes mas não foi estatisticamente significativa talvez pela baixa incidência na amostra. Quando os dois testes são positivos, o risco de TPP aumenta substancialmente. Os outros fatores de risco tradicionais não estiveram significativamente associados ao TPP em gemelares³¹.

A capacidade de predição do comprimento do colo uterino medido por ultrassonografia transvaginal em gestação gemelar

Souka et al. (1999)¹⁵, estudando a capacidade de predição da medida do colo do útero utilizando-se diferentes pontos de corte, avaliam 215 gestações gemelares entre 22-24 semanas. A sensibilidade do teste aumenta quanto maior a medida abaixo da qual o colo é considerado curto (Tabela 2), porém com taxa alta de falso positivo (6% para 25 mm, 30% para 35 mm e 80% para 45 mm). O teste também se mostra mais sensível na predição dos partos prematuros extremos (abaixo de 30 e 28 semanas). Os autores consideram adequada, portanto, a utilização do ponto de corte de 25 mm para o diagnóstico de colo curto, com sensibilidade de 47% e 35% na predição do parto prematuro antes de 32 e 34 semanas de gestação, respectivamente.

Tabela 2. Taxa de partos prematuros em diferentes idades gestacionais e sensibilidade na detecção de parto prematuro de acordo com o comprimento do colo em gestações gemelares com 22-24 semanas, segundo Souka et al. (1999)¹⁵

IG parto (semanas)	TPP		Medida do colo (mm)			
	N	(%)	≤15	≤25	≤35	≤45
≤28	8	3,8	50%	100%	100%	100%
≤30	10	4,7	40%	80%	90%	100%
≤32	17	8	24%	47%	71%	94%
≤34	37	17,5	11%	35%	57%	92%

A média do comprimento do colo é 38 mm. O 5º percentil é 19 mm. A incidência de parto prematuro abaixo de 32 e 34 semanas é 8% e 17,5%, respectivamente. O colo mede 25 mm ou menos em 11,2% das pacientes e

neste grupo 80% das pacientes têm parto prematuro espontâneo antes de 30 semanas e 45% antes de 32 semanas. A taxa de parto prematuro abaixo de 32 semanas aumenta exponencialmente com a diminuição do comprimento do colo, conforme mostra a Tabela 3. O risco de parto pré-termo com colo de 25 mm com 22 a 24 semanas de gestação é de 42% e é semelhante ao risco encontrado em gestações únicas quando o colo mede 15 mm.

Tabela 3. Risco de parto prematuro abaixo de 32 semanas de acordo com diferentes medidas do colo uterino em gestações gemelares com 22-24 semanas, segundo Souka et al. (1999)¹⁵

Comprimento do colo (mm)	Risco de parto prematuro (%)
> 46	2,9
36-45	4,3
26-35	6,7
16-25	31
<15	66

Não há associação das medidas do colo nem da taxa de parto prematuro com características demográficas, história obstétrica ou corionicidade.

Guzman et al. (2000)³⁴, com objetivo de comparar diversos parâmetros do colo na predição do parto prematuro, examinam prospectivamente 131 gestantes gemelares entre 15 e 28 semanas de gestação, aplicando o teste da

pressão fúndica. São medidos comprimento e largura do funil, porcentagem de afunilamento, índice cervical e comprimento do colo. Os dados são avaliados entre 15-20, 21-24 e 25-28 semanas na predição do parto prematuro antes de 28, 30, 32 e 34 semanas. A incidência de parto prematuro abaixo de 34 semanas é 16,8% e abaixo de 32 semanas é de 9,2%. O melhor ponto de corte do comprimento do colo na predição de parto prematuro abaixo de 32 semanas é 20 mm em todas as idades gestacionais testadas. O achado de afunilamento do colo também se mostra eficiente em predizer parto prematuro abaixo de 32 semanas quando utilizados como ponto de corte 14 mm para largura e 10 mm para comprimento do funil. O achado de colo curto (≤ 20 mm) entre 21 e 24 semanas, na predição de parto antes de 32 semanas mostra sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) de 42%, 85%, 22% e 94%. Para parto antes de 34 semanas, revela sensibilidade, especificidade, VPP e VPN de 36%, 86%, 35% e 87%, respectivamente. Esse resultado é compatível com outras publicações que demonstraram sensibilidade de 35% e 29% com taxa de falso positivo de 8% e 6%, respectivamente. Em sua casuística, o comprimento do colo medido entre 15 e 20 semanas tem performance melhor do que a do colo medido entre 21 e 24 semanas na predição do parto prematuro, conforme a Tabela 4.

Tabela 4. Comprimento do colo ≤ 20 mm entre 15-20 e 21-24 semanas na predição do parto prematuro, segundo Guzman et al. (2000)³⁴

	Idade gestacional do parto							
	<28 semanas		<30 semanas		<32 semanas		<34 semanas	
IG da medida do colo (sem)	15-24	21-24	15-20	21-24	15-20	21-24	15-20	21-24
Incid PP (%)	2,6	2,3	4,3	3,8	8,5	9,2	15	17
S (%)	67	67	60	60	40	42	29	36
E (%)	97	84	98	84	99	85	100	86
VPP (%)	40	9	60	13	80	22	100	35
VPN (%)	99	99	98	98	95	94	89	87

IG: idade gestacional; sem: semanas; PP: parto prematuro; Incid: incidência; S: sensibilidade; E: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo

As altas especificidades encontradas revelam que o comprimento do colo é melhor em predizer a ausência de risco de parto prematuro do que a presença dele. A conclusão é que o comprimento do colo é tão bom ou melhor que os outros parâmetros, uma vez que a área sob a curva ROC gerada para comprimento do colo é maior que a dos outros parâmetros, mas essa diferença não é estatisticamente significativa.

Skentou et al. (2001)³², examinam prospectivamente 464 gestantes gemelares entre 22 e 24 semanas de gestação. A média, o 5º e o 1º percentis do comprimento do colo são respectivamente 36 mm, 16 mm e 7 mm. Em 4,5% dos casos, o comprimento do colo está abaixo de 15 mm; em 8%, abaixo de 20 mm; e em 12,9%, abaixo de 25 mm. O risco de parto prematuro espontâneo

antes de 33 semanas é inversamente proporcional ao comprimento cervical, aumentando gradualmente de 2,5% com 60 mm para 5% com 40 mm e 12% com 25 mm. Abaixo dessa medida, há um aumento exponencial de 17% com 20 mm para 80% com 8 mm (Gráfico 1).

Gráfico 1. Risco de parto espontâneo abaixo de 33 semanas e intervalo de confiança de 95% de acordo com o comprimento do colo com 23 semanas de gestação em gestações gemelares (linha sólida) e únicas (linha pontilhada), segundo Skentou et al. (2001)³²

No grupo que apresenta colo abaixo de 20 mm (8% das pacientes) ocorrem 40% dos partos antes de 33 semanas. A Tabela 5 resume o risco de parto prematuro de acordo com a medida do colo uterino encontrado por Souka et al. (1999) e Skentou et al. (2001).

Tabela 5. Risco de parto prematuro abaixo de 32 semanas segundo diferentes medidas do colo uterino, segundo Souka et al. (1999)¹⁵ e Skentou et al. (2001)³²

Comprimento do colo	Risco de parto prematuro	
	Souka et al. 1999	Skentou et al. 2001
60 mm		2,5%
55 mm	2%	
40 mm	4%	
25 mm		12%
20 mm	30%	17%
10 mm	70%	
8 mm		80%

A sensibilidade encontrada por Skentou et al. para colo abaixo de 25 mm e parto prematuro abaixo de 33 semanas, é 35,3%, com taxa de falso positivo de 8,3%.

Vayssière et al. (2002)⁴⁰, estudam a capacidade de predição da medida de colo em dois períodos: entre 21-23 semanas e 27-28 semanas. No 1º e no 2º período são incluídas, respectivamente, 251 e 215 gestantes gemelares, com 121 pacientes avaliadas nos dois períodos. Entre os colos avaliados entre 21-23 semanas, o comprimento cervical médio é 40 mm. O 10º e o 5º percentis são 27 mm e 22 mm, respectivamente. A taxa de prematuridade abaixo de 37, 35 e 32 semanas é de 33%, 13,2% e 5,2%, respectivamente. Segundo a curva ROC construída, não houve ponto de corte que minimizasse, de maneira óbvia, a taxa de falso positivo entre 20 e 35 mm de comprimento do colo. Considerando curtos os colos com medida abaixo de 25 mm e prematuros, os

partos ocorridos antes de 32 semanas, a sensibilidade, especificidade, VPP e VPN são 38%, 97%, 38%, 96%, respectivamente.

Tabela 6. Risco de parto prematuro abaixo de 32 semanas segundo diferentes medidas do colo uterino, segundo Vaysière et al. (2002)⁴⁰

Comprimento do colo (mm)	Risco de parto prematuro (%)
>31	3,3
21-30	13
11-20	33,3
0-10	50

Gibson et al, 2004 em estudo prospectivo acompanham 91 gestações gemelares com 18, 24, 28 e 32 semanas. São avaliados o teste da fibronectina e a medida do comprimento cervical. A taxa de parto prematuro espontâneo antes de 35 semanas é de 16,5%. As curvas ROC demonstram que os melhores pontos de corte na medida do comprimento do colo são: 25 mm com 18 semanas, 22 mm para 24 semanas, 25 mm para 28 semanas e 20 mm para 32 semanas. Quando as medidas são realizadas com 18 semanas, a sensibilidade, especificidade, VPP e VPN são, respectivamente, 14,3%, 98,5%, 66,7% e 84,8% para parto prematuro antes de 35 semanas. Para esses mesmos parâmetros, quando realizado com 24 semanas os indicadores são respectivamente 28,6%, 97%, 66,7% e 86,7%. Quanto à fibronectina, não se mostra capaz de identificar as gestantes de risco para o parto prematuro. A medida do comprimento do colo tem sua importância confirmada, entretanto,

pela baixa sensibilidade encontrada, se mostra insatisfatória como método preditor isolado⁶.

Procurando melhorar a performance do teste, To et al. (2006)⁴¹, estudam prospectivamente 1163 gestantes gemelares e associam características maternas à medida do comprimento do colo entre 22 e 24 semanas. O comprimento médio do colo é 35 mm. Colo com comprimento de 25 mm ou menos está presente em 16,3% das pacientes. A incidência de parto antes de 30, 32 e 34 semanas é de 3,4%, 6,5% e 13%, respectivamente. Após análise de regressão logística, o único preditor independente significativo para o parto prematuro é o comprimento do colo. Realizando-se a mesma análise excluindo o comprimento do colo, obtém-se que o único fator demográfico que mostra associação com parto prematuro precoce, abaixo de 32 semanas, é a história de parto prematuro anterior.

A taxa de detecção de parto prematuro precoce é 65,3%, para taxa de falso positivo de 10%. A respectiva taxa de detecção para características maternas e história obstétrica é 26,4%. A associação da medida do colo com a história obstétrica não revela melhora na predição do parto prematuro⁴¹. Medidas do colo entre 11-15 mm (média 14), 16-20 mm (média 19), 21-25 mm (média 23), 26-30 mm (média 29), 31-35 mm (média 33) e 36-40 mm (média 38) apresentaram risco de parto antes de 34 semanas de 70%, 55,5%, 38%, 14,3%, 8,7% e 5,2%, respectivamente.

A Tabela 7 resume os parâmetros considerados e os resultados dos estudos expostos acima.

Tabela 7. Resumo dos 6 estudos expostos: parâmetros considerados (IG do parto considerada pré-termo, IG de realização do exame, valor de corte do comprimento cervical, número de casos incluídos) e resultados obtidos (sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e RV)

Estudo	IG parto (sem)	IG exame (sem)	Colo Curto (mm)	No casos (n)	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	RV
Goldemberg et al – 1996 ³¹	< 35	24	25	147	30	89	ND	ND	2,9
Souka et al – 1999 ¹⁵	< 34	22-24	25	215	35	ND	ND	ND	ND
Guzman et al – 2000 ³⁴	< 34	21-24	20	128	36	86	35	87	2,6
Skentou et al – 2001 ³²	< 33	22-24	25	464	35	92	ND	ND	4,6
Vayssi�re et al – 2002 ⁴⁰	< 32	22	25	251	38	97	38	96	4,2
Gibson et al– 2004 ⁶	< 35	18 24	25 22	80	14 29	98 97	67 67	85 87	9,6 11,4
To et al - 2006 ⁴⁰	<32	22-24	20	1127	47,9	96,8	51,5	96,8	ND

ND (dado no disponvel); IG: idade gestacional; S: sensibilidade; E: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; RP: razo de verossimilhana; sem: semana

Em nosso meio, Fujita et al. (2002)³³ estudam a evoluo da medida do colo uterino ao longo da gestao gemelar. Utilizando os dados das pacientes em que o parto ocorreu aps 34 semanas, estabelecem a mdia e o 5 percentil do comprimento do colo para cada idade gestacional. A curva de normalidade resultante sugere que consideremos colo curto os que tenham medida abaixo de 25 e 22 mm com 20 e 24 semanas de gestao, respectivamente, conforme a Tabela 8.

Tabela 8. O percentil 5 e a média da medida do colo uterino segundo diferentes idades gestacionais em 127 gestações gemelares, segundo Fujita et al. (2002)³³

Idade gestacional (semanas)	Medida do comprimento cervical	
	Percentil 5 (mm)	Média (mm)
16	27	42
20	25	40
24	22	38
28	20	35
32	16	32

Imseis et al. (1997)⁴⁷, com o objetivo de determinar o valor de corte do comprimento do colo adequado para selecionar um subgrupo de baixo risco de parto prematuro, ao contrário dos estudos anteriores que procuram determinar o subgrupo de alto risco, publicam estudo retrospectivo em que são analisados dados de 85 gestantes gemelares. O comprimento cervical de 35 mm ou mais é escolhido como melhor ponto de corte para diferenciar entre os partos que ocorreram depois de 34 semanas sem necessitar de intervenções como repouso ou tocolíticos e os que ocorreram após 34 semanas após uso de alguma dessas intervenções ou os prematuros. Concluem que uma medida > 35 mm com 24 a 26 semanas de gestação identifica as gestações com baixo risco de parto prematuro com sensibilidade, especificidade, VPP e VPN de 49%, 94%, 97% e 31%, respectivamente.

Com o mesmo objetivo, em estudo prospectivo multicêntrico, Sperling et al. (2005)¹⁴ examinam 383 gestantes gemelares na 23ª semana de gestação. Considerando valor de corte de 30 mm para o comprimento do colo e parto prematuro abaixo de 32 semanas, a sensibilidade, a taxa de falso positivo e de falso negativo encontrados são respectivamente 35%, 15% e 4,7%. Concluem que a medida do comprimento do colo acima de 25 mm na 23ª semana de gestação é um bom marcador para baixo risco de parto prematuro, devido ao seu alto valor preditivo negativo em relação a esse desfecho.

Encurtamento do colo como preditor de parto prematuro

O valor do encurtamento cervical na predição do parto prematuro é pouco investigado em gestações únicas e não é descrito em gestações gemelares até publicação em 2000^{48,49}.

Em gestações únicas, Iams et al. (1996)²⁸ observam que entre as pacientes em que o comprimento do colo diminui entre 24 e 28 semanas de gestação a taxa de parto prematuro é 4,2% enquanto entre as pacientes em que o colo não diminui essa taxa é de 2,1%, representando risco relativo de 2,03. A magnitude do encurtamento também revela ter efeito sobre o risco de parto prematuro: o risco relativo é 2,80 no grupo em que o colo encurta 6 mm ou mais (1,5 mm/semana) quando comparado com o grupo em que a mudança é menor que 6 mm entre 24 e 28 semanas de gestação. Guzman et al. (1998)⁴⁸, em estudo de coorte retrospectiva, demonstram que o encurtamento cervical pode ser útil em pacientes de alto risco. Com medidas cervicais obtidas

ao menos em duas ocasiões entre 15 e 24 semanas de gestação, colos competentes têm encurtamento não significativo do comprimento cervical (- 0,3 mm/sem), enquanto os colos incompetentes apresentam encurtamento cervical significativamente maior (- 4,1 mm/sem; $p < 0,001$).

Em gestações gemelares, Ong et al (2000)⁴⁹ encontram taxas médias de mudança semanal semelhantes entre as pacientes que tiveram o parto prematuro e no termo, o que parece inibir outras investigações. Gibson et al. (2004)⁶ não encontram relação entre o encurtamento cervical observado de 18 a 24 semanas ou 24 a 28 semanas e o parto prematuro. A área sob a curva ROC é 0,50 e 0,53 nos dois períodos, respectivamente. Entretanto, analisando períodos mais longos e mais tardios, há associação estatisticamente significativa entre os eventos. No período de 18 a 28 semanas e 28 a 32 semanas a área sob a curva ROC e o melhor ponto de corte para o encurtamento são 0,62 e 0,61, e 2,5 mm/semana e 2,3 mm/semana, respectivamente. A capacidade de predição do teste nos dois períodos pode ser vista na Tabela 9.

Tabela 9. Acurácia do encurtamento do colo uterino na predição do parto prematuro segundo Gibson et al. (2004)⁶

Período (semanas)	Encurtamento (mm/semana)	Sensibilidade (%)	Especificidade (%)	VPP (%)	VPN (%)
18-28	≥2,5	16,7	98,5	66,7	86,5
28-32	≥2,3	57,1	83,6	26,7	94,9

Comparando o grupo de parto pré-termo e termo, com o encurtamento de 2,02 mm/semana no primeiro e de 1,11 mm/semana no segundo, a razão de probabilidade de parto prematuro é de 10,8 no grupo avaliado entre 18-28 semanas. No grupo avaliado entre 28-32 semanas, o encurtamento no grupo de parto pré-termo e termo é de 3,17 mm/semana e 1,83 mm/semana, respectivamente, com razão de probabilidade de parto prematuro de 3,48. Entretanto, sua performance não é melhor do que a da medida isolada com 18 ou 24 semanas⁶.

MÉTODOS

“Que ninguém se engane, só se consegue a simplicidade através de muito
trabalho.”

Clarice Lispector

4. MÉTODOS

4.1 CASUÍSTICA

Trata-se de estudo de coorte retrospectiva em que foram avaliados dados das gestantes gemelares submetidas à medida do comprimento do colo uterino por via transvaginal durante o exame de ultrassonografia no Setor de Gestação Múltipla da Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP) no período de janeiro de 1998 a junho de 2007.

O desfecho primário de interesse foi a ocorrência de parto abaixo de 34 semanas.

4.2 MÉTODO

4.2.1 SELEÇÃO DAS PACIENTES

4.2.1.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídas todas as gestantes gemelares em que foi realizada pelo menos uma avaliação ultrassonográfica do comprimento do colo uterino entre a 18ª e a 25ª semana de gestação, em que estivessem ausentes as seguintes complicações:

- Síndrome da transfusão feto fetal (STFF);

- Polihidrânio em uma ou nas duas bolsas amnióticas;
- Malformação fetal;
- Óbito fetal;
- Patologia uterina materna (mioma, útero didelfo ou bicornio, cirurgia no colo anterior).

Assim como gestações submetidas à:

- Procedimento invasivo (diagnóstico ou terapêutico);
- Cerclagem do colo uterino;
- Parto realizado antes de 34 semanas indicado por patologias maternas ou fetais;
- Não obtenção da indicação do parto pré-termo;
- Não obtenção do resultado da gestação.

A IG foi calculada a partir da data da última menstruação quando concordante com ultrassonografia realizada até a 20ª semana; em caso de discordância entre esses parâmetros ou data da última menstruação indeterminada, a IG foi estimada por dois exames ecográficos seqüências.

4.2.1.2 CÁLCULO DO TAMANHO AMOSTRAL

Para o cálculo do tamanho amostral considerou-se que, segundo Guzman et al. (2000):

- Entre 15 e 20 semanas a frequência de colo curto é de aproximadamente 5%;

- Dos casos com colo curto, 100% nasceram abaixo de 34 semanas;
- Entre 21 e 24 semanas a frequência de colo curto é de aproximadamente 10%;
- Dos casos com colo curto, 53% nasceram abaixo de 34 semanas.

Para demonstrar diferença estatisticamente significativa entre 100% e 53%, o número de casos necessários seria de 12 colos curtos em cada grupo (com erro alfa de 5% e poder de 80%).

Portanto, entre 15 e 20 semanas, seriam necessários 240 casos para se chegar aos 12 casos de colo curto. E entre 21 e 24 semanas, seriam necessários 120 casos. Em consulta ao banco de dados, havia 383 pacientes que preenchiam critérios de inclusão. Entre elas, 241 tinham tido o colo avaliado entre 18 e 21 semanas. Desses, 14 colos eram curtos. Das 383 pacientes, 266 tinham tido o colo avaliado entre 22 e 25 semanas. Desses, 22 colos eram curtos, o que alcançou os objetivos do presente estudo.

4.2.2 PROCEDIMENTO PARA A COLETA DE DADOS

4.2.2.1 COLETA DE DADOS

A) Obtenção das medidas do colo uterino:

A medida do comprimento do colo uterino foi obtida por meio de consulta ao banco de dados eletrônico do Setor de Ultrassonografia da Clínica Obstétrica do HCFMUSP - “Fetal Database Network” versão 3.32 (USS) até o

ano de 2003 e Sistema Informatizado de Laudos em Obstetrícia e Ginecologia (SILOG) à partir do ano de 2004 - onde todas as medidas realizadas durante o exame ultra-sonográfico são armazenadas de forma prospectiva.

B) Obtenção do resultado da gestação:

Os dados de interesse foram obtidos através do prontuário eletrônico do Sistema de Informática da Enfermaria da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, no caso das pacientes que deram à luz no HCFMUSP. Nos casos em que o parto ocorreu em outro serviço, foi realizada pesquisa no sistema de laudos USS onde resultados de parto foram armazenados após revisão do prontuário HC, comparecimento da paciente ao Setor no pós-parto ou contato telefônico. Nos demais casos, foram realizados contatos telefônicos, uma vez que a maioria dos números telefônicos encontram-se armazenados no programa de laudo SILOG. Nos casos em que não havia número de telefone registrado ou os registrados não eram mais capazes de localizar a paciente, a paciente em questão não foi incluída no estudo.

B.1) VARIÁVEIS DE INTERESSE

Foram consideradas variáveis de interesse **(ANEXO A)**:

-PRIMÁRIO: idade gestacional e indicação do parto.

-SECUNDÁRIO: corionicidade, idade materna, cor, grau de escolaridade, profissão, estado civil, antecedentes patológicos, intercorrências na gestação, tipo de parto, peso dos recém-nascidos.

4.2.2.2 TÉCNICA DE REALIZAÇÃO DOS EXAMES DE ULTRASSONOGRAFIA TRANSVAGINAL (USG-TV)

As avaliações do colo uterino foram realizadas por médico colaborador sob supervisão de médico assistente utilizando-se sonda transvaginal de 5 - 7,5MHz, nos aparelhos Envisor (Phillips), Voluson (GE) ou CoreVision (Toshiba), segundo técnica padronizada anteriormente descrita²⁸:

1. Paciente com a bexiga vazia, em posição de litotomia com as pernas abduzidas. Utilização de preservativo descartável para cobrir a sonda e de gel lubrificante esterilizado;
2. Sonda introduzida delicadamente no fórnix vaginal anterior;

Obtenção de corte sagital adequado do colo uterino, que é possível pela localização de área triangular hiperecogênica no orifício externo, região em forma de V no orifício interno e presença de linha hipoecogênica contínua entre eles correspondente ao canal endocervical (Figuras 1 e 2)

Figura 1. Imagem do colo uterino obtida por ultrassonografia transvaginal.

Figura 2. Esquema da medida do colo uterino.

3. Cuidado ao distinguir entre o canal cervical e o segmento inferior uterino espessado, que se juntam na linha média, podendo dar a falsa impressão de um canal mais longo;

4. Evitar pressão indevida sobre o colo uterino com a sonda, o que o alongará falsamente. Para tal, diminuir a pressão na sonda até a imagem se tornar borrada e retornar um quadro com o recurso do cine-loop;

5. Campo ampliado de tal maneira que o colo ocupe pelo menos 75% da imagem;

6. Medir distância entre o orifício interno e o externo. Obter três medidas (e imagens) durante um período de aproximadamente 3 minutos e registrar a medida mais curta do comprimento do colo;

7. Registrar a presença de afunilamento no orifício interno. Observar também a possível presença de alterações dinâmicas no colo, definidas pelo aparecimento e desaparecimento do afunilamento durante o exame (Figura 3).

Figura 3. Representação esquemática da avaliação do colo:

- A. Profundidade do funil
- B. Comprimento do colo uterino
- C. Largura do funil

4.2.2.3 RECURSOS HUMANOS

As avaliações do colo uterino foram realizadas por médicos colaboradores do setor de Medicina Fetal do HCFMUSP sob supervisão direta dos médicos assistentes da Clínica Obstétrica do HCFMUSP Dra. Maria de Lourdes Brizot e Dr. Adolfo Liao.

A coleta de dados foi efetuada pela pesquisadora executante.

4.2.2.4 ACOMPANHAMENTO DAS GESTANTES

No período do estudo, as gestantes atendidas no Setor de Gestação Múltipla da Clínica Obstétrica do HCFMUSP, em sua maioria, eram encaminhadas de outros serviços (primários ou secundários) no segundo trimestre de gestação para a realização de USG. Nessa ocasião, o exame transvaginal para medida do colo era realizado em todas as gestantes. A maioria das pacientes não fazia acompanhamento pré-natal no HCFMUSP e era orientada a retornar para novo exame no caso de gestação monócoriônica,

anormalidade ou dúvida no exame morfológico, colo curto ou inclusão em protocolo de medida de colo.

Nos casos em que era detectado colo curto, a gestante era orientada a realizar repouso domiciliar absoluto. A partir de 2003, com a publicação de Fonseca et al., além do repouso era prescrito progesterona natural micronizada via vaginal em dose de 200 mg por dia⁵⁰. Casos extremos foram internados para repouso absoluto.

4.2.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS RESULTADOS

4.2.3.1 SUBGRUPOS DE ANÁLISE

O grupo de estudo inclui 383 pacientes em que foram realizadas 511 avaliações do colo (uma ou duas por paciente) que preencheram os critérios de inclusão. Para a análise dos resultados, foram constituídos os seguintes grupos:

- GRUPO GERAL: 383 pacientes que preencheram critérios de inclusão.
- GRUPO 1: colos avaliados entre 18 e 21 semanas e 6 dias de gestação.
- GRUPO 2: colos avaliados entre 22 e 25 semanas e 6 dias de gestação.
- GRUPO 3: pacientes que tiveram o colo avaliado no GRUPO1 e no GRUPO 2 com intervalo mínimo de 3 semanas entre as avaliações.

4.2.3.2 VALORES DE REFERÊNCIA

Tanto para as medidas de colo obtidas entre a 18ª e a 21ª semana quanto para as obtidas entre a 22ª e a 25ª semana, foi considerado ponto de corte (abaixo do qual o colo foi considerado curto) o 5º percentil do comprimento do colo obtido por Fujita et al. (2002)³², exposto na Tabela 10. Esse foi o parâmetro considerado no cálculo da sensibilidade, especificidade, VPP e VPN.

Tabela 10. O 5º percentil da medida do colo uterino segundo diferentes idades gestacionais - Fujita et al. - 2002

Idade gestacional (semanas)	P5 do comprimento do colo (mm)
18	25
19	24,5
20	23,9
21	23,3
22	22,7
23	22,1
24	21,4
25	20,7

4.2.3.3 DEFINIÇÕES E PARÂMETROS AVALIADOS

a) PARTO PREMATURO: gestação terminada entre 23 e 33 semanas e 6 dias motivada por trabalho de parto ou RPMO espontâneos.

b) PARTO À TERMO: gestação terminada com 34 semanas ou mais.

c) COLO CURTO: colos avaliados que apresentaram medida abaixo do 5º percentil de comprimento para a idade gestacional, segundo a curva de Fujita et al. (2002), Tabela 10.

d) COLO NORMAL: colos avaliados que apresentaram medida maior ou igual aos valores supra-citados para as respectivas idades gestacionais.

e) ENCURTAMENTO PATOLÓGICO: pacientes em que o colo do útero encurtou além do esperado no período. A velocidade de encurtamento cervical (ou simplesmente encurtamento cervical) foi definida como a diferença (subtração) entre a medida 2 e a medida 1 dividida pelo número de semanas entre as medidas: $MEDIDA\ 2 - MEDIDA\ 1 / NÚMERO\ DE\ SEMANAS$. O ponto de corte acima do qual o encurtamento cervical foi considerado patológico foi dado pelo melhor ponto de especificidade e sensibilidade (“joelho”) da curva ROC, uma vez que não há ponto de corte bem estabelecido na literatura consultada. Cálculos da sensibilidade, especificidade, VPP e VPN foram realizados utilizando esse nível de corte.

f) ENCURTAMENTO NORMAL: pacientes em que o colo do útero encurtou da forma esperada para o período.

4.2.3.4 ANÁLISE DESCRITIVA

Para a caracterização da população do estudo e para a descrição dos resultados encontrados, as variáveis foram expressas em valores médios, mediana, valores máximos, mínimos e desvio padrão da média.

4.2.3.5 MÉTODO ESTATÍSTICO

O Software estatístico SPSS gerou 3 curvas ROC para a predição de PP abaixo de 34 semanas: a primeira revela o poder de predição de 1 medida do colo uterino realizada entre 18 e 21 semanas (GRUPO1); a segunda revela o poder de predição de uma medida do colo uterino realizada entre 22 a 25 semanas (GRUPO 2); a terceira revela o poder de predição da diferença entre 2 medidas seqüenciais do colo (encurtamento) entre 18 e 25 semanas com intervalo mínimo de 3 semanas (GRUPO 3).

4.2.3.6 ANÁLISE COMPARATIVA

Foram comparadas as medidas do colo e velocidade de encurtamento entre os grupos parto prematuro e parto não-prematuro. Para os dados com distribuição paramétrica, foi utilizado teste t de Student e para dados com distribuição não-paramétrica foi utilizado o teste de Mann Whitney U.

Foi adotado como nível de significância o valor 0,05 ($\alpha = 5\%$). Com isso, níveis descritivos (p) inferiores a esse valor serão considerados significantes ($p < 0,05$).

As áreas sob as curvas ROC do GRUPO 1 e GRUPO 2 foram comparadas pelo software estatístico Medcalc.

4.3 CARACTERIZAÇÃO DA POPULAÇÃO ESTUDADA

No período de 1998 a 2007, 657 pacientes tiveram seus colos avaliados por USG-TV no Setor de Gestaço Mltipla da Clnica Obsttrica (HCFMUSP). Dessas, 272 no foram includas na presente anlise e os motivos esto listados na Tabela 11.

Tabela 11. Número de casos e motivo de não inclusão

Número de casos	Motivo
106	Colo medido fora do período gestacional considerado
22	Trigemelar
2	Quadrigemelar
10	STFF
9	Óbito fetal
4	Procedimento invasivo
8	Mal-formação fetal
2	Cerclagem do colo uterino (realizadas por IIC)
2	Indicação do parto não obtida
94	Dados do parto não obtidos
14	Parto prematuro eletivo
Total: 274	

Dos 383 casos que preencheram critérios de inclusão, 241 avaliações foram incluídas entre 18 e 21 semanas (GRUPO 1) e 266, foram incluídas entre 22 e 25 semanas (GRUPO 2). Dentre essas, 124 pacientes foram incluídas nos dois períodos com intervalo de ao menos 3 semanas entre as avaliações e constituem o grupo em que foi possível o estudo do encurtamento cervical (GRUPO 3).

No grupo GERAL, a idade média das pacientes foi 29,6 anos (idade mínima de 15 e máxima de 45 anos). No GRUPO 1, a idade média foi 29,7 anos (15-45). No GRUPO 2, a idade média foi de 30 anos (15-45). No GRUPO 3, a idade média foi 29,8 anos (17-45).

A distribuição de raças entre os grupos foi semelhante e em todos eles a incidência de pacientes negras foi menor do que a incidência das consideradas brancas ou pardas. Houve alta incidência de pacientes em que o dado permaneceu ignorado em todos os grupos (Tabela 12).

Tabela 12. Características maternas no GRUPO GERAL, GRUPO 1, GRUPO 2 e GRUPO 3

	Incidência (%)							
Cor	GERAL		GRUPO 1		GRUPO 2		GRUPO 3	
Ignorada	118/383	30,8%	78/241	32,3%	79/266	29,6%	39/124	31,4%
Branca	128/383	33,4%	81/241	33,6%	91/266	34,2%	44/124	35,4%
Negra	33/383	8,6%	20/241	8,3%	22/266	8,3%	9/124	7,2%
Parda	104/383	27,2%	62/241	25,7%	74/266	27,8%	32/124	25,8%
Paridade								
Ignorada	101/383	26,3%	63/241	26,1%	61/266	22,9%	25/124	20%
Nulípara	124/383	32,3%	86/241	35,6%	85/266	31,9%	47/124	37,9%
Primípara	82/383	21,4%	48/241	19,9%	60/266	22,5%	26/124	20,9%
Secundíp	46/383	12%	27/241	11,2%	36/266	13,5%	17/124	13,7%
Múltípara	32/383	8,3%	17/241	7%	24/266	9%	9/124	7,2%

Quanto à paridade, a distribuição entre os grupos foi semelhante e em todos, a maioria das pacientes era nulípara ou primípara.

Quanto à corionicidade, em todos os grupos aproximadamente 2/3 das pacientes apresentava gestação dicoriônica (Tabela 13).

Tabela 13. Corionicidade no GRUPO GERAL, GRUPO1, GRUPO2 e GRUPO3

Característica	Incidência (%)							
Corionicidade	GERAL		GRUPO 1		GRUPO 2		GRUPO 3	
Ignorada	46/383	12%	29/241	12%	34/266	12,7%	17/124	13,7%
MC	47/383	12,3%	41/241	17%	34/266	12,7%	28/124	22,5%
DC	254/383	66,3%	159/241	65,9%	173/266	65%	74/124	59,6%
MPU	36/383	9,4%	12/241	4,9%	29/266	10,9%	5/124	4%

MC: monocoriônica; DC: dicoriônica; MPU: massa placentária única

A incidência de gestação monocoriônica no GRUPO GERAL e no GRUPO 2 foi 12,3% e 12,7%, respectivamente. No GRUPO 3, essa incidência foi 22,5% e no GRUPO 1, 17%.

As gestações em que não foi possível determinar a corionicidade, foram classificadas como massa placentária única (MPU) e sua incidência nos GRUPOS GERAL e 2 foi 9,4% e 10,9%, respectivamente. Nos GRUPOS 1 e 3 foi 4,9% e 4%, respectivamente.

Quanto ao resultado das gestações, a IG média do parto no GRUPO GERAL foi 35,8 semanas (IG mínima de 23 e máxima de 38 semanas). A incidência de parto abaixo de 37 semanas foi de 49,8%.

A incidência de parto prematuro abaixo de 34, 32, 30 e 28 semanas no GRUPO GERAL foi de 13,1%, 6,5%, 5% e 2,9%, respectivamente; e no GRUPO 3, foi de 18,5%, 11,3%, 8% e 4% (Tabela 14).

Tabela 14. Incidência de parto prematuro em diferentes idades gestacionais no GRUPOS GERAL, GRUPO 1, GRUPO 2 e GRUPO 3

Idade gestacional do parto	Incidência (%)							
	GERAL		GRUPO 1		GRUPO 2		GRUPO 3	
< 28 semanas	11/383	2,9%	9/241	3,7%	7/266	2,6%	5/124	4%
< 30 semanas	19/383	5%	15/241	6,2%	14/266	5,2%	10/124	8%
< 32 semanas	25/383	6,5%	19/241	7,8%	19/266	7,1%	14/124	11,3%
< 34 semanas	50/383	13,1%	39/241	16,1%	34/266	12,8%	23/124	18,5%

RESULTADOS

“Nós poderíamos ser muito melhores se não quiséssemos ser tão bons.”

Sigmund Freud

5. RESULTADOS

O colo uterino no GRUPO 1 (entre 18 e 21 semanas) e no GRUPO 2 (entre 22 e 25 semanas) mediu em média 38,17 e 35,64 mm, respectivamente e apresentou distribuição normal. A mediana foi 38 mm e 37 mm, respectivamente (Tabela 15).

Tabela 15. Média, mediana, desvio padrão, mínima e máxima do comprimento do colo no GRUPO 1 e GRUPO 2 e do encurtamento do colo no GRUPO 3 - HCFMUSP (1998 a 2007)

	Med	EPM	Med/a	DP	Mín	Máx
IG GRUPO 1 * (sem)	19,46	0,06	19,29	1,06	18,00	21,00
Colo GRUPO 1 (mm)	38,17	0,55	38,00	8,68	2,00	65,00
IG GRUPO 2 * (sem)	23,33	0,06	23,00	1,02	22,00	25,00
Colo GRUPO 2 (mm)	35,64	0,65	37,00	10,56	1,00	66,00
GRUPO 3 Tempo entre medidas* (sem)	4,44	0,07	4,00	0,80	3,00	7,00
GRUPO 3 Veloc encurtamento (mm/sem)	-0,70	0,19	-0,50	2,11	-8,00	5

*variáveis de distribuição não-normal

Med- média; EPM- erro padrão da média; Med/a- mediana; DP- desvio padrão; Mín- mínimo; Máx- máximo; sem: semanas

No GRUPO 3, o tempo entre as duas medidas do colo foi em média 4,44 semanas. A velocidade de encurtamento do colo foi, em média, -0,70 mm/semana.

Com a construção da curva ROC referente ao GRUPO 3 (velocidade de encurtamento), pôde-se determinar o melhor ponto de corte, acima do qual o encurtamento foi considerado patológico: ≥ -2 mm/sem, valor dado pelo joelho da curva, com sensibilidade de 61% e especificidade de 86%. A incidência de colo curto na população estudada é apresentada na Tabela 16.

Tabela 16. Incidência de colo curto quando exame realizado entre 18-21 semanas (GRUPO 1) e 22-25 semanas (GRUPO 2) e de encurtamento patológico ≥ -2 mm/sem (GRUPO 3) - HCFMUSP (1998 a 2007)

		Incidência (%)	
		Colo curto	Encurta/to patológico
GRUPO 1		14/241 5,8%	
GRUPO 2		22/266 8,2%	
GRUPO 3	1ª med	9/124 7,2 %	28/124 22,5%
	2ª med	17/124 13,7%	

Ao separar para análise o grupo que apresentou o parto após 34 semanas e comparar com os dados do grupo em que o parto ocorreu antes dessa IG (não-prematuros x prematuros), observamos que a média do

comprimento do colo no GRUPO 1 foi 39,08 e 33,43 mm entre os não-prematuros e os prematuros, respectivamente ($p= 0,004$; Tabela 17). No GRUPO 2, a média foi 37,39 e 23,74 mm entre não prematuros e prematuros ($p< 0,001$). A média da velocidade de encurtamento do colo no grupo não-prematuro e prematuro foi, respectivamente, -0,29 e -2,25 mm/semana ($p< 0,001$).

Tabela 17. Comparação do comprimento cervical no GRUPO 1 e GRUPO 2 e velocidade de encurtamento cervical no GRUPO 3 entre os grupos prematuros x não-prematuros (< 34 semanas) - HCFMUSP (1998 a 2007)

	Não Prematuros					Prematuros					
	Med	Med/a	Mín	Máx	DP	Med	Med/a	Mín	Máx	DP	P
Colo GRUPO 1 (mm)	39,08	38,65	3	60	7,57	33,43	34	2	65	12,08	0,004
Colo GRUPO 2 (mm)	37,39	38,4	4	66	8,97	23,74	26,5	1	43	12,91	<0,001
Veloci/de Encurt/to GRUPO 3 (mm/sem)	-0,29	-0,04	-8	5	1,95	-2,48	-2,25	-8	0	1,91	<0,001

p-valor para o teste de Mann-Whitney

Med- média; Med/a- mediana; Mín- mínimo; Máx- máximo; DP- desvio padrão; Veloci/de Encurt/to: velocidade de encurtamento

Para a curva ROC construída a partir dos dados do GRUPO 1, obtidos entre a 18ª e a 21ª semanas (Gráfico 2), a área sob a curva foi de 0,64. (Tabela 18) O “joelho da curva” revela que o ponto de melhor sensibilidade e especificidade é obtido com colo de 34,4mm (sensibilidade de 53% e especificidade de 74,3%).

Gráfico 2. Curva ROC GRUPO1 - HCFMUSP (1998 a 2007)

Tabela 18. Área sob as curvas ROC referente ao GRUPO 1, GRUPO 2 e GRUPO 3 (encurtamento do colo) - HCFMUSP (1998 a 2007)

	Área sob a curva	Erro padrão	IC 95%
GRUPO 1	0,64	0,05	0,53 – 0,75
GRUPO 2	0,80	0,04	0,72 – 0,88
GRUPO 3	0,81	0,04	0,73 - 0,89

Para a curva ROC construída a partir dos dados do GRUPO 2, obtidos entre 22 e 25 semanas (Gráfico 3), o melhor ponto de especificidade e sensibilidade foi com colo de 29,5 mm (sensibilidade 61,8% e especificidade 83,6%). A área sob a curva foi de 0,80.

Gráfico 3. Curva ROC GRUPO 2 – HCFMUSP (1998 a 2007)

A diferença entre a área sob a curva ROC do GRUPO 1 e do GRUPO 2 foi estatisticamente significativa, com $p < 0,001$ (Tabela 19 e Gráfico 4).

Tabela 19. Comparação da área sob as curva ROC GRUPO 1 x GRUPO 2 - HCFMUSP (1998 a 2007)

GRUPO 1 x GRUPO 2	
Diferença entre áreas	0,168
Erro padrão	0,0268
IC 95%	0,116 a 0,221
Estatística z	6,272
Nível de significância	$P < 0,001$

Gráfico 4. Comparação de Curvas ROC: GRUPO 1 x GRUPO 2 – HCFMUSP (1998 a 2007)

Para a curva ROC construída à partir da diferença (subtração) entre a medida 1 e medida 2 das 124 pacientes que foram examinadas 2 vezes, revelando a velocidade de encurtamento do colo (Gráfico 5), o “joelho” da curva se encontra no valor de encurtamento/semana de -2 mm/sem e a área sob a curva foi de 0,81.

Gráfico 5. Curva ROC GRUPO 3 (encurtamento) – HCFMUSP (1998 a 2007)

A sensibilidade, especificidade, VPP, VPN, falso positivo e falso negativo das medidas realizadas nos diferentes momentos estão expostas nas Tabelas 20, 21 e 22.

Tabela 20. Desempenho do colo curto medido entre 18-21 semanas de gestação (GRUPO 1) na predição do parto prematuro - HCFMUSP (1998 a 2007)

Colo	IG parto		Incidência PPE	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	FP (%)
	<28s	≥28s						
Curto	3	11	9/241 (3,7%)	33,3	95,2	21,4	97,3	4,8
Normal	6	221						
	<30s	≥30s						
Curto	5	9	15/241 (6,2%)	33,3	96	35,7	95,6	4,0
Normal	10	217						
	<32s	≥32s						
Curto	6	8	20/241 (8,3%)	30	96,4	42,8	93,8	3,6
Normal	14	213						
	<34s	≥34s						
Curto	9	5	39/241 (16,2%)	23	97,5	64,3	86,8	2,5
Normal	30	197						

IG: idade gestacional; s: semanas; PPE: parto prematuro espontâneo; S: sensibilidade; E: especificidade;

VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; FP: falso positivo

Tabela 21. Desempenho do colo curto medido entre 22-25 semanas de gestação (GRUPO 2) na predição do parto prematuro - HCFMUSP (1998 a 2007)

Colo	IG parto		Incidência PPE	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)	FP (%)
	<28s	≥28s						
Curto	5	17	7/266 (2,6%)	71,4	93,4	22,7	99,1	6,6
Normal	2	242						
	<30s	≥30s						
Curto	8	14	14/266 (5,3%)	57,1	94,4	36,3	97,5	5,6
Normal	6	238						
	<32s	≥32s						
Curto	10	12	19/266 (7,1%)	52,6	95,1	45,4	96,3	4,9
Normal	9	235						
	<34s	≥34s						
Curto	13	9	34/266 (12,8%)	38,2	96,1	59,1	91,4	3,9
Normal	21	223						

IG: idade gestacional; s: semanas; PPE: parto prematuro espontâneo; S: sensibilidade; E: especificidade;

VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; FP: falso positivo

Tabela 22. Desempenho do encurtamento cervical observado entre 18-25 semanas de gestação na predição do parto prematuro - HCFMUSP (1998 a 2007)

	IG parto		Incidência PPE	S (%)	E (%)	PPV (%)	NPV (%)	FP (%)
	<28s	≥28s						
Curto	4	24	5/124 (4%)	80	79,8	14,2	98,9	20,2
Normal	1	95						
	<30s	≥30s						
Curto	9	19	10/124 (8,1%)	90	83,3	32,1	98,9	16,7
Normal	1	95						
	<32s	≥32s						
Curto	11	17	14/124 (11,3%)	78,5	84,5	39,2	96,8	15,5
Normal	3	93						
	<34s	≥34s						
Curto	14	14	23/124 (18,5%)	60,8	86,1	50	90,6	13,9
Normal	9	87						

IG: idade gestacional; s: semanas; PPE: parto prematuro espontâneo; S: sensibilidade; E: especificidade; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; FP: falso positivo

De modo geral, a sensibilidade tende a ser melhor na predição dos partos prematuros extremos e diminuir quanto mais próximo do termo se encontra a predição desejada.

Na predição do parto abaixo de 28 semanas, a sensibilidade do exame é melhor quando ele é realizado no segundo momento (GRUPO 2) em comparação com a medida precoce do colo (GRUPO 1) (71,42% versus 33,33%). A sensibilidade alcançada pela observação do encurtamento do colo atinge 80%. A especificidade do encurtamento, GRUPO 2 e GRUPO 1 são respectivamente 79,83%, 93,43% e 95,25%. A taxa de resultados falso-

positivos, entretanto, atinge 19,35% segundo o encurtamento, enquanto no GRUPO 2 e 1 o valor é respectivamente 6,39% e 4,56%.

Na predição do parto abaixo de 34 semanas, a melhor sensibilidade também foi alcançada pela medida do encurtamento, quando comparado ao GRUPO 2 e 1 (60,86% x 38,23% x 23%). Porém, com taxa de falso positivo de 11,29% (versus 3,38% e 2,07%) e VPP de 50% (versus 59,09% e 64,28%). A especificidade do encurtamento também foi a menor (86,13% x 96,12% x 97,52%).

A medida única realizada entre 22 e 25 semanas apresentou seu melhor desempenho na predição do parto antes de 28 semanas, apresentando sensibilidade, especificidade, VPP, VPN e falso positivo de 71,42%, 93,43%, 22,72%, 99,18%, 6,39%.

Entre as 14 pacientes que apresentaram colo curto entre 18-21 semanas (GRUPO 1), 9 tiveram o parto antes de 34 semanas, 6 antes de 32 semanas, 5 antes de 30 semanas e 3 tiveram antes de 28 semanas. (Tabela 23)

Tabela 23. Porcentagem de parto prematuro antes de 34, 32, 30 e 28 semanas de gestação entre as pacientes que apresentaram colo alterado detectado por algum dos três tipos de medida – HCFMUSP (1998 a 2007)

IG da medida	Colo	Incidência		Parto<34sem		Parto<32sem		Parto<30sem		Parto<28sem	
	alterado	Taxa	(%)	Taxa	(%)	Taxa	(%)	Taxa	(%)	Taxa	(%)
18-21 sem	<p5 (curto)	14/241	(5,8%)	9/14	(64,3%)	6/14	(42,8%)	5/14	(35,7%)	3/14	(21,4%)
22-25 sem	<p5 (curto)	22/266	(8,2%)	13/22	(59%)	10/22	(45,4%)	8/22	(36,3%)	5/22	(22,7%)
Encurt/to	<2mm/sem	28/124	(22,5%)	14/28	(50%)	11/28	(39,3%)	9/28	(32,1%)	4/28	(14,3%)

IG: idade gestacional; sem: semanas; Encurt/to: encurtamento

Entre as 22 pacientes que apresentaram colo curto entre 22-25 semanas (GRUPO 2), 13 tiveram parto antes de 34 semanas, 10 antes de 32 semanas, 8 antes de 30 semanas e 5 antes de 28 semanas.

Entre as 28 pacientes que apresentaram encurtamento patológico, 14 tiveram parto antes de 34 semanas, 11 antes de 32 semanas, 9 antes de 30 semanas e 4 antes de 28 semanas.

Os dados gerados permitiram a construção de curva de probabilidade de ocorrência de parto antes de 34 semanas de acordo com a medida do colo entre 22 e 25 semanas (Gráfico 6) e com o encurtamento cervical observado entre 18 e 25 semanas (Gráfico 7).

Gráfico 6. Probabilidade de ocorrência de parto antes de 34 semanas de acordo com a medida do colo uterino entre 18 e 21 semanas (linha vermelha) e 22 e 25 semanas de gestação (linha azul) – HCFMUSP (1998 a 2007)

Quando medido com 18-21 semanas, o comprimento do colo de 40 mm, 30 mm, 25 mm, 20 mm, 15 mm e 10 mm, representou risco de parto antes de 34 semanas de 13%, 23%, 30%, 40%, 50%, 57%, respectivamente.

Quando medido com 22-25 semanas, o comprimento do colo de 40 mm, 30 mm, 25 mm, 20 mm, 15 mm e 10 mm, representou risco de parto antes de 34 semanas de 5%, 15%, 23,3%, 36%, 50%, 63,3%, respectivamente.

Gráfico 7. Probabilidade de ocorrência de parto antes de 34 semanas de acordo com a velocidade de encurtamento do colo uterino entre 18 e 25 semanas de gestação – HCFMUSP (1998 a 2007)

Com encurtamento cervical de 0 mm, 2 mm, 4 mm, 6 mm, 8 mm e 10 mm, o risco de parto antes de 34 semanas foi de 12,6%, 23,1%, 36,8%, 52,7%, 68,4%, 80%, respectivamente.

DISCUSSÃO

“De erro em erro, vai-se descobrindo toda a verdade.”

Sigmund Freud

6. DISCUSSÃO

Apesar do colo curto na predição de parto prematuro ser tema bastante investigado pela literatura mundial, os diversos estudos publicados são heterogêneos. Isso se deve ao fato de que a técnica de medida do colo está bem estabelecida, porém o comprimento cervical a ser rotulado como curto e a melhor época da gestação para realizar o exame não estão bem definidos e unificados. Dessa forma, os comprimentos estudados variam de 10 a 30 mm e a idade gestacional, de 15 a 32 semanas, resultando em performances muito diferentes e difíceis de comparar da medida do colo como preditor de parto prematuro.

Desde que a medida do colo foi identificada como marcador de alto risco para parto prematuro, pairou sobre nós a suspeita de que o exame pudesse ter maior utilidade se realizado por volta das 18 semanas em gestações gemelares, ao contrário das 24 semanas melhor estabelecidas para a realização do exame em gestações únicas^{21, 48, 51}, já que o volume uterino nessa idade gestacional corresponde ao de uma gestação única de 24 semanas³⁴.

Nossos resultados, entretanto, apontam o contrário: a área sob a curva ROC do GRUPO 2 foi significativamente maior que a do GRUPO 1 ($0,80 > 0,64$, $p < 0,001$). Ou seja, a medida do colo realizada entre a 22ª e a 25ª semana de gestação é melhor preditora de parto prematuro em gemelares do que a realizada entre a 18ª e a 21ª semanas.

Optamos por usar a curva de normalidade do comprimento do colo de Fujita et al. (2002)³³ para a determinação de colo curto por ter sido desenhada em nossa população e pela possibilidade de testá-la. Consideramos curioso que não haja na literatura outras curvas de normalidade do comprimento do colo propostas, já que é dado bem documentado o fato do colo do útero diminuir de maneira acentuada durante a gestação gemelar⁴⁵ associado ao fato do valor do comprimento do colo abaixo do qual ele deve ser considerado curto, não ser consenso na literatura⁵². Por esses motivos, pontos de corte diferentes a cada semana determinados pelo percentil 5 ou 10 ao contrário de comprimentos absolutos do colo, tornaria mais fácil e adequada a comparação de diferentes estudos ao redor do mundo.

A sensibilidade do teste é mais alta na predição do parto prematuro em todas as idades gestacionais testadas quando realizado com 22-25 semanas se comparado ao realizado com 18-21 semanas, com taxa de falso positivo aceitável.

Já o desempenho do encurtamento cervical, apresenta ótimos valores de sensibilidade, porém às custas de taxas inaceitavelmente altas de falsos positivos e resulta num VPP mais baixo do que para as medidas isoladas.

A taxa de parto prematuro espontâneo abaixo de 34, 32, 30 e 28 semanas foi 12,8%, 7,1%, 5,2% e 2,6%, respectivamente, e é compatível com a incidência encontrada por Skentou et al. (2001)³² de 7,8% abaixo de 33 semanas. Guzman et al. (2000)³⁴ encontraram taxas discretamente mais altas de parto prematuro espontâneo em todas as idades gestacionais,

exceto abaixo de 30 semanas (16,8%, 9,2%, 3,8% e 2,3% para parto abaixo de 34, 32, 30 e 28 semanas), assim como Gibson et al. (2004)⁶ (16,5% de parto prematuro espontâneo abaixo de 35 semanas). Vayssière et al. (2002)⁴⁰ encontraram as menores taxas de parto prematuro espontâneo (13,2% e 5,2% abaixo de 35 e 32 semanas). A maior taxa de prematuridade nos EUA em relação à França já é conhecida. No presente estudo, as taxas foram intermediárias às dos dois países. A maior prevalência de mulheres da raça negra não parece ser uma explicação razoável, já que entre os estudos americanos sua prevalência é variável. Além disso, essa característica racial não parece estar associada à parto prematuro em gemelares¹⁰.

Nosso estudo não confirma o resultado excepcional encontrado por Guzman et al. (2000)³⁴ no desempenho do teste quando realizado entre 15 e 20 semanas, com sensibilidade do método na predição do parto abaixo de 34, 32, 30 e 28 semanas de 29%, 40%, 60%, 67%. Nós observamos 23%, 30%, 33,3% e 33,3%. Vale lembrar que eles consideraram curto todo colo abaixo de 20 mm, enquanto nós, os colos abaixo de 25 a 23,3 mm, o que pode explicar essa diferença. Segundo Guzman et al. (2000)³⁴, quando o colo foi medido com 21 a 24 semanas a sensibilidade encontrada foi 36%, 42%, 60%, 67%, muito semelhante a encontrada por nós entre 22-25 semanas de 38,2%, 52,6%, 57,1%, 71,4%. Nessa idade gestacional, o colo considerado curto foi semelhante entre os grupos, uma vez que o deles manteve 20 mm e nós consideramos curto entre 22,7 e 20,7 mm, segundo a curva de Fujita et al. (2002)³³.

A sensibilidade encontrada por nós também é semelhante à encontrada por Skentou et al. (2001)³² que, na predição do parto prematuro abaixo de 33 semanas para colo curto abaixo de 20 mm encontraram sensibilidade de 26,5% com taxa de FP de 3,3% e para colo curto abaixo de 25mm, de 35,3% com FP de 8,3%. Gibson et al. (2004)⁶, como nós, consideraram curtos os colos abaixo de 25 mm com 18 semanas e abaixo de 22 mm com 24 semanas e encontraram sensibilidade menor do que a encontrada por nós (14,3% e 28,6%, respectivamente). De qualquer maneira, a sensibilidade do exame foi melhor com 24 do que com 18 semanas, da mesma forma que observado por nós.

De acordo com a área sob a curva, o colo medido em nossa casuística entre 22-25 semanas teve melhor desempenho do que o de Guzman et al. (2000)³⁴ e o de Gibson et al.(2004)⁶ (área sob a curva ROC de 0,80 x 0,64 x 0,61, respectivamente). A curva determinada pelo colo medido com 18-21 semanas foi semelhante entre os 3 estudos (área sob a curva ROC de 0,64 x 0,69 x 0,63, respectivamente).

A velocidade média de encurtamento encontrada foi de 0,7mm/sem, ou seja, de 2,1mm em 3 semanas. Ao separar para análise os grupos em que o parto foi não prematuro versus prematuros, a velocidade média de encurtamento foi 0,3 mm/sem (0,9 mm em 3 semanas) e 2,5 mm/sem (7,5 mm em 3 semanas) e essa diferença foi estatisticamente significativa. Gibson et al. (2004)⁶, em gestações gemelares, diferentemente, quando estudaram período mais longo e mais tardio (entre 18-28 semanas) encontraram que a

velocidade média de encurtamento não foi tão diferente entre não prematuros e prematuros (1,11 mm/sem e 2 mm/sem).

O encurtamento cervical revelou-se bom preditor de parto prematuro (área sob a curva ROC de 0,80) ao contrário dos achados de Gibson et al. (2004)⁶, que não encontraram relação entre encurtamento do colo e parto prematuro entre 18-24 ou 24-28 semanas de gestação (área sobre a curva ROC de 0,50 e 0,53, respectivamente). Não podemos minimizar, entretanto, o fato de que nosso GRUPO 3 (encurtamento) revelou-se grupo de alto risco de parto prematuro, com taxa de parto antes de 34 semanas de 18,5%, enquanto no GRUPO GERAL, do qual faz parte, foi de 13,1%. Sua excelente performance como preditor (sensibilidade que variou de 60 a 90% para os diferentes níveis de prematuridade) pode dever-se a isso. A sensibilidade alta, entretanto, veio acompanhada de altas taxas de falso positivo (de 11,3% a 19,3%), o que nos conta que muitas pacientes foram alarmadas sem necessidade. Por outro lado, como a conduta nesses casos não tem incluído procedimentos de risco e apenas repouso, os falso-positivos nesses casos poderiam ser tolerados. O nível de corte de -2 mm/sem, adotado pelo software estatístico, pode ser responsável pela alta sensibilidade com alta taxa de falso positivo. Com nível de corte menor (-3 mm/sem, por exemplo), a sensibilidade seria menor, a especificidade maior e, consequentemente, o FP seria menor. O ponto de corte clinicamente mais adequado, que corresponde a taxa de FP inferior a 10%, ainda deve ser determinado, assim como a taxa de sensibilidade correspondente. A medida seriada não se mostrou superior à medida única realizado com 22-25 semanas na predição do parto prematuro (área sob curva ROC de 0,80 para ambas) e, no dia-a-dia, a pouca

praticidade da realização de medidas seriadas limita sua utilidade clínica. Entretanto, em casos em que o seguimento seriado é realizado por alguma outra suspeita clínica, o achado de encurtamento superior a 2 mm/semana pode alertar para o maior risco representado.

As curvas de probabilidade de parto prematuro geradas em nosso estudo trazem informações interessantes, úteis na clínica diária. Permitem, diante de uma medida do comprimento ou da detecção de encurtamento do colo estimar a chance da paciente apresentar o desfecho, em nossa população. Esse dado pode ser de mais fácil compreensão para pacientes e obstetras do que a categorização do colo em curto ou normal, e ajudar no entendimento do risco envolvido.

Apesar de diversos grupos terem estudado a medida do comprimento do colo uterino como teste de screening na predição do parto prematuro em gestações gemelares, nosso estudo, até onde sabemos, é o primeiro realizado na população brasileira e com adequado tamanho amostral.

Suas limitações são decorrentes, principalmente, do fato de tratar-se de estudo retrospectivo e de o nosso sistema de busca de resultado da gestação ser prejudicado pelas condições sociais com mudanças frequentes de contato. Apesar disso, entre as pacientes que preencheram critérios de inclusão, obtivemos 80,3% dos resultados. Entretanto muitos dados valiosos ainda se perdem. Na caracterização da população estudada, a cor permaneceu desconhecida em um terço das pacientes; a paridade, em um quinto; para corionicidade, incluindo como desconhecidos os casos classificados como massa placentária única, o dado não foi obtido em

aproximadamente um quinto da amostra. A alta taxa de dados desconhecidos sobre as pacientes pode gerar dados menos confiáveis.

O fato do GRUPO 3 ter-se mostrado um grupo de alto risco de parto prematuro espontâneo, se deve, provavelmente, à maior incidência de colo curto nesse grupo, que entre 18-21 semanas foi 5,8% entre todas as pacientes testadas (GRUPO 1) e 7,2% nesse subgrupo (GRUPO 3) e entre 22-25 semanas foi 8,2% entre todas as pacientes testadas e 13,7% no GRUPO 3. Acreditamos que isso se deva à rotina adotada pelo grupo de orientar retorno para novo exame às pacientes que apresentavam colo curto na primeira avaliação, o que fez com que as pacientes avaliadas em 2 ocasiões tivessem mais frequentemente colo curto. As conclusões sobre o encurtamento do colo são referentes, portanto, a uma população de alto risco. A população de gestações gemelares em geral, não foi avaliada para essa variável.

Outro possível viés se deve ao fato de pacientes diagnosticadas com colo curto terem feito uso de supositórios vaginais de progesterona natural micronizada. Essa conduta foi adotada pelo setor após publicações de 2003 que demonstravam, em estudos randomizados, a eficácia do caproato 17 alfa hidroxiprogesteroína injetável⁵³ e da progesterona natural micronizada em supositórios vaginais⁵⁰ na prevenção do parto prematuro em gestação única de alto risco. Não pudemos controlar essa variável por não termos registro de quem foram as pacientes que fizeram uso da medicação. Temos, entretanto, à nosso favor, recentes evidências de que o uso da progesterona (nas duas apresentações supra-citadas) não diminui a incidência de parto prematuro

espontâneo em gestação gemelar^{54,55}. Além disso, muitas das pacientes para as quais a medicação foi prescrita, não fizeram uso da mesma, devido à seu custo elevado. Portanto, seria razoável presumir que o uso da medicação naquela ocasião não tenha interferido na predição de parto prematuro detectado no presente estudo.

A predição do parto prematuro em gestação gemelar vem chegando num momento difícil da sua história. Isso se deve ao fato de que as condutas propostas até o momento na tentativa de prevenir-lo se mostraram sistematicamente ineficazes. Os estudos randomizados sobre repouso domiciliar e hospitalar de rotina não mostraram benefícios^{56,57}, assim como os estudos sobre cerclagem nos casos de colo curto^{58,59}, e mais recentemente, os estudos sobre o uso rotineiro de progesterona. Sem uma intervenção capaz de prevenir o parto prematuro a detecção dessas pacientes de risco não alterará o resultado perinatal, que é o objetivo final de todo esse esforço. Talvez ainda se consiga demonstrar a utilidade de alguma dessas condutas quando pesquisada em subgrupos de muito alto risco. Estudo prospectivo randomizado vem sendo conduzido nesse serviço com o uso de 200 mg de progesterona natural micronizada em supositórios vaginais da 18^a a 34^a semana de gestação. As gestações gemelares com diagnóstico de colo curto são incluídas e acreditamos que esse grupo possa ter benefícios demonstráveis do uso da medicação. Entretanto, novas condutas precisam ser descobertas. Pesquisas nesse sentido devem ser feitas.

CONCLUSÕES

“Eu quase que nada não sei. Mas desconfio de muita coisa.”

Guimarães Rosa

7. CONCLUSÕES

O presente estudo permite concluir que:

1. Medida única do comprimento do colo uterino realizada com 22-25 semanas de gestação é melhor preditora do parto prematuro espontâneo quando comparada à medida realizada com 18-21 semanas de gestação.

2. A detecção de encurtamento do colo uterino é bom preditor do parto espontâneo antes de 34 semanas de gestação num grupo de alto risco. Encurtamento acima de 2 mm/ semana (6 mm em 3 semanas) como ponto de corte confere boa sensibilidade ao exame.

ANEXO A. Modelo da ficha preenchida com os dados da paciente e resultado da gestação.

ANEXO A

Nome: _____ Idade: _____

Pré Natal HC: () sim () não Cor: _____ Profissão: _____

Est. Civil: _____ Escolaridade: _____

RGHC: _____ Data de Internação: _____

AO: __ G __ P __ A

Prematuro anterior: () sim () não

Antecedentes patológicos: _____

Intercorrência nesta gestação: _____

Corionicidade: _____

TPP () sim () não Inibido () sim () não Corticóide () sim () não

IG diagnóstico: _____ semanas

Tempo inibição ao parto: () 0 () 1 () 2 () 3 () 4 () 5 () 6 () 7 () mais

Dados do Parto

IG: ____--__ semanas

Data: _____ Tipo: _____ Indicação: _____

1°. Gemelar

Peso: _____ Sexo: _____ Apgar: 1°. ____ 5°. ____ 10°. ____

Reanimação: _____ pH: _____ BE: _____

2°. Gemelar

Peso: _____ Sexo: _____ Apgar: 1°. ____ 5°. ____ 10°. ____

Reanimação: _____ pH: _____ BE: _____

REFERÊNCIAS

“O intelecto nunca descansa até conseguir audiência.”

Sigmund Freud

8. REFERÊNCIAS

1. Ayres A, Johnson TR. Management of multiple pregnancy: labor and delivery. *Obstet Gynecol Surv*, 2005. 60(8): p. 550-554.
2. Luke B, Martin JA. The Rise in Multiple Births in the United States: Who, What, When, Where, and Why. *Clin Obstet Gynecol*, 2004. 47(1): p. 118-133.
3. Sperling L, Tabor A. Twin pregnancy: the role of ultrasound in management. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2001. 80(4): p. 287-299.
4. Papiernik E, Keith L, Oleszczuk JJ, Cervantes A. What interventions are useful in reducing the rate of preterm delivery in twins? *Clin Obstet Gynecol*, 1998. 41(1): p. 12-23.
5. Fuchs I, Tsoi E, Henrich W, Dudenhausen JW, Nicolaides KH. Sonographic measurement of cervical length in twin pregnancies in threatened preterm labor. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2004. 23(1): p. 42-45.
6. Gibson JL, Macara LM, Owen P, Young D, Macauley J, Mackenzie F. Prediction of preterm delivery in twin pregnancy: a prospective, observational study of cervical length and fetal fibronectin testing. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2004. 23(6): p. 561-566.
7. Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD, al, e. Birth: final data for 2002. *Natl Vital Stat Rep*, 2003. 52(10).
8. Tafforeau J, Papiernik E, Richard A, Pons JC. Is prevention of preterm births in twin pregnancies possible? Analysis of the results of a prevention program in France (1988-1991). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1995. 59: p. 169-174.

9. Ministério da Saúde, DATASUS, 2006. Sistema de informações sobre nascidos vivos. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/tabcgi.exe?sinasc/cnv/nvuf.def>.
10. Kiely JL. What is the population-based risk of preterm birth among twins and other multiples? Clin Obstet Gynecol, 1998. 41(1): p. 3-11.
11. Newman RB, National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. A prospective masked observational study of uterine contraction frequency in twins. Am J Obstet Gynecol, 2006. 195(6): p. 1564-1570.
12. Blondel B, Macfarlane A, Gissler M, Breart G, Zeitlin J, PERISTAT Study Group. Preterm birth and multiple pregnancy in European countries participating in the PERISTAT project. . BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2006. 113(5): p. 528-535.
13. Colletto GMD, Segre CAM, Beiguelman B. Twinning rate in a sample from a Brazilian hospital with a high standart of reproductive care. São Paulo Med J, 2001. 119(6): p. 216-219.
14. Sperling L, Kiil C, Larsen LU, Qvist I, Bach D, Wojdemann K, Bladh A, Nikkila A, Jorgensen C, Skajaa K, Bang J, Tabor A. How to identify twins at low risk of spontaneous preterm delivery. Ultrasound Obstet Gynecol, 2005. 26(2): p. 138-144.
15. Souka AP, Heath V, Flint S, Sevastopoulou I, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks in twins in predicting spontaneous preterm delivery. Obstet Gynecol, 1999. 94(3): p. 450-454.
16. Lockwood CJ, Kuczynski E. Markers of risk for preterm delivery. J Perinat Med, 1999. 1974(2): p. 30-36.

17. Golgenberg RL, Iams JD, Mercer BM, Meis PJ, et al. What we have learned about the predictors of preterm birth. *Semin Perinatol*, 2003. 27: p. 185-193.
18. Bittar RE, Yamasaki AA, Sasaki S, Zugaib M. Cervical fetal fibronectin in patients at increased risk for preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*, 1996. 175(1): p. 178-181.
19. Bittar RE, da Fonseca EB, Carvalho MHB, Martinelli S, Zugaib M. Predicting preterm delivery in asymptomatic patients with prior preterm delivery by measurement of cervical length and phosphorylated insulin-like growth factor-binding protein-1. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2007. 29: p. 562-567.
20. Fonseca EVB, Bittar RE, Zugaib M. Prevenção do nascimento prematuro: importância da monitorização das contrações uterinas. *Rev Bras Gin Obs*, 1999. 21(9): p. 509-515.
21. Carvalho MHB, Bittar RE, Brizot M de L, Maganha PPS, Borges da Fonseca ESV, Zugaib M. Cervical length at 11-14 weeks' and 22-24 weeks' gestation evaluated by transvaginal sonography, and gestational age at delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2003. 21: p. 135-139.
22. Carvalho MHB, Bittar RE, Brizot M de L, Bicudo C, Zugaib M. Prediction of preterm delivery in the second trimester. *Obstet Gynecol*, 2005. 105: p. 532-536.
23. Copper RL, Goldenberg RL, Das A, Elder N, Swain M, Norman G, Ramsey R, Cotroneo P, Collins BA, Johnson F, Jones P, Meier AM. The preterm prediction study: maternal stress is associated with spontaneous preterm birth at less than thirty-five weeks' gestation. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol*, 1996. 175(5): p. 1286-1292.
24. Doyle NM, Monga M. Role of ultrasound in screening patients at risk for preterm delivery. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2004. 31: p. 125-139.

25. Vayssiere C, Favre R, Audibert F, Chauvet MP, Gaucherand P, Tardif D, Grange G, Novoa A, Descamps P, Perdu M, Andrini E, Janse-Marec J, Maillard F, Nisand I. Cervical assessment at 22 and 27 weeks for the prediction of spontaneous birth before 34 weeks in twin pregnancies: is transvaginal sonography more accurate than digital examination? *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2005. 26(7): p. 707-712.
26. Goldenberg J, Newman RB, Rust PF. Interobserver reliability of digital and endovaginal ultrasonographic cervical length measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 1997. 26: p. 707-712.
27. Yamasaki AA, Bittar RE, da Fonseca ESB, Martinelli S, Sasaki S, Zugaib M. Prevenção do parto prematuro: emprego do toque vaginal e da ultrasonografia transvaginal. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*, 1998. 20(6): p. 350-356.
28. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad AH, Das A, Thom E, McNellis D, Copper RL, Johnson F, Roberts JM. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. *N Engl J Med*, 1996. 334: p. 567-572.
29. Rozenberg P, Goffinet F, Malagrida L, Giudicelli Y, Perdu M, Houssin I, Sage-Femme, Nisand I. Evaluating the risk of preterm delivery: a comparison of fetal fibronectin and transvaginal ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol*, 1997. 176(1): p. 196-199.
30. Roberts WE, Morrison JC. Has the use of home monitors, fetal fibronectin, and measurement of cervical length helped predict labor and/or prevent preterm delivery in twins? *Clin Obstet Gynecol*, 1998. 41(1): p. 94-102.
31. Goldenberg RL, Iams JD, Miodovnik M, Van Dorsten JP, Thurnau G, Bottoms S, Mercer BM, Meis PJ, Moawad AH, Das A, Caritis SN, McNellis D. The preterm prediction study: risk factors in twin gestations. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-

- Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol*, 1996. 175(4 Pt 1): p. 1047-1053.
32. Skentou C, Souka AP, To MS, Liao AW, Nicolaides KH. Prediction of preterm delivery in twins by cervical assessment at 23 weeks. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2001. 17(1): p. 7-10.
 33. Fujita MM, Brizot ML, Liao AW, Bernath T, Cury L, Neto JD, Zugaib M. Reference range for cervical length in twin pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2002. 81(9): p. 856-859.
 34. Guzman ER, Walters C, O'Reilly-Green C, Kinzler WL, Waldron R, Nigam J, Vintzileos AM. Use of cervical ultrasonography in prediction of spontaneous preterm birth in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol*, 2000. 183(5): p. 1103-1107.
 35. Luke B, Brown MB, Misiunas R, Anderson E, Nugent C, van de Ven C, Burpee B, Gogliotti S. Specialized prenatal care and maternal and infant outcomes in twin pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*, 2003. 189(4): p. 934-938.
 36. Lumley J. Defining the problem: the epidemiology of preterm birth. *Br J Obstet Gynaecol*, 2003. 110(3-7).
 37. Zugaib Obstetrícia. Editora Manole Ltda, 2008. 1a. edição: p. 646-666.
 38. Paneth NS. The Problem of Low Birth Weight. *Future Child*, 1995. 5: p. 19-34.
 39. Minakami H, Sato I. Reestimating date of delivery in multifetal pregnancies. *JAMA*, 1996. 275: p. 1432-1434.

-
40. Vayssiere C, Favre R, Audibert F, Chauvet MP, Gaucherand P, Tardif D, Grange G, Novoa A, Descamps P, Perdu M, Andrini E, Janse-Marec J, Maillard F, Nisand I. Cervical length and funneling at 22 and 27 weeks to predict spontaneous birth before 32 weeks in twin pregnancies: a French prospective multicenter study. *Am J Obstet Gynecol*, 2002. 187(6): p. 1596-1604.
 41. To MS, Fonseca EB, Molina FS, Cacho AM, Nicolaides KH. Maternal characteristics and cervical length in the prediction of spontaneous early preterm delivery in twins. *Am J Obstet Gynecol*, 2006. 194(5): p. 1360-1365.
 42. Craigo SD. Cervical competence and preterm delivery. *N Engl J Med.*, 1996. 334(9): p. 595-596.
 43. Elliott JP, Bergauer NK, Coleman SK, Jacques DL, Stanziano G. The etiology of preterm delivery in twin gestations. *Am J Obstet Gynecol*, 2000. 182(1, Part 2): p. S149.
 44. Kilpatrick SJ, Jackson R, Croughan-Minihane MS. Perinatal mortality in twins and singletons matched for gestational age at delivery at $\geq$ 30 weeks. *Am Jour Obs Gynecol*, 1996. 174(1 Pt 1): p. 66-71.
 45. Meath AJ, Ramsey PS, Mulholland TA, Rosenquist RG, Lesnick T, Ramin KD. Comparative longitudinal study of cervical length and induced shortening changes among singleton, twin, and triplet pregnancies. *Am J Obstet Gynecol*, 2005. 192(5): p. 1410-1415.
 46. Iams JD, Johnson FF, Sonek J, Sachs L, Gebauer C, Samuels PA. Cervical competence as a continuum: A study of ultrasonographic cervical length and obstetric performance. *Am J Obstet Gynecol*, 1995. 172(4): p. 1097-1106.
 47. Imseis HM, Albert TA, Iams JD. Identifying twin gestations at low risk for preterm birth with a transvaginal ultrasonographic cervical measurement

- at 24 to 26 weeks' gestation. *Am J Obstet Gynecol*, 1997. 177(5): p. 1149-1155.
48. Guzman ER, Mellon C, Vintzileos AM, Ananth CV, Walters C, Gipson K. Longitudinal assessment of endocervical canal length between 15 and 24 weeks' gestation in women at risk for pregnancy loss or preterm birth. *Obstet Gynecol*, 1998. 92(1): p. 31-37.
 49. Ong S, Smith A, Smith N, Campbell D, Wilson A. Cervical length assessment in twin pregnancies using transvaginal ultrasound. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2000. 79(10): p. 851-853.
 50. da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol*, 2003. 188(2): p. 419-424.
 51. Taipale P, Hiilesmaa V. Sonographic measurement of uterine cervix at 18-22 weeks' gestation and the risk of preterm delivery. *Obstet Gynecol*, 1998. 92: p. 902-907.
 52. Welsh A, Nicolaides K. Cervical screening for preterm delivery. *Prenatal Diagnosis*, 2002. 14: p. 195-202.
 53. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med*, 2003. 348: p. 2379-2385.
 54. Rouse DJ, Caritis SN, Peaceman M, Sciscione A, Thom, E, Spong Y, Varner M, Malone F, Iams JD, Mercer M, Thorp J, Sorokin Y, Carpenter M, Lo J, Ramin S, Harper M, Anderson G. A Trial of 17 Alpha-Hydroxyprogesterone Caproate to Prevent Prematurity in Twins. *N Engl J Med*, 2007. 357: p. 454-461.

-
55. Norman J, Mackenzie F, Owen P, Mactier H, Hanretty K, Cooper S, Calder A, Mires G, Danielian P, Sturgiss S, MacLennan G, Tydeman G, Thornton S, Martin B, Thornton JGT, Neilson JP, Norrie J. Progesterone for the prevention of preterm birth in twin pregnancy (STOPPIT): a randomized, double-blind, placebo-controlled study and meta-analysis. *Lancet*, 2009. 373: p. 2034-2040.
 56. Crowther CA, Verkuyl DAA, Neilson JP, Bannerman C, Ashurst HM. The effects of hospitalization for rest on fetal growth, neonatal morbidity and length of gestation in twin pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, 1990. 97: p. 872- 877.
 57. Younis JS, Sadovsky E, Eldar-Geva T, Mildwidsky A, Zeevi D, Zajicek G. Twin gestations and prophylactic hospitalization. *Int J Gynaecol Obstet*, 1990. 32: p. 325-330.
 58. Newman RB, Krombach RS, Myers MC, McGee DL. Effect of cerclage on obstetrical outcome in twin gestations with a shortened cervical length. *Am J Obstet Gynecol*, 2002. 186(4): p. 634-640.
 59. Roman AS, Rebarber A, Pereira L, Sfakianaki AK, Mulholland J, Berghella V. The efficacy of sonographically indicated cerclage in multiple gestations. *Journal of Ultrasound in Medicine*, 2005. 24(6): p. 763-768.