

Preterm labor: screening and prevention Parto pré-termo: rastreio e prevenção

Adelaide Cubal*, Susana Pereira**
Harris Birthright Research Center – King's College Hospital London

Abstract

Although the advances in neonatal care allow for better outcomes in the newborns, prematurity, especially before 34 weeks, remains responsible for 50% morbimortality in this group. Finding a way to reduce preterm delivery rate is still a challenge. This process involves identifying an efficient screening test and interventions to prolong pregnancy.

The most used test for identification of women at risk for premature labor is clinical history with ultrasound evaluation of the cervix. From the preventive strategies in study, we highlight the use of progesterone, cervical cerclage and vaginal pessary.

The objective of this article is the revision of screening and prevention of preterm labor, based on the most recent published papers.

Keywords: Preterm labor; Cervical cerclage; Cervical length measurement; Progesterone.

INTRODUÇÃO:

Na maioria dos países desenvolvidos tem-se observado um ligeiro aumento da taxa de parto pré-termo (PPT) nos últimos anos. Apesar dos avanços no conhecimento dos fatores de risco e dos mecanismos que levam ao PPT, a ausência de um teste de rastreio e de uma intervenção preventiva efectiva, dificultam a melhoria deste indicador¹. Em Portugal, a taxa de PPT tem inclusivamente vindo a aumentar durante a última década, desde 5,7% em 2001 para 8,8% em 2009 (dados do INE). Esta tendência pode ser explicada por vários motivos como o aumento da taxa de gravidez múltipla, o aumento da idade materna e o uso de técnicas de reprodução medicamente assistida.

Em todo o mundo nascem anualmente 15 milhões de crianças prematuras e 1 milhão morre por esta causa. A prematuridade é responsável por mais de metade das mortes neonatais, sendo a principal causa de morte nesta faixa etária. Os avanços nos cuidados neonatais melhoraram a sobrevivência das crianças extremamente prematuras (nascidas antes das 28 semanas), mas a

morbilidade associada constitui um peso social e económico considerável²⁻⁴. Apesar da definição «pré-termo» englobar todos os nascimentos antes das 37 semanas de gestação, os resultados adversos associados são tanto maiores quanto mais precocemente ocorre o parto.

Cerca de um terço dos PPT são iatrogénicos; os dois terços restantes devem-se ao início espontâneo de trabalho de parto ou à rotura de membranas. A identificação precoce das mulheres de maior risco permite a utilização de estratégias de prevenção no sentido de adiar o mais possível a ocorrência do parto.

RASTREIO

São vários os fatores de risco conhecidos para PPT; o mais importante é a história de PPT anterior, que aumenta o risco 2,5 vezes em relação à população geral. No entanto, em 85% dos casos o PPT ocorre em nulíparas ou em mulheres com partos anteriores a termo e portanto, sem este fator de risco. Para além disso, a maioria das mulheres com PPT anterior tem partos de termo nas gestações seguintes⁵.

Outros fatores incluem: raça negra, idade materna inferior a 18 ou superior a 35 anos, baixo estatuto só-

*MD, Serviço de Ginecologia/Obstetrícia - Centro Hospitalar Tâmega e Sousa, EPE

**Harris Birthright Research Center – King's College Hospital London

cio-económico e baixo peso. Níveis elevados de *stress* como nos casos de violência doméstica, luto ou problemas no trabalho/vida pessoal, podem também contribuir para o PPT^{1,6}.

Os mecanismos do PPT incluem hemorragia decidual (como no descolamento da placenta ou nos casos de distensão uterina exagerada – gestação gemelar e hidrâmnios), insuficiência cervical por intervenções cirúrgicas no colo, anomalias congénitas do útero, útero miomatoso, inflamação cervical (por exemplo por vaginose bacteriana, tricomoníase), inflamação sistémica da mãe (infecção urinária, doença periodontal), alterações hormonais causadas por *stress* materno ou fetal e insuficiência utero-placentária (por exemplo por hipertensão, diabetes tipo 1, uso de drogas, tabaco ou álcool). Qualquer uma destas causas pode iniciar a cascata de eventos que conduz ao início de contratilidade uterina ou rotura de membranas. No entanto, apesar destes fatores serem conhecidos, numa parte importante dos casos não é possível identificar um fator etiológico *a priori*.

Para além da pesquisa de fatores de risco, a investigação através de biomarcadores e ecografia tem um papel importante na identificação de grávidas em risco de parto pré-termo.

Vários biomarcadores foram investigados, como alfa-fetoproteína sérica, gonodotrofina coriônica humana (beta-hCG) cérvico-vaginal, estriol salivário, fibronectina fetal, molécula de adesão intracelular (ICAM-1) cérvico-vaginal e proteína fosforilada de ligação do fator de crescimento «insulin-like» (phIGFBP-1). A fibronectina fetal demonstrou ser o biomarcador mais eficaz para a predição de PPT, mas a sua utilização isolada ainda não é recomendada universalmente por falta de evidência suficiente^{7,8}. A combinação de múltiplos fatores pode potencialmente constituir um teste sensível, mas de momento o uso de algoritmos que incluem vários marcadores para o cálculo do risco de PPT é apenas investigacional⁹.

A ecografia transvaginal com avaliação do comprimento do colo uterino é um exame simples e acessível que melhora a determinação do risco de PPT. Este risco aumenta exponencialmente com a diminuição do comprimento cervical, e é tanto maior quanto mais cedo na gestação se observa essa diminuição. O comprimento do colo apresenta uma distribuição normal na população, e o percentil 10 entre as 22-30 semanas é de 25mm. Apesar de existir alguma variação entre os estudos, na definição de colo curto, é este valor de 25mm o mais comumente considerado como ponto

de corte^{5,10-13}.

A medição do comprimento do colo deve ser feita por via transvaginal (Figura 1). A mulher deve ter a bexiga vazia e estar em posição de litotomia dorsal. A sonda vaginal é colocada no fundo de saco anterior da vagina, e obtém-se um corte sagital do colo do útero. Deve-se ter atenção para não colocar demasiada pressão na sonda, o que pode ser confirmado pela observação de igual espessura nos lábios anterior e posterior do colo na imagem. Mesmo em colos encurvados, a medição do comprimento cervical pode ser realizada em linha reta, desde o orifício cervical externo até ao orifício cervical interno, não sendo obrigatório proceder a realização da medição em várias etapas. A localização do orifício cervical interno é melhor avaliada ao se observar a extensão das glândulas endocervicais: estas ladeiam o colo, mas não o segmento inferior uterino. Devem ser realizadas pelo menos 3 medições, durante um período de 3 minutos, para permitir a observação de possíveis alterações dinâmicas devidas a contrações uterinas, e a menor medida obtida deve ser a registada¹⁴. Se este método for respeitado, a medição é altamente reprodutível, e em 95% dos casos a variação máxima intra e interobservador é de 3,5 e 4,5mm, respetivamente¹⁵.

Para além da biometria, também a morfologia cervical pode ser avaliada. O processo de apagamento cervical inicia-se com a dilatação do orifício cervical interno, e dá-se o nome de afunilamento a esta dilatação progressiva (Figura 2). A presença de afunilamento aumenta o risco de PPT, mas esse aumento do risco é muito pequeno quando comparado à contribuição do comprimento cervical, e portanto o fator mais importante continua a ser este último^{5,16-18}. Existem outros estudos na literatura que avaliam as dimensões do afunilamento, a largura do canal endocervical, a largura do lábio anterior e posterior do colo, a área de glândulas cervicais, entre outras variáveis; também nestes casos se concluiu que a contribuição individual destes factores para a predição de PPT é reduzida^{19,20}.

Um estudo realizado em cerca de 60.000 grávidas demonstrou que o risco de PPT pode ser avaliado de forma efetiva na população geral através da combinação da história obstétrica prévia com a medição do comprimento do colo por ecografia. De acordo com o modelo proposto nesse estudo, a taxa de deteção de PPT antes das 28, 30 e 34 semanas é de 80%, 58%, 53%, para uma taxa de falsos positivos de 10%²¹. No entanto, apesar do rastreio estar indubitavelmente indicado nas mulheres de alto risco, a efetividade da sua

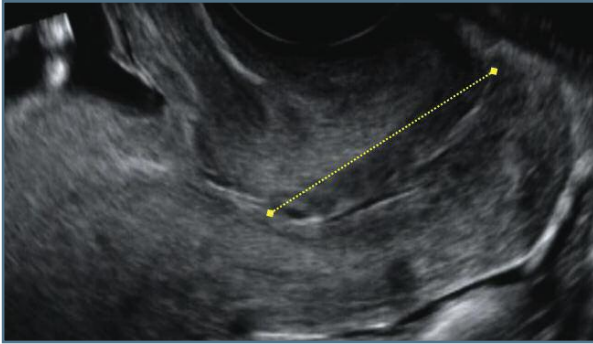


FIGURA 1. Medição correta do comprimento do colo através de ecografia transvaginal

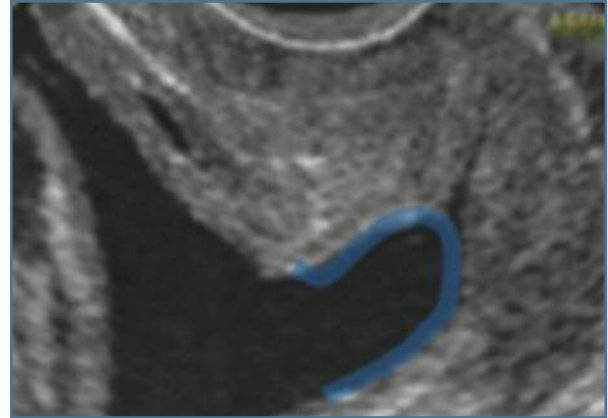


FIGURA 2. Colo com afunilamento

aplicação na população geral ainda não está bem definida, sendo necessários mais estudos custo-benefício²².

PREVENÇÃO DE PARTO PRÉ-TERMO

Durante as últimas décadas, várias intervenções foram estudadas numa tentativa de prevenir o PPT em mulheres com fatores de risco ou comprimento de colo curto. As intervenções mais estudadas são a prescrição de progesterona, realização de ciclorrafia ou colocação de pessário vaginal.

A eficácia destas intervenções foi estudada em diferentes populações alvo, de acordo com os fatores de risco para PPT, com diferentes resultados para cada grupo.

Ciclorrafia

A ciclorrafia é um procedimento proposto para evitar o PPT mantendo o colo fechado através da colocação de uma sutura, que resulta, na maioria dos casos, num aumento claro do comprimento do colo. Pode ser executada de forma eletiva após o rastreio do 1º trimestre em mulheres que tenham história de perdas fetais (ciclorrafia indicada pela história); após a avaliação do comprimento do colo e deteção de colo curto (ciclorrafia indicada pela ecografia); ou de emergência quando se deteta um colo aberto com protrusão de membranas na vagina (ciclorrafia de emergência)²³. Tem os riscos inerentes a qualquer procedimento cirúrgico e sendo uma intervenção no colo uterino pode ela própria desencadear PPT ou rutura de membranas iatrogénica.

Nos casos de comprimento do colo curto assintomático, sem antecedentes de PPT ou aborto tardio, a

realização de ciclorrafia não demonstrou ser superior ao tratamento expectante. Os estudos publicados não demonstraram diferenças estatisticamente significativas na diferença de PPT entre o grupo de tratamento expectante e o grupo de tratamento com ciclorrafia. Um estudo envolveu apenas 37 pacientes (ciclorrafia *vs* expectante: 16% *vs* 5,5%; OR 1,3; IC95% 0,12-14,3)²⁴, e outro, mais alargado, envolveu 470 grávidas (ciclorrafia *vs* expectante 26% *vs* 22%)²⁵.

Em mulheres com pelo menos um PPT anterior (ou abortamento tardio), a realização de ciclorrafia em todos os casos, não demonstrou resultados benéficos consistentes. Já em mulheres com estes antecedentes e um comprimento do colo inferior a 25mm, a ciclorrafia demonstrou ter efeito benéfico, e este efeito é idêntico independentemente do grau de encurtamento do colo (0 a 25mm)²⁶. Numa meta-análise de 5 estudos randomizados, em mulheres com colo curto e antecedentes de PPT, a ciclorrafia reduziu significativamente a taxa de PPT (28% *vs* 41%; RR 0,70; 95% IC 0,55-0,89). Observou-se também uma redução na morbilidade e mortalidade perinatais nestes casos²⁷. Uma outra meta-análise com base em 4 estudos envolvendo 467 pacientes com antecedentes obstétricos de PPT/abortamento tardio, comparou o benefício da realização de ciclorrafia a todas as grávidas (baseada apenas na história obstétrica), com a avaliação do comprimento do colo e realização de ciclorrafia apenas nas mulheres com colo curto. Não se verificaram diferenças significativas entre os dois grupos na ocorrência de PPT (RR 0,97; IC 95% 0,73-1,29) ou morbimortalidade perinatal. Portanto, neste grupo de grávidas com antecedentes obstétricos de PPT, a avaliação do comprimento do colo pode selecionar aquelas que poderão

beneficiar da ciclorrafia e evitar este procedimento nas que mantém o colo longo²⁸.

Em mulheres com história de 3 ou mais PPT/abortamentos tardios, a ciclorrafia demonstrou ser benéfica independentemente do comprimento do colo. O maior estudo realizado neste grupo recrutou apenas 107 mulheres, mas demonstrou uma redução na taxa de PPT de 32% para 15%, pelo que a recomendação mais prevalente é a realização de ciclorrafia eletiva nestas mulheres, logo após o rastreio do 1º trimestre e independentemente do comprimento do colo^{29,30}.

Mesmo na presença de um colo curto após a ciclorrafia, não está indicada a sua repetição. Apesar dos estudos publicados envolverem um pequeno número de mulheres, estes demonstraram que a realização de nova ciclorrafia é prejudicial, originando um parto ainda mais prematuramente que o tratamento expectante³¹.

Nos casos de ciclorrafia eletiva, seja ela indicada pela história ou pela ecografia, não se verificou benefício na colocação de duas suturas ao invés de apenas uma, pelo que se mantém a indicação para o procedimento clássico³².

Em resumo, a ciclorrafia é benéfica em mulheres com história de PPT/abortamentos tardios e comprimento do colo curto e em mulheres com história de 3 ou mais destes episódios independentemente do comprimento do colo. Em mulheres sem estes antecedentes obstétricos, a ciclorrafia não demonstrou benefício, mesmo em mulheres com colo curto.

Em relação à ciclorrafia de emergência, a decisão da sua colocação deverá ser individualizada, tendo em conta a idade gestacional. A sua realização permite prolongar a gravidez 5 semanas, em média, quando comparada com a atitude expectante, mas os estudos existentes são bastante limitados para conseguir provar uma melhoria na morbimortalidade neonatal³³⁻³⁵.

Progesterona

A progesterona está disponível em variadas formas, mas a aplicação vaginal é a que proporciona uma absorção mais rápida e alta biodisponibilidade no útero. Apesar de ter um efeito tocolítico ligeiro, a sua ação na prevenção do PPT centra-se sobretudo no colo uterino, impedindo a sua remodelação (amolecimento, dilatação e extinção) e tendo um papel anti-inflamatório³⁶.

Não existe evidência que a progesterona seja prejudicial para a mãe ou para o feto. Numa meta-análise recente não foram encontradas diferenças entre progesterona e placebo na ocorrência de anomalias congêni-

tas, eventos maternos adversos ou corrimento e prurido vaginal³⁷.

Um estudo realizado em mulheres com o achado de colo curto no 2º trimestre, randomizou 250 mulheres nestas condições para tratamento com progesterona vaginal *vs* tratamento expectante. Verificou-se uma redução estatisticamente significativa de 44% na ocorrência de PPT antes das 34 semanas (19 *vs* 34%)³⁸.

Um outro estudo multicêntrico randomizou 458 mulheres, tendo encontrado resultados similares, com uma redução significativa da taxa de PPT de 16,1% para 8,9%³⁹.

Em relação a mulheres com história anterior de PPT/abortamento tardio, encontram-se publicados 4 estudos randomizados que incluíram um total de 1329 mulheres randomizadas para a administração de progesterona *vs* vigilância⁴⁰⁻⁴³. Uma recente meta-análise incluindo estes estudos⁴⁴ concluiu que existiu uma diferença estatisticamente significativa na ocorrência de parto antes das 37 semanas (RR 0,80, IC 95% 0,70-0,92) e ainda de recém-nascido de baixo peso e entocolite necrotizante.

Um outro estudo randomizado analisou a utilidade da progesterona em 152 mulheres com história anterior de PPT e colo curto que não realizaram ciclorrafia. Neste caso, não foi encontrado um efeito benéfico significativo para o tratamento (OR 0,80, IC 95% 0,40-1,58)⁴⁴. No mesmo estudo, mas em mulheres com os mesmos antecedentes e que realizaram ciclorrafia indicada pela ecografia, a administração adicional de progesterona também não se associou a uma diminuição da taxa de PPT (OR 0,84; IC 95% 0,40-1,77)⁴⁵.

Em resumo, a progesterona é benéfica quando administrada a mulheres com colo curto. Em mulheres com antecedentes de 3 ou mais episódios de PPT/abortamento tardio não existem estudos randomizados para estudar os benefícios da progesterona isolados, uma vez que nestes casos a ciclorrafia indicada pela história demonstrou ser uma opção eficaz.

Pessário vaginal

O pessário vaginal é um dispositivo de silicone que é colocado no fundo de saco vaginal ao redor do colo uterino. Promove um reajustamento do ângulo formado entre o maior eixo do colo e o pavimento pélvico, fazendo com que o peso do saco gestacional seja distribuído mais para o segmento anterior do útero e não tanto para o colo uterino. Não demonstrou qualquer risco e o único efeito lateral é a existência de maior

quantidade de corrimento vaginal⁴⁶.

Encontra-se publicado apenas um estudo randomizado para avaliar a eficácia do pessário vaginal. Este estudo envolveu 380 mulheres com colo curto no 2º trimestre, que foram randomizadas entre tratamento com pessário vaginal ou tratamento expectante. Verificou-se uma redução estatisticamente significativa na ocorrência de parto PPT antes das 34 semanas no grupo do pessário (6,3% *vs* 26,8%, OR 0,18, IC 95% 0,08-0,37), bem como redução de baixo peso ao nascer e de maus resultados neonatais⁴⁶. Os resultados desta publicação são promissores, mas dados ainda não publicados, demonstrados em congresso, de um estudo da *Fetal Medicine Foundation* são contraditórios, uma vez que neste estudo, que envolveu 932 pacientes, não foi demonstrada diferença entre os dois grupos.

Comparação de intervenções

Recentemente foi publicado um estudo cujo objetivo foi comparar as várias intervenções em mulheres com antecedentes de PPT e colo curto: progesterona, ciclorrafia ou pessário vaginal. Foram analisados coortes prévios para cada intervenção e, para além de uma taxa de PPT ligeiramente superior para o grupo de progesterona *vs* pessário vaginal, mais nenhuma diferença significativa foi encontrada. Assim, os autores concluem que qualquer uma das intervenções é igualmente válida, devendo a escolha depender das preferências do médico e da grávida⁴⁷.

Um outro estudo, envolvendo 79 pacientes com colo curto no 2º trimestre, randomizou as participantes em dois grupos, um realizando tratamento com progesterona e outro com ciclorrafia. Não se observaram diferenças significativas na taxa de PPT (38,1% *vs* 43,2%; RR 1,14; IC 95% 0,67-1,93), nem em outros resultados obstétricos ou neonatais⁴⁸.

Estudos custo-benefício

O conhecimento de que um colo uterino curto confere um risco aumentado de PPT levou à descoberta de intervenções que podem efetivamente reduzir o risco de desfecho adverso nestes casos. A avaliação ecográfica do colo e estimativa do risco são úteis em mulheres com fatores de risco para PPT, mas em mulheres sem fatores de risco, essa necessidade não está ainda totalmente determinada. Surgiram então alguns estudos de custo-benefício para avaliar a implementação de um rastreio universal em mulheres de baixo risco. Os aspetos a ter em conta incluem a frequência de PPT na população, o número de mulheres a rastrear para pre-

venir um PPT, a logística de implementação de um sistema fiável de rastreio ecográfico e a eficácia das medidas de prevenção. Os estudos publicados baseiam-se em coortes previamente existentes de rastreio universal em mulheres de baixo risco, com administração de progesterona às mulheres com rastreio ecográfico positivo. Segundo estes dados, seria necessário realizar 400-600 ecografias com avaliação do comprimento cervical e administrar progesterona em 7 a 14 mulheres para evitar um parto antes das 34 semanas. Este procedimento iria diminuir a taxa de PPT de 2,11% para 1,85%, de acordo com os estudos realizados previamente^{21,49,50}. Há necessidade de estudos adicionais para investigar estratégias para otimizar este rastreio, como estabelecer o melhor ponto de corte para definição de colo curto, a frequência da avaliação do colo, e se será benéfico restringir o rastreio apenas a grupos de maior risco, definindo estes grupos.

CONCLUSÃO

O PPT continua a apresentar-se como uma entidade complexa, não só em termos da avaliação do risco individual de cada mulher, como também pelas várias hipóteses disponíveis para prevenção. A ecografia com avaliação da biometria do colo, aliada à história clínica, demonstrou ser importante na estratificação do risco, mas continua a não existir um consenso em relação à melhor estratégia preventiva a adotar em cada grávida.

Um dos problemas reside na heterogeneidade de estudos publicados: definem diferentes pontos de corte para o diagnóstico de colo curto; consideram diferentes idades gestacionais para a definição de PPT com implicação clínica; iniciam intervenções preventivas em diferentes estádios da gravidez e nem sempre seguindo as mesmas dosagens de fármacos (no caso da progesterona) ou as mesmas técnicas cirúrgicas (no caso da ciclorrafia); utilizam diferentes critérios de inclusão nos estudos randomizados; e por vezes não incluem um número suficientes de participantes para poder obter valor estatístico.

De momento, e tendo em conta os dados existentes, as sociedades internacionais publicaram algumas recomendações, em relação ao uso de progesterona e da realização de ciclorrafia^{33,51}:

- Em mulheres sem história prévia de PPT, com achado incidental de colo curto, poderá ser iniciada progesterona por via vaginal, 200mg por dia.

- Em mulheres com história de PPT ou abortamento tardio, pode ser iniciada progesterona independentemente do comprimento do colo (de acordo com o *American College of Obstetrics and Gynecology*) ou apenas após avaliação do comprimento do colo, no caso deste ser curto (comprimento inferior a 25mm). Neste último cenário, também pode ser recomendada a realização de ciclorrafia indicada pela ecografia (de acordo com o *Royal College of Obstetrics and Gynecology*).
- No caso de existir história de 3 ou mais eventos de PPT ou abortamento tardio a hipótese da realização de ciclorrafia indicada pela história é uma recomendação universal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams J, Romero R. The epidemiology and etiology of preterm birth. *Lancet* 2008; 371:75-84.
2. Marlow N, Wolke D, Bracewell MA, Samara M: Neurologic and developmental disability at six years of age after extremely preterm birth. *N Engl J Med* 2005; 352:9-19.
3. Petrou S: The economic consequences of preterm birth during the first 10 years of life. *BJOG* 2005;112:10-15.
4. Saigal S, Doyle LW: An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood. *Lancet* 2008; 371:261-269.
5. Iams JD, Goldenberg, RL, Mercer, BM, Moawad, A, Thom, E, Meis, PJ, Roberts, JM. The preterm prediction study: Recurrence risk of spontaneous preterm birth. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1998; 178(5):1035-1040.
6. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer BM et al. The preterm prediction study: risk factors for indicated preterm births. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1998; 178(3): 562-567.
7. Berghella V, Hayes E, Visintine J, Baxter JK. Fetal fibronectin testing for reducing the risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008; Article ID CD006843.
8. Deshpande SN, van Asselt ADI, Tomini F, Armstrong N, Allen A, Noake C, et al. Rapid fetal fibronectin testing to predict preterm birth in women with symptoms of premature labour: a systematic review and cost analysis. *Health Technology Assessment* 2013; 17:40
9. Arisoyl R, Yayla M. Transvaginal Sonographic Evaluation of the Cervix in Asymptomatic Singleton Pregnancy and Management Options in Short Cervix. *Journal of Pregnancy* 2012; Article ID 201628.
10. Crane JM, Hutchens D. Transvaginal sonographic measurement of cervical length to predict preterm birth in asymptomatic women at increased risk: A systematic review. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2008; 31(5), 579-587.
11. De Carvalho MH, Bittar RE, Brizot ML, Bicudo C, Zugäib M. Prediction of preterm delivery in the second trimester. *Obstetrics & Gynecology* 2005; 105(3), 532-536.
12. Owen J, Yost N, Berghella V, Thom E, Swain M, Dildy GA, McVellis C. Mid-trimester endovaginal sonography in women at high-risk for spontaneous preterm birth. *Journal of the American Medical Association* 2005; 286(11), 1340- 1348.
13. Taipale P, Hiilesmaa V. Sonographic measurement of uterine cervix at 18-22 weeks' gestation and the risk of preterm delivery. *Obstetrics & Gynecology* 1998; 92(6), 902-907.
14. To MS, Skentou C, Chan C, Zagaliki A, Nicolaidis KH. Cervical assessment at the routine 23-week scan: standardizing techniques. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:217-19.
15. Heath VCF, Southall TR, Souka AP, Novakov A, Nicolaidis KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: relation to demographic characteristics and previous obstetric history. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1998; 12:304-11.
16. Hertzberg BS, Kleiwer MA, Farrell TA, DeLong DM. Spontaneously changing gravid cervix: Clinical implications and prognostic features. *Radiology* 1995; 196(3), 721-724.
17. Rust OA, Atlas RO, Kimmel S, Roberts WE, Hess LW. Does the presence of a funnel increase the risk of adverse perinatal outcome in a patient with a short cervix? *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2005; 192(4), 1060-1066.
18. Guzman ER, Walters C, Ananth CV, O'Reilly-Green C, Benito CW, Palermo A, Vintzleos M. A comparison of sonographic cervical parameters in predicting spontaneous preterm birth in high-risk singleton gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 204-1
19. Pires CR, Moron AF, Mattar R, Diniz ALD, Andrade SGA, Bussamra LCS. Cervical gland area as an ultrasonographic marker for preterm delivery," *International Journal of Gynecology and Obstetrics* 2006; 93(3), 214- 219.
20. Yost NP, Owen J, Berghella V, et al. Second-trimester cervical sonography: features other than cervical length to predict spontaneous preterm birth. *Obstetrics and Gynecology* 2004; 103(3), 457-462.
21. Celik E, To M, Gajewska K, Smith GCS, Nicolaidis KH. Cervical length and obstetric history predict spontaneous preterm birth: development and validation of a model to provide individualized risk assessment. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 5: 549-554
22. Parry S, Simhan H, Elovitz M, Iams J. Universal maternal cervical length screening during the second trimester: pros and cons of a strategy to identify women at risk of spontaneous preterm delivery. *AJOG* 2012; 101-105.
23. Shennan AH, To MS. Cervical cerclage. Green top guideline nr 60 Royal College of Obstetricians and Gynecologists 2011.
24. Incerti M, Ghidini A, Locatelli A, et al. Cervical length <25 mm in low-risk women: a case control study of cerclage with rest vs rest alone. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 197:315.e1-315.e4.
25. Berghella V, Odibo AO, To MS, Rust OA, Althuisius SM. Cerclage for short cervix on ultrasonography; meta-analysis of trials using individual patient-level data. *Obstet Gynecol* 2005; 106:181-189
26. Berghella V, Heeler SM, To M, Althuisius SM, Rust OA. Effectiveness of cerclage according to severity of cervical length shortening: a meta-analysis *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 35: 468-473.
27. Berghella V, Rafael TJ, Szychowski JM, Rust OA, Owen J. Cerclage for short cervix on ultrasonography in women with singleton gestations and previous preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2011;117:663- 671.
28. Berghella V, Mackeen AD. Cervical length screening with ultrasound-indicated cerclage compared with history-indicated cer-

clage for prevention of preterm birth. A meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2011; 118:148-155.

29. MRC/RCOG Working Party on Cervical Cerclage. Final report of the Medical Research Council/Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Multicentre Randomised Trial of Cervical Cerclage. *BJOG* 1993; 100: 516-523

30. Knoght KM, Hackney DN. Re-evaluation of the subgroup analysis from the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists randomized controlled trial of cervical cerclage. *The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 2012; 25(6): 864-865

31. Baxter JK, Airoidi J, Berghella V. Short cervical length after history-indicated cerclage: Is a reinforcing cerclage beneficial? *Am J Obstet Gynecol*, 2005 193, 1204-1207

32. Giraldo-Isaza MA, Fried GP, Hegarty SE, et al. Comparison of 2 stitches vs 1 stitch for transvaginal cervical cerclage for preterm birth prevention. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208:209.e1-9.

33. Royal College of Obstetricians and Gynecologists. Cervical cerclage. Green-top guideline nr 60. 2011

34. Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S, Antsaklis A. Management of cervical insufficiency and bulging fetal membranes. *Obstet Gynecol* 2006; 107:221-6.

35. Olatunbosun OA, al-Nuaim L, Turnell RW. Emergency cerclage compared with bed rest for advanced cervical dilatation in pregnancy. *Int Surg* 1995; 80:170-174.

36. Khandelwal M. Vaginal progesterone in risk reduction of preterm birth in women with short cervix in the midtrimester of pregnancy. *International Journal of Women's Health* 2012;4 481-490

37. Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, 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; 206:124. e1-e19.

38. Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *New England Journal of Medicine* 2007; 357: 462-469.

39. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, et al., for the PREGNANT Trial. 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; 38:18-31.

40. Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *New England Journal of Medicine* 2003; 348(24):2379-85.

41. 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. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2003;188(2): 419-24.

42. O'Brien J, Defranco E, Adair D, Lewis DF, Hall D, Bsharrat M, et al. Progesterone reduces the rate of cervical shortening in women at risk for preterm birth: secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2007; 197(6) Suppl 1:S7, Abstract no: 15.

43. Johnson JWC, Austin KL, Jones GS, Davis GH, King TM. Efficacy of 17 alpha hydroxyprogesterone caproate in the prevention of premature labor. *New England Journal of Medicine* 1975;293(14):675-80.

44. Dodd JM, Jones L, Flenady V, Cincotta R, Crowther CA. Prenatal administration of progesterone for preventing preterm birth in women considered to be at risk of preterm birth. *Cochrane Database Syst Ver* 2013; 31;7:CD004947. doi: 10.1002/14651858. CD004947.pub3.

45. Berghella V, Figueroa D, Szychowski FM, et al. 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate for the prevention of preterm birth in women with prior preterm birth and a short cervical length. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202:351.e1-6.

46. Goya M, Pratcorona L, Merced C, Rodó C, Valle L. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): and open-label randomised controlled trial. *Lancet* 2012;

47. Alfirevic Z, Owen J, Carreras Moratonas E, Sharp A N, Szychowski JM, Goya M. Vaginal progesterone, cerclage or cervical pessary for preventing preterm birth in asymptomatic singleton pregnant women with a history of preterm birth and a sonographic short cervix. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2013; 41: 146-151

48. Keeler SM, Kiefer D, Rochon M, et al., Cerclage vs. 17OHP-C for short cervix: A randomized trial. *J. Perinat. Med.* 37 (2009) 473-479

49. Cahill AG, Odibo AO, Caughey AB, et al. Universal cervical length screening and treatment with vaginal progesterone to prevent preterm birth: a decision and economic analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202:548.e1-8.

50. Werner EF, Han CS, Pettker CM, et al. Universal cervical-length screening to prevent preterm birth: a cost-effectiveness analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38:32-37.

51. Committee on practice bulletins – Obstetrics. Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol*, 2012; 120(4):964-973.