



GUIDELINES

## Diretrizes de prática da ISUOG: papel do ultrassom na predição do parto prematuro espontâneo

CM Coutinho, A. Sotiriadis, A. Odibo, A. Khalil, F. D'Antonio, H. Feltovich, LJ Salomão, P. Sheehan, R. Napolitano, V. Berghella, F. da Silva Costa

<https://doi.org/10.1002/uog.26020>

Tradução: Danielle B. Sodré Barmpas, MD, MSc, TEGO, Diploma in Fetal Medicine (FMF, UK), Associate Professor IETECs. Isabela do Lago Dorigo, MD, TEGO.

Revisão: Manoel Sarno, MD, MSc, PhD, TEGO, Diploma in Fetal Medicine (FMF, UK; FEBRASGO, Brazil), Associate Professor UFBA.

### Comitê de Padrões Clínicos

A Sociedade Internacional de Ultrassonografia em Obstetrícia e Ginecologia (ISUOG)   uma organização científica que incentiva a prática clínica, ensino e pesquisa para diagnóstico por imagem na área da saúde da mulher. O Comitê de Padronização Clínica (CSC) da ISUOG tem a missão desenvolver Protocolos Práticos e Consensos sobre recomendações educacionais que forneçam aos profissionais de saúde uma abordagem baseada em consenso de especialistas para diagnóstico por imagem. A intenção é que reflitam o que é considerado pela ISUOG como a melhor prática no momento de sua elaboração. Apesar de a ISUOG fazer o máximo possível para garantir que as orientações sejam acuradas no momento de sua publicação, nem a Sociedade, nem seus funcionários ou membros assumem qualquer responsabilidade pelas consequências de quaisquer dados imprecisos ou enganosos, opiniões ou declarações emitidas pelo CPC. Os protocolos não têm a intenção de estabelecer padrão legal de assistência, porque a interpretação das evidências em que se baseia pode ser influenciada por circunstâncias individuais, protocolos locais e recursos disponíveis. Protocolos aprovados podem ser distribuídas gratuitamente com a permissão do ISUOG ( [info@isuog.org](mailto:info@isuog.org) ).

### Introdução

#### Epidemiologia e definições

De acordo com a Organização Mundial da Saúde, o parto pré-termo (PPT)   definido como ocorrendo entre 20 + 0 e 36 + 6 semanas de gestação <sup>1</sup>. Cerca de 75 a 80% dos casos ocorrem espontaneamente, após trabalho de parto prematuro (TPP) ou ruptura prematura das membranas pré-termo (RPMPT), enquanto, os 20 a 25% restantes resultam de intervenções médicas, sejam elas iatrog nicas ou clinicamente indicadas.<sup>2,3</sup> A taxa global estimada de PPT aumentou de 9,8% para 10,6% entre 2000 e 2014, sendo responsável por quase 15 milhões de nascidos vivos em 2014 <sup>4</sup> e mais de um milhão de mortes em 2010 <sup>5</sup>; PPT é a principal causa de mortalidade neonatal no mundo e, entre os recém-nascidos que sobrevivem, pode estar associado a diversas morbidades ao longo da vida <sup>5</sup>.

Além da mortalidade neonatal, a prematuridade está associada a múltiplas complicações em curto prazo, incluindo síndrome do desconforto respiratório (SDR), displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, leucomalácia periventricular, enterocolite necrosante, retinopatia da prematuridade e sepse neonatal. As sequelas a longo prazo abrangem paralisia cerebral, déficits cognitivos e transtornos do desenvolvimento neurológico, com impacto nas esferas comportamental e social.<sup>6</sup>. Além das implicações para a saúde do neonato e de sua família, a prematuridade impõe um considerável ônus social e econômico, decorrente da permanência prolongada em unidades de terapia intensiva neonatal (UTIN), das internações hospitalares recorrentes e da necessidade contínua de acompanhamento multidisciplinar especializado. O peso econômico social anual do PPT nos EUA foi estimado pelo Instituto de Medicina em pelo menos US\$ 26,2 bilhões em 2007<sup>7</sup>. Em 2014, os custos anuais de saúde da população canadense, estratificados conforme a idade gestacional ao nascimento, foram estimados: 123,3 milhões de dólares canadenses para neonatos prematuros precoces (extremos?), 255,6 milhões para prematuros moderados, 208,2 milhões para prematuros tardios e um total de 587,1 milhões de dólares considerando todos os nascidos vivos<sup>8</sup>.

Em contraste com o PPT, definir TPP não é simples. Diferentes critérios diagnósticos têm sido utilizados na literatura, o que contribui para a heterogeneidade nas condutas clínicas frente a gestantes sintomáticas que se apresentam nas maternidades. As vias fisiológicas envolvidas no trabalho de parto a termo espontâneo são fundamentalmente diferentes das patológicas envolvidas no TPP. O TPP espontâneo é considerado uma síndrome e não uma doença única, em parte porque pode ser induzido por um ou mais mecanismos diferentes<sup>9</sup>. Infecção e inflamação foram os primeiros mecanismos a serem estudados como causas potenciais do TPP, possivelmente porque a detecção de patógenos na cavidade amniótica pode ser feita com relativa facilidade. Outras causas importantes foram descritas posteriormente, como insuficiência istmocervical, declínio na ação da progesterona, distensão excessiva e malformações uterinas, distúrbios vasculares, quebra da tolerância materno-fetal e mecanismos induzidos por alergia<sup>10</sup>. A heterogeneidade das causas justifica a complexidade na elaboração de estratégias diagnósticas, preventivas e terapêuticas universalmente eficazes para o TPP. No entanto, o apagamento cervical (encurtamento) é uma das vias comuns para PPT, precedendo o parto em semanas ou até meses, e é possível avaliar e quantificar esse fenômeno pela ultrassonografia transvaginal (USTV)<sup>11</sup>. A medição ultrassonográfica do comprimento cervical (CC) tem se mostrado consistentemente uma estratégia eficiente e econômica na predição de PPT em mulheres assintomáticas<sup>12-14</sup>, e também uma ferramenta útil no diagnóstico e no processo de tomada de decisão relacionada ao conduta de pacientes sintomáticas em TPP<sup>15</sup>.

O rastreamento para PPT espontâneo em mulheres assintomáticas é importante, já que existem estratégias preventivas que podem ser oferecidas a pacientes com alto risco de PPT<sup>12, 16</sup>. As modalidades preventivas que foram testadas incluem suplementação de progesterona (vaginal ou intramuscular), cerclagem cervical e pessários de silicone. As indicações específicas e os benefícios potenciais em relação ao resultado neonatal devem ser discutidos exaustivamente com as pacientes, e isso também é considerado em todo o Protocolo. A medição de rotina do colo na gravidez foi implementada em algumas populações, com reduções subsequentes na taxa de PPT espontâneo<sup>17, 18</sup>, sendo apoiada por muitos órgãos nacionais e internacionais<sup>6, 19, 20</sup>.

Em um cenário clínico diferente, a medição ultrassonográfica do colo foi avaliada no contexto de ameaça de TPP, para detectar as mulheres com maior risco de PPT, a fim de direcionar seus cuidados<sup>15</sup>.

Não se deve subestimar a dificuldade em determinar qual a avaliação de desfecho ideal para estratégias de prevenção de PPT. Primeiro, há profunda heterogeneidade entre os estudos quanto aos pontos de corte usados para prematuridade clinicamente relevante (comumente < 37 semanas, < 34 semanas ou < 32 semanas). Segundo, a idade gestacional ao nascer por si só não é um marcador ideal para determinar a eficácia de medidas preventivas ou terapêuticas contra PPT, pois pode ser prejudicial prolongar uma gravidez em condições não ideais, como na presença de infecção disseminada ou doenças maternas e/ou fetais não tranquilizadoras, embora tais circunstâncias sejam incomuns. Até o momento, não houve consenso formal sobre o conjunto ideal de desfechos, o que provavelmente envolveria parâmetros de saúde e desenvolvimento de longo prazo, que deveriam ser usados uniformemente em estudos futuros sobre PPT.

O escopo desta Diretriz é avaliar o papel da ultrassonografia na predição do PPT em gestantes assintomáticas e sintomáticas com sinais de TPP, com o objetivo de prevenir a prematuridade e otimizar os desfechos perinatais e a longo prazo do neonato.

Identificação e avaliação da evidência

Foi realizada uma busca bibliográfica por publicações relevantes nas seguintes bases de dados: PubMed, The Cochrane Library e Cochrane Register of Controlled Trials, The National Library for Health e The National Guideline Clearing House, e nos sites de sociedades internacionais de obstetrícia e imagem. As palavras-chave usadas na busca foram: 'ultrassonografia', 'parto prematuro', 'trabalho de parto prematuro', 'predição' e 'prevenção'. A busca foi filtrada para o período de 1990 a 2022 e a última busca foi realizada em 20 de maio de 2022. Sempre que possível, as recomendações apresentadas nesta Diretriz são fundamentadas em evidências científicas. Especificamos 'Pontos de boa prática' para áreas nas quais ainda faltam evidências. Detalhes dos graus de recomendação e níveis de evidência usados nas Diretrizes da ISUOG são fornecidos no Apêndice 1.

**Estratégias de rastreo ultrassonográfico para predição de PPT espontâneo em mulheres assintomáticas com gravidez única**

Embora o histórico de PPT espontâneo seja o fator de risco epidemiológico mais importante para PPT, ele está presente em apenas 10% das mulheres que dão à luz antes de 34 semanas de gestação <sup>21, 22</sup>. Diversos escores de risco baseados exclusivamente em dados do histórico clínico materno foram desenvolvidos com o objetivo de identificar gestantes com maior probabilidade de PPT. No entanto, eles têm variações em sua precisão e reprodutibilidade limitada entre diferentes populações <sup>23</sup>. O exame de toque vaginal historicamente é o método mais comum para avaliação do colo uterino no contexto do trabalho de parto. As evidências mostram que, embora seja uma abordagem simples e de baixo custo, capaz de fornecer informações sobre o colo e a apresentação fetal, a avaliação digital de rotina não aumenta a acurácia na detecção de PPT em comparação à ausência de intervenção ou ao uso de métodos de imagem mais recentes <sup>24</sup>. Dentre suas limitações, destacam-se a subjetividade da avaliação e a incapacidade de detectar a remodelação cervical em estágio inicial, que começa com a dilatação do orifício interno e é, portanto, inacessível aos dedos do examinador. As mesmas limitações parecem se aplicar ao uso de um cervicômetro, outra alternativa de baixo custo para identificar colo curto, que foi defendida recentemente como ferramenta para selecionar quais pacientes não se beneficiariam da USTV <sup>25</sup>. A aplicação dessas estratégias de triagem subótimas deve ser limitada preferencialmente a contextos em que o acesso à ultrassonografia seja inexistente ou significativamente restrito.

A medição ultrassonográfica do colo foi estabelecida como parte indispensável do rastreo para PPT. A relação inversa entre o CC medido por USTV e a incidência de PPT espontâneo foi descrita pela primeira vez há mais de 30 anos, desafiando a teoria dicotômica anterior de colo competente *versus* incompetente e estabelecendo essa medição como uma variável contínua <sup>11, 26</sup>.

**Medida do comprimento cervical**

A reprodutibilidade é essencial para que qualquer método preditivo tenha um bom desempenho, e a medição do colo deve sempre ser realizada seguindo um protocolo sequencial e padronizado. A variabilidade inter e intraobservador para a medição do colo foi relatada como mais favorável do que para o exame digital <sup>27</sup>. Entre os vários métodos de treinamento para medição do CC, o Certificado de Competência em avaliação cervical da Fetal Medicine Foundation <sup>28</sup> e o programa Cervical Length Education and Review (CLEAR) <sup>29</sup> são os dois cursos educacionais de alto padrão oferecidos na Internet que concedem certificação para profissionais que concluem o curso teórico e enviam imagens de ecografia para auditoria. Os provedores só devem realizar a medição ultrassonográfica do colo se estiverem familiarizados com a técnica recomendada <sup>30</sup> (Tabela 1), que é baseada nesses dois cursos reconhecidos.

TABELA 1- Técnica de avaliação do comprimento cervical por USG transvaginal.

<b>Etapa do Exame</b>	<b>Recomendação</b>
<b>Pré-exame</b>	Bexiga materna vazia
<b>Posição materna</b>	Posição semi-inclinada com as pernas abduzidas

<b>Seleção do transdutor</b>	Transdutor endovaginal de alta frequência; cobrir todo o transdutor com capa em ambos os lados (atenção: eliminar as bolhas de ar)
<b>Introdução</b>	Colocar o transdutor no fórnice anterior da vagina, ajustar o controle com orientação do eixo para imagem sagital. Pode ser necessária uma pressão suave para identificar melhor as estruturas.
<b>Estruturas necessárias</b>	Borda inferior da bexiga, orifício cervical externo, canal endocervical e mucosa, orifício cervical interno (limitado pelo limite da mucosa)
<b>Minimize a pressão</b>	Certifique-se de que ambos os lábios cervicais tenham a mesma largura, mantendo todas as estruturas necessárias na imagem.
<b>Magnificação</b>	O colo do útero deve ocupar de 50 a 75% da tela
<b>Medida</b>	Os cursores devem ser colocados entre o orifício endocervical interno e o orifício externo, ligando os dois pontos <b>com uma linha reta</b>
<b>Repetição</b>	Fazer pelo menos três avaliações diferentes para obter três medidas diferentes a escolha o mais curto que esteja tecnicamente correto
<b>Duração</b>	Reservar tempo suficiente para obter três medidas tecnicamente corretas para permitir a visualização de mudanças dinâmicas com o tempo
<b>Descrever os achados adicionais</b>	Afunilamento, imagens de detritos (debris) no líquido amniótico, separação das membranas amnióticas, vasa previa, placenta baixa, sinais de placenta acreta
<b>Evitar armadilhas</b>	A bexiga cheia ou pressão excessiva do transdutor podem alongar artificialmente o comprimento cervical. Segmento inferior (istmo) uterino espessado ou contrações localizadas podem simular afunilamento: identificar a mucosa cervical adequadamente. Evitar confusão do muco cervical com afunilamento identificado a passagem da membrana na altura do orifício cervical interno.

Resumidamente, a medida ultrassonográfica do CC deve ser realizada com a bexiga materna vazia. Ela requer uma visão sagital do colo do útero, com o colo ocupando 50–75% da tela e o canal cervical, orifício interno e orifício externo visíveis. A pressão sobre o colo do útero deve mínima. Para permitir detecção de alterações dinâmicas, pelo menos três medidas em linha reta devem ser obtidas, entre o orifício interno e o orifício externo, com a menor medida tecnicamente correta sendo registrada. A Figura 1 apresenta uma representação esquemática das estruturas que podem ser observadas na avaliação cervical por USTV e aspectos adicionais com relação à técnica correta são ilustrados nas Figuras 2 a 7.

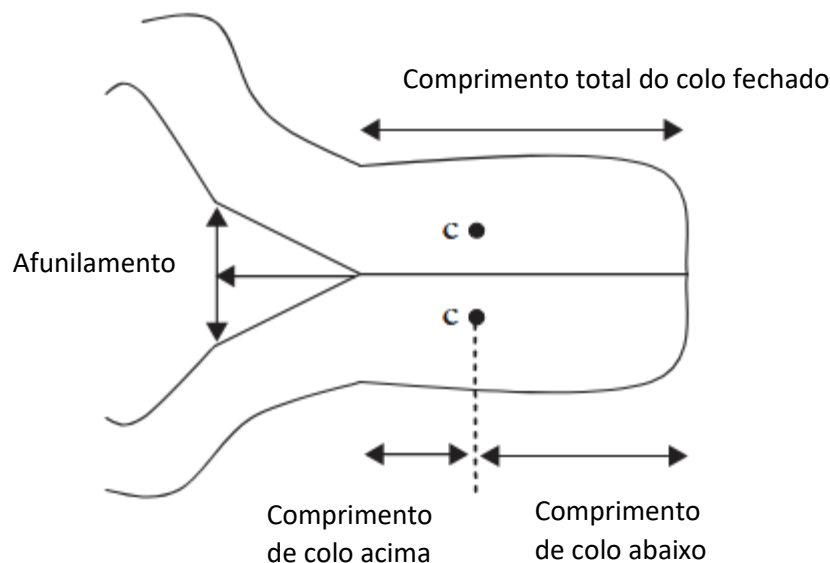


Figura 1 Representação esquemática da avaliação cervical por ultrassonografia transvaginal (adaptado de Hughes et al.1917). c, cerclagem

#### FIGURAS 1 A 7

Tecnicamente, a avaliação ultrassonográfica do colo pode ser realizada pela via transabdominal, transperineal ou transvaginal. Embora a via transabdominal possa estar associada à redução do tempo de exame, ao menor uso de recursos e ao aumento do conforto da paciente, a via transvaginal é recomendada por apresentar maior precisão, reprodutibilidade e menor suscetibilidade a falhas técnicas <sup>31,32</sup>. Na ultrassonografia transabdominal, a maior distância entre a sonda e o colo do útero, o alongamento artificial do colo do útero produzido pela bexiga cheia ou pela pressão aplicada na sonda, a atenuação acústica observada em pacientes com alto índice de massa corporal e a sombra de estruturas fetais ou maternas são possíveis explicações para a menor precisão dessa abordagem <sup>32</sup> (Figura 4b). Um estudo prospectivo mostrou que pontos de corte de colo mais altos seriam necessários para avaliação por ultrassonografia transabdominal ( $\leq 36$  mm) em comparação com USTV ( $\leq 25$  mm), e a USTV ainda seria necessária em mais de 60% dos casos <sup>33</sup>. Além disso, todos os ensaios clínicos randomizados (ECRs) que demonstraram benefícios da intervenção em pacientes com colo curto usaram a abordagem transvaginal e até o momento, não há diretrizes das sociedades que apoiem o uso rotineiro de ultrassom transabdominal para o rastreamento do colo <sup>12,19,20,34</sup>. Excluindo fatores culturais, a aceitação do USTV pela paciente pode ser extremamente alta se for fornecida orientação eficaz, conforme demonstrado pela taxa de aceitação de 99,9% descrita em um estudo populacional com 17.609 pacientes <sup>18,35</sup>.

A curvatura do colo do útero está presente em 51% dos casos quando o colo é  $> 25$  mm, em 25% dos casos quando o colo está entre 16 e 25 mm e em nenhum caso quando o colo é  $< 16$  mm <sup>36</sup>. Assim, em casos com curvatura cervical significativa, a medida do colo pode ser maior se for realizada usando dois segmentos ou traçando as curvaturas cervicais, em comparação com a colocação de uma linha reta entre dois paquímetros. No entanto, como um colo curto sempre parece ser reto, é nossa opinião que o uso universal de uma medida em linha reta pode ser adotado sem afetar o conduta da gravidez.

#### Recomendações

- A medida do colo para a predição de PPT deve ser realizada usando USTV (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: B**).
- A menor medida tecnicamente correta de pelo menos três medidas de colo deve ser usada para laudos e conduta clínica (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).
- As medidas do colo no USTV devem ser realizadas de forma padronizada, de preferência por operadores certificados por uma organização científica, como a The Fetal Medicine Foundation <sup>28</sup> ou a Perinatal Quality Foundation (CLEAR) <sup>29</sup> (**PONTO DE BOA PRÁTICA**).

## Alterações no comprimento do colo do útero durante a gravidez

O colo geralmente fica estável entre 14 e 28 semanas de gestação e tende a encurtar gradualmente depois disso <sup>11</sup>, seu comprimento médio diminui de ~43 mm com 16 semanas para ~31 mm com 36 semanas de gestação <sup>37</sup>. O colo do útero no segundo trimestre é mais curto, em média, em mulheres de origem africana ou asiática, mulheres jovens (< 20 anos) e naquelas com menor índice de massa corporal <sup>38,39</sup>.

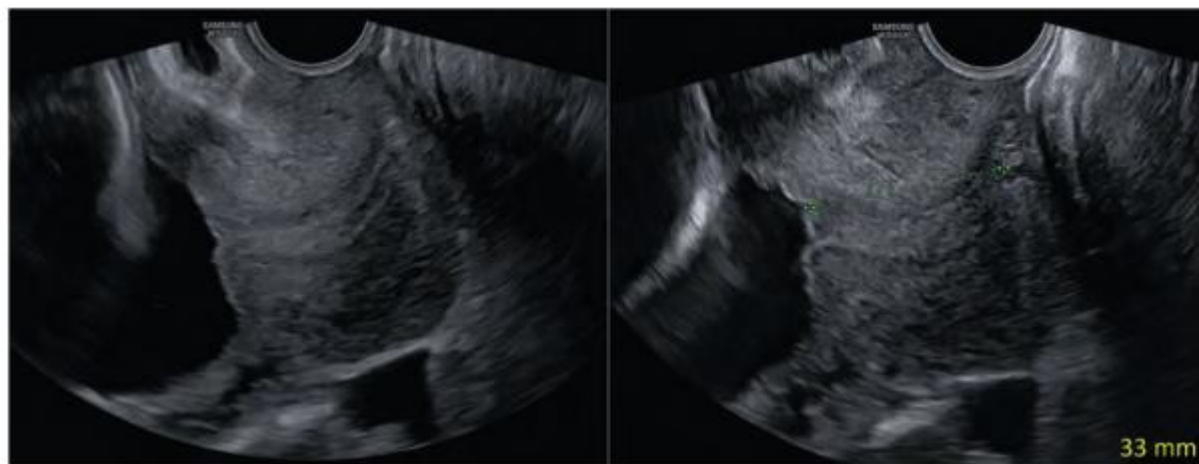


Figura 2 Imagens de ultrassom transvaginal de um colo do útero normal com mucosa cervical ligeiramente hiperecótica.

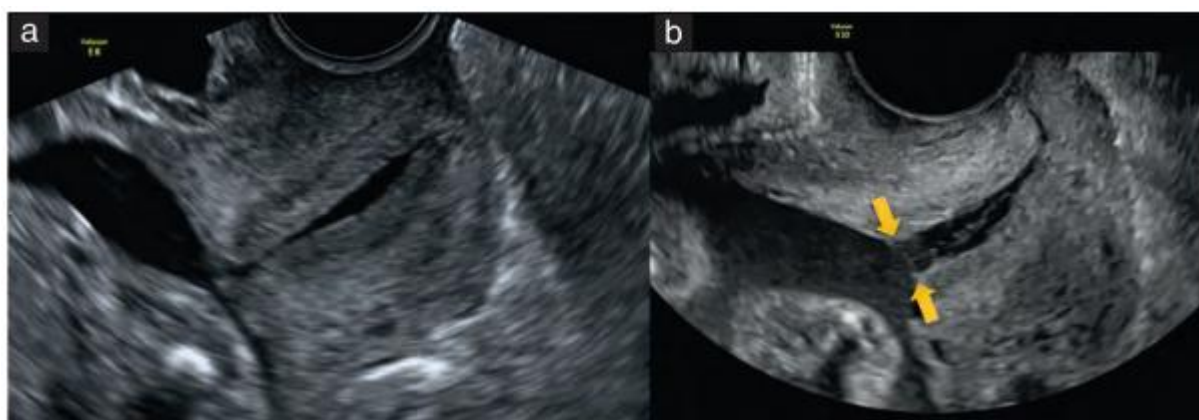


Figura 3 Imagens de ultrassom transvaginal de colos uterinos normais com conteúdo hipoeecóico dentro do canal endocervical. (a) O muco é visível dentro do canal. (b) As membranas amnióticas são demonstradas (setas), indicando que não há afunilamento.

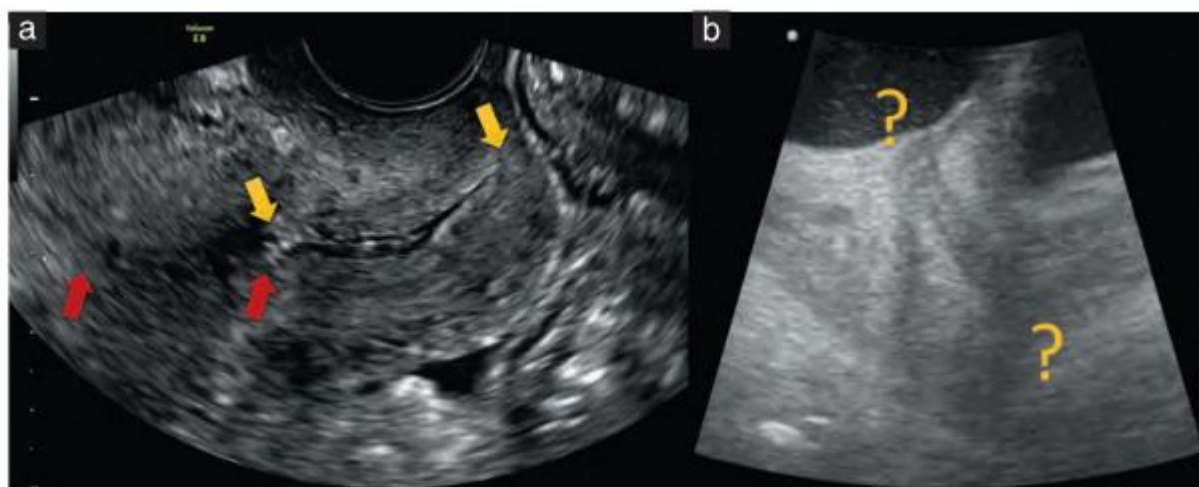


Figura 4 Estratégias não recomendadas para avaliação do comprimento cervical (CC). (a) Avaliação transvaginal do CL durante o primeiro trimestre. Observe os orifícios cervical interno e externo (setas amarelas) que são limitados pelas bordas da



mucosa cervical e pelo segmento uterino inferior espessado e subdesenvolvido (setas vermelhas). (b) Avaliação transabdominal do colo, com a bexiga meio vazia. Observe a dificuldade em identificar os orifícios cervical interno e externo (pontos de interrogação).

Rastreamento em gestações únicas assintomáticas sem fatores de risco prévios para TPP espontâneo

A descoberta do colo curto por USG aumenta o risco de PPT em gestações únicas sem fatores de risco ou sintomas adicionais. Em geral, quanto menor a medida do colo e quanto mais precoce a idade gestacional no encurtamento, maior a taxa de TPP espontâneo <sup>40, 41</sup>. No entanto, a precisão da medida do colo para prever PPT depende de vários fatores, como a população estudada, a prevalência basal de PPT, os valores de corte para definir colo curto e PPT, a idade gestacional em que o rastreamento é realizado e a adesão dos profissionais de saúde e pacientes à estratégia preventiva aplicada após um resultado de alto risco.

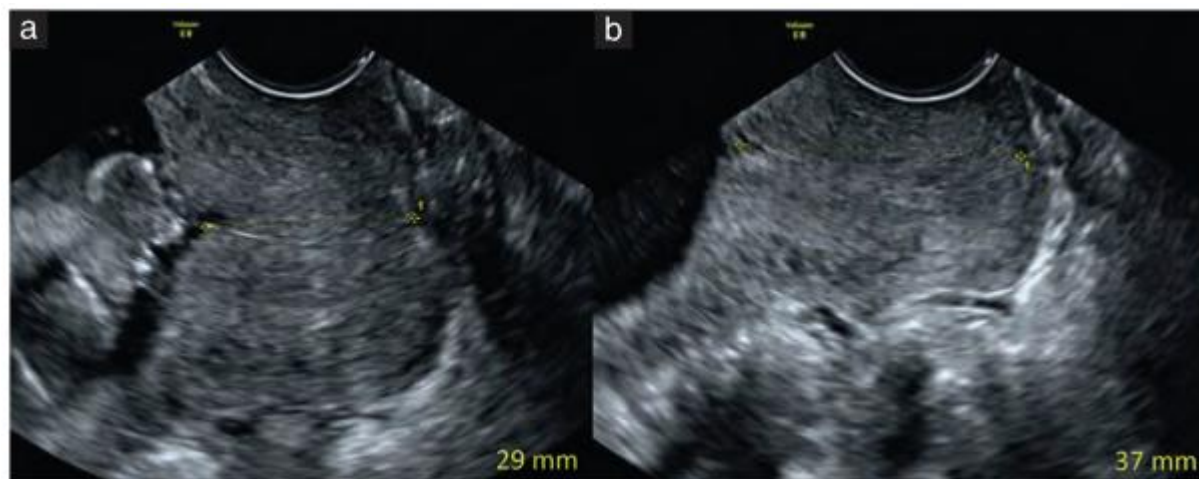


Figura 5 Medidas do comprimento cervical por ultrassom transvaginal na mesma paciente, ilustrando o efeito da pressão exercida pela sonda na medição: (a) evitando pressão (correto); (b) com pressão excessiva da sonda (incorreto), o que alonga o colo do útero e cria uma diferença na largura entre os lábios cervicais.

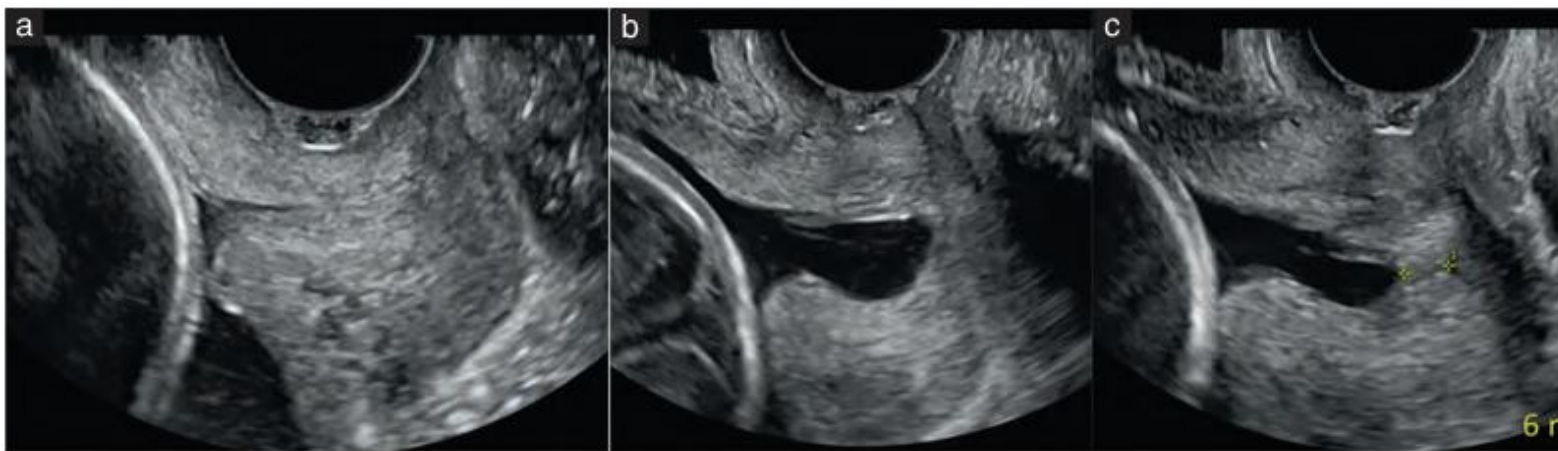


Figura 6 Medições do comprimento cervical por ultrassom transvaginal na mesma paciente, ilustrando o efeito potencial na identificação de alterações dinâmicas do colo do útero em diferentes graus de pressão exercida pela sonda. (a) A pressão excessiva (incorreta) alonga o colo do útero, produzindo uma diferença na largura dos lábios cervicais. (b,c) A pressão suave da sonda (correta) permite a identificação do afunilamento e do comprimento cervical curto, com alterações dinâmicas durante o exame.

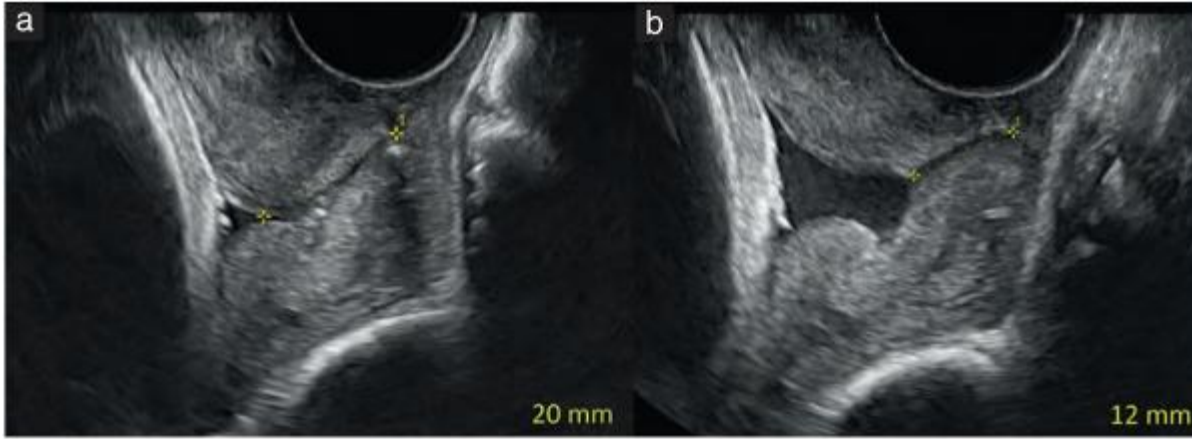


Figura 7 Medições do comprimento cervical por ultrassom transvaginal na mesma paciente, realizadas com intervalo de 1 minuto, mostrando a relevância de realizar no mínimo três medições tecnicamente corretas para permitir a observação de alterações dinâmicas ao longo do tempo. Observe que ambos os lábios cervicais têm aproximadamente a mesma largura em (a) e (b).

Por razões logísticas, é aconselhável rastrear mulheres assintomáticas pela medida do colo entre 18 e 24 semanas de gestação <sup>19, 20</sup>, como parte do exame morfológico do segundo trimestre. As medidas realizadas antes dessa idade gestacional tendem a superestimar o colo, devido à dificuldade em identificar o orifício interno e a incorporação do segmento uterino inferior subdesenvolvido (istmo) (Figura 4a). A idade gestacional de 24 semanas geralmente é o limite superior para estratégias de triagem, porque este é um prazo comum para medidas preventivas, como administração de progesterona e realização de cerclagem, bem como um ponto de partida para intervenções terapêuticas, como tocólise, administração de corticosteroides pré-natais e uso de sulfato de magnésio para neuroproteção <sup>19, 42</sup>. As medidas de colo pré-gestacionais não são úteis para prever PPT em uma gravidez subsequente <sup>43</sup>.

Os primeiros grandes estudos na população geral mostraram que, no segundo trimestre, o 10º percentil para colo foi de 26 mm <sup>11</sup>, o 5º percentil foi de 22 mm <sup>11</sup> a 23 mm <sup>38</sup> e o 1º percentil foi de 11 mm <sup>38</sup> a 13 mm <sup>11</sup>. Considerando um ponto de corte de  $\leq 15$  mm a taxa de PPT < 35 semanas foi de 50%, enquanto um ponto de corte de  $\leq 25$  mm esteve associado a uma taxa de 18% <sup>11</sup>. Posteriormente, um grande estudo transversal incluindo mais de 6600 avaliações relatou que a medida do colo não tem distribuição normal durante a gravidez e sugeriu novos valores de referência, com base em percentis e Z-scores entre 16 e 36 semanas gestacionais <sup>37</sup>.

#### Corte para definir colo curto

Assim como em qualquer teste de rastreamento, a seleção de um valor de corte é uma compensação entre sensibilidade e taxa de rastreamento positivo. Uma meta-análise mostrou que o ponto de corte de colo de 20 mm teve sensibilidade de 22,1% para PPT < 35 semanas, para uma taxa de rastreamento positivo de 1,8%; aumentar o ponto de corte para 25 mm aumentou a sensibilidade para 33,1%, ao custo de aumentar a taxa de rastreamento positivo para 4,1% <sup>44</sup>. A seleção de um ponto de corte ideal é ainda mais dificultada pelo fato de que o colo pode ser parte de uma estratégia de triagem combinada, na qual outros fatores podem afetar a estimativa de risco. Na prática, há mais de 10 anos o ponto de corte de 25 mm tem sido usado na maioria dos estudos intervencionistas como a melhor opção para prever PPT antes de 24 semanas de gestação <sup>6, 12, 20, 40</sup>.

#### Recomendação

- colo  $\leq 25$  mm pode ser usado como ponto de corte para o início de medidas de prevenção de PPT em gestações únicas assintomáticas, independentemente dos fatores de risco ( **PONTO DE BOA PRÁTICA** ).

#### Outros achados ultrassonográficos como preditores de TPP espontâneo

O afunilamento é a protrusão do saco amniótico no canal cervical superior/interno (Figuras 1 e 6 - 10). Sua apresentação ultrassonográfica é variável, de acordo com a gravidade do encurtamento cervical. O mnemônico em inglês 'Trust Your Vaginal Ultrasound' ('confie em seu ultrassom vaginal') representa a progressão em termos de gravidade, começando com uma aparência normal em forma de T, com subsequente aparência em forma de Y-, V- e, eventualmente, U- do orifício



cervical interno e do colo uterino superior (Figura 8). Nenhuma das possíveis medidas de afunilamento provou servir como fator de risco independente preciso para PPT <sup>45, 46</sup>. Portanto, se o afunilamento estiver presente, seu comprimento não deve ser incluído na medida do colo (Figura 1).

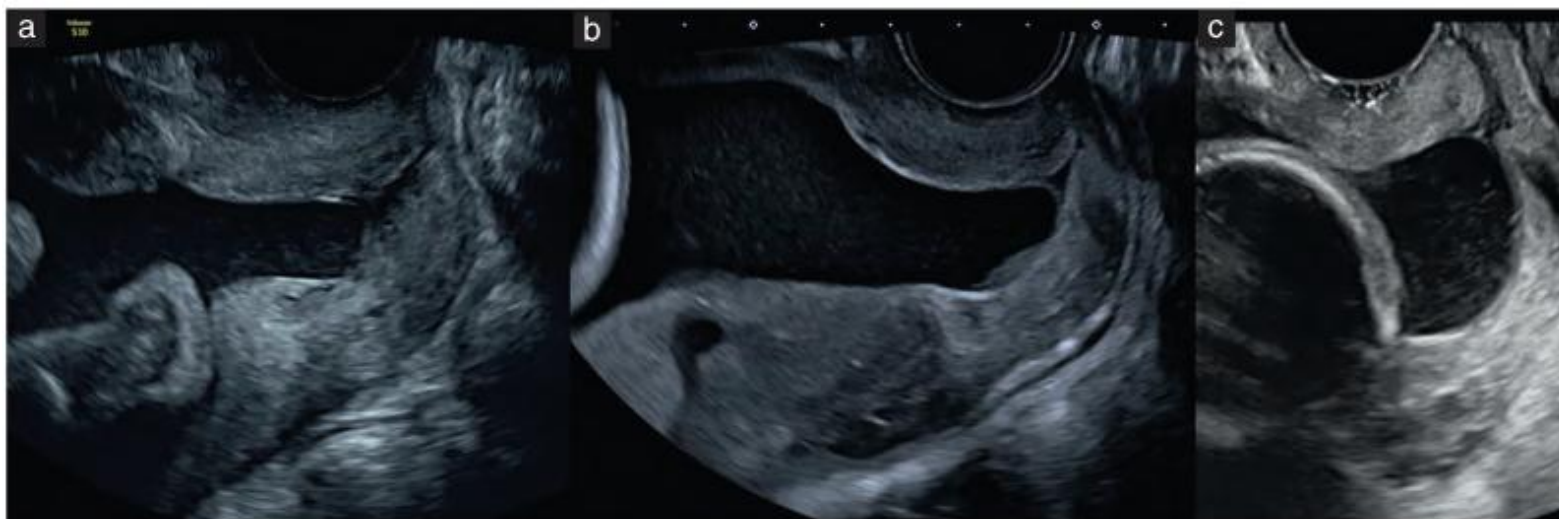


Figura 8 Imagens de ultrassom transvaginal em três grávidas, ilustrando a progressão do afunilamento do orifício cervical interno e da parte superior do colo do útero, em consonância com o agravamento do prognóstico: (a) afunilamento em forma de Y; (b) afunilamento em forma de V, com separação das membranas amnióticas e detritos/debris amnióticos; (c) afunilamento em forma de U, com dilatação do orifício cervical externo.

Sludge, “lama” ou detritos amnióticos são observados como matéria hiperecoica concentrada próxima ao orifício interno ou dispersos na cavidade amniótica (Figuras 8 e 9). A lama pode conter pus, micróbios e/ou outras partículas sólidas, como coágulos sanguíneos, vérnix ou mecônio, e tem sido associada à infecção intra-amniótica e ao aumento do risco de PPT, especialmente no contexto de colo curto e perda gestacional espontânea prévia no segundo trimestre <sup>47-49</sup>. No entanto, não há consenso quanto à necessidade de exames diagnósticos ou tratamento adicionais :

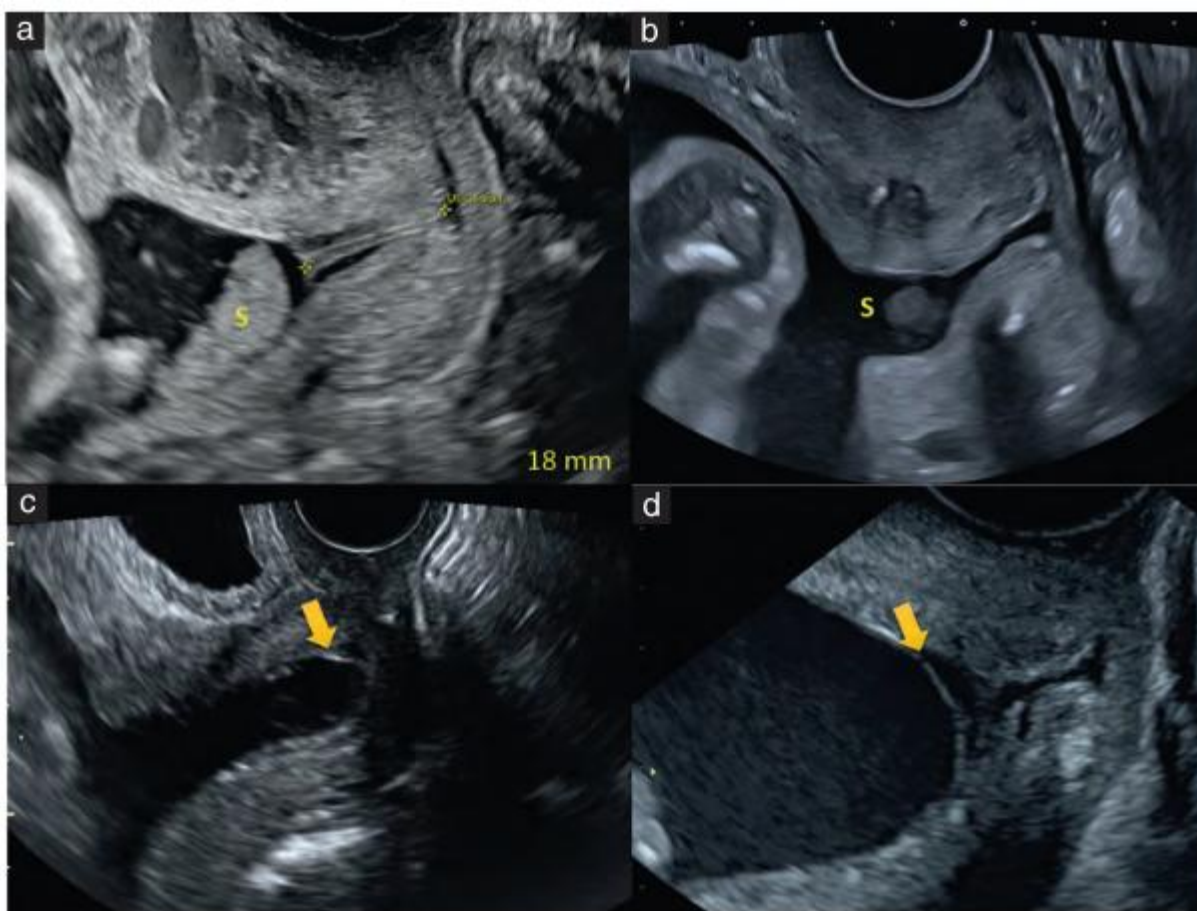


FIGURA 9- Imagens de ultrassom transvaginal mostrando achados adicionais ao colo curto. (a) Colo do útero curto em paciente com espectro de placenta acreta e detritos amnióticos (S). (b) Afunilamento, detritos amnióticos (S) e colo curto em paciente tratada com cerclagem (pontos ecogênicos nos lábios anterior e inferior). (c,d) Separação da membrana amniótica (setas) em pacientes com afunilamento e colo curto.



Figura 10- Imagens sequenciais de ultrassom transvaginal obtidas durante cerclagem indicada por exame físico: (a) afunilamento em forma de U pré-cerclagem; (b) afunilamento em forma de Y após a colocação do primeiro ponto; (c) imagem pós-cerclagem após a colocação de dois pontos.

Embora a separação das membranas amnióticas da decídua tenha sido inicialmente associada a maiores taxas de PPT, a significância estatística não foi confirmada após o controle pela medida do colo (Figuras 8 e 9) <sup>50</sup>. Nem a densidade do tecido cervical avaliada por elastografia, nem as medidas do eixo cervical em relação ao eixo longitudinal uterino são consideradas preditores significativos de PPT quando adicionadas à medida do colo <sup>50</sup>.

#### Opções de tratamento após identificação de colo curto em gestação única assintomática

O principal objetivo da mensuração do colo em gestantes de baixo risco é selecionar pacientes com colo curto e, portanto, maior risco de PPT, a fim de iniciar a intervenção preventiva em tempo hábil (prevenção secundária). Diferentes estratégias

preventivas foram propostas; algumas demonstraram alto nível de eficácia, enquanto outras apresentam evidências conflitantes, ou até mesmo desfavoráveis.

### **Medidas conservadoras**

Embora geralmente considerado seguro pelos médicos, repouso prolongado no leito e hospitalização em mulheres com colo curto foram associados ao aumento do risco de eventos tromboembólicos<sup>51</sup> e efeitos psicológicos negativos<sup>52</sup>, além de taxas mais altas de PPT<sup>53</sup>. De fato, em mulheres assintomáticas com gravidez única e colo curto, praticar exercícios  $\geq 2$  dias por semana por  $\geq 20$  minutos por dia foi associado a uma redução de 32% em partos  $< 37$  semanas, em vez de um aumento no risco de PPT<sup>54</sup>. Portanto, as pacientes devem ser orientadas a manter suas atividades basais habituais.

### **Recomendação**

- A restrição da atividade física basal não é recomendada em mulheres assintomáticas com risco de PPT (**GRAU DE RECOMENDAÇÃO: C**).

### **Progesterona**

Acredita-se que o efeito benéfico do suplemento de progestagênios na prevenção da PPT esteja relacionado à promoção da quiescência miometrial e à inibição do amadurecimento cervical pela regulação negativa da produção de citocinas e por seu efeito anti-inflamatório nas membranas corioamnióticas<sup>55,56</sup>. Dois ECRs publicados em 2003 despertaram o interesse da comunidade científica no uso de dois progestagênios para a prevenção da PPT, a saber, a aplicação intramuscular semanal de caproato de 17 $\alpha$ -hidroxiprogesterona (17-OHPC)<sup>57</sup> e o uso diário de progesterona vaginal natural<sup>58</sup>. Desde então, especialmente nos EUA, a 17-OHPC tem sido recomendada para a prevenção do PPT em pacientes com parto prematuro espontâneo anterior. No entanto, após quase duas décadas, um ECR internacional subsequente relatou que, quando comparada ao placebo (578 mulheres), a 17-OHPC (1130 mulheres) não diminuiu o PPT recorrente  $< 35$  semanas (11% vs 11,5%) ou as taxas de morbidade neonatal (5,6% vs 5,0%) em uma população com histórico de PPT espontâneo único<sup>59</sup>. Em contraste, descobriu-se que a aplicação de progesterona vaginal natural, na forma de óvulos ou gel, diminuiu o PPT e a morbidade neonatal e agora foi estabelecida como a principal estratégia na prevenção do PPT em pacientes assintomáticas com gravidez única e colo curto<sup>60</sup>. Em 2012, a primeira meta-análise de dados individuais de pacientes (DIP) demonstrou uma redução significativa na prevalência de PPT  $< 28$  a  $< 35$  semanas e na morbidade neonatal composta associada ao uso de progesterona vaginal<sup>61</sup>. Após preocupações levantadas pela publicação do estudo '*dOes Progesterone Prophylaxis To prevent preterm labour IMprove oUtcoMe*' (OPPTIMUM), o qual não demonstrou benefícios ou prejuízos significativos com o uso de progesterona em um grupo heterogêneo de pacientes com risco de parto prematuro, incluindo mulheres de baixo risco com colo uterino curto<sup>62</sup>, foi publicada uma meta-análise atualizada dos dados individuais de pacientes (DIP)<sup>12</sup> que incorporou os dados do estudo OPPTIMUM. Isso reafirmou a redução no risco de PPT  $< 28$  a  $< 36$  semanas (PPT  $< 33$  semanas; 974 mulheres; risco relativo (RR), 0,62; IC de 95%, 0,47–0,81), bem como reduções nas taxas de morbidade e mortalidade neonatal compostas, em gestações únicas com colo curto ultrassonográfico no segundo trimestre tratadas com progesterona, sem quaisquer efeitos deletérios no desenvolvimento neurológico infantil<sup>12</sup>. Em 2021, o grupo Evaluating Progestogens for Preventing Preterm birth International Collaborative (EPPPIC) publicou uma meta-análise de DIP incluindo 11.644 mulheres em risco de PPT, principalmente mulheres com PPT espontâneo anterior ou colo curto<sup>63</sup>. Seus resultados reafirmaram novamente que a progesterona vaginal diminui o risco de PPT  $< 34$  semanas em gestações únicas (3769 mulheres; RR, 0,78; IC 95%, 0,68–0,90) e reduz o risco de alguns resultados neonatais adversos, incluindo baixo peso e muito baixo peso ao nascer, admissão na UTIN, SDR e necessidade de suporte respiratório. O uso de 17-OHPC também foi associado a uma tendência à redução de PPT  $< 34$  semanas, sem, no entanto, atingir significância (3053 mulheres; RR, 0,83; IC 95%, 0,68–1,01). O grupo EPPPIC considerou que não havia dados suficientes para avaliar adequadamente a segurança e eficácia da progesterona oral (181 mulheres; RR, 0,60; IC 95%, 0,41–0,90)<sup>63</sup>. Em 2022, outra meta-análise<sup>64</sup> relatou que, entre muitas intervenções, a progesterona vaginal deve ser considerada a melhor escolha para gestações únicas assintomáticas em risco de PPT devido a colo curto ou histórico de PPT espontânea anterior. Quando comparado com placebo ou nenhum tratamento, houve alta certeza de evidência para uma redução em PPT  $< 34$  semanas (razão de chances (OR), 0,50; IC de 95%, 0,34–0,70) e certeza moderada para prevenção de morte perinatal (OR, 0,66; IC de 95%, 0,44–0,97)<sup>64</sup>. Portanto, a administração de progesterona vaginal natural (por exemplo, 200 mg de progesterona micronizada todas as noites) é recomendada para mulheres assintomáticas com gravidez única sem PPT espontâneo anterior e colo  $\leq 25$  mm na USTV até 24 semanas, desde a detecção do colo curto até 36 semanas gestacionais.

### **Recomendação**

- Para mulheres assintomáticas com gestação única sem PPT espontâneo prévio e com USTV demonstrando colo  $\leq 25$  mm antes de 24 semanas, recomenda-se a administração de progesterona vaginal natural, desde o momento da detecção do colo curto até 36 semanas ( **GRAU DE RECOMENDAÇÃO: A** ).

### **Cerclagem**

A cerclagem cervical envolve a colocação de um ou dois pontos o mais próximo possível do orifício cervical interno, como um meio mecânico para dar suporte ao colo do útero e prevenir o PPT. As técnicas de cerclagem relatadas com mais frequência em ECRs são as de McDonald e Shirodkar, realizadas com suturas permanentes de monofilamento ou fita trançada, mas não há dados que indiquem superioridade de uma técnica sobre a outra. Uma meta-análise de DIP comparando a inserção de cerclagem com o conduta expectante não relatou redução significativa na PPT  $< 35$  semanas em mulheres assintomáticas com gestação única e colo curto no segundo trimestre ( $< 25$  mm) e ausência de fatores de risco na história patológica pregressa, como perda recorrente consistente com insuficiência cervical ou PPT espontânea anterior <sup>65</sup>. No entanto, uma análise de subgrupo planejada de 126 pacientes deste mesmo estudo mostrou uma redução significativa na PPT  $< 35$  semanas para pacientes com colo  $< 10$  mm tratadas com cerclagem. Isso também é apoiado pela descoberta, em estudos retrospectivos, de pacientes com colo extremamente encurtado, apesar do tratamento com progesterona, nas quais a realização de cerclagem dobrou a latência da gravidez e diminuiu a morbidade e mortalidade neonatal em geral <sup>66, 67</sup>. Para mulheres grávidas com achado incidental de colo entre 10 e 25 mm, esses estudos recomendam o início de progesterona vaginal e medições do colo a cada 1–2 semanas até 24 semanas. Se o colo encurtar progressivamente para  $< 10$  mm, a cerclagem cervical pode ser considerada. Após a realização de cerclagem para colo curto, outras medidas cervicais não são recomendadas, pois nenhum tratamento adicional alterou o desfecho.

### **Recomendações**

- Após iniciar o tratamento com progesterona, o acompanhamento a cada 1–2 semanas até 24 semanas pode detectar um encurtamento adicional do colo do útero ( **PONTO DE BOA PRÁTICA** ).
- A cerclagem cervical pode ser considerada em mulheres cujo colo do útero encurta para  $< 10$  mm, apesar de estarem usando progesterona ( **GRAU DE RECOMENDAÇÃO: C** ).

### **Pessário**

Na maioria dos casos, pessários cervicais são dispositivos com formato de cúpula feitos de silicone inseridos via transvaginal e posicionados ao redor do colo do útero. Eles agem como suporte mecânico, promovendo tanto o alongamento cervical quanto a sacralização do colo do útero <sup>68, 69</sup>. Dois grandes ECRs foram publicados, com resultados conflitantes. O estudo “*Pesario Cervical para Evitar Prematuridad*” (PECEP) estudou 385 pacientes com colo  $< 25$  mm e referiu uma redução significativa no PPT  $< 34$  semanas no grupo de pacientes tratadas com pessário (6% vs 27%) <sup>70</sup>, enquanto o maior estudo multicêntrico de pessário, com 932 pacientes com colo curto, não relatou uma diferença significativa na incidência de PPT entre os grupos de tratamento e controle (12% vs 11%) <sup>71</sup>. Uma revisão sistemática e meta-análise de seis ECRs (1982 mulheres) comparando pessário cervical com tratamento padrão ou intervenções alternativas em mulheres assintomáticas com alto risco de PPT também não conseguiu mostrar diferenças nas taxas de PPT  $< 37$ ,  $< 34$ ,  $< 32$  e  $< 28$  semanas e nas taxas de resultados perinatais adversos <sup>72</sup>. O ECR “*Pessary Plus Progesterone to Prevent Preterm Birth(P5)*” (936 mulheres) também não conseguiu demonstrar eficácia do pessário cervical em adição à progesterona vaginal na redução das taxas de morbidade ou mortalidade neonatal em gestantes assintomáticas com colo curto incidental <sup>73</sup>. Portanto, as evidências não apoiam o uso de pessários cervicais para prevenir PPT em pacientes assintomáticas com colo  $< 25$  mm fora dos protocolos de pesquisa.

### **Recomendação**

- As evidências atuais não apoiam o uso de pessários cervicais para prevenir PPT em pacientes assintomáticos com colo  $< 25$  mm fora dos protocolos de pesquisa ( **GRAU DE RECOMENDAÇÃO: B** ).

### **Rastreamento contingente vs universal do comprimento cervical**

A implementação do rastreamento do colo permanece uma questão em debate, se deve ser recomendada de maneira contingente ou universal. Embora um aumento (provavelmente superestimado) de US\$ 175 milhões em gastos com saúde por ano tenha sido calculado para a introdução do rastreamento de colo universal nos EUA <sup>74</sup>, várias publicações atestam a relação custo-eficácia desta estratégia, especialmente porque, após a identificação de um colo curto em pacientes assintomáticas, a prescrição oportuna de progesterona vaginal resulta em uma redução de PPT juntamente com seus custos individuais, familiares e relacionados à saúde <sup>13, 14, 75-79</sup>. Além disso, o rastreamento de colo contingente, limitado a pacientes com pelo menos um fator de risco para PPT, deixaria de detectar quase 40% das mulheres com colo curto, que estão potencialmente em alto risco de PPT <sup>80</sup>.

Dois estudos de coorte retrospectivos avaliaram a eficácia da triagem universal do colo na redução do PPT. Son *et al.* <sup>18</sup> se concentraram em mulheres com gestação única e sem PPT anterior e envolveram 46.598 participantes antes e 17.609 após o início deste programa de rastreamento em 2011. Foi demonstrado que a medição do colo pela USTV foi aceita por 99,9% das pacientes, com uma taxa de colo curto de 0,9% e uma redução significativa na frequência de PPT espontânea < 37 semanas (6,7% vs 6,0%), < 34 semanas (1,9% vs 1,7%) e < 32 semanas (1,1% vs 1,0%) <sup>18</sup>. No outro estudo de coorte retrospectivo, abrangendo 1751 gestações únicas sem histórico de PPT anterior, a introdução da triagem universal de colo foi associada a uma diminuição na frequência de ameaça de TPP (de 11,1% para 6,7%) e na internação hospitalar subsequente dessas pacientes (de 2,3% para 1,4%) <sup>81</sup>. Um estudo de coorte prospectivo populacional no estado da Austrália Ocidental avaliou um programa abrangente de prevenção de PPT que incluiu avaliação universal de colo por ultrassom para mulheres grávidas entre 18 e 20 semanas de gestação <sup>82</sup>. Um ano após sua implementação completa, houve uma redução de 7,6% na taxa de PPT único, especialmente para os grupos de idade gestacional de 28–31, 32–36 e < 37 semanas <sup>17</sup>, e essa redução foi sustentada particularmente em centros terciários, em centros que cuidam de pacientes inicialmente classificadas como de baixo risco para PPT e em centros nos quais a progesterona vaginal era fornecida gratuitamente <sup>83</sup>.

Deve-se reconhecer que não há nenhum ECR comparando o rastreamento de colo contingente *com* o universal. Além disso, a precisão e a relação custo-efetividade da implementação do rastreamento de colo universal podem sofrer impactado de fatores específicos da população, como a prevalência local de PPT, a prevalência e a definição de colo curto, a idade gestacional no momento do rastreamento, a disponibilidade de estratégias preventivas e a adesão por parte de pacientes e profissionais de saúde. O rastreamento também pode promover potenciais efeitos adversos, como ansiedade e o uso de tratamentos que não são recomendados, que podem ser atenuados pela adesão estrita aos protocolos.

Portanto, de acordo com as Diretrizes Práticas da ISUOG atualizadas de 2022 sobre o desempenho da ultrassonografia fetal de rotina no segundo trimestre <sup>84</sup>, quando uma análise abrangente de viabilidade local, juntamente com a disponibilidade de medidas preventivas, indicar que há financiamento, habilidades e equipamentos suficientes, recomendamos a triagem universal de colo para PPT usando USTV para gestações únicas assintomáticas entre 18 e 24 semanas e a prescrição de progesterona vaginal natural para pacientes identificadas como tendo colo  $\leq 25$  mm (Figura **11**). A relação risco/benefício favorece um ponto de corte de colo  $\leq 25$  mm em vez de  $\leq 20$  mm ou  $\leq 15$  mm, uma vez que uma oportunidade perdida de intervenção acarreta um risco maior de desfecho ruim do que o tratamento excessivo com progesterona vaginal natural, que acarreta apenas risco mínimo, se houver algum.

### **Recomendação**

- Quando possível, a medição do colo pela USTV deve ser realizada na ultrassonografia do segundo trimestre para triagem de PPT ( **GRAU DE RECOMENDAÇÃO: C** ).

Gravidez única assintomática com fatores de risco adicionais para PPT espontâneo

Várias doenças estão associadas à PPT e levarão a mulher a ser classificada como de alto risco para PPT. Os fatores de risco podem ser modificáveis ou não. Exemplos de fatores de risco modificáveis incluem infecções do trato urinário e/ou genital, tabagismo, uso de substâncias ilícitas, acesso precário a cuidados médicos e violência física. A triagem pré-concepcional ou no início da gravidez e as intervenções para prevenção ou limitação desses fatores de risco infecciosos ou ambientais modificáveis estão além do escopo deste protocolo; basta dizer que intervenções como o tratamento da bacteriúria assintomática <sup>85</sup>, parar de fumar <sup>86</sup> e programas de desintoxicação de drogas ilícitas <sup>87</sup> estão associadas a benefícios gerais à saúde de mulheres grávidas, que podem incluir a redução nas taxas de PPT.

**PPT espontâneo anterior**

O fator de risco preexistente não modificável mais significativo para PPT em uma gestação em curso é um histórico de PPT espontâneo. Uma análise individual entre países, envolvendo participantes de cinco países de alta renda, relatou ORs para PPT variando de 4,6 a 6,0 em mulheres com PPT espontâneo prévio, em comparação com mulheres que tiveram apenas partos a termo anteriormente <sup>88</sup>. Múltiplos PPT espontâneos prévios, ausência de parto a termo anterior e intervalo intergestacional < 12 meses também foram descritos como fatores de risco independentes para PPT recorrente <sup>89</sup>.

A progesterona tem sido usada para a prevenção de PPT em gestantes assintomáticas de alto risco há décadas. A primeira revisão sistemática do Cochrane Database data de 2006 <sup>90</sup>, mas somente na atualização de 2013 o subgrupo de gestações únicas com PPT espontânea anterior foi abordado especificamente <sup>91</sup>. Desde então, o uso de progesterona em comparação com placebo tem sido associado à prevenção da mortalidade perinatal e de muitas morbidades de curto e longo prazo, bem como ao prolongamento da gravidez, e sua prescrição tem sido amplamente apoiada <sup>92-97</sup>. Mais recentemente, o debate tem se concentrado no tipo e na via de administração da progesterona. Um ECR de 2022 comparando progesterona vaginal com 17-OHPC intramuscular relatou uma tendência ao aumento da latência para o parto com a primeira, mas, embora tenha havido uma tendência à redução do risco de PPT em associação com o uso de progesterona vaginal, a redução foi < 50% em comparação com 17-OHPC <sup>98</sup>. Uma meta-análise subsequente incluindo este ECR também concluiu que a progesterona vaginal foi superior à 17-OHPC na prevenção de PPT < 34 semanas, mas reconheceu que, embora uma subanálise sensível para estudos de alta confiabilidade tenha mostrado a mesma tendência, a significância estatística foi perdida <sup>99</sup>.

A meta-análise EPPPIC DIP, que incluiu principalmente mulheres com PPT espontâneo prévio ou colo curto, demonstrou uma redução estatisticamente significativa de 22% no PPT < 34 semanas em mulheres que usaram progesterona vaginal <sup>63</sup>.

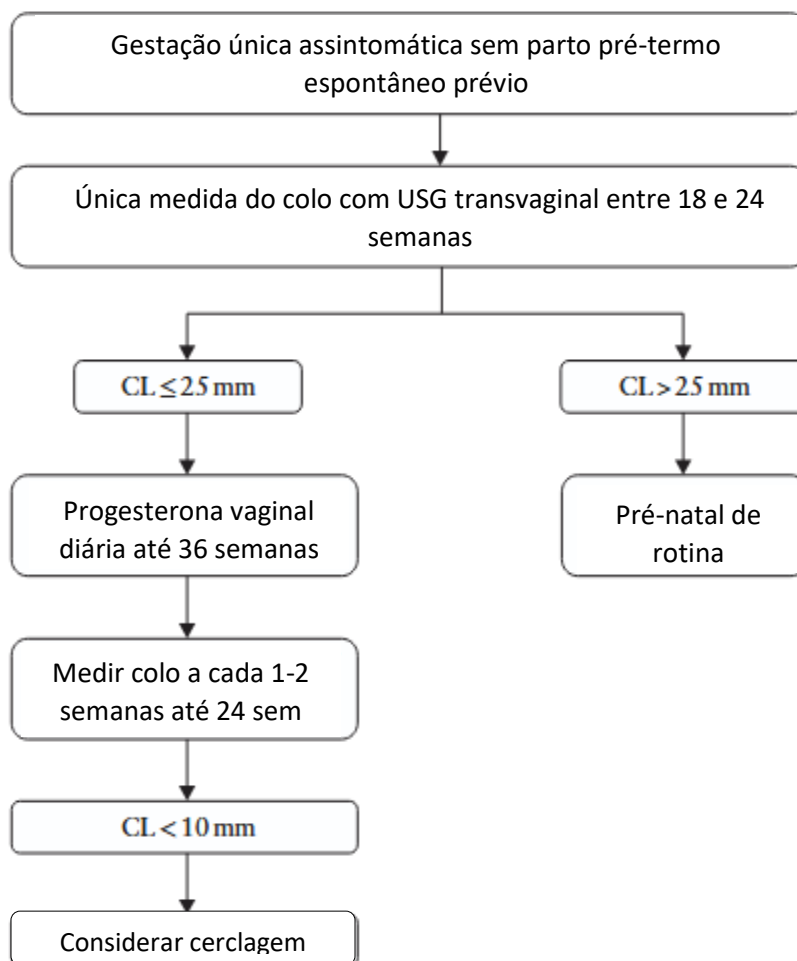


Figura 11- Fluxograma que ilustra o programa universal de rastreio do comprimento cervical (CC) utilizando ecografia transvaginal.



Embora a análise de subpopulação tenha apoiado essas descobertas para pacientes com colo < 30 mm, independentemente do histórico obstétrico, o inverso não ocorreu: para pacientes com PPT espontâneo anterior e colo > 30 mm, não houve benefício aparente, mas o IC de 95% foi amplo, exigindo investigação adicional <sup>63</sup>. Em 2022, uma meta-análise Bayesiana incluindo 61 ECRs e 17.273 mulheres grávidas em risco de PPT espontâneo devido a um histórico de PPT espontâneo ou colo curto também mostrou que a progesterona vaginal deve ser considerada a intervenção preventiva de escolha para essa população <sup>64</sup>. No entanto, uma meta-análise menor de três estudos com foco em mulheres com histórico de PPT e colo normal na gravidez índice não conseguiu mostrar um efeito benéfico da progesterona <sup>100</sup>, e uma meta-análise subsequente de 10 ensaios com foco específico em gestações únicas com histórico de PPT espontâneo concluiu que não há evidências convincentes para apoiar o uso de progesterona vaginal para prevenção de PPT. Embora a avaliação primária tenha demonstrado um risco reduzido de PPT < 37 e < 34 semanas e de admissão na UTIN, esses resultados se tornaram não significativos após análises de sensibilidade ajustadas para efeitos de pequenos estudos e inclusão restrita de ECRs para aqueles com baixo risco de viés <sup>101</sup>.

A eficácia do uso profilático de progesterona vaginal em gestantes assintomáticas não selecionadas com histórico de PPT espontânea, ou em mulheres com histórico, mas com colo normal, ainda é motivo de debate. A abordagem lógica seria realizar medições de colo de acompanhamento (discutidas abaixo).

Para prevenir a PPT em gestantes assintomáticas não selecionadas com histórico de PPT espontânea, parece razoável considerar o uso de progesterona natural vaginal (gel ou pêssoário, 90–200 mg/dia) até 36 semanas, independentemente da medida do colo, tendo em mente os três pontos a seguir. Primeiro, levando em consideração o conjunto de publicações relatando gestantes assintomáticas com histórico de PPT espontânea, seu uso está associado a uma redução no PPT e a uma potencial redução em complicações neonatais graves e baixo peso ao nascer em um grupo heterogêneo de alto risco. Segundo, parece haver um baixo risco de eventos adversos associados ao seu uso. Terceiro, o benefício para pacientes com PPT espontâneo prévio e colo normal tem sido debatido recentemente, visto que poucos ensaios com baixo risco de viés incluíram esse grupo de gestantes. Embora ensaios publicados <sup>99</sup> tenham estudado a eficácia da suplementação de progesterona iniciada entre 16 e 28 semanas gestacionais, houve uma tendência de o início mais precoce estar associado a menores taxas de PPT recorrente em um estudo de coorte retrospectivo <sup>102</sup>. Alternativamente, a progesterona poderia ser prescrita apenas para pacientes cujo colo cai para  $\leq 25$  mm, mas não há consenso quanto às recomendações para a frequência da medida do colo e indicações para cerclagem.

### **Recomendação**

- Embora as evidências ainda sejam conflitantes, em mulheres com gestação única e PPT espontânea anterior, o tratamento com progesterona vaginal todas as noites de 16 a 36 semanas, ou vigilância e tratamento naquelas com colo  $\leq 25$  mm, deve ser considerado ( **PONTO DE BOA PRÁTICA** ).

### ***PPT espontâneo anterior com insuficiência cervical***

História clínica sugestiva de insuficiência cervical, como dilatação cervical avançada indolor <sup>103</sup> ou perda gestacional no início do segundo trimestre com início espontâneo do trabalho de parto, são fatores de risco significativos para perda gestacional recorrente ou PPT grave (< 28 semanas) <sup>104</sup>. A cerclagem indicada pelo histórico (ou profilática) em 12–14 semanas para mulheres com PPT anterior sugestivo de insuficiência cervical foi associada a uma redução significativa na taxa de PPT < 33 semanas em comparação à não realização do procedimento (13% vs 17%,  $P = 0,03$ ) em um ECR multicêntrico <sup>105</sup>. Esta descoberta é apoiada pela revisão sistemática da Cochrane de 2017 sobre cerclagem para prevenção de PPT em gestações únicas, que relatou uma diminuição em PPT < 37 semanas (com alguma heterogeneidade observada; RR médio, 0,80; IC de 95%, 0,69–0,95; nove estudos; 2898 mulheres;  $I^2 = 39\%$ ), < 34 semanas (RR médio, 0,77; IC de 95%, 0,66–0,89; nove estudos; 2415 mulheres; evidência de alta qualidade) e provavelmente < 28 semanas, embora este resultado tenha sido marginal, com o IC de 95% atingindo a linha de nenhum efeito (RR médio, 0,80; IC de 95%, 0,64–1,00; oito estudos; 2392 mulheres) <sup>106</sup>. No entanto, a maioria dos pacientes com PPT espontâneo prévio não atende aos critérios clínicos para insuficiência cervical.

### ***PPT espontâneo anterior com colo curto***

Uma meta-análise de DIP de 2011 mostrou que, para mulheres grávidas com gestação única e PPT espontâneo prévio com colo < 25 mm detectado < 24 semanas, a cerclagem indicada por ultrassom diminuiu significativamente tanto o PPT < 35 semanas, de 41% para 28% (RR, 0,70; IC de 95%, 0,55–0,89), quanto a morbidade e mortalidade perinatais compostas, de

24,8% para 15,6% (RR, 0,64; IC de 95%, 0,45–0,91), em comparação com não fazer cerclagem <sup>107</sup>. A introdução da progesterona profilática ofereceu uma alternativa à cerclagem, e uma meta-análise de comparação indireta atualizada <sup>108</sup>, bem como uma análise de subgrupo de uma meta-análise de DIP <sup>12</sup>, concluíram que a progesterona vaginal e a cerclagem têm eficácia semelhante na prevenção de PPT, morbidade e mortalidade perinatal em pacientes com PPT espontâneo prévio e colo  $\leq 25$  mm detectado antes de 24 semanas.

### ***Papel do acompanhamento do comprimento cervical após o início das medidas preventivas***

Estudos sobre avaliação seriada do colo mostraram que o encurtamento cervical está significativamente associado ao PPT espontâneo, independentemente da medida inicial do colo <sup>11, 109</sup>. Uma vez tomada a decisão sobre iniciar ou não o uso de progesterona vaginal, é importante ter uma estratégia de acompanhamento, tanto para pacientes com alto risco de PPT espontâneo recorrente quanto para aquelas sem histórico obstétrico sugestivo de insuficiência cervical. Uma política de rastreamento ultrassonográfico do colo e cerclagem indicada por ultrassom, em comparação com a cerclagem indicada pelo histórico, provou ser igualmente eficaz e resultou em desfechos gestacionais comparáveis <sup>107, 110</sup>. O acompanhamento por ultrassom pode prevenir a cerclagem em 58% dos casos quando as medidas do colo permanecem estáveis, prevenindo assim potenciais complicações cirúrgicas <sup>110</sup>. A cerclagem indicada por ultrassom pode fornecer uma rede de segurança para mulheres com encurtamento do colo, apesar de estarem tomando progesterona. Na verdade, um estudo de coorte retrospectivo indicou que, em pacientes usando progesterona vaginal com encurtamento progressivo do colo para  $< 10$  mm, a realização de cerclagem reduziu a taxa de PPT espontâneo com  $< 37$ ,  $< 35$ ,  $< 32$ ,  $< 28$  e  $< 24$  semanas, com uma redução de 48% para PPT  $< 37$  semanas e de 70% para PPT  $< 24$  semanas, dobrou a latência da gravidez e diminuiu a taxa geral de resultados perinatais adversos, em comparação com a progesterona vaginal sozinha <sup>66</sup>. Portanto, medidas seriadas do colo são recomendadas para pacientes em uso de progesterona com PPT espontâneo prévio, começando no início do segundo trimestre (14–16 semanas) e continuando até 24 semanas, já que a cerclagem geralmente não é realizada após essa idade gestacional. De acordo com dois estudos prospectivos, o rastreamento com USTV no primeiro trimestre não é confiável, mesmo para pacientes de alto risco, pois o colo raramente é curto nessa idade gestacional <sup>40, 111</sup>. Durante o período de vigilância do colo no USTV, as medidas devem ser repetidas a cada 2 semanas se o colo permanecer  $\geq 30$  mm e, potencialmente, a cada semana quando o colo for 26–29 mm. Para pacientes com colo  $\leq 25$  mm antes de 24 semanas, os riscos e benefícios da cerclagem cervical devem ser discutidos e a cerclagem pode ser recomendada <sup>107</sup>. Um protocolo de monitoramento sugerido com medições seriadas do colo no USTV é apresentado na Figura **12**. Há descrições de parâmetros no USTV para prever PPT após a realização de cerclagem, como comprimento cervical <sup>112</sup>, localização do ponto no colo do útero, curvatura do canal cervical e presença de afunilamento ou debris/detritos amnióticos <sup>113</sup>; no entanto, avaliações adicionais no USTV não se mostraram benéficas, pois nenhum tratamento adicional demonstrou alterar o desfecho <sup>114</sup>.

### ***Recomendações***

- Em mulheres com gestação única e PPT espontâneo prévio, deve-se considerar o rastreamento do colo no USTV a cada 2 semanas entre 14-16 e 24 semanas, se o colo for  $\geq 30$  mm. Se o CC no USTV for de 26-29 mm, o CC no USTV pode ser repetido semanalmente ( **PONTO DE BOA PRÁTICA** ).
- Em mulheres com gestação única e PPT espontâneo prévio que estejam usando progesterona e tenham USTV colo  $\leq 25$  mm no rastreamento de colo antes de 24 semanas, pode ser recomendada cerclagem indicada por ultrassom ( **GRAU DE RECOMENDAÇÃO: A** ).
- O acompanhamento das medidas do colo deve ser considerado após o início da progesterona, pois mulheres com encurtamento do colo do útero apesar do tratamento com progesterona, podem se beneficiar da cerclagem cervical ( **GRAU DE RECOMENDAÇÃO: C** ).
- Não há evidências sobre o acompanhamento do colo após a realização da cerclagem, portanto, essa prática não pode ser recomendada neste momento ( **PONTO DE BOA PRÁTICA** ).

### ***Papel do pessário cervical em mulheres com PPT espontâneo prévio e colo curto***

De acordo com uma revisão sistemática e meta-análise de 2020, as evidências atuais não amparam o uso de pessário cervical para prevenir PPT em mulheres com gestação única e USTV colo  $\leq 25$  mm antes de 24 semanas, independentemente do

histórico obstétrico anterior (  $P = 0,24$ ), uso concomitante de progesterona vaginal (  $P = 0,70$ ) ou gravidade do encurtamento do colo (  $P = 0,68$ ) <sup>22</sup>.

### **Fatores de risco adicionais não modificáveis associados à PPT espontâneo**

Mulheres com cirurgia cervical prévia, como procedimentos de excisão eletrocirúrgica com alça (LEEP) e conização a frio, têm risco aumentado para PPT. Uma ressecção cervical com profundidade maior que 10–12 mm está associada a risco aumentado de PPT <sup>115</sup>. No entanto, fatores de risco subjacentes além do procedimento em si podem estar presentes em mulheres com displasia cervical e podem atuar como fatores de confusão <sup>115-117</sup>. A cerclagem profilática não reduziu o risco de PPT em mulheres após cirurgia excisional <sup>118</sup>. O papel do monitoramento seriado do colo por USTV no segundo trimestre também é questionável, uma vez que não foi observada nenhuma diferença significativa na proporção de mulheres com colo  $\leq 25$  mm antes de 24 semanas ao comparar mulheres submetidas a conização/LEEP com um grupo controle <sup>119</sup>. Portanto, parece razoável tratar mulheres grávidas com histórico de conização/LEEP de forma semelhante às aquelas sem tal histórico, ou seja, com um exame de USTV colo no segundo trimestre ou prescrevendo progesterona e realizando medidas seriadas de USTV colo em caso de histórico de PPT espontâneo prévio.

Mulheres com malformação uterina congênita, miomas ou doença preexistente que possa afetar a estrutura conjuntiva cervical apresentam maior risco de PPT espontâneo, particularmente mulheres com útero unicornoo ou útero didelfo, sendo estes mais relacionados ao PPT tardio do que ao precoce <sup>120-122</sup>. No entanto, o rastreamento para colo curto através do acompanhamento do colo no USTV no segundo trimestre é apenas moderadamente preditivo de PPT com 24 semanas em pacientes com útero septado <sup>120</sup>. Portanto, esse grupo de mulheres também deve se beneficiar das mesmas estratégias preditivas e preventivas que as gestantes com histórico de conização/LEEP.

Dados observacionais associaram uma cesariana a termo prévia com dilatação cervical total com uma taxa três vezes maior de aborto espontâneo tardio recorrente subsequente ou PPT <sup>123</sup>. Uma possível explicação é o dano estrutural ao colo do útero ou à vagina superior pela incisão uterina, incorporada ao segmento inferior no segundo estágio do trabalho de parto. Embora o monitoramento seriado do colo no segundo trimestre por USTV em pacientes com cesariana a termo prévia com dilatação total pareça razoável, a cerclagem por USTV indicada tanto pelo histórico quanto por ultrassom foi menos eficaz na prevenção de PPT no subgrupo de pacientes que já tiveram PPT espontâneo prévio subsequente <sup>124</sup>. No momento, o ECR em andamento 'Cerclagem após cesariana com dilatação total' (CRAFT) está investigando opções diagnósticas e terapêuticas para a conduta ideal desse grupo de mulheres <sup>125</sup>.

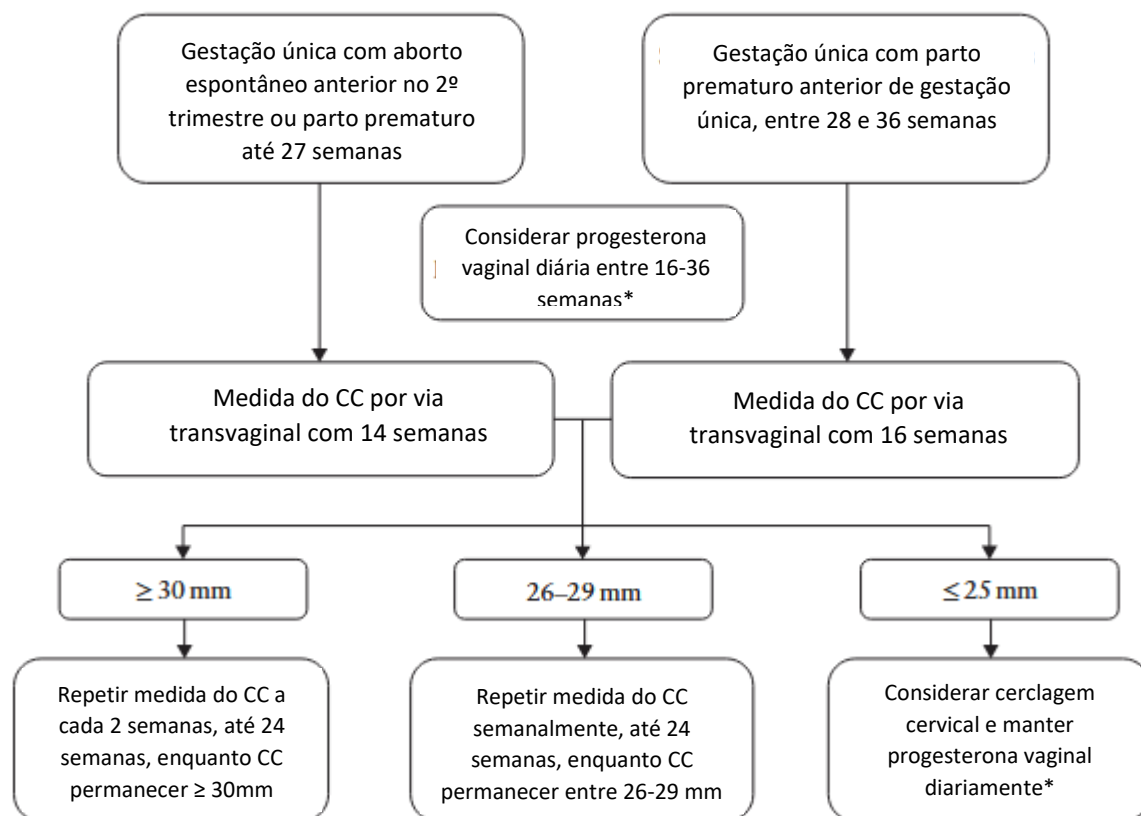


Figura 12- Programa de rastreamento do comprimento cervical (CC) por ecografia transvaginal para gravidez única com aborto espontâneo anterior no segundo trimestre ou parto prematuro. \*Em alternativa, a progesterona poderia ser prescrita apenas para pacientes cujo CC tivesse reduzido para  $\leq 25$  mm na vigiância, mas há menos consenso quanto às recomendações para a frequência das ecografias do CC e indicação de cerclagem.

### ***Papel dos ambulatórios pré-natais especializados para gestantes de alto risco para PPT espontâneo***

Embora ambulatórios pré-natais dedicados para gestantes com fatores de risco para PPT tenham sido defendidos como uma intervenção para melhorar os resultados para essas mulheres e seus bebês, duas revisões sistemáticas falharam em mostrar sua eficácia na redução da taxa de PPT <sup>126, 127</sup>. Essa falha provavelmente se deveu a: (i) número limitado de estudos sobre esse tópico, (ii) mudanças recentes na prática que não foram avaliadas suficientemente em publicações anteriores e (iii) diferenças nos critérios de encaminhamento, tipos de investigação realizada, intervenções preventivas/terapêuticas oferecidas e o momento e a frequência da revisão entre diferentes cenários. O fato de ambulatórios pré-natais especializados serem geralmente aceitos como parte do atendimento em muitos cenários torna improvável que mais ECRs sejam realizados no futuro <sup>128</sup>. Portanto, a implementação de programas de prevenção de PPT com base em estratégias atuais baseadas em evidências e consistência global na prática são indispensáveis para avaliar o desempenho de serviços pré-natais especializados.

### **Ultrassonografia no conduta da gravidez de feto único com sintomas de parto prematuro**

Uma proporção significativa de PPT espontâneos é precedida por trabalho de parto pré-termo (TPP) espontâneo <sup>129</sup>. Mulheres com feto único apresentando sintomas de TPP, também conhecido como ameaça de TPP, são vistas frequentemente na prática clínica, respondendo por  $> 15\%$  dos casos que comparecem às unidades de triagem obstétrica de hospitais terciários <sup>130</sup>. A definição de TPP é problemática e geralmente leva em consideração exames digitais (toques) cervicais seriados para avaliação de dilatação e apagamento, e registro manual ou tocográfico de contrações uterinas. Além disso, em 25–45% das pacientes com ameaça de TPP e dilatação cervical mínima, há resolução espontânea <sup>131</sup> e 76% dessas pacientes dão à luz a termo <sup>130</sup>. Essa discrepância tem um impacto óbvio nas decisões de gestão, no custo do tratamento e, em última análise, no desfecho da gravidez. Portanto, nos últimos anos, a avaliação ultrassonográfica do colo e marcadores bioquímicos no ponto de atendimento foram avaliados como ferramentas para ajudar a prever quais pacientes sintomáticas estão em maior risco de TPP e racionalizar seu tratamento.

Vários estudos observacionais analisaram o desempenho da medida do colo do USTV na predição de PPT em gestações de feto único sintomáticas <sup>132- 134</sup>. Um estudo, abrangendo mais de 1000 gestações com feto único com ameaça TPP e dilatação cervical  $< 3$  cm, relatou que a medida do colo no USTV foi independentemente associada ao risco de PPT tanto em pacientes com colo do útero fechado como dilatado <sup>133</sup>.

Uma meta-análise de DIP publicada em 2017 investigou o impacto do conhecimento da medida do colo no USTV na prevenção de PPT em 287 gestações de feto único sintomáticas. Mulheres randomizadas para o grupo com colo conhecido apresentaram uma redução significativa de 36% na taxa de PPT  $< 37$  semanas (22,1% vs. 34,5%; RR, 0,64; IC de 95%, 0,44-0,94) e aumento na latência para o parto de aproximadamente 4,5 dias (IC de 95%, 1,18-9,98 dias) em comparação com o grupo controle <sup>15</sup>. Uma revisão Cochrane, 2 anos depois, abordando o efeito do conhecimento do colo no USTV na prevenção de PPT em 242 pacientes sintomáticas de gestação de feto único, não conseguiu confirmar um efeito claro na redução de partos  $< 37$  semanas (RR, 0,59; IC de 95%, 0,26–1,32), mas relatou que evidências limitadas sugerem que o uso do colo para informar o tratamento dessas mulheres parece prolongar a gravidez em cerca de 4 dias, em comparação com mulheres com tamanho de colo desconhecido <sup>129</sup>.

### **Ponto de corte do comprimento cervical para tomada de decisão clínica em mulheres sintomáticas**

Embora a medida do colo pareça auxiliar na racionalização do tratamento de TPP, diferentes pontos de corte e protocolos de conduta têm sido utilizados nos diversos estudos. As opções de conduta podem envolver a decisão entre alta hospitalar e internação e o uso de antibióticos para colonização por estreptococos do grupo B, corticoides pré-natais, tocólise e neuroproteção com sulfato de magnésio, mas estas estão além do escopo deste protocolo.

Ness *et al.* <sup>135</sup> usaram pontos de corte de colo no USTV de  $< 20$  mm para tratamento e  $> 30$  mm para alta hospitalar, adicionando fibronectina fetal (FFN) como ferramenta de suporte em casos com colo entre 20 e 29 mm. Alfirevic *et*

al. <sup>136</sup> usaram um ponto de corte de 15 mm para orientar a decisão entre tratamento ativo e conservador, enquanto Palacio et al. <sup>137</sup> optaram por usar colo  $\geq 25$  mm como o limite acima do qual um paciente poderia receber alta com segurança. Uma meta-análise de 25 estudos <sup>138</sup> relatou que, para o nascimento dentro de 7 dias da apresentação, usando pontos de corte de USTV colo de  $< 15$  mm vs  $< 20$  mm, a sensibilidade foi de 59,9% (IC de 95%, 52,7–66,8%) vs 75,4% (IC de 95%, 66,6–82,9%), a especificidade foi de 90,5% (IC de 95%, 89,0–91,9%) vs 79,6% (IC de 95%, 77,1–81,9%), a razão de verossimilhança positiva (LR) foi de 5,71 (IC de 95%, 3,77–8,65) vs 3,74 (IC de 95%, 2,77–5,05) e a LR negativa foi de 0,51 (IC de 95%, 0,33–0,80) vs 0,33 (IC de 95%, 0,15–0,73).

Em contraste com a política de ponto de corte fixo frequentemente usada, uma análise retrospectiva de 1.077 mulheres que se apresentaram com TPP propôs que o ponto de corte ideal de colo para fins de tomada de decisão clínica deveria ser ajustado para a idade gestacional na apresentação <sup>139</sup>. De acordo com este estudo, os limiares ideais para maximizar o valor preditivo negativo (VPN) para parto em 14 dias seriam 36 mm para mulheres que se apresentaram de 32 + 0 a 33 + 6 semanas, 32,5 mm para aquelas que se apresentaram de 30 + 0 a 31 + 6 semanas, 24 mm para aquelas que se apresentaram de 27 + 0 a 29 + 6 semanas e 20,5 mm para aquelas que se apresentaram de 24 + 0 a 26 + 6 semanas <sup>139</sup>.

Portanto, embora a heterogeneidade entre os estudos dificulte a obtenção de consenso quanto aos pontos de corte do colo para o tratamento de mulheres sintomáticas, valores fixos de  $< 15$  mm ou  $< 20$  mm e  $\geq 30$  mm podem ser usados como preditores para maior e menor risco de PPT em 7 dias, respectivamente.

### **Marcadores bioquímicos à beira do leito (point-of-care) na conduta em mulheres sintomáticas**

Marcadores bioquímicos à beira do leito também foram propostos para a predição de PPT em pacientes sintomáticas, isoladamente ou, mais frequenteente, combinados com a medida do colo.

A FFN é o mais bem estudado desses testes. É uma glicoproteína da matriz extracelular encontrada na decídua e nas membranas amnióticas. A detecção qualitativa de FFN nos tecidos cervicais ou vaginais em concentrações de  $> 50$  ng/mL após 22 semanas foi associada a taxas aumentadas de TPP espontâneo <sup>140</sup>. Mais recentemente, um teste quantitativo de FFN foi desenvolvido e, embora agregue informações de risco progressivamente aumentado de PPT  $< 7$  dias em toda a faixa de risco de referência em comparação com o teste qualitativo, não parece melhorar a eficácia preditiva da FFN associada à medida do colo <sup>141,142</sup>. Revisões sistemáticas recentes e análises de custo-efetividade <sup>143,144</sup>, bem como um estudo de implementação clínica <sup>145</sup>, não conseguiram demonstrar um benefício do uso de FFN em comparação com o tratamento usual na predição de PPT. Um ECR que avaliou o uso de FFN em associação com a medida do colo não conseguiu mostrar melhora nos valores preditivos para PPT em pacientes com colo  $< 20$  mm <sup>135</sup>. Além disso, há limitações conhecidas para seu uso clínico, pois seu desempenho é subótimo após manipulação do colo do útero por exame de toque, após relação sexual e na presença de líquido amniótico, sangue, lubrificantes, sabões e desinfetantes <sup>141</sup>. Dois marcadores bioquímicos adicionais à beira do leito foram avaliados para a predição de PPT em pacientes sintomáticas com feto único: proteína de ligação ao fator de crescimento semelhante à insulina fosforilada-1 (phIGFBP-1) e microglobulina alfa placentária-1 (PAMG-1). Um estudo prospectivo multicêntrico de 403 pacientes concluiu que ambos os testes têm sensibilidade comparável para prever PPT espontâneo dentro de 7 dias em mulheres sintomáticas para TPP, mas o PAMG-1 foi significativamente mais específico <sup>146</sup>. Além disso, para pacientes com colo entre 15 e 30 mm, o PAMG-1 também apresentou maior valor preditivo positivo (VPP) e especificidade em comparação com o phIGFBP-1 <sup>146</sup>. Uma revisão sistemática e meta-análise comparando a precisão de PAMG-1, FFN e phIGFBP-1 na previsão de PPT espontâneo dentro de 7 dias de teste em mulheres sintomáticas concluiu que o VPP do PAMG-1 foi significativamente maior do que o dos outros dois testes, sem diferença nas outras medidas de precisão diagnóstica <sup>147</sup>.

Ainda não há evidências definitivas de alta qualidade para apoiar o uso de testes bioquímicos à beira do leito, principalmente FFN, além da medida do colo pela USTV. No entanto, algumas sociedades médicas validam essa estratégia. A 'Visão geral do trabalho de parto e nascimento prematuros' de 2019 do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) apoia o uso da medida do colo pela USTV, realizada por profissionais treinados e experientes, para mulheres com suspeita de TPP com  $> 30$  semanas de gestação <sup>94</sup>. De acordo com o protocolo NICE, deve ser usado ponto de corte do colo de 15 mm para orientar as pacientes sobre a conduta ativa *versus* expectante, e a FFN com um ponto de corte  $< 50$  mg/dL deve ser usada como uma alternativa quando a USTV não estiver disponível ou não for aceita. A diretriz da Society for Maternal-Fetal Medicine também reconhece o valor de um teste de FFN negativo como um complemento à medida do colo intermediária para pacientes sintomáticas, ou seja, colo entre 20 e 30 mm <sup>19</sup>.

Com base no fato de que mais de 50% das pacientes sintomáticas apresentam USTV colo > 30 mm e que sua taxa de parto em 7 dias é inferior a 2%, o ultrassom pode fornecer segurança para dar alta nessas pacientes, com instruções para retornar em caso de piora dos sintomas <sup>135, 148</sup>. Por outro lado, o valor de corte para definir o tratamento ativo em ECRs é relatado entre 15 e 20 mm, e a adição de testes bioquímicos à beira do leito não parece melhorar o desempenho da medida do colo <sup>135, 148</sup>. Consequentemente, o uso de marcadores bioquímicos pode ser considerado para pacientes sintomáticos selecionados com um colo entre 15 ou 20 mm e 29 mm, se disponível. É importante enfatizar que a coleta de swab deve ser feita antes do exame de toque ou do ultrassom, para garantir uma abordagem seletiva baseada em ultrassom e o melhor desempenho do teste (Figura 13).

### Recomendações

- Em mulheres com gestação de feto único e ameaça de TPP entre 22 + 0 e 33 + 6 semanas, a medida do USTV colo é recomendada para avaliar o risco de PPT ( **GRAU DE RECOMENDAÇÃO: C** ).
- Se o colo do USTV for  $\geq 30$  mm, a mulher geralmente pode receber alta com precauções ( **GRAU DE RECOMENDAÇÃO: C** ).
- Se o colo for < 15 mm ou < 20 mm no USTV na admissão, a administração de corticoides para maturação pulmonar fetal e a tocolise (se necessário) podem ser consideradas, de acordo com os protocolos locais ( **PONTO DE BOA PRÁTICA** ).
- Se o colo estiver entre 15 ou 20 mm e 29 mm no USTV, pode ser considerado um exame laboratorial para triagem, se disponível. As decisões de tratamento devem ser baseadas nesses exames laboratoriais, da seguinte forma: se o resultado for positivo, tratar como para colo < 15 mm ou < 20 mm; se o resultado for negativo, tratar como para colo  $\geq 30$  mm ( **PONTO DE BOA PRÁTICA** ).

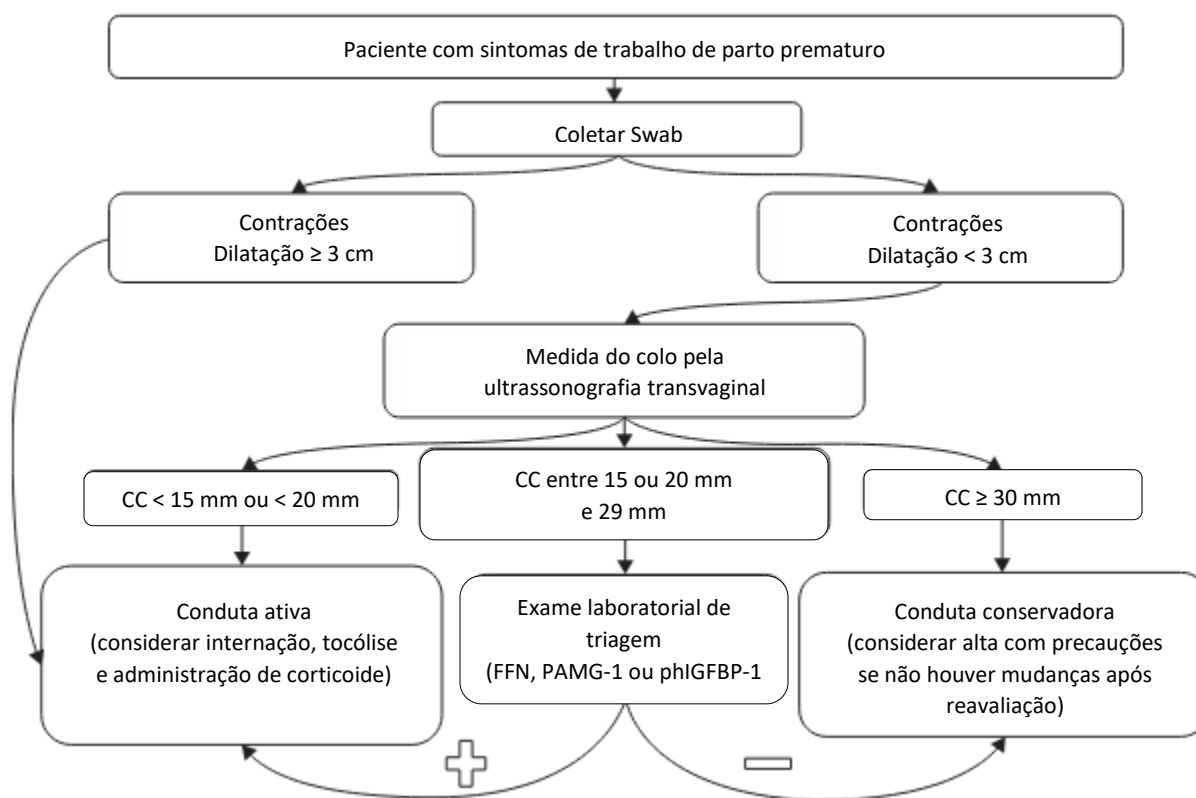


Figura 13 Fluxograma de decisão para o uso de ultrassom transvaginal na medição do comprimento cervical (CC) e um teste laboratorial para previsão de parto pré-termo em pacientes que apresentam sintomas de trabalho de parto prematuro. FFN, fibronectina fetal; PAMG-1, alfa microglobulina placentária-1; pHIGFBP-1, proteína de ligação do fator de crescimento semelhante à insulina-1

### Ultrassom na conduta da gravidez múltipla

#### Triagem para PPT espontâneo em gestações múltiplas assintomáticas para trabalho de parto prematuro

O rastreamento de PPT na gravidez gemelar foi abordado nas Diretrizes de Prática da ISUOG de 2016 sobre o papel da ultrassonografia na gravidez gemelar <sup>149</sup>, e suas recomendações ainda são efetivas. A gravidez múltipla é um fator de risco conhecido para PPT. A maioria das gestações múltiplas dá origem a prematuros e quanto maior o número de fetos, menor a



idade gestacional esperada no parto, o que leva ao aumento da morbidade e mortalidade <sup>150</sup>. As taxas aproximadas de parto pré-termo < 34 semanas nos EUA em 2018 foram de 2% para fetos únicos, 20% para gêmeos, 63% para trigêmeos e 83% para quadrigêmeos <sup>150</sup>. Essas taxas também dependem da corionicidade; a taxa global de parto < 37 semanas para gravidez de gêmeos monocoriônicos monoamnióticos é de 100%, para gravidez de gêmeos monocoriônicos diamnióticos é de 88,5% e para gravidez de gêmeos dicoriônicos diamnióticos é de 48,6%, e as taxas correspondentes para PPT < 32 semanas são de 26,8%, 14,2% e 7,4%, respectivamente <sup>151</sup>.

### ***Papel do rastreamento do comprimento cervical na gravidez gemelar assintomática***

Assim como na gravidez única, a medida do colo na USTV tem sido estudada como uma ferramenta de triagem para PPT em gestações gemelares. Desde os estudos populacionais iniciais, sabe-se que a distribuição da medida do colo em gêmeos é enviesada para comprimentos mais curtos. Enquanto o colo mediano é de 38 mm, semelhante ao da gravidez única, 11% das gestações gemelares têm colo < 25 mm e 4% têm colo < 15 mm <sup>152</sup>. Além disso, em contraste com gestações únicas, o colo não é afetado por dados demográficos maternos, histórico ou corionicidade <sup>152</sup>. Desde as observações iniciais, vários estudos mostraram que um colo curto em mulheres assintomáticas com gestações múltiplas é um fator de risco para PPT <sup>152-157</sup>. Uma meta-análise de 2010 de gestações gemelares assintomáticas relatou que um colo < 25 mm em 20–24 semanas foi associado a um risco de 25% de PPT < 28 semanas, enquanto um colo < 20 mm foi associado a um risco de 42% para PPT < 32 semanas e 62% para PPT < 34 semanas <sup>155</sup>.

### ***Ponto de corte do comprimento cervical em gestações gemelares assintomáticas***

Em termos pragmáticos, a maioria das publicações tende a usar o ponto de corte empírico fixo de 25 mm entre 18 e 24 semanas gestacionais. No entanto, uma meta-análise de DIP publicada em 2016 destacou ainda mais a importância do momento do rastreamento. Por exemplo, se a meta for PPT < 28 semanas, a triagem deve começar antes de 18 semanas, independentemente do ponto de corte de colo usado. Para PPT entre 28 e 32 semanas, quanto mais cedo a triagem, menor o ponto de corte do colo para garantir melhor predição. Na janela gestacional comum de 20-22 semanas, o ponto de corte ideal para PPT entre 28 e 32 semanas é de ~15 mm, e para PPT entre 32 e 36 semanas é de ~35 mm <sup>157</sup>.

### ***Recomendação***

- A medição do colo é o método preferido para triagem de PPT em gêmeos; 25 mm é um ponto de corte pragmático entre 18 e 24 semanas de gestação ( **PONTO DE BOA PRÁTICA** ).

Prevenção de PPT espontâneo em gestações múltiplas assintomáticas para trabalho de parto prematuro

Uma revisão sistemática do banco de dados Cochrane de 2017 avaliando repouso absoluto ou parcial no hospital ou em casa para gravidez múltipla não relatou nenhum benefício com relação aos riscos de PPT < 37 ou < 34 semanas, mortalidade perinatal ou baixo peso ao nascer <sup>158</sup>. Da mesma forma, uma revisão Cochrane abordando o uso de betamiméticos orais profiláticos *versus* placebo para reduzir PPT em mulheres com gravidez gemelar não conseguiu demonstrar evidências para apoiar seu uso <sup>159</sup>.

### ***Papel da progesterona na prevenção da gravidez gemelar espontânea***

Dado que a gravidez múltipla é o fator de risco mais significativo para PPT, vários estudos testaram a administração profilática de progesterona em todas as gestações gemelares (gêmeos não selecionados). Tornou-se evidente desde o início que tal estratégia não só falha em reduzir a taxa de prematuridade, mas também pode aumentar o risco de algumas complicações fetais, incluindo morte perinatal (OR, 1,55; IC de 95%, 1,01–2,37) <sup>160</sup>. No entanto, uma meta-análise de DIP de 2015 indicou que a progesterona vaginal pode melhorar o desfecho pré-natal para o subgrupo de gestações gemelares com colo curto <sup>161</sup> e o mesmo foi sugerido por outra meta-análise de DIP publicada em 2017 (303 mulheres, 606 fetos), que relatou taxas reduzidas de PPT < 30 e < 35 semanas e mortalidade e morbidade neonatal <sup>162</sup>. No entanto, um único estudo <sup>163</sup> representou 74% da amostra total, e a redução de PPT < 33 semanas e de óbito neonatal tornou-se insignificante quando o parâmetro de qualidade do ensaio clínico foi levado em consideração. Uma revisão sistemática da base de dados Cochrane de 2019 moveu este estudo para a categoria "aguardando classificação" e concluiu que nem a administração intramuscular nem vaginal de progesterona em gestações múltiplas parece estar associada à redução de PPT ou à melhora do desfecho neonatal <sup>164</sup>. Este estudo <sup>164</sup> foi posteriormente removido.

Uma das razões postuladas para a falha da progesterona em prevenir PPT em gêmeos foi que a dose usual de 200 mg/dia poderia ser inadequada para gestações múltiplas. Portanto, o estudo multicêntrico "Progesterona vaginal precoce para a prevenção do parto prematuro espontâneo em gêmeos" (EVENTS) testou a hipótese de que uma dose maior de progesterona

vaginal (600 mg por dia) iniciada mais cedo (entre 11 e 14 semanas) em gestações múltiplas não selecionadas reduziria a incidência de PPT < 34 semanas. Mais uma vez não houve diferenças entre os grupos de tratamento e placebo <sup>165</sup>. Uma análise *post-hoc* sugeriu que a progesterona pode reduzir o risco de PPT < 32 semanas para pacientes com colo < 30 mm, mas pode, na verdade, aumentar o risco para aquelas com colo  $\geq$  30 mm <sup>165</sup>.

Os resultados da meta-análise EPPPIC DIP não demonstraram nenhuma evidência de suporte ao uso de progesterona vaginal ou 17-OHPC em gestações múltiplas não selecionadas <sup>63</sup>. Além disso, 17-OHPC aumentou o risco de ruptura prematura de membranas em comparação com os controles e a amostra não teve poder suficiente para abordar a questão da eficácia da progesterona na prevenção de PPT no subgrupo com colo curto.

Em 2022, uma meta-análise atualizada de DIP, que excluiu dados do estudo retratado/removido acima mencionado <sup>163</sup> e incluiu informações do ensaio EVENTS, mostrou que a progesterona vaginal reduziu significativamente o PPT < 33 semanas em gestações gemelares com colo no segundo trimestre  $\leq$  25 mm (RR, 0,60; IC 95%, 0,38–0,95), mas o tamanho da amostra foi limitado a 95 participantes. A morbidade e mortalidade neonatais compostas também foram reduzidas significativamente <sup>166</sup>. Esses achados devem ser confirmados por ECRs com poder estatístico adequado.

### **Recomendações**

- O uso profilático de progesterona não é recomendado para a prevenção de PPT em gestações gemelares não selecionadas ( **GRAU DE RECOMENDAÇÃO: A** ).
- O uso profilático de progesterona vaginal pode ser considerado em gestações gemelares com colo  $\leq$  25 mm ( **GRAU DE RECOMENDAÇÃO: C** ).

### **Papel da cerclagem cervical na gravidez múltipla**

Embora o uso de cerclagem possa ser benéfico em procedimentos eletivos ou indicados por ultrassom em gestações únicas, não há evidências adequadas para apoiar a indicação deste procedimento cirúrgico para reduzir PPT em gêmeos. Embora estudos com tamanhos de amostra pequenos tenham mostrado que a cerclagem indicada por ultrassom <sup>167</sup>, indicada pelo histórico <sup>168</sup> ou de emergência <sup>169</sup> poderia potencialmente reduzir a taxa de PPT ou aumentar a latência, duas metanálises de DIP relataram o oposto <sup>170, 171</sup>. A primeira, avaliando o uso de cerclagem em gestações gemelares não selecionadas, mostrou um risco aumentado de PPT (RR, 2,15; IC de 95%, 1,15–4,01) e um aumento não significativo na mortalidade perinatal <sup>170</sup>, enquanto a segunda avaliou a cerclagem em pacientes com colo < 25 mm antes de 24 semanas e não relatou redução nas taxas de PPT de < 37 a < 28 semanas e nenhuma melhora nos desfechos secundários <sup>171</sup>. Com base nesses dados de Nível I, a cerclagem não é recomendada em gestações gemelares em geral. Vale ressaltar que um ECR recente que investigou a eficácia de uma combinação de cerclagem indicada por exame físico (Figura **10**), indometacina e antibióticos, em um grupo de gestações gemelares assintomáticas com dilatação cervical entre 1 e 4 cm antes de 24 semanas, foi interrompido prematuramente devido à redução significativa da PPT em todas as idades gestacionais, uma redução de 50% na PPT < 28 semanas e uma redução de 78% na mortalidade perinatal <sup>172</sup>.

## **FIGURAS 10-13**

### **Recomendações**

- A cerclagem indicada pela história não é recomendada em gestações gemelares não selecionadas ( **GRAU DE RECOMENDAÇÃO: C** ).
- Uma estratégia combinada de cerclagem indicada por exame físico, antibióticos e tocolíticos pode ser considerada em gestações gemelares assintomáticas com colo dilatado antes de 24 semanas ( **GRAU DE RECOMENDAÇÃO: C** ).

### **Papel do pessário cervical na gravidez múltipla**

O status atual do pessário cervical para a prevenção de PPT em gestações múltiplas é semelhante ao da gestação de feto único. Os dois maiores estudos que testaram o uso de pessário em gêmeos não selecionados, incluindo 1180 pacientes <sup>173</sup> e 808 pacientes <sup>174</sup>, não mostraram nenhuma redução em PPT < 34 ou < 32 semanas associada ao pessário em relação à conduta expectante. As evidências são conflitantes para gestações múltiplas com colo curto. Dois ensaios mostraram benefício do uso de pessários para colo < 38 mm <sup>174</sup> e colo < 25 mm <sup>175</sup>, enquanto outros não relataram diferenças nas taxas de PPT para colo < 25 mm <sup>173</sup>, colo < 30 mm <sup>176</sup> e colo  $\leq$  35 mm <sup>177</sup>. Uma meta-análise de 2020 avaliando o efeito do pessário

cervical nas taxas de PPT < 34 semanas e na melhora do resultado neonatal em mulheres assintomáticas concluiu que as evidências atuais não justificam seu uso nem em gestações gemelares não selecionadas nem em gestações únicas ou gemelares com colo curto (< 38 mm ou  $\leq 25$  mm) <sup>22</sup>. Da mesma forma, uma meta-análise incluindo dados do ECR "Estudo para a Prevenção do Trabalho de Parto Prematuro em Gêmeos 2" (STOPPIT-2) não conseguiu mostrar a meta de redução de 40% em PPT < 34 semanas para gestações gemelares com colo  $\leq 35$  mm tratadas com pessário cervical de Arabin <sup>177</sup>.

### **Recomendações**

- O uso profilático de pessário cervical não é recomendado em gestações gemelares não selecionadas ( **GRAU DE RECOMENDAÇÃO: B** ).
- Existem dados conflitantes sobre a eficácia do pessário cervical em gestações múltiplas com colo curto; portanto, seu uso clínico nessas gestações não é recomendado ( **PONTO DE BOA PRÁTICA** ).

### **Gravidez múltipla sintomática para trabalho de parto prematuro**

O papel do ultrassom e dos exames laboratoriais na predição de PPT em gestações gemelares em mulheres sintomáticas para TPP é menos claro. Um estudo observacional de 218 gestações gemelares que apresentaram ameaça de TPP <sup>178</sup> mostrou que o desempenho da medida do colo para prever PPT foi semelhante ao da gravidez única. No entanto, os autores concluíram que o limite ideal para o tratamento ativo em gêmeos seria maior do que em gestações únicas, afirmando que um ponto de corte de 28–30 mm deve ser usado para atingir um VPN de 95%; isso aumentaria o número de pacientes que necessitariam de intervenção adicional <sup>178</sup>. A revisão sistemática do Cochrane Database de 2019 que investigou o conhecimento *versus* não conhecimento do colo medido por USTV em pacientes com TPP não incluiu nenhum ensaio envolvendo gravidez gemelar <sup>129</sup>.

### **Recomendação**

- Não há evidência suficiente para apoiar o benefício da medida do colo em mulheres sintomáticas com gravidez gemelar e TPP, ou para sugerir pontos de corte ideais para orientar o tratamento clínico ( **PONTO DE BOA PRÁTICA** ).

### **Avanços recentes e novas perspectivas**

Em tempos de avanços tecnológicos e ampla disponibilidade de conteúdo na internet e aplicativos móveis, algoritmos foram desenvolvidos e validados para garantir atendimento e tratamento personalizados. Calculadoras para a predição de PPT com base em fatores de risco maternos e a medição do colo entre 20 + 0 e 24 + 6 semanas podem ser encontradas no site da The Fetal Medicine Foundation <sup>179</sup>. Para uma taxa de triagem positiva de 10%, este modelo teve sensibilidades de 80,6% para prever PPT espontâneo < 28 semanas, 58,5% para PPT em 28–30 semanas, 53,0% para PPT em 31–33 semanas e 28,6% para PPT em 34–36 semanas <sup>180</sup>. Os algoritmos desenvolvidos para o aplicativo QUIPP™ v.2 para mulheres assintomáticas de alto risco fornecem risco personalizado de PPT com base no colo, FFN quantitativa ou ambos os testes combinados, ao mesmo tempo em que consideram os fatores de risco maternos <sup>181</sup>. Um estudo prospectivo de desenvolvimento e validação demonstrou alta precisão para predição de PPT < 30, < 34 e < 37 semanas de gestação e dentro de 1, 2 e 4 semanas de teste (áreas sob a curva ROC (AUC) variaram de 0,68 a 0,90) <sup>182</sup>. Da mesma forma, os algoritmos do aplicativo QUIPP v.2 desenvolvidos e validados para predição de PPT em mulheres com sintomas de ameaça de TPP demonstraram boa precisão, com AUCs de 0,96 para PPT < 30 semanas, 0,85 para PPT < 34 semanas, 0,77 para PPT < 37 semanas, 0,91 para PPT < 1 semana após o teste e 0,92 para PPT < 2 semanas após o teste <sup>183</sup>. Vale ressaltar que houve alguma discussão sobre os limites de risco para PPT espontâneo a serem usados para avaliação de risco individualizada/tomada de decisão compartilhada em mulheres com PPT anterior e a aplicabilidade do aplicativo QUIPP para pequenas amostras de centros terciários <sup>184-186</sup>, o que deve estimular mais estudos abordando o desempenho desta ferramenta. O ECR de cluster multicêntrico 'Avaliação do aplicativo QUIPP para triagem e transferência' (EQUIPTT) estudou o uso do aplicativo QUIPP para triagem de mulheres com sintomas de TPP *em comparação* ao tratamento convencional da unidade <sup>187</sup>. Para um risco de corte de parto de > 5% em 7 dias, embora a AUC tenha sido de 0,9 (IC de 95%, 0,85–0,95) e não tenha havido problemas de segurança, não houve sucesso na redução de admissões e transferências desnecessárias; isso pode estar relacionado à não conformidade do profissional de saúde com as diretrizes nacionais para tratamento de TPP e uso do aplicativo <sup>187</sup>. Gudicha *et al.* <sup>188</sup> desenvolveu um padrão de colo personalizado e uma calculadora de percentis para avaliação personalizada de colo, que se ajustava à idade gestacional e à paridade materna, peso e altura. Isso resultou em um melhor reconhecimento de mulheres assintomáticas em risco de PPT espontâneo e aprimorou a identificação de pacientes que poderiam desenvolver PPT entre aquelas que apresentavam sinais de TLP.

Outro desenvolvimento que tem sido explorado recentemente na prevenção de PPT é o uso de antibióticos para tratar infecção e inflamação intra-amniótica documentadas <sup>18</sup>. Evidências clínicas recentes indicam que a administração combinada de ceftriaxona, claritromicina e metronidazol em gestantes com processo inflamatório intra-amniótico confirmado em laboratório pode resolver 75% dos casos e prevenir até 40% dos partos < 34 semanas de gestação <sup>189</sup>. ECRs para confirmar esses achados são necessários. A ultrassonografia tem um papel importante a desempenhar nesses casos, auxiliando na identificação de pacientes em risco de infecção intra-amniótica, como aquelas com sludge/lama ou detritos de líquido amniótico <sup>190</sup> ou aquelas com suspeita de insuficiência cervical.

### **Autores de diretrizes**

Esta diretriz foi produzida em nome da Sociedade Internacional de Ultrassom em Obstetrícia e Ginecologia (ISUOG) pelos seguintes autores e revisada por pares pelo Comitê de Padrões Clínicos.

**C. M. Coutinho** , Departamento de Ginecologia e Obstetrícia, Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, São Paulo, Brasil

**A. Sotiriadis** , Segundo Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Universidade Aristóteles de Tessalônica, Tessalônica, Grécia

**A. Odibo** , Faculdade de Medicina da Universidade de Washington, Divisão de Medicina Materno-Fetal, Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, St. Louis, MO, EUA

**A. Khalil** , Unidade de Medicina Fetal, St. George's University Hospitals NHS Foundation Trust, Universidade de Londres, Londres, Reino Unido; Centro de Pesquisa em Biologia Vascular, Instituto de Pesquisa em Ciências Moleculares e Clínicas, Universidade St. George's de Londres, Londres, Reino Unido

**F. D'Antonio** , Centro de Cuidados Fetais e Gravidez de Alto Risco, Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Universidade de Chieti, Chieti, Itália

**H. Feltovich** , Medicina Materno-Fetal, Intermountain Healthcare, Salt Lake City, UT, EUA

**LJ Salomon** , Departamento de Obstetrícia e Medicina Fetal, Hôpital Necker-Enfants Malades, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris Cité University, Paris, França

**P. Sheehan** , Royal Women's Hospital, Melbourne, Austrália; Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Universidade de Melbourne, Melbourne, Austrália

**R. Napolitano** , Instituto Elizabeth Garrett Anderson para a Saúde da Mulher, University College London, Londres, Reino Unido; Unidade de Medicina Fetal, University College London Hospitals NHS Foundation Trust, Londres, Reino Unido

**V. Berghella** , Divisão de Medicina Materno-Fetal, Departamento de Obstetrícia e Ginecologia, Universidade Thomas Jefferson, Filadélfia, PA, EUA

**F. da Silva Costa** , Unidade de Medicina Materno-Fetal, Hospital Universitário e Faculdade de Medicina de Gold Coast, Universidade Griffith, Gold Coast, Austrália

### **Citação**

This Guideline should be cited as: 'Coutinho CM, Sotiriadis A, Odibo A, Khalil A, D'Antonio F, Feltovich H, Salomon LJ, Sheehan P, Napolitano R, Berghella V, da Silva Costa F, on behalf of the ISUOG Clinical Standards Committee. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in the prediction of spontaneous preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2022; **60**: 435–456.