PRISCILA TEIXEIRA DO AMARAL

**Avaliação da contratilidade uterina nas
gestações únicas com colo curto e em uso de
progesterona natural ou pessário cervical**

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

Programa de Obstetrícia e Ginecologia

Orientador: Prof. Dr. Mário Henrique
Burlacchini de Carvalho

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Amaral, Priscila Teixeira do
Avaliação da contralidade uterina nas gestações
únicas com colo curto e em uso de progesterona
natural ou pessário cervical / Priscila Teixeira do
Amaral. -- São Paulo, 2019.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Obstetrícia e Ginecologia.
Orientador: Mário Henrique Burlacchini de
Carvalho.

Descritores: 1.Contração uterina 2.Pessários
3.Progesterona 4.Colo uterino 5.Trabalho de parto
premature 6.Monitorização uterina 7.Prematuridade
8.Cardiotocografia

USP/FM/DBD-365/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

DEDICATÓRIA

Aos meus pais Armando e Maria Bernardete, por todo amor, apoio e esforço que me facilitaram chegar até aqui.

A minha família Amaral/Pimenta que sempre acreditou e me incentivou a progredir.

A minha outra metade, Rodrigo Amaral, com tranquilidade me apoia nos caminhos que escolhi e me apresenta a face leve da vida.

A meus filhos, razão maior, que ainda desconhecem a beleza e a força que há em buscar conhecimento para cuidar do próximo.

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Mário Henrique Burlacchini de Carvalho**, professor associado da FMUSP, pela orientação desta tese, pelo aprendizado e pela convivência nos últimos anos.

Ao **Prof. Dr. Marcelo Zugaib**, Professor Titular de Obstetrícia do Departamento de Ginecologia e Obstetrícia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, pela nova oportunidade no estágio de medicina fetal na Clínica Obstétrica mais conceituada do Brasil.

À **Profa. Dra. Maria de Lourdes Brizot**, professora associada da FMUSP e Coordenadora do programa de Pós-graduação em Obstetrícia e Ginecologia da FMUSP, pela contribuição e considerações preciosas na fase de qualificação do trabalho.

À **Profa. Dra. Lisandra Stein Bernardes**, orientadora do programa de pós-graduação, pelas críticas construtivas e sugestões ao trabalho na qualificação.

Ao **Dr. Silvio Martinelli**, médico assistente do HCFMUSP, pelo zeloso cuidado e atenção dispensados na qualificação.

Aos médicos assistentes do Setor do Aborto Habitual, **Dr. Antônio Gomes Amorim, Dra. Mônica Fairbanks de Barros, Dra. Renata Mendes** pela convivência, companheirismo e por partilhar com leveza os árduos dias de trabalho.

À **Dra. Juliana Valente Codato Marinelli**, amiga de jornada, não só pela ajuda na coleta e captação dos casos do trabalho, mas também pelo apoio emocional que me manteve no caminho do aprendizado.

Aos **Residentes e Estagiários da Medicina Fetal**, pela convivência e companheirismo.

A todos os **médicos assistentes da Clínica Obstétrica** do HCFMUSP, que sempre estiveram solícitos a dividir seus conhecimentos e ensinar.

A **Dra. Agatha Rodrigues** e a **Srta. Elizabeth González Patiño** pela participação da análise estatística desta dissertação.

A **Sra. Lucinda Cristina Pereira**, por toda paciência, ajuda e apoio nas diferentes etapas deste trabalho.

A todas as **gestantes** do Setor de Aborto Habitual que estiveram sempre dispostas e solícitas, sendo o motivo maior do trabalho.

EPÍGRAFE

*Por vezes sentimos que aquilo que fazemos
não é senão uma gota de água no mar. Mas o
mar seria menor se lhe faltasse uma gota”*

(Madre Tereza de Calcuta)

NORMALIZAÇÃO

A dissertação segue as normas em vigor:

- Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors – ICMJE (Vancouver)*
- Divisão de Biblioteca e Documentação da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (DBD-FMUSP), “*Guia de Apresentação de Dissertações, Teses e Monografias*”. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. – São Paulo : Divisão de Biblioteca e Documentação - DBD/FMUSP, 2011.
- Abreviação dos títulos dos periódicos de acordo com o *List of Journals Indexed in index Medicus*.

SUMÁRIO

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas

Lista de símbolos

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	7
2.1. Principal	8
2.2. Secundários	8
3. REVISÃO DE LITERATURA	9
3.1. Músculo Uterino.....	10
3.2. Características da contração.....	10
3.3. Colo Uterino.....	12
3.4. Progesterona.....	14
3.5. Pessário.....	15
3.6. Monitorização da contração.....	17
4. MÉTODOS	21
4.1. Ética em pesquisa.....	22
4.2. Seleção das pacientes.....	23
4.2.1. Critérios de inclusão.....	23
4.2.2. Critérios de exclusão	23
4.3. Procedimento para coleta de dados.....	23
4.3.1. Datação da gestação.....	23
4.3.2. Randomização.....	24
4.3.3. Tratamento.....	25
4.3.4. Técnica de avaliação do colo uterino.....	25

4.3.5. Avaliação da Contratilidade Uterina.....	26
4.3.6. Acompanhamento pré-natal das gestantes	30
4.3.6.1. Acompanhamento do grupo progesterona.....	31
4.3.6.2. Acompanhamento do grupo pessário.....	31
4.3.6.2.1. Introdução do pessário.....	31
4.3.7. Obtenção dos dados da Gestação.....	32
4.3.8. Variáveis estudadas.....	32
A) Variáveis Maternas.....	32
B) Variáveis da Gestação.....	33
C) Características das contrações uterinas e ultrassonografia.....	34
4.4 Armazenamento de dados.....	35
4.5 Análise Estatística	35
4.5.1 Cálculo amostral.....	35
4.5.2 Testes Estatísticos.....	35
5. RESULTADOS.....	37
5.1 Características gerais da população	39
5.2 Características obstétricas.....	41
5.3 Pesquisa de infecções vaginais	42
5.4 Avaliação da contratilidade uterina.....	43
5.5 Avaliação do colo uterino.....	47
5.5.1 Comparação do comprimento do colo uterino entre as avaliações.....	50
6. DISCUSSÃO.....	55
7. CONCLUSÃO.....	66
8. ANEXOS.....	68
8.1. Anexo 1 - Descrição das perdas dos exames tocográficos das gestantes com feto único e colo curto em tratamento com progesterona ou pessário (HCFMUSP, 2015 – 2019).....	69
8.2. Anexo 2 - Parecer Consubstanciado do CEP.....	70
8.3. Anexo 3 - Termo de consentimento livre e esclarecido.....	73
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	78

LISTAS

ABREVIATURAS E SIGLAS

CAppesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CCN	Comprimento cabeça nádegas
CTG	Cardiotocografia
DP	Desvio-padrão
<i>et al</i>	E outros
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HUAM	Home uterine activity monitoring
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corpórea
kg	Quilograma
m	Metros
M ²	Metro quadrado
MDAU	Monitorização domiciliar da atividade uterina
Min	Mínimo
Max	Máximo
mg	Miligramma
MHZ	Megahertz
mm	Milímetros
mmHg	Milímetros de mercúrio
OMS	Organização Mundial de Saúde
P	Nível descritivo de probabilidade
PPE	Parto prematuro espontâneo
RPMO	Rotura prematura de membranas ovulares

RR	Risco relativo
TPP	Trabalho de parto prematuro
Vs	versus
VPP	Valor preditivo positivo
VPP	Valor preditivo negativo
WHO	World Health Organization

SÍMBOLOS

%	Por cento
<	Menor
>	Maior
≤	Menor ou igual
≥	Menor ou igual
±	Mais ou menos
=	Igual
+	Mais
-	Menos
®	Marca registrada

TABELAS

Tabela 1 - Valores da correlação de Spearman's e seu significado estatístico.....	36
Tabela 2 - Características gerais das gestantes com feto único e colo curto em tratamento com progesterona ou pessário (HCFMUSP, 2015 – 2019).....	40
Tabela 3 - Características obstétricas das gestantes com feto único e colo curto em tratamento com progesterona ou pessário (HCFMUSP, 2015 - 2019).....	41
Tabela 4 – Características infecciosas das gestantes com feto único e colo curto em tratamento com progesterona ou pessário (HCFMUSP, 2015 - 2019).....	42
Tabela 5 – Idade gestacional das avaliações de colo e cardiotocografia das gestantes com feto único e colo curto em tratamento com progesterona ou pessário (HCFMUSP, 2015 - 2019).....	43
Tabela 6 – Frequência das contrações nas três avaliações das gestantes com feto único e colo curto em tratamento com progesterona ou pessário (HCFMUSP, 2015 - 2019).....	44
Tabela 7 – Positividade da Cardiotocografia das gestantes com feto único e colo curto em tratamento com progesterona ou pessário (HCFMUSP, 2015 - 2019).....	46
Tabela 8 – Comprimento dos colos uterinos nas três avaliações durante a gestação, das gestantes com feto único e colo curto em tratamento com progesterona ou pessário (HCFMUSP, 2015 - 2019).....	47
Tabela 9 – Número de contrações uterinas e idade gestacional do parto das gestantes com feto único e colo curto em tratamento com progesterona ou pessário (HCFMUSP, 2015 - 2019).....	53

FIGURAS

Figura 1 - Demonstração da medida ultrassonográfica transvaginal do comprimento do colo uterino.....	26
Figura 2 - Aparelho de tocografia Philips.....	27
Figura 3 - Aparelho de tocografia Kolplast.	28
Figura 4 - Registro gráfico de tocografia com ausência de contrações uterinas	29
Figura 5 - Registro gráfico de tocografia com presença de contrações uterinas.. ..	29
Figura 6 - Posicionamento correto do pessário no colo uterino.....	32
Figura 7 - Organograma de randomização dos casos.....	38

GRÁFICOS

Gráfico 1 - Número de contrações nas três avaliações da cardiotocografia das gestantes com feto único e colo curto em tratamento com progesterona ou pessário (HCFMUSP, 2015 - 2019).....45

Gráfico 2 – Comprimento do colo uterino nas três avaliações das gestantes com feto único e colo curto em tratamento com progesterona ou pessário (HCFMUSP, 2015 - 2019).....48

Gráfico 3 – Distribuição dos casos em relação ao número de contrações e medida do colo uterino das gestantes com feto único e colo curto em tratamento com progesterona ou pessário (HCFMUSP, 2015 - 2019).....49

Gráfico 4 - Distribuição do número de contrações na segunda avaliação e o encurtamento do colo uterino entre a primeira e segunda avaliações das gestantes com feto único e colo curto em tratamento com progesterona ou pessário (HCFMUSP, 2015 - 2019).....51

Gráfico 5- Distribuição do número de contrações e o encurtamento do colo uterino entre a segunda e terceira avaliações das gestantes com feto único e colo curto em tratamento com progesterona ou pessário (HCFMUSP, 2015 - 2019).....52

Gráfico 6 – Correlação entre a idade gestacional do parto e o número de contrações da cardiotocografia realizada antes do parto das gestantes com feto único e colo curto em tratamento com progesterona ou pessário (HCFMUSP, 2015 - 2019).....54

RESUMO

Amaral PT. *Avaliação da contratilidade uterina nas pacientes com colo curto em uso de progesterona natural micronizada ou pessário cervical* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Introdução: O presente estudo avaliou frequência das contrações uterinas de gestações únicas em pacientes com o achado do comprimento do colo uterino menor ou igual a 25mm tratadas com progesterona ou pessário entre 24 e 37 semanas. **Método:** Estudo prospectivo, randomizado, realizado Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (HC- FMUSP), no período de 22/09/2015 a 08/04/2018. Participaram do estudo 84 gestantes, que foram randomizadas em: 47 do grupo progesterona e 37 do pessário. Na primeira avaliação foi realizada cardiotocografia e medida do colo uterino entre 20 e 24 semanas, sendo reavaliadas em um, e dois meses após a primeira avaliação. O comprimento do colo uterino foi mensurado através da ultrassonografia transvaginal e as contrações uterinas com do aparelho de cardiotocografia por 60 minutos. As pacientes do grupo progesterona utilizaram 200mg diariamente, e o outro grupo, o pessário cervical de Arabin®, até 37 semanas de gestação. Foram utilizados os testes paramétricos t de Student, os não paramétricos de Qui quadrado, Mann-Whitney, teste exato de Fisher e a correlação de Spearman. **Resultados:** Em relação a caracterização da população o grupo pessário obteve para maior porcentagem de primigestas (59,5% vs 34,8%, $p = 0,024$) e nulíparas (73% vs 47,8%, $p = 0,19$). Não houve diferença na frequência média das contrações uterinas entre os grupos durante as três avaliações realizadas ($p = 0,087$, $p = 0,074$, $p = 0,187$). A frequência das contrações aumentaram com o avançar da idade gestacional em ambos grupos, apesar de na última avaliação número médio de contrações ser maior no grupo progesterona quando comparado ao pessário, não há diferença estatística entre os grupos ($4,21 \pm 4,54$ vs $3,28 \pm 4,16$; $p = 0,187$). Não houve correlação significativa entre a frequência média de contrações com a idade gestacional do parto ($p = 0,100$, Spearman = $-0,200$). Como desfecho neonatal,

a progesterona e o pessário apresentaram em conjunto taxa de partos <37 semanas de 20,3%, sendo este dado ainda mais relevante quando avaliamos essa taxa abaixo de 34 semanas (11,6%). **Conclusão:** Não há diferença na frequência da contração uterina nas mulheres com colo curto tratadas com progesterona das tratadas com pessário.

Descritores: Contração uterina; Pessários; Progesterona; Colo uterino; Trabalho de parto prematuro; Monitorização uterina; Prematuridade; Cardiotocografia.

ABSTRACT

Amaral PT. *Uterine contraction frequency in singleton pregnancies with short cervix treated with vaginal progesterone or the arabin pessary* [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2019.

Introduction:

The aim of this study was to compare the effects of progesterone to those of a pessary on the frequency of uterine contractions in singleton pregnancies with short cervix. **Method:** This study was a secondary analysis of a randomized study of asymptomatic singleton pregnancies treated with vaginal progesterone or the Arabin pessary due to an incidental finding of a cervical length less than 25 mm between 20 and 24 weeks of gestation. A comparison of the mean frequency of uterine contractions between the progesterone and pessary groups was performed before randomization at the time of the short cervix diagnosis and at 30 and 60 days after randomization. **Results:** The analysis included 46 women in the progesterone group and 37 in the pessary group. Among the maternal characteristics, there were significant differences in the proportions of primigravidae (59.5% vs. 34.8%, $p = 0.024$) and nullipara (73% vs 47.8%; $p = 0.019$) between the pessary and progesterone groups. There were no differences in the mean frequency of uterine contractions between the groups ($p = 0.087$, $p = 0.074$, $p = 0.187$) during the three periods evaluated. The frequency of uterine contractions increased with gestational age in both groups. Although the number of contractions was higher in the progesterone group than in the pessary group in the last assessment, this difference was not significant (4.21 ± 4.54 vs 3.28 ± 4.16 ; $p = 0.187$). There was no significant correlation between the average frequencies of contraction with gestational age at birth. ($p = 0.100$, Spearman's $\rho = -0.200$). As neonatal outcome progesterone and pessary together had a premature birth rate of 20.3%, witch is even more relevant when evaluate this birth rate below 34 weeks (11.6%). **Conclusion:**

The uterine contraction frequency did not differ between women with short cervix treated with vaginal progesterone and those treated with the pessary.

Descriptors: Uterine contraction; Pessaries; Progesterone; Uterine Cervix; Obstetric labor, premature; Uterine monitoring; Prematurity; Cardiotocography.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A prematuridade é a principal causa de mortalidade e morbidade neonatal (75%) no mundo,⁽¹⁾ estimando-se, no ano de 2010, uma taxa de 1 prematuro para cada 10 nascidos vivos, resultando em aproximadamente 14,9 milhões de nascimentos pré-termo ao ano, responsáveis por quase um milhão de mortes, no ano de 2015, segundo dados da OMS⁽²⁾.

No Brasil, a prematuridade é considerada um problema de saúde pública, onerando o estado com gastos elevados e contribuindo para sequelas na vida adulta. Em 2017, o estudo do Ministério da Saúde intitulado "Como nascem os brasileiros" identificou taxas de prematuridade de cerca de 11,2% no Brasil⁽³⁾. Com, aproximadamente, de 280.000 nascimentos prematuros ao ano, o País ocupa a décima posição mundial no ranking de prematuridade, segundo a OMS.

A prematuridade pode ser classificada segundo sua evolução clínica, em espontânea ou eletiva. A forma espontânea corresponde a 75% da incidência dos prematuros e geralmente é de causa multifatorial ou desconhecida, o que dificulta o rastreamento e a prevenção desses casos. Por outro lado, na forma eletiva, a gestação é interrompida devido a complicações maternas. Outra classificação segue a idade gestacional ao nascimento, sendo categorizadas em: prematuridade extrema, precoce e tardia. Os prematuros extremos são os fetos nascidos entre 22 a 27 semanas de gestação, constituindo o grupo de maior morbidade neonatal. Os prematuros precoces incluem os nascimentos antes de 33 semanas e 6 dias de gestação. Já os prematuros tardios incluem os partos com nascimentos entre a 34º - 37º semana.⁽⁵⁾

Mulheres assintomáticas com gestação única e colo uterino curto (≤ 25 mm) têm maior risco de parto prematuro espontâneo⁽⁶⁾, sendo esse risco inversamente proporcional ao comprimento cervical. Associando-se o comprimento do colo com o antecedente obstétrico de prematuridade⁽⁷⁾, temos uma taxa de detecção de até 90% nas pacientes com risco aumentado de desencadear o parto antes de 34 semanas. Gestantes com comprimento do colo uterino menor que 15 mm representam 28% dos partos com idade gestacional abaixo de 34 semanas e aquelas com colo uterino de 16 - 25 mm representam 21 % dos partos abaixo de 34 semanas.^(8, 9)

Carvalho e colaboradores, em estudo realizado pela Clínica Obstétrica do HCFMUSP, com 1958 gestantes entre 20 - 24 semanas, demonstraram que o comprimento cervical médio no grupo de pacientes com parto anterior a 34ª semana foi significativamente menor (23,8 mm) do que as pacientes com partos posteriores a 34ª semanas (35,6 mm).⁽¹⁰⁾

Assim, como estratégia para a prevenção de parto prematuro espontâneo, utiliza-se a medida ultrassonográfica transvaginal do colo uterino, no momento da realização do exame morfológico de segundo trimestre (entre 20 - 24 semanas), identificando as gestantes com maior risco, tanto em gestações únicas como múltiplas. ⁽⁶⁾

Para o tratamento dessas gestantes podem ser utilizados a progesterona vaginal micronizada e o pessário vaginal de Arabin. A progesterona é a medicação amplamente utilizada na prevenção do parto prematuro e apresenta respaldo científico.⁽¹⁰⁻¹³⁾

Em um estudo realizado, em 2003, por Fonseca e colaboradores, com o uso de progesterona via vaginal, constatou-se diminuição da taxa de prematuridade. A incidência de parto prematuro foi 13,8% no grupo que recebeu progesterona vs 28,5% no grupo placebo ($p = 0,03$). Nesse estudo também foram avaliadas as contrações uterinas e verificou-se que as gestantes que apresentaram contrações tiveram aumento no risco relativo em seis vezes do parto pré-termo, sugerindo que a ativação da contração uterina poderia ser um provável fator de causalidade do parto prematuro.⁽¹²⁾

Para a prevenção de parto prematuro, alguns estudos utilizaram também o dispositivo pessário cervical. Entretanto, apenas em 2012, o primeiro estudo randomizado, caso controle, utilizando pessário para tratamento de gestantes com feto único e colo uterino curto demonstrou eficiência do método. Nesse estudo, a incidência de parto prematuro ocorreu de forma significativamente menor no grupo em que a intervenção foi realizada, em relação ao grupo controle, 22% e 59% (0,19 IC 0,12 – 0,30; $p < 0,0001$), respectivamente. ^(6, 14)

A contratilidade uterina costuma exibir padrão de ocorrência, sendo que existem as contrações rítmicas e arrítmicas durante toda a gestação, aumentando de frequência e duração nas duas a três semanas que antecedem o início do trabalho de parto.^(12, 15) Outra característica da contração uterina é o gradiente descendente e a maior atividade uterina no período noturno.^(16, 17) Alguns autores defendem a teoria de que pode haver uma perda desse padrão noturno nas pacientes que tiveram parto prematuro, e acreditam que a maior frequência de contrações no período diurno é preditivo para parto prematuro.⁽¹⁸⁾

Ainda existem diversos questionamentos em relação a contratilidade uterina, durante a gestação, e sua relação com o desfecho pré-natal, assim como a contração e o encurtamento do colo uterino. No entanto, alguns estudos demonstram que até 85% das pacientes assintomáticas com colo menor que 25 mm apresentam contratilidade uterina detectável.⁽¹⁶⁾⁽¹²⁾

A progesterona natural tem como um dos mecanismos de ação a supressão do gene que transcreve os canais de cálcio na musculatura uterina e os receptores de ocitocina⁽³⁷⁾. Seu uso, então, mantém o miométrio quiescente e teoricamente reduz as contrações uterinas. No estudo de Fonseca, em 2003, ele avaliou as contrações durante o período de 60 minutos em gestantes com e sem uso de progesterona. No grupo que utilizou a medicação, a frequência da contração uterina foi menor que o grupo placebo ($p < 0,004$) e a taxa de prematuridade foi inferior no grupo progesterona quando comparada ao grupo placebo (2,8% vs 18,6%, $p = 0,002$).

A avaliação da contratilidade uterina é realizada utilizando-se o aparelho de cardiotocografia (CTG), método acessível, de grande facilidade do operador e inócuo à paciente.⁽¹⁹⁾ Estudos que utilizaram esse registro tocográfico são concordantes em apontar que a sensibilidade do método fica em torno de 64% com especificidade de 84%, o valor preditivo positivo de (VPP) 45% e valor preditivo negativo de (VPN) 92%.⁽²⁰⁻²²⁾

Embora o uso da progesterona seja método consagrado para a prevenção de trabalho de parto prematuro por colo curto e apresente estudos que associam seu mecanismo de ação à redução da atividade uterina contrátil, o uso do pessário também vem sendo estudado como método terapêutico,

nessas patologias, no intuito de definir sua real eficácia e mecanismo de ação. Poucos são os estudos que utilizam o pessário vaginal com a finalidade de redução da prematuridade. Em levantamento de literatura, não encontramos estudos que avaliem a atividade uterina em gestações com colo curto e uso de pessário. Assim, o objetivo deste estudo é observar as diferenças na atividade uterina de pacientes portadoras de colo curto (<25 mm), tratadas com o uso de progesterona ou pessário vaginal, correlacionando a frequência das contrações com a medida do colo uterino e com a idade gestacional do parto.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo, que avalia gestações únicas em uso de pessário ou progesterona entre 24 e 34 semanas e 6 dias na população geral com comprimento do colo uterino menor ou igual a 25 mm, são:

2.1. PRINCIPAL

Comparar a frequência das contrações uterinas entre o grupo pessário e o grupo em uso de progesterona natural.

2.2. SECUNDÁRIOS

Correlacionar a frequência das contrações uterinas e a medida do colo, nos grupos pessário e progesterona, em três momentos da gestação.

Correlacionar a frequência das contrações uterinas com a idade gestacional do parto nos grupos pessário e progesterona.

3. REVISÃO DE LITERATURA

3. REVISÃO DE LITERATURA

3.1. MÚSCULO UTERINO

O músculo uterino é composto de fibras musculares lisas dispersas em uma matriz predominantemente de fibras de colágeno. A unidade contrátil miometrial é formada pelo complexo proteico actina-miosina e depende da enzima miosina para sua ativação. A miosina tem três sistemas de regulação, sendo que a calmodulina e o cálcio são ativadores e o amp cíclico inibidor da atividade enzimática.

Os três mecanismos de regulação estão interconectados e respondem à ação hormonal. A progesterona estabiliza as ligações de cálcio, elevando o limiar de excitabilidade uterina, tornando, assim, a musculatura quiescente.

As *gap junctions* fazem a comunicação das células musculares, facilitando a sincronização do estímulo eletrofisiológico muscular.⁽²³⁾

Durante quase toda a gravidez, essas conexões têm fraco acoplamento e pouca condutância elétrica, uma condição que favorece a quiescência do músculo uterino e a manutenção da gestação. Estas *gap junctions* aumentam, quando há mudança nos níveis de estrogênio e progesterona, e formam um sincício elétrico necessário para a coordenação miometrial e desencadeamento de contrações efetivas.⁽²⁴⁾

3.2. CARACTERÍSTICAS DA CONTRAÇÃO

Até 1946, não existiam estudos ou dados que correlacionassem a atividade uterina a alguma medida qualitativa da contratilidade uterina. Após

1948, Alvarez e Caldeyro-Barcia iniciaram estudos que esclareceram melhor a função contrátil uterina, utilizando a medida da pressão intraplacentária, o balão intrauterino, a pressão intra-amniótica e intramiometrial. ⁽²⁴⁾

Caldeyro, em 1950, sugeriu que o útero, durante o parto, realizava um trabalho que poderia ser mensurado pela soma total das pressões intrauterinas em cada contração. Com estudos invasivos, utilizando manômetros, concluiu que existe atividade uterina fora do trabalho de parto. Até próximo de 30 semanas de gestação, as contrações predominantes são as classificadas como tipo A e apresentam baixa frequência, pouca intensidade (2 - 4 mmHg), são localizadas e geralmente não são percebidas pela paciente. ⁽²⁵⁾

Entre a trigésima semana até o parto, as contrações predominantes são as do tipo B também conhecidas como “Braxton-Hicks”. Apresentam maior intensidade (20 a 40 mmHg), podem distribuir-se por todo o útero, são palpáveis, indolores, irregulares e não causam modificações no colo uterino. ^(25, 26)

Em 1988, Nageotte *et al*, ao estudar os registros da contratilidade uterina de 2446 pacientes com baixo risco de prematuridade, concluíram que há aumento médio das contrações de 4,70% por semana até 30 semanas de gestação, sendo que esse aumento é mais pronunciado nas 6 semanas que antecedem o parto. A frequência das contrações foi maior no grupo que evoluiu para parto prematuro do que no grupo que chegou à gestação de termo. ⁽²⁷⁾

Durante o trabalho de parto, há o aumento da frequência, duração e da intensidade da contratilidade uterina. A frequência pode ser calculada como o

número de contrações ocorridas em um intervalo de tempo e, a duração, o tempo percebido pela palpação abdominal entre o início e o fim da percepção da contratilidade uterina.⁽²⁸⁾

A fim de mensurar fidedignamente a intensidade ou a amplitude das contrações, torna-se necessário procedimento invasivo com manômetros intrauterinos. A monitorização externa não invasiva pode ser realizada com aparelhos de tocometria, como a cardiotocografia que informa a frequência das contrações.⁽²⁹⁾

Estudando melhor as características da contração uterina, Reynolds *et al* conseguiram, por meio de aparelhos de tocografia externa, demonstrar a teoria da 'dominância fúndica'. Durante a gestação, não se tem padrão de início da contração uterina, no entanto, durante o trabalho de parto, o útero segue o gradiente descendente, iniciando a contração no fundo uterino, ela se propaga ao segmento e depois ao colo.⁽¹⁶⁾

Outra característica da contração é a presença de um ritmo circadiano. Em um ensaio clínico, 109 pacientes de baixo risco para prematuridade foram monitorizadas por 24 horas, duas vezes por semana, entre a 20ª semana de gestação até o parto. Com aproximadamente 72 mil horas de registros tocográficos, os autores concluíram que as contrações apresentam ciclo circadiano e que 75% da atividade uterina ocorre durante o período do sono.⁽¹⁷⁾

3.3. COLO UTERINO

O colo uterino é uma estrutura composta grande quantidade de colágeno (80%) e poucas fibras musculares, que contém o conceito durante a gestação e tem sua estrutura modificada dilatando-se, durante o trabalho de parto.⁽³⁰⁾

Para se investigar as causas da prematuridade dos partos iniciaram-se estudos que procuraram alterações precoces no colo uterino que poderiam, de alguma maneira, predizer os fatores de risco.

O método ultrassonográfico começou a ser utilizado para a avaliação do colo desde a década de 80. Andresen *et al*, em 1990, relacionaram as avaliações bidigitais, ultrassonográficas abdominais e endovaginais. O comprimento do colo realizado pela avaliação transvaginal apresentou uma relação inversamente proporcional ao risco de parto prematuro.⁽³¹⁾

De Carvalho *et al*, em 2005, avaliaram 1958 gestações únicas entre 21º e 24º semana e, por meio de análise de regressão multivariada, demonstraram que o comprimento cervical, a presença de afunilamento e o antecedente prematuridade foram preditores independentes para o trabalho de parto prematuro.⁽¹⁰⁾

Em 2007, Bittar *et al* estudaram a avaliação do comprimento do colo uterino pelo ultrassom transvaginal em 105 mulheres com antecedente de parto prematuro entre 22º e 24º semana de gestação. O comprimento cervical menor de 20 mm apresentou valor preditivo positivo (VPP) de 69,60% (16/26) para partos abaixo de 37 semanas, enquanto o comprimento entre 21 - 25 mm VPP de apenas 12,50% para partos antes de 34 semanas.⁽³²⁾

Colo curto é definido como aquele menor que 25 mm na avaliação transvaginal. Existem múltiplas etiologias que podem estar associadas a essa condição: 1 – redução da ação da progesterona, 2 – alteração anatômica congênita, 3 – cirurgia prévia cervical, 4 – infecção intra-amniótica, 5 - insuficiência istmo cervical, 6 – parto prematuro anterior, 7 – outros fatores

como idade materna (< 20; > 35 anos), baixo IMC (< 19kg/m²), etnia (afro americano) , polimorfismo do gene do colágeno I e do fator de crescimento beta 1(TGFB1).⁽³³⁾

O baixo risco de eventos adversos para a paciente e a facilidade do método tornaram o ultrassom transvaginal o 'Gold standard' na avaliação do risco de parto prematuro.^(33, 34)

3.4. PROGESTERONA

A quiescência da musculatura uterina se mantém durante a gestação devido aos altos índices do hormônio progesterona.⁽³⁵⁾ Existem alguns mecanismos descritos que sugerem como a progesterona pode prevenir o desencadeamento do trabalho de parto. Alguns estudos sugerem que há a supressão do gene que transcreve os canais de cálcio na musculatura uterina e os receptores de ocitocina.⁽³⁶⁾ Outros apresentam a ação anti-inflamatória que se faz através da supressão de citocinas pro-inflamatórias, reduzindo assim a concentração de prostaglandinas cervicais⁽³⁵⁾.

A ação da progesterona in vitro foi analisada, em 2008, por Ruddock *et al*, por meio de biópsias de segmento uterino realizadas durante o parto cesárea. Esse estudo concluiu que a progesterona consegue inibir diretamente a contratilidade uterina.⁽³⁷⁾

O estudo pioneiro de Fonseca *et al* randomizado, duplo cego, comparou progesterona com placebo nas pacientes com colo curto entre 20° a 25° semana de gestação. Foi utilizado 200 mg de progesterona micronizada, entre 24° e 34° semana da gestação. A taxa de partos menores de 34 semanas foi de 19,20% no grupo progesterona vs 34,40% no grupo placebo (RR, 0,56; 95%

IC, 0,36 a 0,86).⁽³⁸⁾

Outro estudo conhecido como PREGNANT⁽¹³⁾, foi um trial multicêntrico, randomizado, duplo-cego, placebo controlado em que gestantes assintomáticas com colo entre 10 e 20 mm e entre 19° e 23° semana e 6 dias de gestação, utilizaram progesterona (gel 90 mg) até 36 semanas completas. O total de pacientes foi de 458 e a taxa de nascimentos antes de 33 semanas das tratadas com progesterona foi significativamente baixa (8,90% vs 15,20% $p = 0,0400$).⁽³⁹⁾

Recentemente, uma meta-análise publicada, em 2018, por Romero *et al*, analisou dados de 974 pacientes com colo menor que 25 mm, 498 foram randomizadas para o tratamento com progesterona micronizada e 476, com placebo. O grupo progesterona teve redução significativa de risco de partos < de 33 semanas (14% vs 22% RR : 0,62; 95% IC – 0,47 e 0,81, $p=0,0006$). Assim, existem evidências importantes de que a progesterona reduz o risco de prematuridade em gestações únicas com colo curto.⁽¹¹⁾

3.5. PESSÁRIO

Trata-se de um dispositivo de silicone, circular, com abertura central, que quando instalado contém em sua abertura central, o colo uterino.⁽⁶⁾ O primeiro trabalho descrito como série de casos foi em 1959, com gestantes com antecedente de abortamentos tardios, compatível com incompetência istmo cervical.⁽⁴⁰⁾

Em 2003, Arabin *et al*, em um estudo caso controle, compararam em um grupo de 24 pacientes com colo menor que 15 mm, o uso do pessário vs sem pessário. Apesar de tratar de um grupo pequeno, o tratamento com pessário

evitou nascimentos com idade gestacional menor que 36 semanas, enquanto no grupo controle, houve 6 casos (50% $p < 0,001$).⁽⁴¹⁾

No entanto, nenhum estudo randomizado havia sido realizado, até que, no ano de 2012, Goya *et al*, em um estudo clínico prospectivo, caso-controle e randomizado, com a colaboração de cinco hospitais, na Espanha selecionaram 385 mulheres com gestações únicas e colo uterino menor que 25mm. As pacientes não tinham diferenças significativas com relação a características epidemiológicas, como peso, tempo de gestação na randomização, antecedentes obstétricos e comprimento do colo. A taxa de prematuros antes de 37 semanas foi de 22% vs 59% para grupo pessário e expectante, respectivamente (95% IC, 0,21 ; 0,12 – 0,30, $p = < 0,0001$).⁽⁶⁾

Saccone *et al*, em estudo randomizado de gestações únicas, selecionaram 300 pacientes, com colo abaixo de 25mm. Em relação a trabalho de parto antes de 34 semanas, o grupo pessário apresentou 11 (7,30%) casos vs 23 (15,30%) no grupo sem pessário ($p = 0,020$). Como efeitos adversos, as pacientes que utilizaram o dispositivo tiveram 86,7% de aumento da secreção vaginal contra 46% nas que não usaram o pessário. Ambos os grupos utilizaram 200mg de progesterona, caso a medida do colo uterino fosse menor que 20 mm, até 36 semanas completas.⁽⁴²⁾

O mecanismo de ação do pessário ainda é desconhecido, supõe-se que com sua inserção há uma mudança do ângulo cervical, direcionando-o posteriormente e essa alteração anatômica pode explicar seu funcionamento. Outro mecanismo suposto é a redução do contato entre a vagina e as membranas amnióticas, reduzindo a ascensão de patógenos vaginais, o que

aumenta a barreira imunológica. Como podemos notar, devido às incertezas em seu mecanismo de ação e seus benefícios contraditórios, mais estudos são necessários para esclarecer o real mecanismo de ação desse dispositivo.^(43, 44)

3.6. MONITORIZAÇÃO DA CONTRAÇÃO

A monitorização da contratilidade uterina inicialmente foi realizada por meio de procedimentos invasivos que aferiam a pressão diretamente dentro do útero com cateteres intra-amnióticos, intramiométriais e balões intrauterinos.⁽²⁴⁾

Com o avançar tecnológico, dispositivos menos invasivos como os tocodinamômetros começaram a ser utilizados.

Em 1984, Zahn *et al* foram os primeiros a utilizar a cardiotocografia ambulatorial para descrever a frequência uterina na gestação. Em 54 pacientes avaliadas, determinaram como limite de normalidade a frequência de 3 contrações por hora abaixo de 28 semanas e 5 contrações por hora entre 29 - 32 semanas de gestação.⁽⁴⁵⁾

Com casuística maior, Nageotte *et al*, em 1988, registram 2446 pacientes, retrospectivamente, conseguindo concluir que há aumento médio de 4,70% das contrações por semana, após a 30ª semana. Ainda, citam que há frequência maior de contração no grupo que evoluiu para trabalho de parto prematuro.⁽²⁷⁾

A home uterine activity monitoring (HUAM) ou monitorização domiciliar da atividade uterina (MDAU) é um método estudado desde 1995, em que as gestantes são treinadas pela equipe de enfermagem para registrar com o aparelho de tocografia as contrações uterinas.

Um estudo multicêntrico, com 842 gestantes acompanhadas até o parto, incluiu gestações múltiplas, trabalho de parto prematuro na gestação atual ou pregressa, fatores de risco como polidrâmnio e aborto tardio. Aleatoriamente, foram divididas em dois grupos: o primeiro composto de 405 pacientes tiveram monitorização da contração interpretada, já o grupo controle não. A monitorização foi considerada alterada se maior que 6 contrações por hora. Neste trabalho, não houve significância estatística em relação a prematuridade nos grupos.⁽⁴⁶⁾

Outro estudo multicêntrico, com 192 gestantes com sintomas de trabalho de parto prematuro, avalia a frequência das contrações e a predição para o trabalho de parto em intervalo menor que sete dias. Considerando a frequência das contrações de 4 por hora, a sensibilidade é de 58% e a especificidade, de 45%. Aumentando para 8 contrações por hora, a sensibilidade cai (42%), no entanto, o método torna-se mais específico 67%.⁽⁴⁷⁾

Em nosso serviço, Bittar *et al* monitoram, durante o período de uma hora, semanalmente, 72 gestantes, divididas em alto e baixo risco para TPP, entre 24° e 34° semanas de gestação. Nas pacientes com alto risco para TPP, a prevalência de prematuridade foi de 21% com teste apresentando sensibilidade de 75% e especificidade de 83,30% (VPP 54,40% e VPN 94%). Já nos pacientes de baixo risco para TPP, a incidência de parto prematuro foi de 11% e a monitorização teve sensibilidade de 50% e especificidade de 87% (VPP 30% e VPN 93%).⁽²²⁾

Um estudo placebo controlado, randomizado, duplo – cego, realizado em 2003 por Fonseca *et al*, incluiu 142 pacientes de alto risco para prematuridade.

Progesterona micronizada (dose de 100 mg ao dia) foi utilizada e a contração das pacientes avaliadas semanalmente por 1 hora entre 24 – 34 semanas. De acordo com as análises, a contração foi menor no grupo que utilizou a medicação (23,60% vs 54,30%, respectivamente; $p < 0,050$) e a taxa de prematuridade também foi menor no grupo progesterona (2,70% vs 18,50%, respectivamente; $p < 0,050$).⁽¹²⁾

Ainda existem dúvidas em relação à contratilidade uterina durante a gestação e sua relação com o desfecho pré-natal, assim como a contração e o encurtamento do colo uterino.

Em 2004, Berghela *et al* analisaram 306 pacientes, sendo que 263 apresentavam fator de risco para TPP. Entre 22° - 24° semana a frequência média da contração foi de $1,30 \pm 2,10$ com baixa correlação para TPP ($-0,10$; $p = 0,100$). Entre 27° – 28° semana a frequência foi de $2,90 (\pm 3,30)$ contrações por hora. A correlação foi de $-0,10$ ($p = 0,900$), o que indica também relação desprezível entre a variável colo e contração. No entanto, quando analisamos as contrações com frequência ≥ 4 por hora entre 22° - 24° semana e 27° - 28° semana em pacientes com colo menor que 25 mm, existe aumento no risco de nascimento prematuro quando comparada à frequência < 4 .⁽⁴⁸⁾

Lewis em sua análise de 101 pacientes apresenta como ponto importante que a maioria das pacientes assintomáticas com colo menor que 25 mm apresentam contratilidade uterina (85%). Levanta ainda os desafios em mensurar a contratilidade uterina, como o IMC da paciente, que afeta diretamente a captação da tocografia principalmente em gestações mais

precoces (20° - 24° semana), a experiência de quem instala o aparelho e a variação individual na interpretação do registro. ⁽¹⁹⁾

Na literatura, não foram encontrados estudos que comparem a atividade uterina em pacientes com colo menor que 25 mm e em tratamento com progesterona ou pessário.

4. MÉTODOS

4. MÉTODOS

Estudo prospectivo, realizado no ambulatório de gestações de alto risco do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC- FMUSP), no período de 22/09/2015 a 08/04/2108.

Trata-se de análise secundária desenvolvida a partir do estudo primário denominado: 'Comparação entre a progesterona natural e o pessário vaginal na prevenção do parto prematuro espontâneo em gestantes com colo uterino menor ou igual a 25 mm' (Plataforma Brasil número CAAE 20611813.0.0000.0068 anexo 1).

4.1. ÉTICA EM PESQUISA

Após esclarecimento dos objetivos e aspectos práticos da pesquisa, as pacientes definiram seu aceite pela da leitura e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 2). As pacientes foram informadas que poderão sair do estudo se assim desejarem.

4.2. SELEÇÃO DAS PACIENTES:

4.2.1. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- Feto único.
- Datação correta da gestação.
- Ausência de RPMO.
- Ausência de história obstétrica compatível com incompetência cervical.
- Colo uterino menor que 25 mm à ultrassonografia transvaginal (entre 20 e 23 semanas e 6 dias de gestação).

4.2.2. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Malformações fetais maiores detectadas no seguimento ultrassonográfico ou período neonatal (como cardiopatia complexa, defeitos de fechamento do tubo neural, entre outros).

4.3. PROCEDIMENTO PARA COLETA DE DADOS

4.3.1. DATAÇÃO DA GESTAÇÃO

A idade gestacional foi definida pela data da última menstruação quando esta foi concordante com ultrassom de primeiro trimestre.

Caso a data da última menstruação fosse desconhecida ou tivesse discordância maior de 7 dias do ultrassom de primeiro trimestre, a datação era definida pelo comprimento cabeça nádegas (CCN) do ultrassom inicial.

No segundo trimestre, quando tivemos discordância maior que 10 dias entre a data da última menstruação e a biometria ultrassonográfica, a datação foi feita pelos parâmetros médios da biometria fetal (utilizando o diâmetro biparietal, circunferência cefálica, circunferência abdominal e comprimento do fêmur).

Ainda se houvesse apenas exames do segundo trimestre (entre 13° - 20° semana), duas biometrias seriam utilizadas para confirmar a idade gestacional.

4.3.2 RANDOMIZAÇÃO

As pacientes que preenchiam os termos de inclusão foram esclarecidas sobre o estudo com informação verbal e escrita do Termo de consentimento Informado (anexo 2). As que consentiram foram randomizadas em dois grupos: Progesterona e Pessário. A randomização dos casos em um dos dois grupos foi realizada por alocação sequencial.⁽⁴⁹⁾ O método consiste em alocar os casos de forma que haja balanceamento dos grupos em relação à idade materna (<18 anos, de 18 - 35 anos e ≥35 anos), colo (<15 mm e ≥15 mm) e ao número de casos iguais nos dois grupos. Assim, a probabilidade de alocação de um novo caso em um dos grupos é ponderada pelo número de casos das categorias de idade materna e colo já existentes em cada grupo.

4.3.3 TRATAMENTO

O tratamento foi totalmente sem custos à paciente. Utilizamos progesterona natural micronizada óvulos (Utrogestan®) de 200mg fornecida nas consultas de pré-natal, desde a randomização até 37 semanas de gestação.

O pessário Arabin® (modelo ASQ 65/25/32 e 65/25/35) foi introduzido pelo médico pesquisador, após treinamento prévio, sob supervisão do médico assistente do ambulatório e retirado com 37 semanas. A remoção dos pessários antes de 37 semanas apenas seria indicada em casos com complicações como rotura das membranas ovulares, sangramento vaginal intenso, e nos casos de evolução do trabalho de parto prematuro, sem resposta à inibição.

4.3.4 TÉCNICA DE AVALIAÇÃO DO COLO UTERINO

Foram realizadas avaliações mensais do comprimento do colo uterino, segundo os critérios da Fetal Medicine Foundation⁽⁵⁰⁾, por 2 médicos capacitados. A técnica consiste em: após esvaziamento vesical e com a gestante em posição ginecológica, protegemos com um preservativo de látex o transdutor transvaginal. Utilizamos gel no condutor interno e externo ao preservativo. Para obter o corte sagital do colo uterino, introduzimos no terço distal da vagina o transdutor transvaginal posicionado-o sem pressão (Figura 1). Identificando o orifício interno e externo do colo do útero, medimos três vezes linearmente o comprimento do colo, adotando a menor medida. Evitamos

a pressão excessiva no colo uterino para não provocar alongamento do colo falseando o resultado.

O exame foi realizado utilizando-se o aparelho da marca Voluson E8 Expert ® (GE, Áustria) e transdutor de 6mHz.

FONTE: HCFMUSP, 2016.

Figura 1: Demonstração da medida ultrassonográfica transvaginal do comprimento do colo uterino.

4.3.5 AVALIAÇÃO DA CONTRATILIDADE UTERINA

Foram realizadas três avaliações com cardiotocografia e medida do colo uterino transvaginal entre 20° e 34° semana e 6 dias.

A primeira avaliação, ainda sem tratamento, ocorreu entre 20 - 24 semanas, a segunda entre 25 e 28, e a última, de 29 a 34 semanas.

A duração do registro cardiotocográfico foi de 60 minutos, sendo utilizado aparelho de tocografia externa da clínica obstétrica do HCFMUSP, preferencialmente o da marca Philips, modelo M1323A ou o da Kolplast – Gold (Figura 2a e 2b).

A cardiotocografia foi realizada com a gestante em posição de Semi-Fowler, o transdutor de contração posicionado sobre o abdome materno, na região corporal alta do útero, a aproximadamente quatro centímetros do fundo uterino, próximo à região cornual. Todos os exames de tocografia foram realizados, durante o período de 60 minutos, e por médico executante e demais pesquisadores envolvidos no projeto.

FONTE: HCFMUSP, 2016.

Figura 2 - Aparelho de tocografia Philips.

FONTE: HCFMUSP, 2016.

Figura 3 - Aparelho de tocografia Kolplast.

A leitura dos registros gráficos da tocografia foi realizada por dois pesquisadores executantes, que desconheciam o tratamento utilizado e a idade gestacional do traçado.

Segundo os critérios de Newman *et al*⁽⁵¹⁾, a contração uterina foi definida como desvio ascendente do traçado em relação a uma linha de base, com amplitude acima de 5mm, que apresentou um pico máximo e teve duração mínima de trinta segundos, sendo a duração da contração o tempo transcorrido entre o início e o fim do registro de cada evento.

A figura 3 ilustra um registro gráfico de tocografia com ausência de contrações uterinas.

FONTE: HCFMUSP, 2016.

Figura 4 - Registro gráfico de tocografia com ausência de contrações uterinas

A figura 4 ilustra um registro gráfico de tocografia em que se pode observar algumas contrações uterinas.

FONTE: HCFMUSP, 2016.

Figura 5 - Registro gráfico de tocografia com presença de contrações uterinas.

Utilizamos a mesma classificação de Fonseca *et al*⁽¹²⁾, em que cardiotocografia positiva seriam as que apresentam mais de 4 contrações por hora em idade gestacional menor que 30 semanas e mais de 6 contrações por hora em idade gestacional maior que 30 semanas.

4.3.6 ACOMPANHAMENTO PRÉ-NATAL DAS GESTANTES

As pacientes foram atendidas no ambulatório do Hospital das Clínicas HCFMUSP, seguindo a rotina usual as pacientes de alto risco. Foram realizadas 3 avaliações ultrassonográficas, em intervalos de 4 semanas, e consultas mensais no ambulatório de pré-natal na Clínica Obstétrica do Hospital das Clínicas – Setor de alto risco até 35 semanas, com os próprios pesquisadores. Entre 35 e 37 semanas, as consultas de pré-natal foram quinzenais e semanais até 40ª semana de gestação.

Após a 40ª semana, as gestantes sem outras comorbidades associadas, são encaminhadas ao Setor de Vitalidade Fetal. Quando existiam outras comorbidades durante o pré-natal, como hipertensão e diabetes gestacional, os setores específicos fizeram acompanhamento em conjunto.

Em necessidade de internação por complicações da gestação, as pacientes seguiram o protocolo do serviço e receberam atendimento padrão.

Foram coletadas amostras para a avaliação de infecções vaginais e endocervicais de *Trichomonas vaginalis*, fungos, *Neisseria Gonorrhoeae* e Captura híbrida de *Chlamydia trachomatis*.

No caso de pesquisa positiva, foram tratadas com terapêutica específica.

4.3.6.1 ACOMPANHAMENTO DO GRUPO PROGESTERONA

No dia da randomização, cada paciente do grupo progesterona recebia a quantidade exata de óvulos de Utrogestan® que seria necessária até o retorno ambulatorial, sendo orientada ao uso vaginal diário até atingir 37 semanas de gestação. A medicação era fornecida em todas as consultas mediante a devolução dos blísteres utilizados, a fim de avaliar a adesão ao tratamento e o a utilização correta da medicação.

4.3.6.2 ACOMPANHAMENTO DO GRUPO PESSÁRIO

4.3.6.2.1 INTRODUÇÃO DO PESSÁRIO

Inicialmente, realizamos o exame especular e vaginal com as coletas das secreções descritas. Posteriormente, avaliamos a posição e o comprimento do colo uterino pelo toque bi digital.

A inserção do pessário de Arabin® foi feita em posição ginecológica pelo médico pesquisador, dobrando o pessário lubrificado com o seu diâmetro maior voltado para cima e gentilmente introduzido até o fundo vaginal,

adaptando o diâmetro do colo ao menor diâmetro do pessário. O dispositivo foi considerado bem colocado quando a sua curvatura estava junto ao corpo uterino(Figura 5).

Fonte: www.Pessarios.com.br

Figura 6. Posicionamento correto do pessário no colo uterino

4.3.7 OBTENÇÃO DOS DADOS DA GESTAÇÃO

Por tratar-se de estudo prospectivo, os dados foram coletados durante o acompanhamento pré-natal e consultas de puerpério das gestantes.

4.3.8 VARIÁVEIS ESTUDADAS

A) VARIÁVEIS MATERNAS

- Grupo do estudo (progesterona ou pessário)
- Idade materna em anos.
- Cor (branca ou não branca).

-
- Índice de massa corpórea (IMC).
 - Tabagismo (sim ou não).
 - Uso de drogas ilícitas (sim ou não).
 - Ocupação (desempenho de alguma tarefa que gere renda mensal, sim ou não).

B) VARIÁVEIS DA GESTAÇÃO

- Idade gestacional do exame em semanas.
- Primigesta (paciente que está na primeira gestação, sim ou não).
- Nulípara (sem partos anteriores, sim ou não).
- Aborto (sim ou não).
- Curetagem uterina (sim ou não).
- Partos prematuros (menor que 37 semanas, sim ou não).
- Sangramento genital na gestação atual (sim ou não).
- Pesquisas de infecções vaginais: realizada na randomização e depois de 4 semanas:
 - Avaliação da bacterioscopia, sendo classificada como flora normal (Nugent 0-3), flora intermediária (Nugent 4-6) e flora alterada (Nugent ≥ 7).
 - Presença de fungos (sim ou não).
 - Presença ou não de *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis*.
- Diabetes gestacional (sim ou não).
- Hipertensão (sim ou não).
- Hipotireoidismo (sim ou não).

C) CARACTERÍSTICAS DAS CONTRAÇÕES UTERINAS E ULTRASSONOGRAFIA

- Idade gestacional das três avaliações nos grupos pessário e progesterona.
- Frequência de contrações uterinas em 60 minutos (três avaliações).
- Cardiotocografia positiva se :
 - < 30 semanas e mais de 4 contrações / hora.
 - >= 30 semanas e mais que 6 contrações / hora.
- Medida do colo uterino em milímetros no momento da realização das cardiotocografias (colo 1, colo 2, colo 3).
- Diferença colo 2-1: diferença em milímetros entre os valores do colo 2 e 1.
- Diferença colo 3-2: diferença em milímetros entre os valores do colo 3 e 2.
- Diferença colo 3-1: diferença em milímetros entre os valores do colo 3 e 1.
- CTB_última: frequência das contrações na cardiotocografia realizada antes do parto.

4.4 ARMAZENAMENTO DE DADOS

Todos os dados coletados foram armazenados em planilha do Excel® e posteriormente transferidas ao SPSS versão 24.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

4.5.1 CÁLCULO AMOSTRAL

Não existem estudos que comparem a frequência das contrações em pacientes de colo menor que 25 mm e que foram tratadas com progesterona ou pessário. O estudo de Fonseca *et al.*⁽¹²⁾ observou 6,50 ($\pm$ 3,10) contrações média por hora no grupo controle (placebo) com 32 semanas de gestação e, no grupo progesterona, 2,50 ($\pm$ 2,50) contrações média por hora. Na ocasião do desenho de estudo primário, não existiam estudos sobre pessário. Então, para esse grupo, consideramos uma redução de 2 contrações em média se comparado ao não tratamento, ou seja número médio de contrações de 4,5 para pessário. Dessa forma, ao considerar um nível de significância de 5% e poder de 80%, o número mínimo em cada grupo é de 26 gestantes.

4.5.2 TESTES ESTATÍSTICOS

Os dados foram analisados por meio do programa IBM-SPSS Statistics versão 24 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). Utilizamos os testes paramétricos T de Student para variáveis contínuas numéricas nos dados que tinham

distribuição normal e dimensões adequadas para o teste. O teste Qui quadrado foi utilizado em variáveis categóricas.

Os não paramétricos Mann-Whitney, teste exato de Fisher, analisaram as amostras pequenas.

Aplicamos a correlação de Spearman⁽⁵²⁾, que é uma medida não paramétrica de correlação de postos. O coeficiente avalia com que intensidade a relação entre duas variáveis pode ser descrita. (Tabela 1)

Para os testes estatísticos, o nível de significância considerado foi de 5% foi utilizado ($p < 0,005$).

Tabela 1 – Valores da correlação de Spearman's e seu significado estatístico

0,9 a 1,0	Correlação positiva muito forte	-0,3 a 0	Correlação positiva desprezível
0,7 a 0,9	Correlação positiva forte	-0,5 a -0,3	Correlação negativa desprezível
0,5 a 0,7	Correlação positiva forte	-0,7 a -0,5	Correlação negativa fraca
0,5 a 0,3	Correlação positiva moderada	-0,9 a 0,7	Correlação negativa forte
0 a 0,3	Correlação positiva fraca	-1 a -0,9	Correlação negativa muito forte

FONTE: Mukaka, M.M; Malawai Medical Journal,2012.⁽⁵²⁾

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

A randomização das gestantes do estudo seguiu o fluxograma abaixo:

Figura 7. Organograma de randomização dos casos com colo menor que 25 mm.

Foram incluídas 84 pacientes, sendo 47 do grupo progesterona (55,43%) e 37 do grupo pessário (44,57%). Durante o acompanhamento, 1(1,2%) paciente foi excluída e realizada cerclagem de emergência. As causas das perdas de seguimento foram subdivididas pelos grupos progesterona e pessário e melhor detalhadas no anexo 1.

O controle da adesão ao tratamento da progesterona foi considerado muito satisfatório, pois, em média, a frequência de uso da medicação foi de 99,2%, enquanto, no pessário, foi de 100%.

A idade gestacional média de inclusão das pacientes aos grupos progesterona e pessário foi de 22,50 semanas, sendo $22,52 \pm 0,91$ semanas no grupo progesterona e $22,50 \pm 1,13$ semanas no grupo pessário ($p = 0,925$).

5.1. CARACTERÍSTICAS GERAIS DA POPULAÇÃO

As características populacionais entre o grupo progesterona e pessário foram semelhantes, apenas o índice de massa corpórea (IMC) apresentou diferença estatística ($p = 0,014$), sendo maior no grupo progesterona ($28,99 \pm 5,57$ vs $26,33 \pm 3,91$).

Não tivemos nenhum caso de uso de álcool na gestação. Apenas 1(4%) paciente, do grupo pessário, relatou usar algum tipo de droga ilícita(Tabela 2).

Tabela 2 - Características gerais das gestantes com feto único e colo curto em tratamento com progesterona ou pessário (HCFMUSP, 2015 – 2019).

Características Maternas	Progesterona	Pessário	P
	N = 46 (55,4%)	N = 37 (44,6%)	
Idade média (anos)	29,48 ± 6,41	28,24 ± 7,37	0,417*
IMC (Kg/m²)	28,99 ± 5,57	26,33 ± 3,91	0,014*
Cor branca	26 (56,5)	18 (48,6%)	0,475**
Tabagismo	6 (13%)	1 (2,70%)	0,125***
Uso de drogas ilícitas	1 (2,20%)	1 (2,70%)	1,000 ***
Álcool	0	0	-
Diabetes	7(15,20%)	4 (10,80%)	0,747***
Hipertensão	4 (8,70%)	5 (13,50%)	0,503***
Cirurgia Bariátrica prévia	1(2,20%)	0	1,000***
Hipotireoidismo	5 (10,90%)	5 (13,50%)	0,746***
Ocupação	24 (52,20%)	16 (43,20%)	0,509**

*Teste T student ** Teste do Qui quadrado ***Teste exato de Fisher

Média (± DP) N- número total de avaliações

5.2. CARACTERÍSTICAS OBSTÉTRICAS

Em relação às características obstétricas, o grupo pessário apresenta maior número de primigestas e nulíparas e o grupo progesterona de gestantes com antecedente de parto a termo (Tabela 3).

Tabela 3 - Características obstétricas das gestantes com feto único e colo curto em tratamento com progesterona ou pessário (HCFMUSP, 2015 - 2019).

Características Obstétricas	Progesterona	Pessário	P
N / (%)	N = 46 (55,4%)	N = 37 (44,6%)	
Primigesta	16(34,8%)	22 (59,5%)	0,024*
Nulípara	22 (47,8%)	27(73,0%)	0,019*
Aborto	20 (43,50%)	09 (24,30%)	0,066*
Curetagem	15 (32,60%)	6 (16,20%)	0,083*
Parto prematuro	9 (60%)	6(40%)	0,832**
(< 37 semanas)			
Parto Termo	19 (76%)	6(24%)	0,018**
(>= 37 semanas)			
Sangramento na gestação atual	12 (26,10%)	11(29,70%)	0,713*

* Teste do Qui quadrado **Teste Mann-Whitney N- número total de avaliações

5.3. PESQUISA DE INFECÇÕES VAGINAIS

Durante o pré-natal, foram colhidas amostras em dois períodos para avaliação das infecções mais frequentes. A primeira coleta foi na randomização, a segunda, após 4 semanas em média.

Não tivemos nenhum caso de infecção por *Neisseria* ou *Trichomonas* nas culturas dos grupos pessário e progesterona. Não houve diferença na pesquisa infecciosa entre os grupos nas duas coletas (Tabela 4).

Tabela 4 – Características infecciosas das gestantes com feto único e colo curto em tratamento com progesterona ou pessário (HCFMUSP, 2015 - 2019).

Infecções	Progesterona	Pessário	P
	C / N (%)	C / N (%)	
Coleta 1 Nugent 0 – 3	41 / 45 (91%)	33 / 37 (89%)	0,834*
Nugent 4 - 6	3 / 45 (7%)	4 / 37 (11%)	
Nugent > = 7	1 / 45 (2%)	0 / 37	
Coleta 2 Nugent 0 – 3	36 / 39 (92%)	29 / 35 (83%)	0,200*
Nugent 4 - 6	3 / 39 (8%)	3 / 35 (9%)	
Nugent > =7	0 / 39	3 / 35 (9%)	
Coleta 1 <i>Chlamydia t.</i>	2 / 39 (5%)	1 / 31 (3%)	0,492**
Coleta 2 <i>Chlamydia t.</i>	1 / 30 (3%)	0 / 27	1,000*
Coleta 1 Fungos	6 / 45 (13%)	7 / 37 (19%)	0,553*
Coleta 2 Fungos	5 / 37 (13%)	5 / 35 (14%)	1,000 *

*Teste exato de Fisher **Teste Qi quadrado C- casos, N- número total de avaliações

5.4. AVALIAÇÃO DA CONTRATILIDADE UTERINA

As avaliações do colo uterino e das contrações uterinas foram realizadas em ambos os grupos com idade gestacional semelhante nos três momentos da avaliação (Tabela 5).

Tabela 5 – Idade gestacional das avaliações de colo e cardiotocografia das gestantes com feto único e colo curto em tratamento com progesterona ou pessário (HCFMUSP, 2015 - 2019).

Média ($\pm$ DP)	Progesterona	Pessário	P
IG avaliação 1	22,48 ($\pm$ 0,93) n = 46	22,51 ($\pm$ 1,14) n = 37	0,886*
IG avaliação 2	26,99 ($\pm$ 1,37) n = 43	26,83 ($\pm$ 1,31) n = 35	0,603*
IG avaliação 3	31,57 ($\pm$ 1,18) n = 36	30,26 ($\pm$ 5,75) n = 31	0,186*

* Teste T de Student N- número total de avaliações

Nos dois grupos, houve aumento do número de contrações uterinas com o aumento da idade gestacional. Nos três momentos das avaliações cardiotocográficas dos grupos pessário e progesterona, as frequências médias das contrações uterinas não apresentaram diferença estatística. No entanto, notamos que, na terceira avaliação, o grupo pessário teve 3,28 contrações média por hora, enquanto o grupo progesterona, 4,21 contrações média em uma hora ($p = 0,187$) (Tabela 6 e Gráfico 1).

Tabela 6 – Frequência das contrações nas três avaliações das gestantes com feto único e colo curto em tratamento com progesterona ou pessário (HCFMUSP, 2015 - 2019).

Média	Progesterona	Pessário	P
Avaliação 20 - 24 sem Média ($\pm$DP)	0,78 ($\pm$ 1,87) n = 45	1,70 ($\pm$ 3,04) n = 37	0,087*
Mediana (min-máx):	0 (0 - 11)	0 (0 - 14)	
N = 82			
Avaliação 25 - 28 sem Média ($\pm$DP)	1,56 ($\pm$ 3,23) n = 41	2,06 ($\pm$ 2,71) n = 33	0,074*
Mediana (min-máx):	0 (0 - 14)	1 (0 - 10)	
N=74			
Avaliação 29 - 34 sem Média ($\pm$DP)	4,21 ($\pm$ 4,54) n = 34	3,28 ($\pm$ 4,16) n = 29	0,187*
Mediana (min-máx):	3 (0 - 20)	0 (0 - 14)	
N = 63			

*Teste Mann-Whitney N- número total de avaliações

O número médio de contrações aumenta com o avançar da idade gestacional em ambos os grupos do estudo, sem significância estatística. Observamos que, no grupo progesterona, a terceira avaliação apresenta valores absolutos maiores do que no grupo pessário (Gráfico 1).

Gráfico 1- Número de contrações nas três avaliações da cardiotocografia das gestantes com feto único e colo curto em tratamento com progesterona ou pessário (HCFMUSP, 2015 - 2019).

* **Nota:** Barras correspondem a intervalos com 95% de confiança para média da contração uterina.

A classificação das cardiotocografias como positivas foram realizadas em 3 momentos. Utilizamos a classificação de Fonseca *et al*⁽³⁸⁾, em que, acima de 30 semanas, considera-se positivo se a frequência das contrações for maior ou igual a 6, e, abaixo de 30 semanas, se maior ou igual a 4.

Nas três avaliações, não houve diferença estatística significativa nos grupos progesterona e pessário, quando classificados como positivos os exames tocográficos (Tabela 7).

Tabela 7 – Positividade da Cardiotocografia das gestantes com feto único e colo curto em tratamento com progesterona ou pessário (HCFMUSP, 2015 - 2019).

Avaliação	Progesterona N = 45	Pessário N = 37	P
CTG 1 positiva	2 / 45 (4,40%)	6 / 37 (16,20%)	0,132*
CTG 2 positiva	7 / 41 (17,10%)	7 / 33 (21,20%)	0,652**
CTG 3 positiva	10 / 36 (21,70%)	8 / 37 (21,60%)	0,990**

*Teste exato de Fisher ** Teste Qi quadrado N- número total de avaliações

5.5. AVALIAÇÃO DO COLO UTERINO

O comprimento do colo uterino nos três momentos avaliados foi muito semelhante em ambos os grupos, apresentando redução progressiva no decorrer da gestação (Tabela 8 e Gráfico 2).

Tabela 8 – Comprimento dos colos uterinos nas três avaliações durante a gestação, das gestantes com feto único e colo curto em tratamento com progesterona ou pessário (HCFMUSP, 2015 - 2019).

	Progesterona	Pessário	P
Medida do colo 1			0,726*
Média (mm ± DP/N)	17,24 ± 4,84 / 46	16,85 ± 5,29 / 37	
Mediana (min - máx)	18,6 (6 – 23)	17,8 (5 - 24)	
Medida do colo 2			0,422*
Média (mm ± DP/N)	16,43 ± 7,11 / 43	15,12 ± 7,09 / 35	
Mediana (min - máx)	17 (0 - 30)	17 (0 - 27)	
Medida do colo 3			0,473*
Média (mm ± DP/N)	14,37 ± 5,64 / 39	13,32 ± 6,66 / 32	
Mediana (min - máx)	15 (0 - 24)	12 (0 - 27)	

*Teste T para variáveis independentes

**N = número de casos avaliados

Gráfico 2 - Comprimento do colo uterino nas três avaliações das gestantes com feto único e colo curto em tratamento com progesterona ou pessário (HCFMUSP, 2015 - 2019).

* **Nota:** Barras correspondem a intervalos com 95% de confiança para média do número de contrações uterinas.

A correlação linear de Spearman's⁽⁵²⁾ entre medida do colo e número de contrações é de -0,118, o que é uma correlação negativa desprezível (Gráfico 3).

Gráfico 3- Distribuição dos casos em relação ao número de contrações e medida do colo uterino das gestantes com feto único e colo curto em tratamento com progesterona ou pessário (HCFMUSP, 2015 - 2019).

* Nota: N total = 219

5.5.1 COMPARAÇÃO DO COMPRIMENTO DO COLO UTERINO E A CONTRATILIDADE UTERINA ENTRE AS AVALIAÇÕES

O cálculo da diferença entre os valores absolutos do comprimento cervical mostrou o tamanho da redução do colo da primeira para a segunda avaliação e desta para a terceira.

Não se observou padrão na distribuição entre a frequência de contrações e a redução do colo uterino entre a segunda e a primeira avaliação e entre a terceira e a segunda avaliação. Não há padrão visual que indique alguma tendência nos gráficos (Gráfico 4 e 5).

Não houve correlação entre a diferença do comprimento do colo uterino da avaliação 2 e 1, com a frequência de contrações na segunda cardiotocografia (Correlação de Spearman's = -0,158, $p = 0,179$).

Do mesmo modo, não se encontrou correlação, em uma segunda avaliação, entre o encurtamento do colo (diferença entre colo 3 e 2) e a frequência das contrações na terceira cardiotocografia (Correlação de Spearman's = -0,101, $p = 0,440$).

Gráfico 4 – Distribuição do número de contrações na segunda avaliação e o encurtamento do colo uterino entre a primeira e a segunda avaliações das gestantes com feto único e colo curto em tratamento com progesterona ou pessário (HCFMUSP,2015 - 2019).

$p = 0,179$

Spearman's $\rho = -0,158$

Gráfico 5- Distribuição do número de contrações e o encurtamento do colo uterino entre a segunda e a terceira avaliações das gestantes com feto único e colo curto em tratamento com progesterona ou pessário (HCFMUSP, 2015 - 2019).

$p = 0,440$

Spearman's $\rho = -0,101$

Para a avaliação do número total de contrações, durante a gestação, e a idade de nascimento, os casos do estudo agrupados em três categorias: em ≤ 28 semanas (prematureo extremo); entre 29 e 36 semanas; e nascimentos de termo (≥ 37 semanas). Observou-se, assim, que a média das contrações nos grupos progesterona e pessário é semelhante (Tabela 9).

Tabela 9 –Número de contrações uterinas e idade gestacional do parto das gestantes com feto único e colo curto em tratamento com progesterona ou pessário (HCFMUSP, 2015 - 2019).

Idade gestacional do parto	Progesterona Média $\pm$ DP/N	Pessário Média $\pm$ DP/N	P
≤ 28 semanas	5,50 $\pm$ 7,80 / 2	2,10 $\pm$ 2,00 / 3	0,800*
29 -36 semanas	2,10 $\pm$ 1,80 / 6	1,30 $\pm$ 1,10 / 3	0,381*
≥ 37 semanas	1,80 $\pm$ 1,80 / 29	2,10 $\pm$ 2,30 / 26	0,906*

N- número de casos *Teste Mann-Whitney

No gráfico 6, notamos que, na maioria dos casos, a idade gestacional do desfecho neonatal foi acima de 37 semanas e o número total de contrações, durante a gestação, foi muito variável, mas manteve-se, na maioria dos casos, menor que 8 contrações na somatória das 3 avaliações. A correlação entre a idade gestacional do parto e a frequência das contrações uterinas foi -0,200 ($p = 0,100$), sendo considerada desprezível.

Gráfico 6 - Correlação entre a idade gestacional do parto e o número de contrações da cardiotocografia realizada antes do parto das gestantes com feto único e colo curto em tratamento com progesterona ou pessário (HCFMUSP, 2015 - 2019).

$p = 0,100$

Spearman's $\rho = -0,200$

6. DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

A prematuridade no Brasil é um problema de saúde pública, onerando o Estado não somente com os custos iniciais da assistência ao prematuro, mas também na promoção da saúde e no tratamento das sequelas e comorbidades que eles desenvolvem.³ Torna-se, então, importante a prevenção e possível rastreamento das causas conhecidas relacionadas à prematuridade.

Um rastreamento efetivo é a avaliação ultrassonográfica transvaginal da medida do colo uterino entre 20^o - 24^o semana de gestação. Encurtamento do comprimento cervical relaciona-se diretamente ao aumento da prematuridade.^(6, 10, 32) Dois tratamentos amplamente utilizados para o colo curto, sem diagnóstico de incompetência istmo cervical prévia, são a progesterona^(11, 12) e o pessário.^(6, 44) Poucos estudos compararam os dois tratamentos e em nenhum houve a avaliação das contrações uterinas durante a evolução da gestação.

Estudos da monitorização da contratilidade uterina mostram que mulheres com aumento da atividade miometrial têm risco aumentado para o desencadeamento do trabalho de parto prematuro.⁽¹⁶⁻¹⁹⁾

Nosso estudo propôs a comparação da frequência das contrações uterinas, em gestações únicas, e com medida do colo uterino menor que 25 mm tratadas com progesterona ou pessário.

A população do estudo é composta de 83 pacientes com idade gestacional média de inclusão semelhante no grupo progesterona e pessário (Tabela 1). A homogeneidade dos dados pode ser observada na análise de

comparação das características gerais da população envolvida no estudo. Apenas o IMC, fator de risco para o trabalho de parto prematuro quando acima de 25 kg/m^2 ^(1, 53, 54), teve diferença estatística. Apesar de alterado para ambos os grupos ($28,99 \text{ kg/m}^2$ vs $26,33 \text{ kg/m}^2$, $p = 0,014$), a progesterona apresentou maior número de pacientes com sobrepeso, o que pode ter gerado maior dificuldade na coleta dos dados desse grupo, visto que quanto maior o IMC pior a captação do registro tocográfico, principalmente nas duas primeiras avaliações em que a altura uterina é pequena ($20,00 - 24,00$ e $24,10 - 28,00$ semanas).^(1, 53)

Dentre os antecedentes obstétricos, encontramos que no grupo pessário existem mais primigestas e nulíparas, o que na literatura não se relaciona como fator de risco da prematuridade. Então, consideramos que essa significância existe apenas devido ao baixo número de casos, sendo aleatória pelo fato de os casos serem randomizados.

Antecedente de prematuridade anterior é um fator de risco conhecido, que, segundo alguns autores, aumenta em 2,5 vezes o risco de recorrência em futura gestação⁽⁷⁾. Em nosso estudo, o antecedente de prematuridade anterior não apresentou diferença entre os grupos progesterona e pessário ($p = 0,82$). No entanto, o grupo progesterona apresentou mais partos acima de 37 semanas (partos de termo) do que o grupo pessário ($p = 0,018$), o que, de acordo com a literatura, parece não ter relação com a redução de prematuridade.⁽⁵⁵⁾

Na busca de possíveis fatores ou agentes infecciosos que, ao desencadear o processo inflamatório uterino, pudessem ativar a contratilidade uterina e,

como hipótese, reduzir o comprimento do colo uterino, realizamos pesquisa infecciosa de microrganismos que estão associados a complicações como TPP ou RPMO^(56, 57). A coleta de secreções vaginais e endocervicais para fungos, *Chlamydia t.*, *Trichomonas sp.* e *Neisseria g.*, foi realizada na randomização e após 4 semanas. A hipótese feita no início do estudo de que a medida do colo uterino abaixo de 25 mm pudesse se associar à presença de microrganismos não pode ser validada ($p > 0,005$), pois poucos casos positivos para infecção foram encontrados na primeira (7,60%) e segunda coletas (7,40%), não existindo significância estatística entre as gestantes em uso da progesterona e do pessário.

Outro aspecto avaliado foi a frequência das contrações uterinas por meio de tocografia na primeira (20,00 – 24,00 semanas), segunda (24,10 – 28,00 semanas) e terceira avaliação (28,10 – 34,00 semanas). As idades gestacionais das avaliações da contração uterina foram semelhantes nos grupos progesterona e pessário, demonstrando a homogeneidade da época de realização dos registros tocográficos (Tabela 5).

Estudos prospectivos observacionais de gestações únicas mostraram que a frequência das contrações aumentam com o avançar da idade gestacional, no período da tarde, noite e após relação sexual^(18, 58). Newman, em 1989, concluiu que houve aumento do número de contrações, antes do parto prematuro, tanto em gestações únicas como em gemelares, mostrando ser um fator de risco para a prematuridade⁽¹⁵⁾. Em nosso estudo, em concordância com a literatura^(15, 51), constatamos aumento das contrações com o avançar da

idade gestacional nas gestantes em uso de progesterona e pessário (Gráfico 1 e 2).

A atividade uterina foi avaliada por meio de tocografia externa, em três idades gestacionais, durante o período de uma hora, o que facilita a comparação com a maioria dos estudos que utilizaram o mesmo tempo de avaliação. No entanto, em algumas pesquisas como a de Newman et al⁽⁵¹⁾, a monitorização da atividade uterina realizada foi a domiciliar (MDAU). A comodidade de a paciente não precisar se deslocar até o hospital para realizar o exame facilitou a obtenção de até dois traçados de uma hora ao dia, por paciente, resultando em maior número de traçados por paciente.

Ao analisar a frequência das contrações nas pacientes tratadas com progesterona e pessário, não encontramos diferença na média da contração nos três períodos avaliados. Entretanto, na última avaliação, observamos que houve uma inversão na proporção da contração entre os grupos.

Nas duas primeiras avaliações, o grupo progesterona apresenta menos contrações do que o grupo das gestantes tratadas com o pessário, invertendo essa relação na terceira avaliação. Alguns questionamentos podem ser levantados diante desse resultado. Sabemos que o grupo progesterona tem gestantes mais obesas (IMC = 28) do que o grupo pessário (IMC = 26), o que poderia subestimar o registro tocográfico principalmente nas primeiras avaliações, visto que o sobrepeso é um fator que influencia a captação da monitorização. Apesar da frequência da contrações no grupo progesterona ser maior na terceira avaliação, não houve diferença estatisticamente significativa ($4,21 \pm 4,54$ vs $3,28 \pm 4,16$; $p = 0,187$).

A outra hipótese seria que a progesterona tem, em seu mecanismo, a supressão de produção de fatores inflamatórios que atuam diretamente no miométrio mantendo-o quiescente. Apesar de a etiologia do parto prematuro apresentar diversos fatores, já está estabelecido que um dos mecanismos importantes para o desencadear de todo o processo é o inflamatório. A presença das interleucinas (IL6, IL-8) no fluido cervical exemplifica a causalidade no processo inflamatório e consequente ativação uterina com posterior encurtamento e maturação do colo uterino, processos em que a progesterona desempenha papel importante⁽⁵⁹⁾. Estudos *in vitro* sugerem que um dos mecanismos de ação da progesterona natural é sua atividade anti-inflamatória.⁽⁶⁰⁾

No estudo, utilizamos a dose de 200 mg à noite em óvulos vaginais. Seria esta dose suficiente para manter a quiescência uterina no terceiro trimestre em que o volume e a distensão uterinas são maiores? Não existem estudos publicados que avaliem a dosagem da progesterona ajustada pelo trimestre da gestação.

O estudo de Fonseca realizado em 2003⁽¹²⁾ avaliou a contratilidade uterina em gestantes com elevado risco de prematuridade tratadas com progesterona ou placebo. Ele concluiu que a progesterona reduz a contratilidade uterina, pois no grupo progesterona, 23,6% das pacientes tiveram mais que 4 contrações por hora, enquanto, no grupo placebo esse número foi de 54,3% entre a 28ª e 34ª semana de gestação ($p = 0,001$).

Em nossa casuística, na segunda e na terceira avaliação, a frequência média de contração no grupo progesterona foi de $1,56 \pm 3,23$ e $4,21 \pm 4,54$, o que foi similar ao observado por Fonseca *et al* ($1,00 \pm 0,60$ e $3,20 \pm 2,00$) no mesmo grupo. O número de contração do grupo pessário foi similar ao do grupo progesterona ($2,06 \pm 2,71$ e $3,28 \pm 4,16$) e menor quando comparado ao grupo placebo de Fonseca *et al*. ($4,00 \pm 3,00$ e $5,10 \pm 2,50$).⁽¹²⁾ Dessa maneira, podemos deduzir que ambos os tratamentos, a progesterona e o pessário, têm algum efeito positivo em reduzir a atividade uterina.

Apesar de não existir significância estatística, a frequência da contração na terceira avaliação é maior no grupo progesterona do que no grupo pessário. O estudo de Oliveira⁽⁶¹⁾ que avaliou a contratilidade uterina em gestações gemelares e que utilizou como tratamento progesterona ou placebo concluiu que não houve diferença da atividade contrátil uterina com o uso da progesterona. Entretanto, pontualmente, com 34 semanas, o grupo progesterona apresentou mais contrações do que o grupo placebo, o que foi semelhante à nossa terceira avaliação. Embora se trate de estudo em gestação gemelar e o nosso trabalho, em gestação única, e não ter, a princípio, respostas esclarecedoras desse fenômeno, precisamos pontuar essa semelhança.

Classificamos as avaliações das tocografias como positivas se, com menos de 30 semanas, a frequência era ≥ 4 contrações/hora e se com mais de 30 semanas, ≥ 6 contrações/hora. Em consonância com a literatura^(18, 58), observamos que há aumento da positividade dos exames, conforme aumento

da idade gestacional, apesar de não haver diferença estatística para a variável entre os grupos (Tabela 7).

Como mostram diversos estudos, quanto menor a medida do colo uterino maior o risco de parto prematuro.^(10, 47, 48, 62, 63) A fim de manter os grupos progesterona e pessário homogêneos, utilizamos a ferramenta de alocação sequencial⁽⁴⁹⁾, balanceando a randomização pela idade materna e pelo comprimento inicial do colo uterino. Na primeira avaliação, o colo uterino do grupo progesterona foi de 17,24 mm ($\pm 4,84$) e o do pessário, 16,85 mm ($\pm 5,29$), exemplificando a eficácia em homogeneizar os grupos com a alocação sequencial balanceada.

No gráfico 4, apresentamos o comportamento do comprimento cervical no decorrer da gestação, cuja medida diminui em ambos os grupos. Essa redução evolutiva do colo, assim como a avaliada por Okitsu *et al*⁽⁶⁴⁾, é esperada com o avançar da idade gestacional.

Berghella *et al*⁽⁴⁸⁾, analisando a contratilidade uterina nas gestantes com colo < 25 e ≥ 25 mm, não encontraram diferenças na frequência das contrações uterinas dos dois grupos. Entretanto, no grupo de colo curto, o risco de parto abaixo de 35 semanas foi maior nas gestantes que apresentaram 4 ou mais contrações durante a 28ª e 30ª semana. Já o estudo de Lewis *et al*⁽¹⁹⁾ avaliou por 1 hora a atividade uterina em 101 gestantes assintomáticas com colo curto e dessas, 86 (85%) apresentaram média de 4 contrações/h (range 0-31). A idade gestacional do parto não diferiu entre as gestantes que apresentaram atividade uterina e as que não apresentaram ($33,5 \pm 6,8$ e $31,5 \pm 7,6$, $p = 0,03$). Em nossa estatística, não tivemos grupo controle para avaliar

as contrações, pois em ambos grupos, a comparação da contratilidade uterina foi realizada em colo curto não tratado (na randomização) e, nas avaliações subsequentes, após o tratamento com a progesterona e o pessário. Como, durante a realização do projeto de pesquisa, já existia evidência científica prévia para tratamento da espécie, não incluímos grupo com colo curto controle/placebo para a monitorização uterina. Assim, vemos como um ponto fraco desta pesquisa a ausência de grupo controle em gestantes assintomáticas e com colo uterino de tamanho normal.

A correlação entre o encurtamento do colo e as contrações uterinas também foi investigada. Em nosso estudo, utilizando a correlação linear de Spearman's, avaliamos a relação entre o encurtamento do colo, na segunda e terceira avaliação, e a contração uterina, nos grupos progesterona e pessário (Gráficos 6 e 7). Em ambas as correlações entre colo e contratilidade uterina, a relação foi desprezível (Spearman's -0,158 e -0,101), não sendo possível afirmar que a contração poderia ser associada com a redução do comprimento do colo uterino.

Como desfecho neonatal, a maioria dos partos das pacientes tratadas com progesterona ou pessário ocorreu acima de 37 semanas (79,4%). Houve apenas 5 (7,3%) casos de prematuridade abaixo de 28 semanas e 7 casos (10,3%) abaixo de 33 semanas. Semelhante a nossos dados, o Trial chamado Pregnant apresentou taxa de 8,9 % (vs 16,1 % do placebo) em partos abaixo de 33 semanas com o uso da progesterona.⁽¹³⁾

A taxa de prematuros abaixo de 34 semanas, de 11,7% (8 casos, sendo 4 de cada grupo) se mostrou condizente com o trabalho de Fonseca, em que as

pacientes com colo curto que utilizaram progesterona apresentaram uma taxa de 19,2% (vs 34,4% placebo) na mesma idade gestacional.⁽³⁸⁾ Não houve correlação positiva significativa entre a frequência da contração e a idade gestacional do parto nos grupos (Spearman's = -0,200, p=0,100).

Como impressão parcial do trabalho, a progesterona e o pessário apresentaram, em conjunto, baixa taxa de partos prematuros (20,6%), sendo esse dado ainda mais relevante quando avaliamos essa taxa abaixo de 34 semanas (11,7%). Dentre os partos abaixo de 34 semanas (8 casos), os grupos ficaram igualmente divididos, tendo 4 casos (5,9%) em cada, o que corresponde a uma frequência de partos menores de 34 semanas, de 5,9%, em cada grupo. O pessário ainda é um dispositivo que intriga devido a seu mecanismo de ação não ser completamente conhecido e seus resultados conflitantes.^(6, 42, 44) Alguns trabalhos chegaram à conclusão de que o pessário não reduz a taxa de trabalho de parto prematuro.⁽⁴⁴⁾

Nosso estudo apenas avalia as contrações uterinas nas gestantes de colo curto tratadas com progesterona ou pessário, e faz parte de outro estudo que contempla todo o desfecho neonatal e a comparação efetiva entre os tratamentos com uma casuística maior. Assim, levantamos novamente o questionamento da eficácia do pessário cervical no tratamento do colo curto e acreditamos que ainda represente ampla área de estudo e que esperamos futuramente ter respostas a essas questões.

Como pontos fortes de nosso trabalho, podemos ressaltar que todas as pacientes não apresentavam histórico prévio de incompetência cervical, foram acompanhadas no mesmo serviço, com pré-natal de alto risco padrão. Todos

os exames de tocografia foram realizados pela equipe do projeto e a paciente encontrava-se assintomática durante todo o exame.

As limitações que podemos inferir são a amostra pequena de registros e o IMC elevado da população do estudo que pode interferir na qualidade do registro tocográfico. Resta-nos manter o estímulo e continuar trilhando o caminho desafiador em busca de respostas.

7. CONCLUSÃO

7. CONCLUSÃO

O presente estudo da contratilidade uterina em gestações únicas com colo curto e tratadas com pessário ou progesterona concluiu que:

7.1. PRINCIPAL

Não há diferença na frequência da contratilidade uterina das mulheres com colo curto tratadas com progesterona e pessário.

7.2. SECUNDÁRIOS

Não houve correlação entre as contrações uterinas e o encurtamento do colo nos grupos.

Não houve correlação entre a frequência da contração uterina e a idade gestacional do parto nos dois grupos.

8. ANEXOS

8.1. ANEXO 1

Descrição das perdas dos exames tocográficos das gestantes com feto único e colo curto em tratamento com progesterona ou pessário (HCFMUSP, 2015 - 2019).

	Progesterona	Pessário
	N - Causa	N - Causa
Primeira avaliação	1 - Fora da idade gestacional para avaliação	0
Segunda avaliação	2 - Fora da idade gestacional para avaliação 2 - TPP 1 - Cerclagem	2 - Fora da idade gestacional para avaliação 1 - TPP 1 - RPMO
Terceira avaliação	6 - Fora da idade gestacional para avaliação 2 - TPP	2 - Fora da idade gestacional para avaliação 2 - TPP
Total	14 CTB	8 CTB

8.2. ANEXO - 2

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: COMPARAÇÃO ENTRE A PROGESTERONA NATURAL E O PESSÁRIO VAGINAL NA PREVENÇÃO DO PARTO PREMATURO ESPONTÂNEO EM GESTANTES COM COLO UTERINO MENOR OU IGUAL A 25mm

Pesquisador: Mario Henrique Burlacchini de Carvalho

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 20611813.0.0000.0068

Instituição Proponente: HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

Patrocinador Principal: FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SAO PAULO
HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.730.615

Apresentação do Projeto:

Os autores solicitam inclusão de novo pesquisador executante que pretende preparar sua tese de Doutorado com o material coletado de projeto previamente aprovado que irá comparar a incidência de partos prematuros (abaixo de 34 semanas) em gestantes usuárias de pessário cervical ou progesterona natural.

Objetivo da Pesquisa:

Não haverá mudança no objetivo já relatado, qual seja, comparar a incidência de partos prematuros (abaixo de 34 semanas) em gestantes usuárias de pessário cervical ou progesterona natural.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não alterados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os autores solicitam inclusão de novo pesquisador executante Dr. Antonio Gomes de Amorim Filho, os resultados obtidos de seu trabalho serão utilizados para elaboração da sua Tese de Doutorado.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP - HCFMUSP

Continuação do Parecer: 1.730.615

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Nenhuma.

Recomendações:

Aprovação.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovação.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_775591E2.pdf	15/08/2016 09:54:11		Aceito
Outros	INCLUS_DR_AMORIM_15_08_16.pdf	15/08/2016 09:51:53	Mario Henrique Burlacchini de Carvalho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	RESP_TCLE_09_06_16.doc	09/06/2016 15:29:31	Mario Henrique Burlacchini de Carvalho	Aceito
Outros	EMENDA_15_03_16.pdf	15/03/2016 17:54:12	Mario Henrique Burlacchini de Carvalho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_EMENDA_15_01_16.doc	15/03/2016 17:52:42	Mario Henrique Burlacchini de Carvalho	Aceito
Folha de Rosto	CIAPP_379_13_FOLHA_ROSTO.pdf	30/10/2013 11:18:21		Aceito
Outros	CIAPP_379_13_APROVA_COMITE_ETICA_CONSELHO_DOG.pdf	21/10/2013 15:37:31		Aceito
Outros	CIAPP_379_13_APROVA_CIAPP.pdf	21/10/2013 15:37:11		Aceito
Outros	CIAPP_379_13_CADASTRO_PROTOCOLO_PESQUISA.pdf	21/10/2013 15:36:52		Aceito
Outros	CIAPP_379_13_LATTES.pdf	21/10/2013 15:36:27		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	CIAPP_379_13_TCLE_VFINAL.pdf	21/10/2013 15:35:52		Aceito
Projeto Detalhado	CIAPP_379_13_PROJETO_VFINAL.pdf	21/10/2013		Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
USP - HCFMUSP

Continuação do Parecer: 1.730.615

/ Brochura Investigador	CIAPP_379_13_PROJETO_VFINAL.pdf	15:35:29		Aceito
----------------------------	---------------------------------	----------	--	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 16 de Setembro de 2016

Assinado por:

ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar

Bairro: Cerqueira Cesar

CEP: 05.403-010

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)2661-7585

Fax: (11)2661-7585

E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

8.3. ANEXO - 3

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE

DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. SUJEITO DA PESQUISA

NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº: APTO:

BAIRRO:CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NOME:

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.):

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO:CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD(.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

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

PESQUISADOR: Mário Henrique Burlacchini de Carvalho

CARGO/FUNÇÃO: Professor Associado da Disciplina de Obstetrícia FMUSP

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL: Nº 80872

PESQUISADORES e COLABORADORES: Juliana Valente Codato Marinelli, Priscila Teixeira do Amaral, Rossana Pulcineli Vieira Francisco, Marcelo Zugaib

UNIDADE DO HCFMUSP: Divisão de Clínica Obstétrica

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

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

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

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

Estamos convidando você a participar de uma pesquisa que tem como objetivo comparar se há diferença entre um anel de silicone e a progesterona natural na redução do parto prematuro de gestantes com colo uterino medindo 25 mm ou menos, avaliado pela ultrassonografia transvaginal. O pessário cervical é um anel de silicone que é introduzido na vagina pelo exame de toque e posicionado próximo ao colo do útero durante a gravidez. Estamos estudando se esse anel pode ajudar a prevenir o parto antes de 9 meses ou não. O pessário não é prejudicial para você ou para seu bebê, e não deve incomodá-la. Porém, se você quiser, poderá retirar o anel a qualquer momento. Nas pacientes que forem usar progesterona, serão utilizados 2 óvulos vaginais à noite, no momento de dormir. A progesterona é uma medicação que já utilizamos para gestantes de risco para parto prematuro ou quando tem a medida do colo uterino menor ou igual a 25mm. Na 37ª semana, quando diminui o risco da prematuridade, o pessário será removido e o uso dos óvulos de progesterona será suspenso. Todas as pacientes participantes do estudo serão acompanhadas mensalmente com a medida do colo uterino e avaliação das contrações utilizando o aparelho de tocografia durante o período de uma hora. Esse aparelho é colocado no abdome, fixado com uma fita e não provoca nenhum desconforto em você. Além disso, serão coletadas amostras da sua secreção vaginal para pesquisa de infecções. Esse procedimento é semelhante à coleta de um papanicolau, não traz risco à sua gestação e é normalmente feito nas gestações de alto risco. A secreção vaginal também será levada ao nosso laboratório, onde testaremos uma nova técnica de estudo de infecções. A participação nesta pesquisa não aumenta o risco para você ou seu bebê.

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

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

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

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

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

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

A qualquer momento você tem acesso garantido aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas com o **Dr Mário Henrique Burlacchini de Carvalho**, que pode ser encontrado na Clínica Obstétrica, 10º andar do Instituto Central do Hospital das Clínicas, na Av Enéas de Carvalho Aguiar N 255, Telefone 2661-6380, com as pesquisadoras **Juliana Valente Codato Marinelli** (tel: 99691-1245) ou **Priscila Teixeira do Amaral** (tel. 971181559).

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

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

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

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

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

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

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

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

Assinatura do paciente/representante legal

Data: São Paulo, / /

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

Data: São Paulo, / /

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

Assinatura do responsável pelo estudo

Data: São Paulo, / /

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goldenberg, RL. Epidemiology and causes of preterm birth. In: JF C, JD I, R R, editors. Lancet 2008. p. 75-84.
 2. March of Dimes P, editor Save The Children. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth Geneva; 2012; Geneva: WHO : World Health Organization.
 3. 2015/2016: uma análise da situação de saúde e da epidemia pelo vírus Zika e por outras doenças transmitidas pelo *Aedes aegypti*, [Internet]. 2015 / 2016. Available from: <http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_2015_2016.pdf>.
 4. Howson CP, Kinney MV, McDougall L, Lawn JE, Group BTSPBA. Born too soon: preterm birth matters. Reprod Health. 2013;10 Suppl 1:S1.
 5. Yoshizaki CT TC, Paganoti CF, Mikami FC, Lin LH, Brizot ML, Bortolotto MRFL, Carvalho MHB, Pereira PP, Bittar RE PP, Miyadahira S, Martinelli S, Bunduki V. Prematuridade.
- In: Zugaib Obstetricia. 4 ed ed. ed, editor. Sao Paulo: Marcelo Zugaib, Rossana Pulcineli Vieira Francisco; 2020.
6. Goya M, Pratcorona L, Merced C, Rodó C, Valle L, Romero A, et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): an open-label randomised controlled trial. Lancet. 2012;379(9828):1800-6.
 7. Mercer BM, Goldenberg RL, Moawad AH, Meis PJ, Iams JD, Das AF, et al. The preterm prediction study: effect of gestational age and cause of preterm birth on subsequent obstetric outcome. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Am J Obstet Gynecol. 1999;181(5 Pt 1):1216-21.
 8. 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):1360-5.
 9. To MS, Skentou CA, Royston P, Yu CK, Nicolaides KH. Prediction of patient-specific risk of early preterm delivery using maternal history and sonographic measurement of cervical length: a population-based prospective study. Ultrasound Obstet Gynecol. 2006;27(4):362-7.
 10. de Carvalho MH, Bittar RE, Brizot MeL, Bicudo C, Zugaib M. Prediction of preterm delivery in the second trimester. Obstet Gynecol. 2005;105(3):532-6.
 11. Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. Am J Obstet Gynecol. 2018;218(2):161-80.
 12. 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):419-24.
 13. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Ultrasound Obstet Gynecol. 2011;38(1):18-31.
 14. Jin Z, Chen L, Qiao D, Tiwari A, Jaunsky CD, Sun B, et al. Cervical pessary for preventing preterm birth: a meta-analysis. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019;32(7):1148-54.

15. Newman RB, Gill PJ, Campion S, Katz M. The influence of fetal number on antepartum uterine activity. *Obstet Gynecol.* 1989;73(5 Pt 1):695-9.
16. Reynolds, SRM HJ, Kaiser IH. Clinical measurement of uterine forces in pregnancy and labor. Springfield (IL): Charles C Thomas; 1954.
17. Moore TR. Patterns of human uterine contractions: implications for clinical practice. *Semin Perinatol.* 1995;19(1):64-72.
18. Germain A, Valenzuela G, Ivankovic M, Ducsay C, Gabella C, Seron-Ferre M. Circadian rhythms of uterine activity with term and pre term delivery. *Am J Obstet Gynecol*; 1993. p. 1271-7.
19. Lewis D, Pelham JJ, Done E, Sawhney H, Talucci M, Berghella V. Uterine contractions in asymptomatic pregnant women with a short cervix on ultrasound. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005;18(5):325-8.
20. 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):178-81.
21. Morrison JC, Martin JN, Martin RW, Gookin KS, Wiser WL. Prevention of preterm birth by ambulatory assessment of uterine activity: a randomized study. *Am J Obstet Gynecol.* 1987;156(3):536-43.
22. Bittar RE, Yamasaki, A. A., Sasaki, S., Galetta, M. A., Zugaib, M. Determinacao do risco para o parto prematuro atraves da deteccao da fibronectina fetal na secrecao cervico vaginal e da monitorizacao das contracoes uterinas. *Rev. Bras. de Ginec. Obstet.*; 1996. p. 165-70.
23. M Z. Zugaib *Obstetrícia*. Brasil: Sao Paulo: Manole; 2012.
24. Garfield RE, Maner WL. Physiology and electrical activity of uterine contractions. *Semin Cell Dev Biol.* 2007;18(3):289-95.
25. ALVAREZ H, CALDEYRO R. Contractility of the human uterus recorded by new methods. *Surg Gynecol Obstet.* 1950;91(1):1-13.
26. Raines D.A. W, A. R. Braxton Hicks Contractions. *StatPearls [Internet].* : Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2018 Feb 19.
27. Nageotte MP, Dorchester W, Porto M, Keegan KA, Freeman RK. Quantitation of uterine activity preceding preterm, term, and postterm labor. *Am J Obstet Gynecol.* 1988;158(6 Pt 1):1254-9.
28. Oppenheimer LW, Bland ES, Dabrowski A, Holmes P, McDonald O, Wen SW. Uterine contraction pattern as a predictor of the mode of delivery. *J Perinatol.* 2002;22(2):149-53.
29. B. N. *Obstetricia basica*. Sao Paulo: Sarvier; 2000.
30. BUHIMSCHI C.S., BUHIMSCHI I.A., MALINOW A.M., SAADE G.R., GARFIELD R.E., C.P. W. THE FORCES OF LABOUR. Cambridge University: Fetal and Maternal Medicine Review; November 2003. p. 273-307.
31. Romero R. YL, Miranda j., Hassan S., Conde-Agudelo A., T. C. A blueprint for the prevention of preterm birth: vaginal progesterone in women with a short cervix. *J Perinat Med* . National Institutes of Health; 2014. p. 27-44.
32. Bittar RE, da Fonseca EB, de Carvalho MH, 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(5):562-7.
33. Heath VC, Southall TR, Souka AP, Novakov A, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: relation to demographic characteristics and previous obstetric history. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998;12(5):304-11.
34. Braithwaite JM, Economides DL. Acceptability by patients of transvaginal sonography in the elective assessment of the first-trimester fetus. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997;9(2):91-3.

-
35. Mendelson CR. Minireview: fetal-maternal hormonal signaling in pregnancy and labor. *Mol Endocrinol.* 2009;23(7):947-54.
 36. Garfield RE, Saade G, Buhimschi C, Buhimschi I, Shi L, Shi SQ, et al. Control and assessment of the uterus and cervix during pregnancy and labour. *Hum Reprod Update.* 1998;4(5):673-95.
 37. Ruddock NK, Shi SQ, Jain S, Moore G, Hankins GD, Romero R, et al. Progesterone, but not 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate, inhibits human myometrial contractions. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(4):391.e1-7.
 38. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH, Group FMFSTS. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med.* 2007;357(5):462-9.
 39. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(2):124.e1-19.
 40. RG. C. Treatment of habitual abortion due to cervical incompetence.: *Lancet*; 1959. p. 127.
 41. Arabin B, Halbesma JR, Vork F, Hübener M, van Eyck J. Is treatment with vaginal pessaries an option in patients with a sonographically detected short cervix? *J Perinat Med.* 2003;31(2):122-33.
 42. Saccone G, Maruotti GM, Giudicepietro A, Martinelli P, Group IPBPIW. Effect of Cervical Pessary on Spontaneous Preterm Birth in Women With Singleton Pregnancies and Short Cervical Length: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017;318(23):2317-24.
 43. Abdel-Aleem H, Shaaban OM, MA A-A. Cervical pessary for preventing preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.
 44. Kypros H. Nicolaides MDAS, Ph.D. Liona C. Poon, M.D., Gemma Picciarelli MDNT, M.D. Aikaterini Zamprakou, M.D. Evdoxia Skyfta, M.D. Mauro Parra-Cordero, M.D., Ricardo Palma-Dias MD, Ph.D. aJRC, M.D. A Randomized Trial of a Cervical Pessary to Prevent Preterm Singleton Birth. *N Engl J Med* 2016. p. 1044-52.
 45. Zahn V. Uterine contractions during pregnancy. *J Perinat Med.* 1984;12(3):107-13.
 46. Colton T, Kayne HL, Zhang Y, Heeren T. A metaanalysis of home uterine activity monitoring. *Am J Obstet Gynecol.* 1995;173(5):1499-505.
 47. JD I. Current status of home uterine activity monitoring. *Obstet Gynecol*; 1995. p. 771- 9.
 48. Berghella V, Iams JD, Newman RB, Macpherson C, Goldenberg RL, Mueller-Heubach E, et al. Frequency of uterine contractions in asymptomatic pregnant women with or without a short cervix on transvaginal ultrasound scan. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;191(4):1253-6.
 49. Fossaluza V, Diniz JB, de Bragança Pereira B, Miguel EC, CA dBP. Sequential Allocation to Balance Prognostic Factors in a Psychiatric Clinical Trial. *Sao Paulo, Brazil Clinics.* p. 511 - 8.
 50. To MS, Skentou C, Chan C, Zagaliki A, Nicolaides KH. Cervical assessment at the routine 23-week scan: standardizing techniques. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;17(3):217-9.
 51. Newman RB, Iams JD, Das A, Goldenberg RL, Meis P, Moawad A, et al. A prospective masked observational study of uterine contraction frequency in twins. *Am J Obstet Gynecol.* 2006;195(6):1564-70.
 52. Mukaka MM. Statistics corner: A guide to appropriate use of correlation coefficient in medical research. *Malawi Med J.* 2012;24(3):69-71.
 53. Gotsch F, Romero R, Erez O, Vaisbuch E, Kusanovic JP, Mazaki-Tovi S, et al. The preterm parturition syndrome and its implications for understanding the biology, risk

assessment, diagnosis, treatment and prevention of preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22 Suppl 2:5-23.

54. a BLM, a GXM, a YSM, a YDM, e RGP, d PLGSPa, et al. Association between maternal pre-pregnancy obesity and preterm birth according to maternal age and race or ethnicity: a population-based study. *The Lancet Diabetes & Endocrinology: The Lancet Diabetes & Endocrinology*; 2019. p. 663-5.

55. Wheeler S, Maxson P, Truong T, Swamy G. Psychosocial Stress and Preterm Birth: The Impact of Parity and Race. *Matern Child Health J.* 2018;22(10):1430-5.

56. Kanninen TT, Quist-Nelson J, Sisti G, Berghella V. Chlamydia trachomatis screening in preterm labor: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;240:242-7.

57. Hosny AEMS, El-Khayat W, Kashef MT, Fakhry MN. Association between preterm labor and genitourinary tract infections caused by *Trichomonas vaginalis*, *Mycoplasma hominis*, Gram-negative bacilli, and coryneforms. *J Chin Med Assoc.* 2017;80(9):575-81.

58. Moore TR, Iams JD, Creasy RK, Burau KD, Davidson AL. Diurnal and gestational patterns of uterine activity in normal human pregnancy. The Uterine Activity in Pregnancy Working Group. *Obstet Gynecol.* 1994;83(4):517-23.

59. Winkler M, Fischer DC, Ruck P, Marx T, Kaiserling E, Oberpichler A, et al. Parturition at term: parallel increases in interleukin-8 and proteinase concentrations and neutrophil count in the lower uterine segment. *Hum Reprod.* 1999;14(4):1096-100.

60. Schwartz N, Xue X, Elovitz MA, Dowling O, Metz CN. Progesterone suppresses the fetal inflammatory response ex vivo. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(2):211.e1-9.

61. de Oliveira LA, Brizot ML, Liao AW, Bittar RE, Francisco RP, Zugaib M. Prenatal administration of vaginal progesterone and frequency of uterine contractions in asymptomatic twin pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016;95(4):436-43.

62. Dude A, Miller ES. Change in Cervical Length across Pregnancies and Preterm Delivery. *Am J Perinatol.* 2019.

63. Oskovi Kaplan ZA, Ozgu-Erdinc AS. Prediction of Preterm Birth: Maternal Characteristics, Ultrasound Markers, and Biomarkers: An Updated Overview. *J Pregnancy.* 2018;2018:8367571.

64. Okitsu O, Mimura T, Nakayama T, Aono T. Early prediction of preterm delivery by transvaginal ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1992;2(6):402-9.