



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

KALINE GOMES FERRARI MARQUART

CONSTRUÇÃO DE CURVAS DE DISTRIBUIÇÃO DA CÉRVICE DE GESTANTES
BRASILEIRAS NO SEGUNDO TRIMESTRE DE GESTAÇÃO E FATORES DE
RISCO ASSOCIADOS AO COLO CURTO

*CONSTRUCTION OF THE CERVIX DISTRIBUTION CURVES OF BRAZILIAN
PREGNANT WOMEN IN THE SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY AND RISK
FACTORS ASSOCIATED WITH THE SHORT CERVIX*

CAMPINAS
2020

KALINE GOMES FERRARI MARQUART

CONSTRUÇÃO DE CURVAS DE DISTRIBUIÇÃO DA CÉRVICE DE GESTANTES
BRASILEIRAS NO SEGUNDO TRIMESTRE DE GESTAÇÃO E FATORES DE
RISCO ASSOCIADOS AO COLO CURTO

*CONSTRUCTION OF THE CERVIX DISTRIBUTION CURVES OF BRAZILIAN
PREGNANT WOMEN IN THE SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY AND RISK
FACTORS ASSOCIATED WITH THE SHORT CERVIX*

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos exigidos para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde, área de concentração em Saúde Materna e Perinatal.

Dissertation presented to School of Medical Sciences from the University of Campinas as part of demanded requirements for obtainment of title of master in Sciences of Health, concentration field of Maternal and Perinatal Health.

ORIENTADOR: PROF. DR. RODOLFO DE CARVALHO PACAGNELLA

ESTE TRABALHO CORRESPONDE À VERSÃO FINAL
DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA ALUNA
KALINE GOMES FERRARI MARQUART, E ORIENTADA
PELO PROF. DR. RODOLFO DE CARVALHO PACAGNELLA.

**CAMPINAS
2020**

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

M3479c Marquart, Kaline Gomes Ferrari, 1987-
Construção de curvas de distribuição da cérvix de gestantes brasileiras no segundo trimestre de gestação e fatores de risco associados ao colo curto / Kaline Gomes Ferrari Marquart. – Campinas, SP : [s.n.], 2020.

Orientador: Rodolfo de Carvalho Pacagnella.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Colo do útero. 2. Nascimento prematuro. 3. Ultrassonografia pré-natal. 4. Medida do comprimento cervical. I. Pacagnella, Rodolfo de Carvalho, 1974-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Construction of the cervix distribution curves of Brazilian pregnant women in the second trimester of pregnancy and risk factors associated with the short cervix

Palavras-chave em inglês:

Cervix uteri

Premature birth

Ultrasonography prenatal

Cervical length measurement

Área de concentração: Saúde Materna e Perinatal

Titulação: Mestra em Ciências da Saúde

Banca examinadora:

Rodolfo de Carvalho Pacagnella [Orientador]

Fabício da Silva Costa

Adriana Gomes Luz

Data de defesa: 24-11-2020

Programa de Pós-Graduação: Tocoginecologia

Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-1859-7947>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/5582388103958065>

COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

KALINE GOMES FERRARI MARQUART

ORIENTADOR: RODOLFO DE CARVALHO PACAGNELLA

MEMBROS TITULARES:

1. PROF. DR. RODOLFO DE CARVALHO PACAGNELLA

2. PROF. DR. FABRÍCIO DA SILVA COSTA

3. PROFA. DRA. ADRIANA GOMES LUZ

Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

Data de Defesa: 24/11/2020

DEDICATÓRIA:

A meu querido esposo Donnell, que sempre me incentiva, apoia e oferece
conforto nos momentos de aflição.

A minha extraordinária mãe Wilma, que sempre se esmerou em demonstrar a
importância de se dedicar aos estudos, sem medir esforços e recursos.

A minha saudosa avó Elmaia (*in memoriam*), por ter dedicado sua vida a seus
filhos e netos com tanto empenho. Matriarca forte!

A meus eruditos tios Prof. Dr. William Gomes e Prof. Dra. Mara Hutz, que por
serem brilhantes pesquisadores, me despertaram curiosidade quanto a pesquisa.

AGRADECIMENTOS

Ter um espírito de gratidão pelo privilégio da vida e das oportunidades a mim concedidas, enobrece e alegra o meu coração, servindo de combustível para enfrentar as adversidades. Tendo a convicção de que todas as coisas são provenientes e mantidas por Deus, demonstro minha gratidão primeiramente à Ele.

Ao meu orientador Prof. Dr. Rodolfo agradeço por desempenhar com tanta serenidade o papel de me direcionar no universo da pesquisa, sendo admirável sua característica de administrar múltiplas tarefas com imensa maestria.

Ao Prof. Dr. João Bennini, que uma vez ciente do meu interesse em ingressar na pesquisa, me incentivou a progredir e crescer cientificamente.

A Thais Valéria e Silva, que muito colaborou com a revisão, dispendendo seu tempo e oferecendo palavras de incentivo.

Aos professores da pós-graduação por transmitirem conhecimento com tanta dedicação.

Aos meus colegas de turma da pós-graduação por compartilharem experiências, dúvidas e inquietações.

A minha família, em especial ao Donnell e a Wilma que vibram com minhas alegrias e se compadecem das angústias e ansiedades.

Aos meus amigos, em especial a minha amiga de infância Prof. Dra. Carolina Benevenuto Moreira, que dividiu comigo sua trajetória como pesquisadora dando suporte emocional sempre que solicitado.

As gestantes e seus filhos, que são os propulsores de todo esse estudo.

Resumo:

Introdução: A prematuridade é a principal causa de mortalidade em crianças menores de 5 anos e contribui com 50% da mortalidade perinatal. Dentre as principais causas destacam-se a insuficiência cervical, rotura de membranas ovulares, infecções, comorbidades como diabetes e síndromes hipertensivas e gestações gemelares; no entanto, muitas vezes a causa não é identificada. Apenas 15% dos nascimentos prematuros ocorrem em mulheres com fatores de risco. Por conseguinte, há necessidade de desenvolvimento de estratégias de identificação e prevenção de prematuridade nas mulheres assintomáticas e sem fatores de risco. Já é bem estabelecido que a ultrassonografia transvaginal é o método padrão ouro para medida de colo uterino e de sua predição quanto ao risco de trabalho de parto prematuro. No entanto, ainda existem controvérsias quanto ao rastreo universal ou apenas para o grupo de gestantes com fatores de risco. Poucos estudos também foram dedicados a construção de curvas populacionais específicas de medidas do colo uterino, bem como fatores de risco para colo curto específica para uma determinada população, uma vez que já foi elucidado que há diferenças populacionais na gênese do trabalho de parto prematuro.

Objetivo: Construir curvas com medidas de colo uterino representativa da população brasileira.

Métodos: Foi realizado um estudo de corte transversal das medidas do colo uterino de 7844 mulheres com gestações únicas de 18 a 22 semanas e 6 dias incluídas no banco de dados do estudo P5. As medidas longitudinais (reta e curva), anteroposterior e transversal previamente obtidas através da ultrassonografia transvaginal foram distribuídas conforme idade gestacional sendo possível avaliar média, mediana e porcentagem de colo uterino ≤ 25 mm, assim como para o cálculo do volume da cérvix. As características sócio demográficas e antecedentes pessoais extraídas do banco de dados foram utilizadas para verificar a associação de características populacionais e o risco de colo uterino ≤ 25 mm. Com os dados obtidos foi possível a construção de curvas de distribuição populacional e percentis.

Resultados: A média do comprimento cervical em linha reta de nossa população foi de 36,9 mm. Foi observado uma redução do comprimento cervical a partir de 21 semanas, independente da técnica utilizada para medida longitudinal. Comparando ambas as técnicas, notou-se que para colos uterinos mais curtos não houve muita variação da medida do comprimento cervical, no entanto, em colos mais longos, a diferença se torna pronunciada. As variáveis estatisticamente significativas que foram associadas com comprimento cervical ≤ 25 mm foram: Índice de massa corpórea (IMC) $\leq 18,5$ (OR: 1.81 CI: 1.16-2.82), níveis de escolaridade elevados (OR: 1.39 CI: 1.10-1.75), um ou mais abortos prévios (OR: 1.41 CI: 1.11-1.78 e OR: 1.67 CI: 1.24-2.25 respectivamente), parto prematuro prévio (OR: 1.70 CI: 1.12-2.59), parto prematuro prévio < 28 semanas (OR: 2.72 CI: 1.79-4.15), história prévia de conceptos nascidos com peso < 2500 g (OR: 1.70 CI: 1.15-2.50) e passado de cirurgias cervicais (OR: 4.33 CI: 2.58-7.27).

Conclusões: Nossos dados mostraram a curva de distribuição de colo uterino de gestantes brasileiras no segundo trimestre de gestação evidenciando uma pequena porcentagem de colo ≤ 25 mm bem como seus fatores de risco associados. Como o rastreo do comprimento cervical não é realizado universalmente para todas as gestantes no segundo trimestre, nosso estudo contribuiu na identificação das gestantes brasileiras sob maior risco de colo uterino ≤ 25 mm, propondo assim a triagem para aquelas com baixo IMC, altos níveis de escolaridade, abortos prévios, antecedente de prematuridade principalmente para aqueles ocorridos antes de 28 semanas de gestação, antecedente de conceptos nascidos com peso inferior a 2500g e cirurgias cervicais prévias. Os dados corroboram com a ideia de que diferenças populacionais devem ser levadas em consideração no que diz respeito a prevenção do parto prematuro.

Palavras-chaves: colo do útero, nascimento prematuro, ultrassonografia pré-natal, medida do comprimento cervical

Abstract

Background: Prematurity is the leading cause of mortality in children under 5 and contributes 50% of perinatal mortality. Among the main causes are cervical insufficiency, rupture of ovular membranes, infections, comorbidities such as diabetes and hypertensive syndromes and twin pregnancies; however, the cause is often not identified. Only 15% of preterm births occur in women with risk factors. Therefore, there is a need for the development of strategies to identify and prevent prematurity in asymptomatic women with no risk factors. It is well established that transvaginal ultrasonography is the gold standard method for uterine cervix measurement and its prediction about preterm labor. However, there is still controversy regarding universal screening or only for the group of pregnant women with risk factors. Few studies have also been devoted to the construction of specific population curves of the measurements of cervix as well as risk factors for short cervix specific to a given population since it has already been elucidated that there are population differences in the genesis of premature labor.

Objective: To construct curves with measurements of uterine cervix representative of the Brazilian population.

Methods: A cross-sectional study of cervical measurements of 7,844 singleton pregnant women with gestational age between 18 to 22 weeks and 6 days included in the database of study P5. The longitudinal (straight and curved), anteroposterior and transverse measurements previously obtained through transvaginal ultrasound were distributed according to gestational age, being possible to evaluate mean, median and percentage of uterine cervix ≤ 25 mm as well as to calculate the volume of the uterine cervix. The socio-demographic characteristics and personal history extracted from the database were used to verify the association of population characteristics and the risk of cervix ≤ 25 mm. With the data obtained it was possible to construct population distribution curves and percentiles.

Results: The mean straight cervical length of our population was 36.9 mm. A reduction in cervical length was observed after 21 weeks, regardless of the technique used for longitudinal measurement. Comparing both techniques, it was noted that for shorter cervixes there was not much variation in the measurement of cervical length, however, in longer cervix, the difference becomes pronounced. The statistically significant variables that were associated with cervical length ≤ 25 mm were: Body mass index (BMI) ≤ 18.5 (OR: 1.81 CI: 1.16-2.82), high educational levels (OR: 1.39 CI: 1.10-1.75), one or more previous abortions (OR: 1.41 CI: 1.11-1.78 and OR: 1.67 CI: 1.24-2.25 respectively), previous premature delivery (OR: 1.70 CI: 1.12-2.59), previous premature delivery < 28 weeks (OR : 2.72 CI: 1.79-4.15), previous history of fetuses born < 2500 g (OR: 1.70 CI: 1.15-2.50) and past cervical surgery (OR: 4.33 CI: 2.58-7.27).

Conclusions: Our data showed the cervical distribution curve of Brazilian pregnant women in the second trimester of pregnancy, showing a small percentage of cervix ≤ 25 mm as well as their associated risk factors. As cervical length screening is not universally performed for all pregnant women in the second trimester, our study contributed to the identification of Brazilian pregnant women at a higher risk of cervical ≤ 25 mm, thus proposing screening for those with low BMI, high levels of education, previous abortions, a history of prematurity mainly for those occurring before 28 weeks of gestation, a history of fetuses born weighing less than 2500g and previous cervical surgery. The data corroborate with the idea that population differences should be considered with regard to the prevention of premature birth.

Key-words: cervix uteri, preterm birth, ultrasonography prenatal, cervical length measurement

Sumário:

1. INTRODUÇÃO:	10
2. OBJETIVO:	14
2.1. Objetivos gerais:	14
2.2. Objetivos específicos:	14
3. MÉTODO	15
3.1. Delineamento do estudo	15
3.2. Tamanho amostral	15
3.3. Critérios de inclusão e exclusão	15
3.4. Variáveis	16
4. CONTROLE DE QUALIDADE	19
5. APRESENTAÇÃO DOS DADOS	19
6. ASPECTOS ÉTICOS	19
7. RESULTADOS	21
8. DISCUSSÃO	50
9. CONCLUSÕES	55
10. REFERÊNCIAS	56
11. ANEXOS	59

1. INTRODUÇÃO:

Prematuridade é definida pela Organização Mundial de Saúde como nascimentos ocorridos antes de 37 semanas completas. São divididos em 3 categorias: prematuro extremo (menos de 28 semanas), muito prematuro (de 28 a 32 semanas) e prematuridade moderada a tardia (entre 32 a 37 semanas) (1).

Mundialmente, as complicações decorrentes da prematuridade são uma das principais causas de mortalidade em crianças menores de 5 anos, juntamente com pneumonia e eventos relacionados ao intraparto (2). Estima-se globalmente 15 milhões de prematuros por ano ocorrendo em 9 a 12 % das gestações. Sua alta morbidade e mortalidade é maior quanto menor for a idade gestacional no momento do parto assim como do local do nascimento. Cerca de 90% dos bebês prematuros extremos nascidos em países de baixa renda morrem nos primeiros dias de vida versus 10% de mortalidade dos prematuros extremos em países de alta renda (1). Como exemplo de morbidade podemos citar síndrome do desconforto respiratório, displasia broncopulmonar, hemorragia no sistema nervoso central, enterocolite necrozante, sepse e retinopatia (3).

Dentre as principais causas que levam ao nascimento prematuro, destacam-se a insuficiência cervical, gestações múltiplas, trabalho de parto prematuro espontâneo, rotura das membranas ovulares, infecções, comorbidades como diabetes e síndromes hipertensivas; no entanto, muitas vezes, nenhuma causa é identificada (4, 5).

O Brasil ocupou a décima posição entre os países com o maior número de nascidos prematuros no ano de 2010, sendo de 279 256 prematuros, Índia na primeira posição com 3 519 118 e Estados Unidos da América na sexta posição com 517 443 (6). Observando-se dados de 65 países, todos, exceto 3 (Croácia, Equador e Estônia), demonstraram aumento nas taxas de nascimento prematuro nos últimos 20 anos. Possíveis razões incluem melhor mensuração, aumento da idade materna e comorbidades associadas, métodos de reprodução assistida levando ao aumento nas taxas de gestações múltiplas e também causas iatrogênicas (cesáreas antes do termo) (1, 6).

Para reduzir a mortalidade infantil e morbidade de parto prematuro, intervenções pré-gestacionais, pré e pós-natais são necessárias. Como exemplos podemos citar a interrupção do uso de tabaco, cerclagem, pessário, progesterona,

maturação pulmonar com corticoides, uso de tocolíticos, antibióticos quando indicado e prescrição de sulfato de magnésio para neuroproteção. Se mesmo assim não foi possível evitar o desfecho prematuridade, o uso de surfactantes, pressão positiva e oxigenioterapia em caso de síndrome da angústia respiratória são medidas que podem ser necessárias (1, 7, 8). Durante o período pré-natal, é possível fazer o rastreio ultrassonográfico da medida do colo uterino e identificar gestantes que estão sob maior risco de parto prematuro ainda numa fase pré-clínica. Em 1990, Andersen *et al.* já afirmavam que a ultrassonografia transvaginal era um método promissor para predição de risco de parto prematuro por meio da medida do comprimento do colo uterino, sendo um dos pioneiros no uso do método com essa finalidade (9).

Atualmente a ultrassonografia transvaginal (USTV) é o método padrão-ouro para medida da cérvix, não sendo recomendado o uso por via abdominal uma vez que é menos sensível para detecção de colo curto devido limitações, por exemplo, necessidade de bexiga repleta, a imagem da cérvix pode ser obscurecida por partes fetais e maior distância entre o transdutor e o colo produzindo imagens imprecisas ou de baixa qualidade (10). Além disso, a USTV é um método reprodutível, tendo uma variação inter observador de 5 a 10% e ainda sua já conhecida relação inversa entre comprimento do colo na gestação e frequência de parto prematuro (11).

Iams *et al.* analisaram medidas de colo uterino em gestantes em 2 oportunidades, o que chamaram de visita de 24 semanas (entre 22 a 24 semanas) e a visita de 28 semanas (entre 26 a 29 semanas) sendo analisadas 2915 e 2531 mulheres grávidas respectivamente, e os percentis para o comprimento do colo e a presença ou ausência de afunilamento foram estudados através do uso de testes Qui-quadrado. Eles observaram que acima do percentil 10 permanecia o risco de prematuridade e que mesmo abaixo do percentil 25, 50 e 75, tinha-se um risco muito maior de parto prematuro do que acima do percentil 75. As medidas em milímetros foram de 40, 35, 30, 26, 22 e 13 correspondendo respectivamente aos percentis 75, 50, 25, 10, 5 e 1 com 24 semanas de gestação. Este achado desafiou o conceito prévio de que o colo era classificado como uma variável dicotômica (competente ou incompetente), reconsiderando a função do colo na patogênese do parto prematuro espontâneo (11).

Existem limitações para que o rastreio da medida do colo uterino por meio da ultrassonografia transvaginal seja realizado para todas as gestantes no segundo trimestre. Destacam-se o custo, a disponibilidade de tratamentos (por exemplo da

progesterona vaginal ou do pessário) e o receio de alguns pacientes de se submeterem a ultrassonografia com sonda transvaginal (12). Quanto ao custo, Brett Einerson *et al.* demonstraram que mesmo em uma população considerada de baixo risco, em que há uma baixa prevalência basal de colo curto, ambos, rastreo ultrassonográfico universal e rastreo baseado no risco são mais efetivos e de menor custo do que o não rastreo. Esse estudo também demonstrou que o rastreo ultrassonográfico universal da medida do colo uterino em populações de baixo risco é mais custo-efetiva quando comparada com o rastreo baseado apenas em populações de risco (13).

Há recomendação do Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia e da Sociedade Materno-Fetal quanto ao rastreo ultrassonográfico do colo uterino para gestantes com partos prematuros anteriores, mas não há consenso no que diz respeito às mulheres consideradas de baixo risco (14, 15). Infelizmente, apenas 15% dos nascimentos pré-termo ocorrem em mulheres com fatores de risco (16), por conseguinte, há um significativo número que ocorre sem história prévia (12). Por tanto, é importante que se desenvolvam estratégias de identificação e prevenção de prematuridade neste segundo grupo.

Diversos estudos têm demonstrado que características populacionais e antecedentes ginecológicos e obstétricos influenciam no comprimento da cérvix e consequentemente no risco de parto prematuro (17-20). Como exemplo, pode-se citar a etnia como um fator relacionado a um maior risco de parto prematuro (por exemplo, mulheres negras não hispânicas), podendo também se relacionar com fatores demográficos, comportamento de saúde materna, exposição ambiental, acesso à saúde e predisposição genética (21).

O índice de massa corpórea (IMC) vem demonstrando ter associação com o comprimento cervical. Uma análise secundária de um estudo de caso controle que considerou mulheres no segundo trimestre de gestação observou que as que estavam com sobrepeso (OR ajustado 2.22, IC 95%: 1.15–4.30) e obesas (OR ajustado 2.69; IC 95%: 1.28–5.64) apresentavam mais que o dobro de probabilidade de comprimento cervical maior que o percentil 75 (22). Seguindo o mesmo raciocínio, tem-se observado associação de baixo IMC com colo uterino curto (23).

Um estudo com 1257 mulheres comparou as características clínicas e marcadores bioquímicos daquelas com partos prematuros recorrentes versus mulheres com parto prematuro isolado ou parto a termo recorrente. Observaram que

as mulheres com parto prematuro recorrente eram mais magras, apresentavam mais contrações, cérvix mais curta e índice de Bishop mais avançado que as demais (24). Dessa forma, diferentes grupos de mulheres podem apresentar características específicas e sendo assim, há necessidade de se identificar condições que influenciam no comprimento da cérvix e sua capacidade de predizer trabalho de parto prematuro.

O uso de curvas de distribuição do comprimento cervical sem considerar as diferenças populacionais pode conduzir a tratamentos desnecessários ou estimar imprecisamente o risco de parto prematuro deixando-se de indicar intervenções que poderiam modificar o desfecho (prematuridade).

O rastreamento ultrassonográfico por meio da medida do colo uterino em mulheres assintomáticas no segundo trimestre de gestação bem como a construção de curvas com seus devidos percentis para uma população específica, abre janelas de oportunidades para intervenções que diminuem o risco de nascimento pré-termo, mortalidade, morbidade neonatal e perinatal, diminuindo também sequelas decorrentes do parto prematuro.

2. OBJETIVO:

2.1. Objetivos gerais:

Construir curvas de distribuição das medidas do colo uterino de gestantes brasileiras com idade gestacional entre 18 a 22 semanas e 6 dias obtidas por meio da ultrassonografia transvaginal.

2.2. Objetivos específicos:

- 2.2.1. Identificar quais variáveis se associam com o comprimento do colo uterino;
- 2.2.2. Construir valores de referência para a distribuição do comprimento do colo uterino em linha reta e curva bem como do volume cervical por idade gestacional. Definir intervalos de diferença (percentis: p5, p10, p25, p50, p75, p90 p95).
- 2.2.3. Calcular média, mediana, porcentagem de colo uterino $\leq 25\text{mm}$ por idade gestacional e para cada variável.

3. MÉTODO

3.1. Delineamento do estudo

Estudo observacional, descritivo-analítico, de delineamento transversal a partir de dados primários. Trata-se de uma análise parcial do estudo P5 (Pessary Plus Progesterone to Prevent Preterm Birth) que foi um ensaio clínico randomizado com intuito de comparar a eficácia da progesterona vaginal isolada com a progesterona associado ao pessário cervical em gestantes com colo curto na redução do número de partos prematuros e eventos adversos neonatais, coordenado pela Universidade de Campinas (registro do ensaio RBR-3t8prz) (25).

3.2. Tamanho amostral

Foram consideradas nesse estudo 8167 gestantes com idade gestacional entre 18 a 22 semanas e 6 dias cadastradas no banco de dados do Estudo P5 durante sua fase de rastreamento ultrassonográfico, instituído em 17 centros de saúde em 9 estados nacionais entre julho de 2015 a fevereiro de 2019.

3.3. Critérios de inclusão e exclusão

Foram convidadas para participar do estudo P5 todas as gestantes com idade gestacional entre 18 a 22 semanas e 6 dias que deram entrada nos serviços de ultrassonografia das instituições participantes. As mulheres eram instruídas quanto ao estudo e fornecido o termo de consentimento livre e esclarecido. Os critérios de exclusão da fase de triagem do estudo P5 foram os seguintes: mulheres com contrações dolorosas, sangramento vaginal, cerclagem na gestação atual antes do rastreamento ultrassonográfico, ruptura prematura das membranas ovulares diagnosticada antes do rastreamento ultrassonográfico, doença hepática severa, colestase durante a gestação, tromboembolismo prévio ou atual, placenta de inserção baixa, dilatação cervical maior que 1 cm, gestação gemelar monocoriônica, gestações gemelares múltiplas (três ou mais fetos), malformações fetais maiores e natimorto em pelo menos 1 dos fetos. Para a atual análise também foram excluídas as gestações gemelares e participantes cujos dados sociodemográficos e antecedentes obstétricos e ginecológicos não estavam adequadamente preenchidos ou incompletos.

3.4. Variáveis

Idade materna: tempo de vida em anos completos conforme data de nascimento registrado nos documentos pessoais, categorizada em menor ou igual a 19 anos, 20 a 34 anos, 35 anos ou mais.

Idade gestacional: tempo decorrido da gestação medido em semanas completas e dias a partir da data da última menstruação (DUM) (quando a mulher relata ciclos menstruais prévios regulares e com certeza da data de sua ocorrência) ou pela primeira ecografia (quando a DUM, não é confiável ou quando houver diferença de 8% entre a primeira ecografia e a DUM).

E escolaridade: tempo em ciclos de estudos, informação obtida através de registro no prontuário: fundamental, médio, superior e pós-graduação (completo ou incompleto).

Estado civil: situação conjugal, considerado como uma variável dicotômica: mora com o parceiro ou não.

Região: definida como conjunto de estados federais, divididos em: norte, nordeste, sul, sudeste e centro-oeste.

Raça: cor da participante obtida através de dados do prontuário, categorizada em brancos e não brancos.

Peso: força exercida pelo corpo sobre uma superfície medido através de uma balança em quilogramas, categorizado em números absolutos e decimais.

Estatura: comprimento em metros da paciente obtido através de uma fita métrica em números absolutos e decimais.

Índice de massa corpórea (IMC): cálculo para avaliação do grau de obesidade de um indivíduo, sendo o peso em quilogramas dividido pelo quadrado da altura em metros: abaixo do peso ($<18,5$), peso adequado ($18,6-24,9$), sobrepeso ($25-29,9$), obesidade (≥ 30).

Número de gestações: categorizado em 0 (primigesta, ou seja, nenhuma gestação prévia) ou ≥ 1 (1 ou mais gestações prévias).

Paridade: quantidade de partos, sendo a informação obtida através de dados contidos no cartão de pré-natal e confirmadas verbalmente pela participante: 0 (nulípara) ou ≥ 1 (1 ou mais partos prévios).

Tipo de parto: via pela qual o concepto nasce, obtido através de dados contido no cartão de pré-natal e confirmado verbalmente pela participante: parto vaginal ou cesáreo.

Número de partos vaginais: categorizado em 0 (nenhum parto vaginal) ou ≥ 1 (1 ou mais partos vaginais).

Número de partos cesáreos: categorizado em 0 (nenhum parto cesáreo) ou ≥ 1 (1 ou mais partos cesáreos).

Aborto espontâneo: perda espontânea do concepto antes de 22 semanas completas ou 500 g conforme classificação da Febrasgo (protocolo obstetrícia número 21/2018), informação obtida do cartão de pré-natal: 0, 1, e ≥ 2 .

Antecedente de prematuridade: Partos ocorridos antes de 37 semanas, com informações obtidas através dos antecedentes pessoais da paciente: prematuro extremo: < 28 semanas, muito prematuro: de 28 a 32 semanas e prematuridade tardia: 32 a 37 semanas.

Prematuro extremo: partos prematuros ocorridos antes de 28 semanas de gestação, obtidos através do prontuário da participante: sim ou não.

Conceptos nascidos de baixo peso: peso < 2500 gramas em gestações prévia, conforme recordatório materno: sim ou não.

Cerclagem: procedimento cirúrgico realizado com intuito de amarrar o colo uterino e mantê-lo fechado, informação obtida através do prontuário da paciente: sim ou não.

Antecedente de cirurgia do colo uterino: procedimento cirúrgico realizado no colo uterino (conização), obtido através do prontuário e confirmado verbalmente pela participante: sim ou não.

Malformação uterina: malformação congênita uterina caracterizada por defeitos dos ductos de müller obtidos através dos antecedentes pessoais da participante e/ou exames de imagem prévios: sim ou não.

Forma de concepção: se a concepção se deu de forma espontânea ou assistida, obtida através de dados coletados do prontuário da participante.

Sludge: são pequenas precipitações visualizadas por USTV como focos hiperecogênicos próximo ao orifício interno do colo: presentes sim ou não.

Afunilamento: abertura do orifício interno do colo uterino com protusão das membranas ovulares visualizado por meio da USTV: sim ou não.

Medida de colo uterino: forma de aferição da cérvix utilizando-se a ultrassonografia com transdutor transvaginal. A participante deve estar em posição de litotomia, com a bexiga vazia e previamente informada quanto a técnica. O transdutor deve ser direcionado ao fórnix vaginal anterior evitando-se inserir demasiada pressão, o que pode alterar o comprimento cervical. Foram utilizadas as seguintes medidas em milímetros: reta (corte sagital, traçando-se uma reta entre o orifício interno e externo do colo), curva (traçando-se 2 retas entre o orifício interno e externo da cérvix utilizando-se a endocérvice como referência), anteroposterior (obtido próximo a inserção das artérias uterina) e transversa (rotacionando o transdutor em 90°). Foi também obtido o volume do colo uterino utilizando-se a fórmula para cálculo de volume para cilindros ($\pi R^2 h$, onde R corresponde à metade do diâmetro transverso do colo e h o comprimento do colo). Categorizado continuamente em números absolutos e decimais.

4. CONTROLE DE QUALIDADE

As pacientes que apresentaram critérios de inclusão para o estudo P5 foram esclarecidas quanto a pesquisa e quanto a técnica de ultrassom com sonda transvaginal. As mulheres que desejaram participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, permitindo também que os dados coletados fossem posteriormente utilizados como fonte para outras pesquisas. Os dados foram coletados em centros especializados de imagem, por profissionais treinados pelo programa da Fetal Medicine Foundation e por treinamento interno, e sempre com dupla checagem por profissional responsável experiente. Em seguida, as informações foram cuidadosamente inseridas em um banco de dados computadorizado de onde foi possível extraí-las para construção do nosso estudo.

5. APRESENTAÇÃO DOS DADOS

Como o objetivo do estudo é construir curvas com medidas de colo uterino, serão apresentados gráficos correlacionando o tipo de medida em milímetros (longitudinal curvo e retilíneo, anteroposterior e transversal) pela idade gestacional em semanas. Utilizando-se a fórmula para cálculo de volume de cilindro $\pi R^2 h$, onde R corresponde à metade do diâmetro transversal e h o comprimento do colo uterino em milímetros, obtivemos o volume. Será também apresentado tabelas correlacionando a média e mediana do comprimento da cérvix e a porcentagem de colo $\leq 25\text{mm}$ com outras variáveis como: idade materna, escolaridade, estado civil, IMC, paridade, tipo de parto, aborto espontâneo, conceptos com baixo peso, antecedente de prematuridade, cerclagem, antecedente de cirurgias cervicais prévia, anomalia uterina, presença de sludge e afunilamento e forma de concepção bem como tabelas e gráficos com os percentis do comprimento do colo uterino.

6. ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi realizado utilizando o banco de dados do estudo P5 que foi previamente submetido a comitê de ética e consentimento livre e esclarecido. As informações já estavam disponibilizadas de forma a não permitir a identificação da mulher, garantindo o sigilo e não havendo possibilidade de vincular o nome do sujeito ao resultado encontrado. Dessa forma, foram seguidos os preceitos estabelecidos na

declaração de Helsinki e as normas definidas pela Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde (26, 27).

7. RESULTADOS

Cervical length distribution and risk factors for short cervix among Brazilian pregnant population

Kaline F Marquart¹

Thais Valéria e Silva^{1,2}

Ben W Mol^{3,4}

Thaísa Bortoletto Guedes¹

Cynara Maria Pereira¹

Tatiana F Fanton¹

Renato Passini-Júnior.¹

José Guilherme Cecatti¹

Rodolfo de Carvalho Pacagnella^{1*}

The P5 working group:

Amanda Dantas; Anderson Borovac-Pinheiro; Antonio Fernandes Moron; Carlos Augusto Santos Menezes; Cláudio Sérgio Medeiros Paiva; Cristhiane B Marques; Cynara Maria Pereira; Djacyr Magna Cabral Paiva; Elaine Christine Dantas Moisés; Enoch Quinderé Sá Barreto; Felipe Soares; Fernando Maia Peixoto-Filho; Francisco Edson de Lucena Feitosa; Francisco Herlanio Costa Carvalho; Jessica Scremin Boechem; João Renato Benini-Jr.; Karayna Gil Fernandes; Kleber Cursino Andrade; Leila Katz; Maíra Rossmann Machado; Marcelo L Nomura; Marcelo Marques Souza Lima; Marcelo Santucci Franca; Marcos Nakamura-Pereira; Maria Julia Miele; Maria Laura Costa; Mário Dias Correia Jr; Nelson Sass; Renato T Souza; Rodrigo Pauperio Soares Camargo; Samira Maerrawi Haddad; Sérgio Martins-Costa; Silvana F Bento; Silvana Maria Quintana; Stéphanho Gomes Pereira Sarmento

1. University of Campinas, School of Medicine Department of Obstetrics and Gynecology, 101 Alexander Fleming st, Campinas, São Paulo, Zip code: 13083-970, Brazil.
2. Centro Integrado de Saúde Amaury de Medeiros – CISAM-UPE. SN Gov. Agamenon Magalhães Av, Recife, Pernambuco, Zip code: 50100-010; Brazil
3. Department of Obstetrics and Gynaecology, Monash University, Clayton, Victoria, Australia.
4. Aberdeen Centre for Women's Health Research, University of Aberdeen Aberdeen, UK

Contact:

Rodolfo de Carvalho Pacagnella, rodolfo@unicamp.br

*Corresponding author:

Rodolfo de Carvalho Pacagnella,
 Department of Obstetrics and Gynecology
 University of Campinas
 Brazil

Funding: Bill & Melinda Gates Foundation [OPP1107597], the Brazilian Ministry of Health, and the Brazilian National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) [401615/20138].

Abstract

Objective: the aim of the present study was to describe curves for cervical length (CL) in the second trimester of singleton pregnant Brazilian women and to assess the risk factors associated with $CL \leq 25$ mm.

Methods: This was a multicenter cross-sectional study performed at the prenatal outpatient clinics of 17 institutions in several regions of Brazil. From 2015 to 2019, transvaginal ultrasound scan was performed in women with singleton pregnancies at 18 0/7 to 22 6/7 weeks of gestation to measure the CL. We analyzed data regarding its distribution among the Brazilian population and the risk factors for cervical length ≤ 25 mm using logistic regression.

Results: The percentage of $CL \leq 25$ mm was 6.67%. Shorter cervixes, when measured using both straight and curve techniques, did not differ significantly: range 21.0–25.0 mm in straight versus 22.6–26.0 mm in curve measurement for the 5th percentile. However, in longer cervixes, the difference between the two techniques became more pronounced, especially after the 75th percentile (range 41.0–42.0 mm straight versus 43.6–45.0 mm in curve measurement). The risk factors identified as associated to short cervix were low body mass index (BMI) (OR: 1.81 CI: 1.16–2.82), higher education (OR: 1.39 CI: 1.10–1.75) and personal history ([one prior miscarriage OR: 1.41 CI: 1.11–1.78 and ≥ 2 prior miscarriages OR: 1.67 CI: 1.24–2.25], preterm birth [OR: 1.70 CI: 1.12–2.59], previous low birth weight < 2500 g [OR: 1.70 CI: 1.15–2.50], cervical surgery [OR: 4.33 CI: 2.58–7.27]) By contrast, obesity (OR: 0.64 CI: 0.51–0.82), living

with a partner (OR: 0.76 CI: 0.61–0.95) and previous births (OR: 0.46 CI: 0.37–0.57) decreased the risk of having a short cervix.

Conclusions: The cervical length distribution showed a relatively low percentage of CL ≤ 25 mm. Our data suggest that there may be population differences in the CL distribution and this as well as the risk factors for short cervical length need to be considered when adopting a screening strategy.

Keywords: cervical length; preterm birth; transvaginal ultrasonography; pregnancy; cervical measurement; ultrasound, mid-trimester

INTRODUCTION

Transvaginal ultrasound (TVU) is the gold standard method of assessing cervical length in pregnant women; it provides objective and reproducible measurements.^{1–3} TVU can also help prevent preterm birth (PTB) because cervical length is one of the best predictors of preterm birth, and short cervical length may trigger interventions. For example, progesterone has a role in reducing spontaneous preterm in singleton pregnancies with cervical length (CL) ≤ 25 mm.⁴

Although randomized studies have demonstrated benefits for the treatment of women with short cervix with progesterone in the reduction of PTB and consequently prevention of neonatal morbidity and mortality,⁵ the cutoff point defining short cervix that justifies interventions remains a matter of debate. The recommended cutoff point for intervention varied from 10 to 30 mm, with 25 mm being the most commonly accepted cervical length that would trigger intervention.^{2, 6–8}

There are populational differences in terms of the genesis of preterm labor and evidence associating cervical structure (length and dilation) with race and other social factors.⁹ A retrospective cohort of singleton gestations without prior PTB undergoing

universal second trimester ultrasound screening found that African-American women had a 2.8-fold increased risk of cervical length ≤ 25 mm compared to non-Hispanic white women in a low-risk population.¹⁰ Another study of a prospective cohort of 5092 low risk women with singleton pregnancies who underwent TVU showed a relationship between mid-trimester cervical length and BMI, maternal age, maternal ethnicity, and parity.¹¹ These findings suggest that different groups of women may present specific characteristics and, therefore, it is necessary to identify conditions that may influence the cervical length and its ability to predict preterm labor.

The use of distribution curves of cervical length from generic population without consider populational differences can leading to unnecessary treatments or inaccurate risk estimation. Conversely, underestimating the risk for short cervix, may lead to failure to intervene. Nevertheless, few studies have been devoted to construction of specific population curves. Therefore, the aim of the present study was to describe curves for cervical length in singleton pregnant Brazilian women and to assess the risk factors associated with CL ≤ 25 mm.

MATERIALS AND METHODS

This is a cross-sectional study from women including in the screening phase of the P5 Trial (Pessary Plus Progesterone to Prevent Preterm Birth Study). The P5 Trial was a randomized controlled trial that compared the effectiveness of vaginal progesterone alone versus progesterone plus cervical pessary in women with short cervix, coordinated by the University of Campinas (Trial registration RBR-3t8prz).¹² In July 2015, a TVU screening program was implemented in 17 institutions (nine states in three regions: South, Southeast and Northeast of Brazil) for 44 months period as the standard of care during routine second trimester ultrasonographic examination. In the

current analysis, we studied 8167 singleton pregnant women using an online database from the screening phase of the P5 Trial.

All pregnant women attending the ultrasound department of these facilities at gestational age between 18 0/7 to 22 6/7 weeks of gestation were invited to participate. Before the exam, the women received information about the technique of ultrasound and about the P5 Study; all provided written informed consent. Women with painful contractions, vaginal bleeding, cerclage during current pregnancy before the screening, ruptured membranes diagnosed before screening, severe liver disease, cholestasis during this pregnancy, previous or current thromboembolism, placenta previa, cervical dilation greater than 1 cm, monoamniotic twin pregnancy, higher order multiple pregnancies (triplets or higher), and major fetal malformation or at least one fetus and stillbirth were not eligible for the study. All twin gestations were excluded from our current analysis.

The gestational age was calculated using the date of the last menstrual period (LMP) and was confirmed by a first trimester ultrasound. When there were discrepancies ≥ 7 days, the first trimester ultrasound was used to calculate gestational age. Sociodemographic information, personal and previous gestational history and information about the current pregnancy were collected. After data collection and second trimester gestational US, TVU was performed using a GE Logic C5® equipment or similar with a 5–9-MHz transvaginal probe.

All sonographers were trained in cervical measurement according to the Fetal Medicine Foundation training program and an additional training regarding the volume measurement. After emptying the bladder, the participant was placed in the dorsal lithotomy position. The transvaginal ultrasound probe was introduced and directed toward the anterior fornix, avoiding exerting undue pressure on the cervix, which may

artificially increase the length. A sagittal view of the cervix was obtained and the endocervical mucosa was used as a guide to the proper position of the internal os. Four strategies of uterine cervical measurements were used in our study: straight line measurement (SL) between the internal to the external os; curve measurement (CM) with two straight measurements respecting the endocervical canal pathway between the internal and external os (Figures 2 and 3); anteroposterior measurement near the insertion of the uterine arteries, in the middle third of the cervix; and transverse measurement rotating the transducer 90 degrees to allow transverse visualization of the cervix. The volume of the cervix was calculated using the formula for the volume of a cylinder, $\pi R^2 h$, where R is half the transverse diameter of the cervix, and h is the length. The presence or absence of sludge and funneling were also evaluated. Funneling was present when the internal os opening was in the form of “Y,” “U” or “V,” with a width greater than 5 mm. The time required to complete the exam was approximately 10 minutes.

The calculation of the sample size considered a standard deviation (SD) of 4.0 mm, a type I error of 0.05 and type II error of 0.2. The number estimated to be necessary to adequately power the study was 1500 women for each gestational age between 18 to 22 weeks, totaling a minimum number of 7500 pregnant women.

For the descriptive analysis, mean and percentiles for each measurement were obtained. Distribution curves were presented in graphics. The odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (95% CI) for $CL \leq 25\text{mm}$ were calculated. A stepwise multiple logistic regression analysis was used to select the variables to identify risk factors for short cervix. The following variables were used to estimate the model: maternal age (≤ 19 , 20 to 34 and ≥ 35 years), schooling (until middle school and beyond high school), body mass index (BMI: low weight <18.5 , normal weight 18.6 to 24.9, overweight 25 to

29.9 and obese ≥ 30), history of PTB and PTB <28 weeks, previous low birth weight (<2500 g), cerclage in previous pregnancy, previous cervix surgeries, Mullerian malformations, non-spontaneous conception, marital status, number of births and miscarriage and the region of Brazil.

RESULTS

A total of 7,844 of the 8,167 eligible pregnant women were included in the analysis. We excluded 323 participants: 48 due to lack of information and 275 twin pregnancies (Figure 1).

In our sample, almost 70% of women were between 20 and 34 years old, a total of 61.8% were overweight or obese, a quarter studied until middle school, 62.5% were non-white and 82.8% lived with their partner predominantly in the south and southeastern region. About obstetric history, 63% had previous pregnancies and 55% had previous births, 10.7% had PTBs, 3.5% had previous PTB <28 weeks and 9.1% with birth weight <2500 g. Regarding delivery, 2801 (35.7%) women had ≥ 1 previous vaginal deliveries and 2020 (25.7%) had previous C-sections; 0.4% had non-spontaneous conception, 0.4% had a previous cerclage, 1.3% had previous cervix surgeries, 1.5% presented uterine malformations, 1.3% women reported active bleeding until the second trimester, and 4.6 % and 3.0% presented sludge and funneling in TVU assessment, respectively (Table 1).

The mean cervical length in linear distance of our population was 36.9 mm, range 36.2 to 37.2 mm; in curve measurement, the mean was 40.1 mm range 38.7 to 40.9 mm (Table 1). In the descriptive analysis, a reduction in the CL from the twenty-first week of pregnancy, regardless of the technique used for measurement (straight or curve) can be observed (Figures 4 and 5). All pregnant women with SL CL

measurement ≤ 25 mm were above the 5th percentile (Table 1 and Figure 4). Comparing the graphs for the straight and curve cervical length measurement grouped at the 5th percentile there was only a small amount of variation. However, in larger cervixes, we observed a broader difference between the straight and curve measurement of the cervix. The median CL at 20 weeks of GA was 2 mm higher using the CM than using the SL; in the 95th percentile, this difference was almost 10 mm (Table 1). We observed that the cervical volume slightly increased with progression of gestational age (Figure 6).

The lowest mean cervix lengths were observed in women with cervical funneling (19.40 mm) and sludge (29.0 mm) followed by those who had non-spontaneous conception (31.80 mm), a previous history of cerclage (32.09 mm), preterm birth < 28 weeks (32.39 mm) and in low-weight women (33.97 mm). Of 7844 women, 523 (6.67%) had CL ≤ 25 mm. The variables and percentage of CL ≤ 25 mm were as follows: cervical funneling (79.04%), sludge (30.5%), antecedent of preterm birth < 28 weeks (22.43%), cerclage (20%), cervix surgery (19.61%), BMI < 18.5 (15.17%), previous birth weight < 2500 g (13.95%) and preterm birth (13.10%) (Table 2).

Considering 25 mm as a cutoff point for risk of preterm birth, we sought to identify variables associated with it. The variables significantly associated with CL ≤ 25 mm were as follows: BMI ≤ 18.5 (OR: 1.81 CI: 1.16–2.82), higher levels of education (OR: 1.39 CI: 1.10–1.75), one or more miscarriages (respectively OR: 1.41 CI: 1.11–1.78 and OR: 1.67 CI: 1.24–2.25), previous history of preterm birth < 28 weeks (OR: 2.72 CI: 1.79–4.15), preterm birth (OR: 1.70 CI: 1.12–2.59), previous child with low birth weight < 2500 g (OR: 1.70 CI: 1.15–2.50) and history of cervix surgery (OR: 4.33 CI: 2.58–7.27). By contrast, characteristics inversely associated to CL ≤ 25 mm were living with a partner (OR: 0.76 CI: 0.61–0.95), maternal overweight (OR: 0.74 CI: 0.60–

0.92), obesity (OR: 0.64 CI: 0.51–0.82) and at least one previous delivery (OR: 0.46 CI: 0.37–0.57) (Table 3).

We also assessed women without previous pregnancies separately from those who had at least one previous pregnancy. Women with previous pregnancies and with previous deliveries had reduced risk of $CL \leq 25$ mm (OR: 0.30 CI: 0.22–0.41). Moreover, those who had a history of PTB birth < 28 weeks had 2.7-fold increased risk for $CL \leq 25$ mm (OR: 2.77 CI: 1.82–4.22) as well as women who had a previous child with low birthweight < 2500 g (OR: 1.74 CI: 1.17–2.57). In the group of women without previous pregnancies, those living with their partners had a lower frequency of $CL \leq 25$ mm (OR: 0.68 CI: 0.50–0.91) and living in the southeast and south regions were associated to a $CL \leq 25$ mm (OR: 1.41 CI: 1.04–1.90). In both groups, previous cervix surgery significantly increased the risk of $CL \leq 25$ mm (OR: 4.54 CI: 2.43–8.47 and OR: 3.77 CI: 1.48–9.60 respectively) (Table 4).

DISCUSSION

We determined the CL distribution among second trimester Brazilian pregnant women. The distribution showed a low percentage of $CL \leq 25$ mm. The risk factors associated with increased risk for $CL \leq 25$ mm were as follows: low BMI, high levels of education, previous miscarriage, prior PTB (especially if < 28 weeks), previous low birthweight < 2500 g and prior cervical surgery.

Iams et al. were among the pioneers in proposing reference values for CL. For women at 22-week's gestation, we found very similar measurements for the 5th, 10th and 25th percentiles.² Thus, considering the 25th percentile as an important risk factor for preterm birth from the literature², our population may be considered at risk with

cervical length under 32 mm, discretely higher than those proposed by Iams et al. Our 5th and 10th percentiles, however, were similar to those previously proposed. Nevertheless, even considering women with a CL $\leq$ 25 mm as having an increased risk for preterm birth, our data corroborates the fact that there may be populational differences in the CL distribution and its relation to preterm birth risk.

Studies have proposed cervical distributions curves for the Brazilian population considering population characteristics. In a prospective longitudinal study with 1061 pregnant women, with gestational age between 20 and 22 weeks, the 50th and 95th percentiles were similar to our study, however, for the lower percentiles we obtained slightly higher values.¹³ In another Brazilian study with 752 pregnant women between 18 and 19 weeks using SL measurement, the cervix values resembling to ours, however, as the gestational age advances, these values are becoming higher than those observed in our study.¹⁴ Most Brazilian studies do not categorize percentiles by gestational age, but rather by gestational age range, which makes comparison difficult. Most likely, these differences are due to a small population samples in relation to our study and the fact that we included 3 regions of the country while each of these studies included pregnant women from a single center.

Even within a single country, it is also necessary to be aware of the importance of intra-population differences. A prospective cohort found that Afro-Caribbean women had a shorter cervixes than did Caucasian women.¹⁵ Similar findings were identified in a retrospective cohort conducted in the US involving 16,598 women in the second trimester of pregnancy, suggesting that a short cervix definition should differ between ethnic groups within the same population.¹⁶

In 2020, a prospective Asian cohort study involving 1013 women found significant difference between the mean cervical measurement by population group (Chinese 32.2 ± 0.77 mm, Malay 31.3 ± 0.69 mm, Indian 29.7 ± 0.70 , Others 33.3 ± 0.82 mm).¹⁷ Our study, thus, reinforce that a single distribution curve for cervical measurement, without considering the different population characteristics, may not represent all women equally and could inefficiently guide preventive measures for prematurity.

With respect to different techniques to measure the cervix, shorter cervixes when measured by both straight and curve techniques, do not differ substantially. In both techniques, there is a reduction of CL as the pregnancy advances.^{18, 19} This result occurred because the straight measurement underestimates the biometry of the cervix.

We also observed that the volume of the cervix increased slightly over the course of gestation despite the progressive shortening of the longitudinal measurement of the cervix. In other words, the cervix becomes shorter but wider.²⁰ Although many studies have shown a correlation between cervical volume and the ability of this measure to contribute to the prediction of the risk of prematurity, none has demonstrated additional benefits in relation to the longitudinal cervical measurement technique.^{21–25}

Regarding the risk factors for short cervix, level of schooling is a social aspect that is related to health improvement; however, it was found that extremely high maternal education did not confer more protection against PTB.²⁶ In high-income countries, a higher level of education is also associated with increasing working day for women. High-level education provokes an overloaded of responsibilities and stress, including employment relationships, excessive time into the traffic, less time to the

physiological needs (like time to sleep, rest, and healthy nutrition), and less time for family care and domestic tasks.²⁵

We found also that CL was shorter in pregnant women ≤ 19 years old than in adult women. In the literature, there was an increased risk of poorer gestational outcomes at younger maternal ages, including increased risk of spontaneous PTB²⁷, which may be due to biological immaturity of the female genital tract,^{28, 29} social and behavioral factors,¹⁵ and intra-amniotic infections as a consequence of genital tract infections.²⁸

We as well found that low BMI was associated with $CL \leq 25$ mm. This result confirms the findings from other studies showing the same relationship between shorter CL and lower BMI.^{11, 15, 30} There appears to be a correlation between low pre-pregnancy BMI and low weight gain during pregnancy with spontaneous preterm birth.^{31, 32} On the other hand, we found a lower frequency of $CL \leq 25$ mm in obese than in underweight women. A systematic review showed that, compared to normal weight women, pre-obese women, and those with grade I obesity had a 15% reduction in their risk of spontaneous PTB and the prevalence of short cervix was significantly lower in obese compared to normal or underweight women.³¹ By contrast, other studies showed relationships between obesity and prematurity,^{33–35} mostly related to therapeutic PTB.³⁶ A theory to explain this cervical behavior on pregnancies with low BMI is related to acquired collagen deficiency.

Among the strongest risk factors for PTB we found the previous history of spontaneous preterm delivery, particularly if it occurred early in pregnancy.³⁷ Our study reinforces this argument and shows an association between short cervix and history of PTB.³⁴ Nevertheless, in literature, nulliparity appears to increase the risk for PTB.²⁷ The mechanisms by which nulliparity can lead to PTB remain poorly understood. We

noted a smaller mean and median of CL as well as a larger percentage of CL ≤ 25 mm in nulliparous as compared to multiparous women.

The strength of this study is that we included a large sample of cervical measurements from Brazilian pregnant women with singletons in the second trimester, establishing reference values; therefore, external validation is possible. Limitations of our study include the cross-sectional design that prevented the establishment of correlations between the two techniques for measuring the cervix (straight and curve) and the outcome (PTB). In addition, we analyzed data from 836 and 1253 pregnant women with gestational ages of 18 and 19 weeks, respectively, thereby failing to reach the calculated sample size at these gestational ages. The measurements were performed by different, albeit trained, professionals from different facilities, which might have included a sort of bias in measurements. We also do not have information regarding the outcomes for most women, which would have added information.

Considering the results of the multiple analysis, because the universal screening of pregnant women in the second trimester remains controversial and is not recommended by the main gynecology and obstetrics societies,³⁸⁻⁴⁰ as well as the fact that we recognize that women with CL ≤ 25 mm due to population differences are at different risks for PTB, we can propose that risk factors for CL ≤ 25 mm in mid-trimester for Brazilian singleton pregnant women as follows: low BMI, high levels of education, previous miscarriage, prior PTB (especially if < 28 weeks), previous low birth weight < 2500 g and prior cervical surgery. However, as the prevalence of PTB in Brazil is high, in places where financial resources are available and easy access to transvaginal ultrasound, we recommend that universal screening in the second trimester of pregnancy should be implemented.

To conclude, the reference distribution curves should consider population characteristics because physicians usually base their practice to prevent preterm birth using these characteristics. Doing so will enable more efficient diagnosis of short cervix, its association with prematurity and correct decisions regarding preventive treatment decisions. Moreover, we suggest that subsequent studies should consider these population characteristics to build new distribution curves and define specific screening strategies for different populations to prevent premature delivery.

REFERENCES

1. Andersen HF, Nugent CE, Wanty SD, Hayashi RH. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163(3):859-67.
2. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med.* 1996;334(9):567-72.
3. Berghella V, Baxter JK, Hendrix NW. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(1):Cd007235.
4. Romero R, Nicolaides KH, Conde-Agudelo A, O'Brien JM, Cetingoz E, Da Fonseca E, et al. Vaginal progesterone decreases preterm birth $\leq$ 34 weeks of gestation in women with a singleton pregnancy and a short cervix: an updated meta-analysis including data from the OPPTIMUM study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;48(3):308-17.
5. Parry S, Elovitz MA. Pros and cons of maternal cervical length screening to identify women at risk of spontaneous preterm delivery. *Clin Obstet Gynecol.* 2014;57(3):537-46.
6. Romero R, Conde-Agudelo A, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, et al. Vaginal progesterone for preventing preterm birth and adverse perinatal outcomes in singleton gestations with a short cervix: a meta-analysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(2):161-80.
7. 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: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011;117(3):663-71.
8. Pedretti MK, Kazemier BM, Dickinson JE, Mol BW. Implementing universal cervical length screening in asymptomatic women with singleton pregnancies: challenges and opportunities. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2017;57(2):221-7.
9. Harville EW, Knoepp LR, Wallace ME, Miller KS. Cervical pathways for racial disparities in preterm births: the Preterm Prediction Study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(23):4022-8.10. Buck JN, Orzechowski KM, Berghella V. Racial disparities in cervical length for prediction of preterm birth in a low risk population. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(15):1851-4.
11. van der Ven AJ, van Os MA, Kleinrouweler CE, de Groot CJ, Haak MC, Mol BW, et al. Is cervical length associated with maternal characteristics? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;188:12-6.

12. Pacagnella RC, Mol BW, Borovac-Pinheiro A, Passini R, Nomura ML, Andrade KC, et al. A randomized controlled trial on the use of pessary plus progesterone to prevent preterm birth in women with short cervical length (P5 trial). *BMC Pregnancy Childbirth*. 192019.
13. Silva SV, Damião R, Fonseca EB, Garcia S, Lippi UG. Reference ranges for cervical length by transvaginal scan in singleton pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23(5):379-82
14. Andrade SGA, Andrade FM, Araujo Júnior E, Pires CR, Mattar R, Moron AF. Assessment of Length of Maternal Cervix between 18 and 24 weeks of Gestation in a Low-Risk Brazilian Population. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2017;39(12):647-52.15. Heath VC, 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(5):304-11.
16. Bligard K TL, Stout MJ, Tuuli MG, Macones GA, Cahill AG. Performance of cervical length screening in african american women. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2020.
17. Thain S, Yeo GSH, Kwek K, Chern B, Tan KH. Spontaneous preterm birth and cervical length in a pregnant Asian population. *PLoS One*. 2020;15(4):e0230125.18.
19. van Zijl MD, Koullali B, Mol BWJ, Kazemier BM, Pajkrt E. How to measure the cervical length: A prospective cohort study in the Netherlands. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 2020;218(1):S263-S4.
20. Andrade KC, Bortoletto TG, Almeida CM, Daniel RA, Avo H, Pacagnella RC, et al. Reference Ranges for Ultrasonographic Measurements of the Uterine Cervix in Low-Risk Pregnant Women. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2017;39(9):443-52
21. Barber MA, Medina M, Cabrera F, Romero A, Valle L, Garcia-Hernández JA. Cervical length vs VOCAL cervical volume for predicting pre-term delivery in asymptomatic women at 20-22 weeks' pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2012;32(7):648-51.22. Dilek TU, Gurbuz A, Yazici G, Arslan M, Gulhan S, Pata O, et al. Comparison of cervical volume and cervical length to predict preterm delivery by transvaginal ultrasound. *Am J Perinatol*. 2006;23(3):167-72.
23. Yilmaz NC, Yiğiter AB, Kavak ZN, Durukan B, Gokaslan H. Longitudinal examination of cervical volume and vascularization changes during the antepartum and postpartum period using three-dimensional and power Doppler ultrasound. *J Perinat Med*. 2010;38(5):461-5.
24. Park IY, Kwon JY, Hong SC, Choi HM, Kwon HS, Won HS, et al. Usefulness of cervical volume by three-dimensional ultrasound in identifying the risk for preterm birth. *Ultrasound Med Biol*. 2011;37(7):1039-45.
25. Marinelli JVC, Filho AGA, de Barros MF, Rodrigues AS, Francisco RPV, Carvalho MHB. Women's Obstetric History and Midtrimester Cervical Length Measurements by 2D/3D and Doppler Ultrasound. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2020.
26. Auger N, Abrahamowicz M, Park AL, Wynant W. Extreme maternal education and preterm birth: time-to-event analysis of age and nativity-dependent risks. *Ann Epidemiol*. 2013;23(1):1-6.
27. Mayo JA, Shachar BZ, Stevenson DK, Shaw GM. Nulliparous teenagers and preterm birth in California. *J Perinat Med*. 2017;45(8):959-67.
28. D'Agostini C, de Oliveira M, D'Souza-Li L. Comparison of cervical length in adult and adolescent nulliparae at mid-gestation. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2013;26(4):209-11.
29. Kaplanoglu M, Bulbul M, Konca C, Kaplanoglu D, Tabak MS, Ata B. Gynecologic age is an important risk factor for obstetric and perinatal outcomes in adolescent pregnancies. *Women Birth*. 2015;28(4):e119-23.
30. Kandil M, Sanad Z, Sayyed T, Ellakwa H. Body mass index is linked to cervical length and duration of pregnancy: An observational study in low risk pregnancy. *J Obstet Gynaecol*. 2017;37(1):33-7.
31. Torloni MR, Betran AP, Daher S, Widmer M, Dolan SM, Menon R, et al. Maternal BMI and preterm birth: a systematic review of the literature with meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22(11):957-70.

32. Siega-Riz AM, Adair LS, Hobel CJ. Maternal underweight status and inadequate rate of weight gain during the third trimester of pregnancy increases the risk of preterm delivery. *J Nutr*. 1996;126(1):146-53.
33. Shaw GM, Wise PH, Mayo J, Carmichael SL, Ley C, Lyell DJ, et al. Maternal prepregnancy body mass index and risk of spontaneous preterm birth. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2014;28(4):302-11.
34. Salihu H, Mbah AK, Alio AP, Kornosky JL, Whiteman VE, Belogolovkin V, et al. Nulliparity and preterm birth in the era of obesity epidemic. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2010;23(12):1444-50.
35. Khatibi A, Brantsaeter AL, Sengpiel V, Kacarovsky M, Magnus P, Morken NH, et al. Prepregnancy maternal body mass index and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(3):212.e1-7.
36. Sharashova EE, Anda EE, Grijbovski AM. Early pregnancy body mass index and spontaneous preterm birth in Northwest Russia: a registry-based study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2014;14:303.
37. Mercer BM, Macpherson CA, Goldenberg RL, Goepfert AR, Hauguel-de Mouzon S, Varner MW, et al. Are women with recurrent spontaneous preterm births different from those without such history? *Am J Obstet Gynecol*. 2006;194(4):1176-84; discussion 84-5.
38. K L, K B, JM C. No. 257-Ultrasonographic Cervical Length Assessment in Predicting Preterm Birth in Singleton Pregnancies. *Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC*. 2018;40(2).
39. Practice bulletin no. 130: prediction and prevention of preterm birth. *Obstet Gynecol*. 2012;120(4):964-73.
40. Progesterone and Preterm Birth Prevention: Translating Clinical Trials Data Into Clinical Practice. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012;206(5).

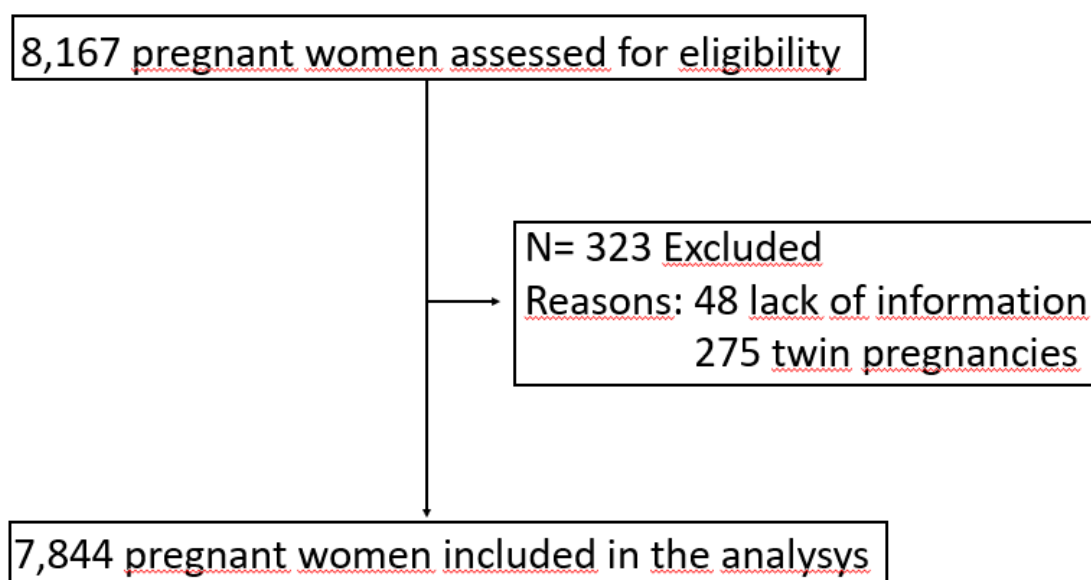


Figure 1 Eligible pregnant women, excluded and included in the analysis

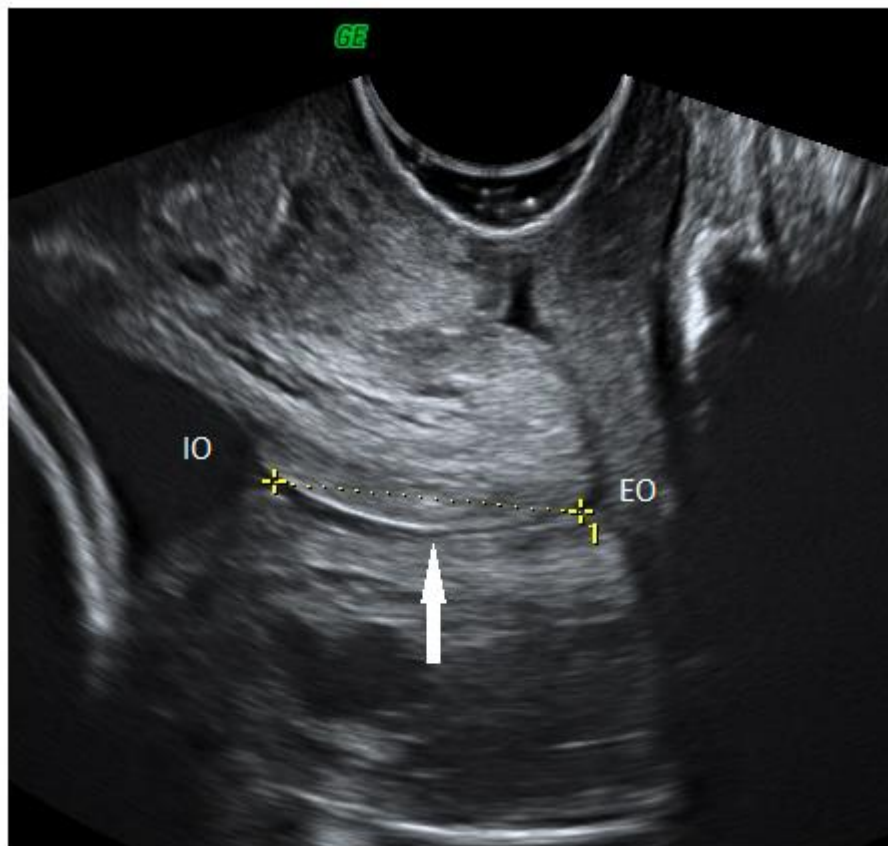


Figure 2. Transvaginal ultrasonography in sagittal section. The endocervical mucosa (arrow) is used as a guide to identify the internal (IO) and external (EO) os. The straight-line technique is presented (dashed line).

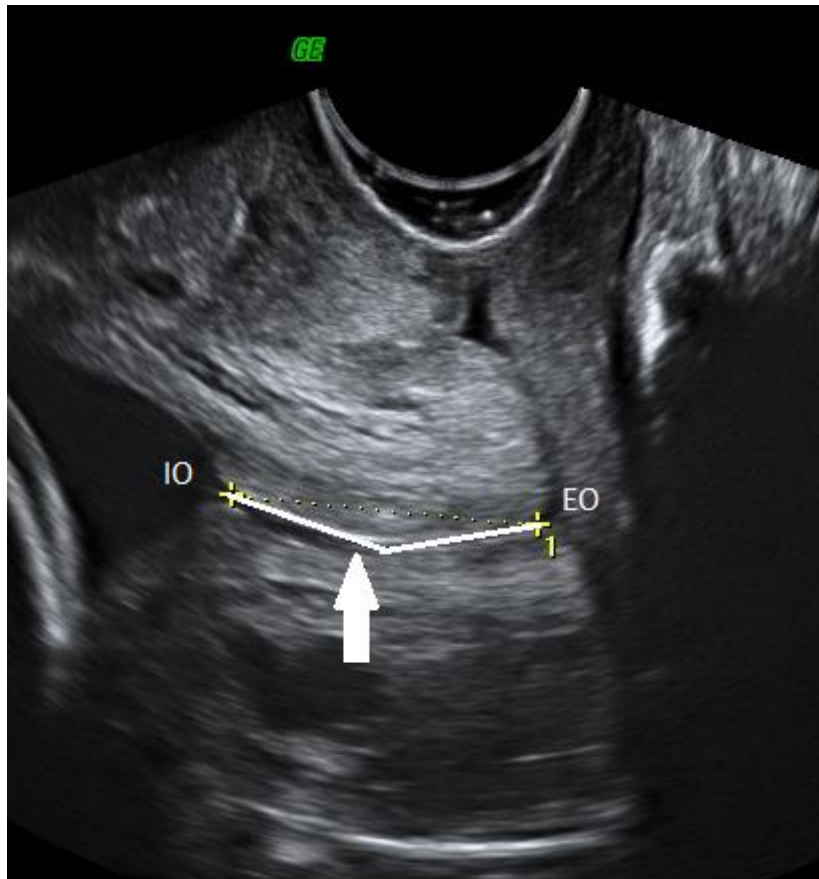


Figure 3. Transvaginal ultrasonography in sagittal section. The endocervical mucosa (arrow) is used as a guide to identify the internal (IO) and external (EO) os. The curve technique is presented (continue line): two lines are drawn respecting the curvature of the endocervical canal.

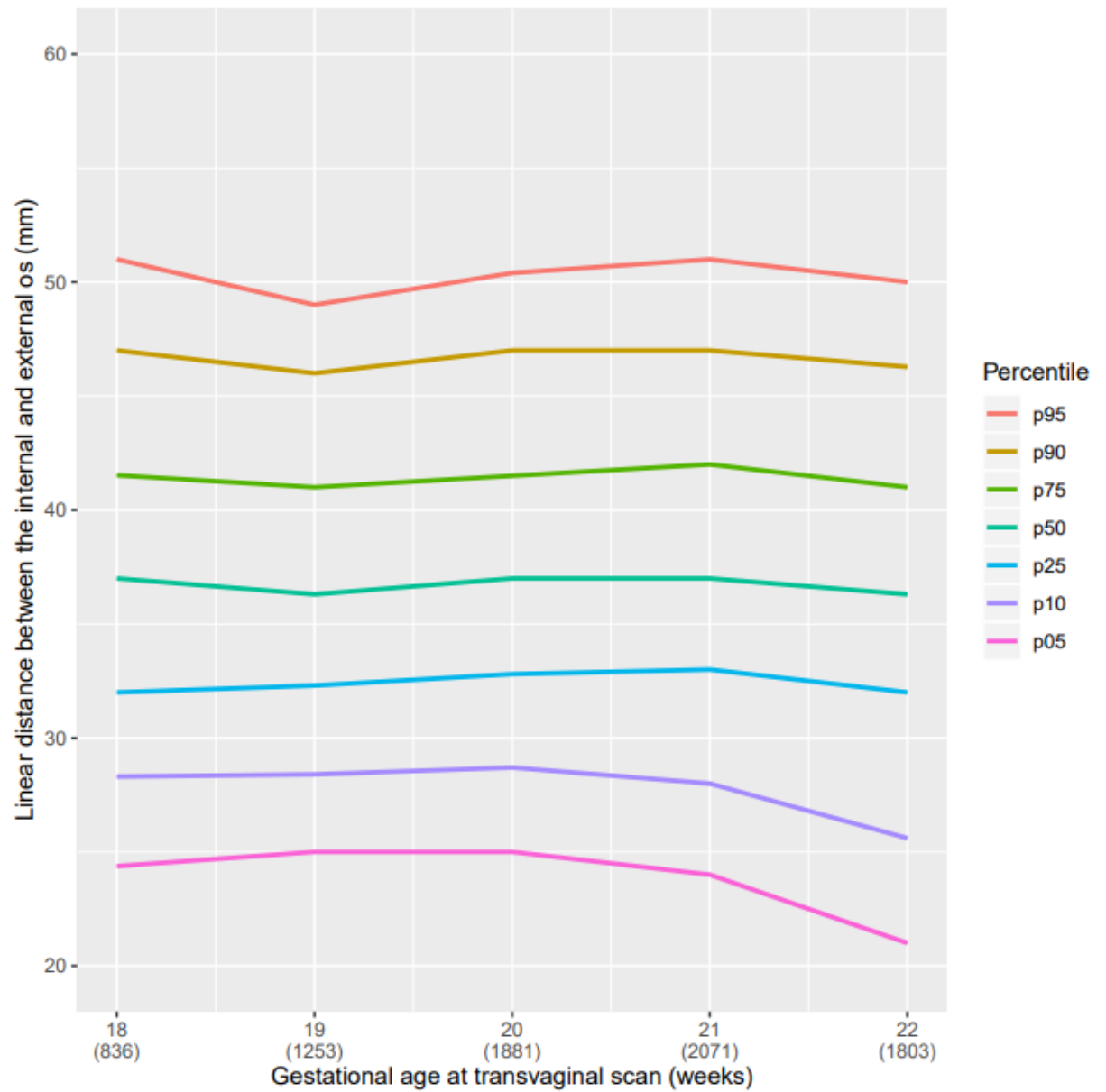


Figure 4. Curve of percentile values for the linear distance between the internal and external os according to gestational age (weeks) at transvaginal scan.

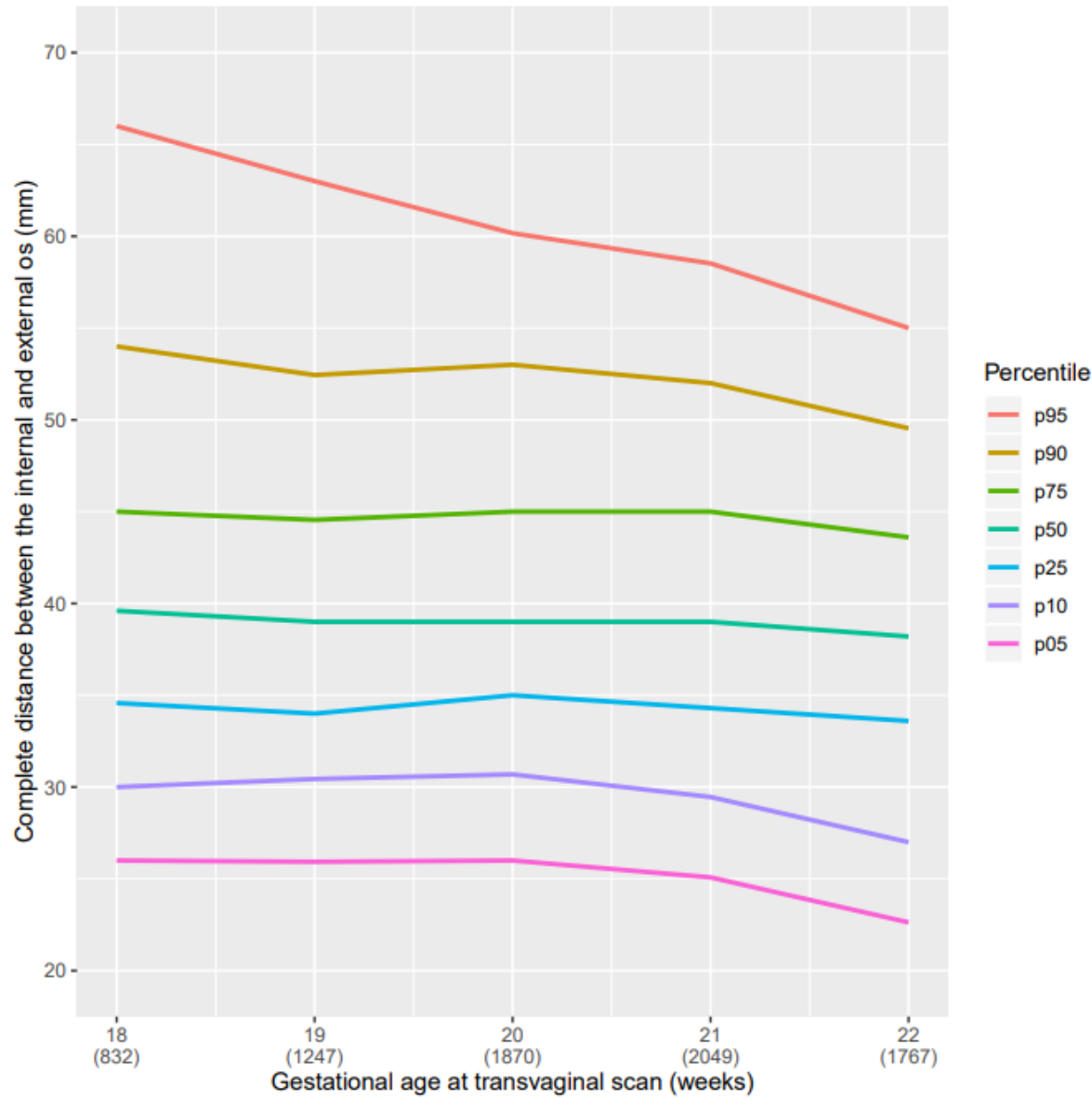


Figure 5. Curve of percentile values for the curve distance between the internal and external os according to gestational age (weeks) at transvaginal scan.

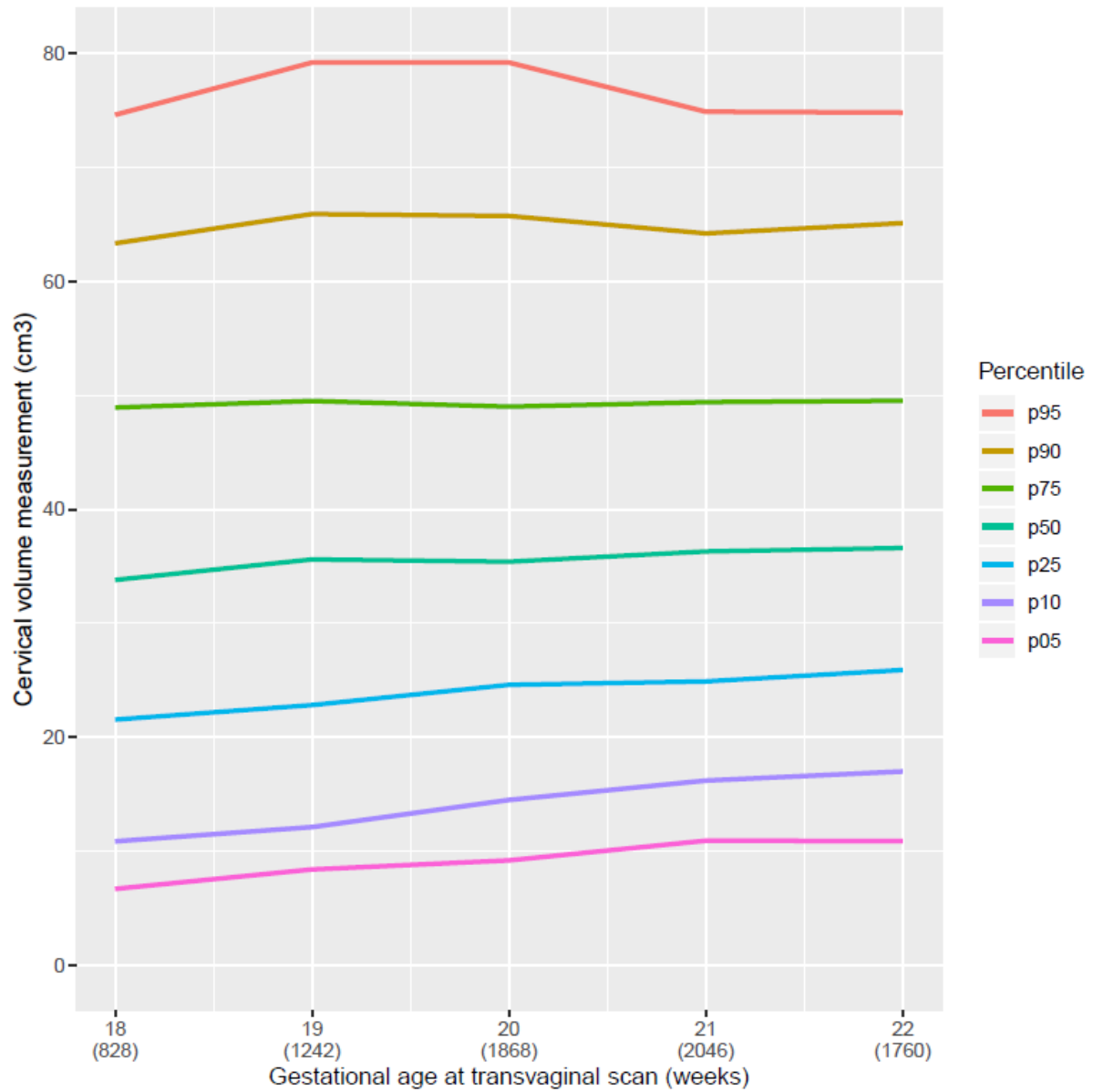


Figure 6. Curve of percentile values for the volume of the uterine cervix according to gestational age (weeks) at transvaginal scan.

Table 1. Values of percentile 5, 10, 25, 50, 75, 90 e 95 for the cervical length measurement in linear distance between internal and external os and in curve by ultrasonography according to gestational age.

Gestational age (weeks)	Cervical length in linear distance (mm)								CL ≤ 25 mm (%)
	Mean	p 5	p 10	p 25	p 50	p 75	p 90	p 95	
18	37.0	24.4	28.3	32.0	37.0	41.5	47.0	51.0	5.74
19	36.9	25.0	28.4	32.3	36.3	41.0	46.0	49.0	5.35
20	37.2	25.0	28.7	32.8	37.0	41.5	47.0	50.4	5.37
21	37.2	24.0	28.0	33.0	37.0	42.0	47.0	51.0	6.42
22	36.2	21.0	25.6	32.0	36.3	41.0	46.3	50.0	9.65
Total Mean	36.9	23.8	27.8	32.3	36.9	41.6			6.67
n= 7844									
Gestational age (weeks)	Cervical length in curve (mm)								CL ≤ 25 mm (%)
	Mean	p 5	p 10	p 25	p 50	p 75	p 90	p 95	
18	40.9	26.0	30.0	34.6	39.6	45.0	54.0	66.0	5.53
19	40.5	25.9	30.4	34.0	39.0	44.5	52.4	63.0	5.21
20	40.6	26.0	30.7	35.0	39.0	45.0	53.0	60,2	5.03
21	40.3	25.1	29.5	34.3	39.0	45.0	52.0	58.5	6.00
22	38.7	22.6	27.0	33.6	38.2	43.6	49.5	55.0	8.49
Total Mean	40.1	25.0	29.1	34.0	39	44.6			6.16
n= 7765									

Table 2. Main sociodemographic characteristics of the sample population, mean, median of the ultrasonographic measurements of the uterine cervix in millimeters and percentage of cervical length ≤ 25 mm.

Characteristics	n (%)	Mean	Median	CL ≤ 25 mm (%)	p- value
Maternal age					0.0019
≤ 19	924 (11.8)	34 .99	35.00	9.09	
20 to 34	5425 (69.2)	36.80	36.60	6.60	
≥ 35	1495 (19.0)	38.44	38.00	5.42	
Schooling					0.0043
Preschool, Elementary and Middle School	1889 (24.1)	37.33	37.00	5.24	
High School and Higher education	5955 (75.9)	36.77	36.60	7.12	
Marital status					0.0018
Without partner	1351 (17.2)	36.20	36.00	8.59	
With partner	6493 (82.8)	37.05	37.00	6.27	
Region					0.0285
Northeast	2900 (37.0)	37.03	37.00	5.86	
South, southeast	4944 (63.0)	36.82	36.90	7.14	
Race					0.7630
White	2943 (37.5)	37.10	37.00	6.56	
Non-white	4901 (62.5)	36.78	36.50	6.73	
BMI (kg/m²)					<0.0001
<18.5	178 (2.3)	33.97	33.50	15.17	
18.6 - 24.9	2814 (35.9)	35.84	35.70	8.17	
25 -29.9	2630 (33.5)	37.12	37.00	5.93	
≥ 30	2222 (28.3)	38.22	38.00	4.95	
Numbers of pregnancies					0.0804
0	2900 (37.0)	35.89	35.70	7.31	
≥ 1	4944 (63.0)	37.49	37.20	6.29	
Numbers of births					<0.0001
0	3528 (45.0)	35.71	35.50	8.13	
≥ 1	4316 (55.0)	37.88	38.00	5.47	
Numbers of vaginal births					0.62
0	5043 (64.3)	36.64	36.20	6.56	
≥ 1	2801 (35.7)	37.38	37.00	6.85	
Number of C-section					<0.0001
0	5824 (74.3)	36.27	36.00	7.73	
≥ 1	2020 (25.7)	38.72	38.10	3.61	

Continue...

continuation

Characteristics	n (%)	Mean	Median	CL ≤ 25 mm (%)	p- value
Number of miscarriage					0.0025
0	5822 (74.2)	37.06	37.00	6.15	
1	1369 (17.5)	36.81	37.00	7.60	
≥ 2	653 (8.3)	35.69	36.00	9.34	
History of preterm birth					<0.0001
Yes	840 (10.7)	35.41	36.00	13.10	
No	7004 (89.3)	37.08	37.00	5.90	
History of preterm birth < 28 weeks					<0.0001
Yes	272 (3.5)	32.39	33.80	22.43	
No	7572 (96.5)	37.06	37.00	6.10	
History birth weight (< 2500g)					<0.0001
Yes	717 (9.1)	35.28	35.70	13.95	
No	7127 (90.9)	37.06	37.00	5.94	
Cerclage in previous pregnancy					0.0073
Yes	35 (0.4)	32.09	33.00	20.00	
No	7809 (99.6)	36.92	36.90	6.61	
Previous cervix surgeries					<0.0001
Yes	102 (1.3)	34.06	34.65	19.61	
No	7742 (98.7)	36.94	37.00	6.50	
Uterine malformations					0.941
Yes	117 (1.5)	37.51	38.00	6.84	
No	7727 (98.5)	36.89	36.90	6.66	
Non-spontaneous conception					0.2768
Yes	33 (0.4)	31.80	33.00	12.12	
No	7811 (99.6)	36.92	37.00	6.64	
Sludge					<0.0001
Yes	347 (4.6)	29.00	30.50	30.55	
No	7497 (95.4)	37.27	37.00	5.56	
Cervical Funneling					<0.0001
Yes	229 (3.0)	19.40	20.00	79.04	
No	7615 (97.0)	37.48	37.00	4.49	

n = 7844

Table 3. Multiple analysis for cervical length ≤ 25 mm

Variables	p-value	OR (95% CI)
Marital status (living with partner)	0,018	0.76 (0.61-0.95)
BMI (kg/m²)		
<18.5	0,009	1.81 (1.16-2.82)
25 -29.9	0,007	0.74 (0.60-0.92)
≥ 30	0.000	0.64 (0.51-0.82)
Schooling (High School and Higher education)	<0.0001	1.39 (1.10-1.75)
Numbers of previous births ≥ 1	<0.0001	0.46 (0.37-0.57)
Numbers of miscarriages		
1	0,005	1.41 (1.11-1.78)
≥ 2	0,001	1.67 (1.24-2.25)
Previous history of preterm birth < 28 weeks ≥ 1	0.000	2.72 (1.79-4.15)
Previous history of preterm birth	0,013	1.70 (1.12-2.59)
Previous birth weight (< 2500g)	0,008	1.70 (1.15-2.50)
Previous cervix surgeries	<0.0001	4.33 (2.58-7.27)

n= 7844

Table 4. Multiple analysis for cervical length ≤ 25 mm in women with or without previous pregnancies

Multiple analysis in woman with previous pregnancies		
Variables	p-value	OR (95% CI)
BMI (kg/m²)		
<18.5	0.292	2.10 (1.08-4.10)
25 -29.9	0.117	0.80 (0.61-1.06)
≥ 30	0.001	0.59 (0.43-0.81)
Schooling (High School and Higher education)	0.023	1.40 (1.05-1.87)
Numbers of previous births ≥ 1	<0.0001	0.30 (0.22-0.41)
Previous history of preterm birth < 28 weeks ≥ 1	<0.0001	2.77 (1.82-4.22)
Previous history of preterm birth	0,014	1.69 (1.11-2.58)
Previous birth weight (< 2500g)	0,006	1.74 (1.17-2.57)
Previous cervix surgeries	<0.0001	4.54 (2.43-8.47)
n = 4944		
Multiple analysis in women without previous pregnancies		
Variables	p-value	OR (95% CI)
Marital status (living with partner)	0,011	0.68 (0.50-0.91)
BMI (kg/m²)		
<18.5	0,130	1.59 (0.87-2.89)
25 -29.9	0,013	0.63 (0.44-0.91)
≥ 30	0,132	0.75 (0.51-1.09)
Region (South, southeast)	0,027	1.41 (1.04-1.90)
Previous cervix surgeries	0,005	3.77 (1.48-9.60)
N = 2900		

Appendix 1:

The P5 Trial -Pessary Plus Progesterone to Prevent Preterm Birth Study, is a pragmatic, multicentre, open-label randomized controlled trial (Trial registration RBR-3t8prz), testing the effectiveness of pessary plus progesterone versus progesterone alone in reducing preterm birth and a composite of neonatal adverse events. This study was financed by Bill & Melinda Gates Foundation and National Council for Scientific and Technological Development (CNPq) Ministry of Health and approved by Brazilian National Review Board (CONEP - registration 1.055.555). The research assistant, previously trained, collected informed consent before submitting the participant to the ultrasound scan, and in case of the short cervix, another consent was applied before the randomization.

It included singleton and twin pregnancies with gestational age between 18 to 22 weeks and 6 days and no maternal age restriction. Then, it was offered cervical length measurement by ultrasound. Pregnant women with a cervical length below or equal to 30 mm (but more than 5 mm) are eligible for the trial. Exclusion criteria are painful contractions, vaginal bleeding, cerclage during current pregnancy before the screening, preterm premature rupture of membranes, severe liver disease, cholestasis during this pregnancy, previous or current thromboembolism, placenta previa, cervical dilation greater than 1 cm, monoamniotic twin pregnancy, higher order twin pregnancy (triplets or higher), major fetal malformation of at least one fetus and stillbirth.

All participating members of the research team were trained to perform the cervical measurement by ultrasound (Fetal Medicine Foundation training program) and to manage the pessary. Women with a short cervix and without any exclusion criteria were invited to participate in the randomized clinical trial. The pregnant women were randomized into two groups: pessary plus progesterone or progesterone alone.

This study is in the results evaluation phase.

Appendix 2:
STROBE Statement—Checklist of items that should be included in reports of **cross-sectional studies**

	Item No	Recommendation	PAGES/(LINE)
Title and abstract	1	(a) Indicate the study’s design with a commonly used term in the title or the abstract	1 e 2
		(b) Provide in the abstract an informative and balanced summary of what was done and what was found	2
Introduction			
Background/rationale	2	Explain the scientific background and rationale for the investigation being reported	4/75, 82, 88
Objectives	3	State specific objectives, including any prespecified hypotheses	4/104, 100
Methods			
Study design	4	Present key elements of study design early in the paper	5/110
Setting	5	Describe the setting, locations, and relevant dates, including periods of recruitment, exposure, follow-up, and data collection	5/116
Participants	6	(a) Give the eligibility criteria, and the sources and methods of selection of participants	5/120
Variables	7	Clearly define all outcomes, exposures, predictors, potential confounders, and effect modifiers. Give diagnostic criteria, if applicable	6/157, 164
Data sources/measurement	8*	For each variable of interest, give sources of data and details of methods of assessment (measurement). Describe comparability of assessment methods if there is more than one group	6/138
Bias	9	Describe any efforts to address potential sources of bias	5/132 e 5/138
Study size	10	Explain how the study size was arrived at	Missing?
Quantitative variables	11	Explain how quantitative variables were handled in the analyses. If applicable, describe which groupings were chosen and why	6/157
Statistical methods	12	(a) Describe all statistical methods, including those used to control for confounding	6/164 Falta confundidores
		(b) Describe any methods used to examine subgroups and interactions	6/168
		(c) Explain how missing data were addressed	Missing?
		(d) If applicable, describe analytical methods taking account of sampling strategy	
		(e) Describe any sensitivity analyses	
Results			
Participants	13*	(a) Report numbers of individuals at each stage of study— eg numbers potentially eligible, examined for eligibility, confirmed eligible, included in the study, completing follow-up, and analysed	7/177
		(b) Give reasons for non-participation at each stage	Not applicable

		(c) Consider use of a flow diagram	Missing?
Descriptive data	14*	(a) Give characteristics of study participants (eg demographic, clinical, social) and information on exposures and potential confounders	7/180
		(b) Indicate number of participants with missing data for each variable of interest	Falta potential confounders 7/178
Outcome data	15*	Report numbers of outcome events or summary measures	8/211
Main results	16	(a) Give unadjusted estimates and, if applicable, confounder-adjusted estimates and their precision (eg, 95% confidence interval). Make clear which confounders were adjusted for and why they were included	
		(b) Report category boundaries when continuous variables were categorized	
		(c) If relevant, consider translating estimates of relative risk into absolute risk for a meaningful time period	Not applicable
Other analyses	17	Report other analyses done—eg analyses of subgroups and interactions, and sensitivity analyses	
Discussion			
Key results	18	Summarise key results with reference to study objectives	9/238
Limitations	19	Discuss limitations of the study, taking into account sources of potential bias or imprecision. Discuss both direction and magnitude of any potential bias	13/377
Interpretation	20	Give a cautious overall interpretation of results considering objectives, limitations, multiplicity of analyses, results from similar studies, and other relevant evidence	
Generalisability	21	Discuss the generalisability (external validity) of the study results	12/375
Other information			
Funding	22	Give the source of funding and the role of the funders for the present study and, if applicable, for the original study on which the present article is based	

*Give information separately for exposed and unexposed groups.

Note: An Explanation and Elaboration article discusses each checklist item and gives methodological background and published examples of transparent reporting. The STROBE checklist is best used in conjunction with this article (freely available on the Web sites of PLoS Medicine at <http://www.plosmedicine.org/>, Annals of Internal Medicine at <http://www.annals.org/>, and Epidemiology at <http://www.epidem.com/>). Information on the STROBE Initiative is available at www.strobe-statement.org.

8. DISCUSSÃO

Já foi elucidado que o colo uterino não se comporta de forma dicotômica, ou seja, ou é competente ou incompetente. Apresenta-se como uma variável contínua e se relaciona de forma inversamente proporcional ao risco de prematuridade: quanto menor o comprimento cervical, maior o risco de nascimento prematuro. Outro dado já amplamente estabelecido é que o desfecho prematuridade é multifatorial, ou seja, múltiplos fatores influenciam na sua ocorrência e na precocidade de seu desenvolvimento. Temos então motivação necessária para esmiuçar os fatores estimuladores desse processo com o intuito de contribuir para redução de partos prematuros.

Há um pouco mais de duas décadas, o método padrão ouro para predição de parto prematuro era o exame digital, no entanto, limitado e insatisfatório devido à grande variação entre examinadores. Desde o advento da ultrassonografia, especificamente da utilização do transdutor transvaginal para a medida do comprimento cervical, a reprodutibilidade inter observador é possível e plausível. A ultrassonografia transvaginal é um recurso que soma para prevenção, uma vez que nos dá oportunidades de intervenções. Uma revisão sistemática de estudos utilizando a ultrassonografia transvaginal para medida do comprimento cervical e sua capacidade de predição de prematuridade, observou que no grupo das gestantes entre 20 a 24 semanas utilizando um ponto de corte variando entre 25 a 35 mm, a sensibilidade foi de 33 a 54% e especificidade de 73 a 91% (28).

Iams *et al.* contribuíram de forma significativa com a compreensão dessa relação entre a medida longitudinal da cérvix através da USTV e sua associação entre parto prematuro. Desse estudo, surgiu padrões de distribuição da medida do colo que são referências para estudos atuais bem como para a prática clínica, sugerindo como ponto de corte o percentil 10 (≤ 25 mm) com RR de 6,19 quando comparadas com aquelas gestantes com medida de colo maiores que o percentil 75. No entanto, notaram que mesmo para aquelas medidas com percentil ≤ 25 (RR: 3,79), 50 (RR: 2,35) e 75 (RR: 1,98) tem-se um risco aumentado para parto prematuro comparadas aquelas com percentil >75 . Diferente do nosso estudo, eles calcularam percentis por faixa de idade gestacional, enquanto nosso estudo fez o cálculo por semana de idade gestacional, mesmo assim, quando correlacionamos gestantes com 22 semanas, obtivemos resultados semelhantes (11).

Theron *et al.* construíram uma curva do comprimento cervical e seus respectivos percentis de 344 gestações únicas de baixo risco representantes da população da África do Sul (29). Os valores encontrados foram acentuadamente divergentes em relação ao nosso quando se considera colos uterinos mais curtos. Considerando gestantes com 22 semanas a medida no percentil 5 foi de 29 mm, em contrapartida obtivemos uma medida de 21mm. No entanto, para colos maiores, as medidas são semelhantes. Essa divergência deve-se relacionar ao fato que no estudo africano foi excluído da amostra, gestantes com partos prematuros prévios <34 semanas e pacientes com abortos anteriores, fatores sabidamente relacionados a colo curto e risco de prematuridade.

Muitos estudos também já revelaram que diferenças populacionais como características sociodemográficas e antecedentes obstétricos e ginecológicos interferem no comprimento cervical. Nossa curva de distribuição de gestantes brasileiras no segundo trimestre demonstrou que determinadas características estão sob um maior risco de colo uterino ≤ 25 mm e conseqüentemente maior risco de parto prematuro. Dessa forma, podemos sugerir que a triagem da medida do colo uterino seja realizada nas gestantes brasileiras com as seguintes características sociodemográficas e antecedentes pessoais: baixo IMC, com maiores níveis de escolaridade, com antecedente pessoal de aborto, parto prematuro (principalmente se inferior a 28 semanas), concepto com baixo peso (<2500g) e cirurgia no colo uterino (conização).

Pesquisadores brasileiros já se propuseram a estudar essas correlações e já descreveram curvas de distribuição para nossa população. No entanto, tem-se dificuldade em se comparar alguns dados uma vez que a maioria dos estudos construíram curvas de distribuição por faixa de idade gestacional em função dos percentis. Um ponto relevante de nosso estudo é que incluímos um *n* significativamente mais robusto e incluímos gestantes de múltiplos centros de diferentes regiões. Em contrapartida, os demais estudos consideraram apenas participantes de um único centro, o que pode não representar as gestantes brasileiras levando em consideração a amplitude territorial de nosso país.

Obtivemos uma média do comprimento cervical de 36,9 mm semelhante a outros estudos brasileiros considerando a mesma idade gestacional. Em um estudo transversal com 1131 gestantes brasileiras com idade gestacional entre 22 e 24 semanas, encontraram uma média de colo uterino 37 mm (30). Também evidenciaram

medida do comprimento cervical menores naquelas pacientes com baixo IMC, com história prévia de abortos e partos prematuros. Assim como no nosso estudo, não observaram diferença estatisticamente significativa em relação a raça materna (brancos e não brancos). Isso difere do que foi observado em outros estudos estrangeiros. Buck *et al.* observaram que gestantes negras com idade gestacional entre 18 a 23 semanas e 6 dias apresentaram 2,8 vezes maior incidência de comprimento cervical ≤ 25 mm quando comparado com mulheres brancas não hispânicas (31). Em outro estudo, Van der Vem *et al.* também observaram que o comprimento cervical de mulheres Africanas era mais curto comparado com mulheres brancas europeias (19). O Brasil é um país com grande miscigenação racial, o que torna justificável a não observância de disparidade no comprimento do colo uterino quando levado em consideração a variável raça.

Outro estudo brasileiro com 1142 gestantes entre 20 e 34 semanas, descreveu a distribuição das medidas de colo uterino por idade gestacional (32). Comparado com nosso estudo o percentil 50 e 95 para idade gestacional entre 20 a 22 semanas foram semelhantes ao nosso, no entanto, para percentis mais baixos, obtivemos medidas discretamente maiores.

Utilizamos duas formas distintas para medida do comprimento cervical. A técnica reta, que traça uma reta entre o orifício interno e externo do colo e a técnica curva que faz o delineamento da endocérvice através de 2 retas. A técnica curva de aferição representa de forma mais fidedigna o comprimento do colo. Já a técnica reta, quando utilizada para medir colos longos e consequentemente com tendência natural ao encurvamento, obtemos medidas menores, ou seja, que não correspondem ao comprimento real do colo. No entanto, observamos que os colos curtos tendem a ser mais retilíneos e dessa forma, a técnica padrão reta cumpre com objetivo de identificá-los. Quando comparamos as duas técnicas elas não apresentaram diferença significativa no que diz respeito ao diagnóstico de colos mais curtos, principalmente para aqueles com medidas ≤ 25 mm. Em ambas as técnicas há uma redução do comprimento conforme a gestação avança. Nós observamos uma maior redução do comprimento do colo a partir de 21 semanas, independente da técnica utilizada e esse padrão é observado na literatura.

Andrade *et al.* avaliaram 752 gestantes brasileiras com idade gestacional entre 18 a 24 semanas através da ultrassonografia transvaginal também utilizando as 2 técnicas para medida do comprimento cervical (33). Os valores do comprimento

cervical encontrado foram semelhantes ao nosso para as idades gestacionais entre 18 e 19 semanas em ambas as técnicas. No entanto, para idades gestacionais entre 20 a 22 semanas, os valores encontrados foram maiores do que o observado em nosso estudo.

Levando em consideração o que já foi exposto quanto a discreta diminuição do comprimento cervical, poderia ser esperado que o volume uterino tivesse também uma progressiva redução com o avançar da gestação. No entanto, observamos o oposto. As medidas anteroposterior e transversa do colo gradativamente aumentam. Com isso, é possível afirmar que o colo vai ficando mais curto, no entanto, mais largo. Esse processo também foi observado por outro estudo brasileiro que usou a mesma técnica para obtenção do volume do colo uterino através da fórmula para cilindros ($\pi R^2 h$, onde R corresponde à metade do diâmetro transverso do colo e h ao comprimento) e contemplaram que esse processo ocorre devido ao “achatamento” da porção vaginal do colo (34). Outros estudos utilizaram transdutor transvaginal com captação tridimensional da imagem e software específico para inclusão 4D (35-37). Independente da técnica utilizada, o volume uterino é uma ferramenta que contribui para predição de prematuridade, no entanto, quando comparada com a técnica padrão do comprimento cervical, não adiciona acurácia, exigindo recursos técnicos e dispendendo mais tempo de aferição.

Num cenário ideal, em que recursos estivessem disponíveis e as gestantes com acesso garantido e facilitado ao serviço de saúde e sendo a ultrassonografia morfológica de 2º trimestre parte da rotina pré-natal, a complementação do exame com a USTV para medida do colo uterino de forma universal seria uma ferramenta com impacto positivo na prevenção da prematuridade. No entanto, a universalidade desses testes de rastreio não ocorre em termos de saúde pública em nosso país. Estão restritos a casos selecionados baseados nos fatores de risco. Apesar dos esforços para se identificar mulheres com fatores de risco para parto prematuro, esse grupo corresponde a aproximadamente 10 a 15% dos casos de prematuridade (16, 38). Por tanto, acredito que devemos caminhar para universalidade do rastreio da medida do colo uterino num futuro próximo, uma vez que identificado colo curto, temos propostas terapêuticas como progesterona micronizada, que já se comprovou eficácia na redução do parto prematuro, mortalidade e morbidade neonatal (39). Além do disso, estudos têm demonstrado boa relação de custo-efetividade no rastreio universal (13, 40, 41).

De fato, as grandes Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia não recomendam o rastreio universal. O Colégio Americano de Obstetrícia e Ginecologia (ACOG) não recomendam a triagem universal, mas sugerem considerar em gestantes com idade gestacional <24 semanas (14); a Sociedade de Medicina Materno Fetal recomenda avaliação de rotina se houver antecedente de prematuridade (15). Daí a importância de melhorar a acurácia na identificação dos fatores de risco que conduzirão a indicação do rastreio do colo uterino ≤ 25 mm baseando-se nas características específicas de uma população, atingindo assim o objetivo do nosso estudo.

9. CONCLUSÕES

Foram apresentadas curvas de distribuição das medidas do colo uterino de gestantes brasileiras com idade gestacional entre 18 a 22 semanas e 6 dias obtidas através da ultrassonografia transvaginal. Construímos gráficos de percentis que servem como referência das medidas de colo uterino de gestantes brasileiras no segundo trimestre.

Identificamos os fatores de risco que influenciam na medida do colo e dessa forma podemos sugerir que gestantes brasileiras sejam rastreadas para colo $\leq 25\text{mm}$ no segundo trimestre de gestação aquelas que apresentam as seguintes características: baixo IMC (18,5), níveis mais altos de escolaridade (ensino médio completo ou maior nível de escolaridade), história prévia de prematuridade, antecedente de concepto com peso $<2500\text{g}$ e cirurgia cervicais anteriores.

Verificamos que a técnica da medida reta para aferição cervical é capaz de detectar adequadamente os colos $\leq 25\text{mm}$ e que o volume cervical apesar de ter um papel contribuinte na predição de colo curto não traz vantagens adicionais em relação a técnica reta convencional, dispendendo mais tempo para realização do exame, exigindo tecnologia adicional e podendo gerar mais gastos.

A média do colo das mulheres brasileira no segundo trimestre, mais especificamente entre 18 semanas a 22 semanas e 6 dias foi de 36,9 mm. Foi também obtida a média por idade gestacional e por fator de risco, bem como a porcentagem de colo curto por variável.

Esperamos que os dados expostos sejam de grande valia para o melhor entendimento do perfil das medidas de colo uterino das gestantes de nosso país e que contribuam para redução de partos prematuros e consequentemente da morbidade e mortalidade perinatal.

10. REFERÊNCIAS

1. WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee. WHO Recommendations on Interventions to Improve Preterm Birth Outcomes. Geneva: World Health Organization Copyright (c) World Health Organization 2015.; 2015.
2. Liu L, Oza S, Hogan D, Chu Y, Perin J, Zhu J, et al. Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*. 2016;388(10063):3027-35.
3. Berghella V, Baxter JK, Hendrix NW. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(1):Cd007235.
4. Salomon LJ, Diaz-Garcia C, Bernard JP, Ville Y. Reference range for cervical length throughout pregnancy: non-parametric LMS-based model applied to a large sample. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;33(4):459-64.
5. Lumley J. Defining the problem: the epidemiology of preterm birth. *Bjog*. 2003;110 Suppl 20:3-7.
6. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet*. 2012;379(9832):2162-72.
7. Davey MA, Watson L, Rayner JA, Rowlands S. Risk-scoring systems for predicting preterm birth with the aim of reducing associated adverse outcomes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(10):Cd004902.
8. Lassi ZS, Middleton PF, Crowther C, Bhutta ZA. Interventions to Improve Neonatal Health and Later Survival: An Overview of Systematic Reviews. *EBioMedicine*. 2015;2(8):985-1000.
9. Andersen HF, Nugent CE, Wanty SD, Hayashi RH. Prediction of risk for preterm delivery by ultrasonographic measurement of cervical length. *Am J Obstet Gynecol*. 1990;163(3):859-67.
10. Suhag A, Berghella V. Short cervical length dilemma. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2015;42(2):241-54.
11. Iams JD, Goldenberg RL, Meis PJ, Mercer BM, Moawad A, Das A, et al. The length of the cervix and the risk of spontaneous premature delivery. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Unit Network. *N Engl J Med*. 1996;334(9):567-72.
12. Pedretti MK, Kazemier BM, Dickinson JE, Mol BW. Implementing universal cervical length screening in asymptomatic women with singleton pregnancies: challenges and opportunities. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2017;57(2):221-7.
13. Einerson BD, Grobman WA, Miller ES. Cost-effectiveness of risk-based screening for cervical length to prevent preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;215(1):100.e1-7.
14. ACOG practice bulletin no. 127: Management of preterm labor. *Obstet Gynecol*. 2012;119(6):1308-17.
15. Progesterone and Preterm Birth Prevention: Translating Clinical Trials Data Into Clinical Practice. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2012;206(5).
16. Parry S, Elovitz MA. Pros and cons of maternal cervical length screening to identify women at risk of spontaneous preterm delivery. *Clin Obstet Gynecol*. 2014;57(3):537-46.
17. Celik E, To M, Gajewska K, Smith GC, Nicolaides 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;31(5):549-54.
18. Heath VC, Southall TR, Souka AP, Novakov A, Nicolaides KH. Cervical length at 23 weeks of gestation: relation to demographic characteristics and previous obstetric history. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998;12(5):304-11.
19. van der Ven AJ, van Os MA, Kleinrouweler CE, de Groot CJ, Haak MC, Mol BW, et al. Is cervical length associated with maternal characteristics? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015;188:12-6.

20. Cho SH, Park KH, Jung EY, Joo JK, Jang JA, Yoo HN. Maternal Characteristics, Short Mid-Trimester Cervical Length, and Preterm Delivery. *J Korean Med Sci.* 2017;32(3):488-94.
21. Smid MC, Lee JH, Grant JH, Miles G, Stoddard GJ, Chapman DA, et al. Maternal race and intergenerational preterm birth recurrence. *Am J Obstet Gynecol.* 2017;217(4):480.e1-.e9.
22. Venkatesh KK, Cantonwine DE, Zera C, Arjona M, Smith NA, Robinson JN, et al. Is There an Association between Body Mass Index and Cervical Length? Implications for Obesity and Cervical Length Management in Pregnancy. *Am J Perinatol.* 2017;34(6):568-75.
23. Kandil M, Sanad Z, Sayyed T, Ellakwa H. Body mass index is linked to cervical length and duration of pregnancy: An observational study in low risk pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2017;37(1):33-7.
24. Mercer BM, Macpherson CA, Goldenberg RL, Goepfert AR, Hauguel-de Mouzon S, Varner MW, et al. Are women with recurrent spontaneous preterm births different from those without such history? *Am J Obstet Gynecol.* 2006;194(4):1176-84; discussion 84-5.
25. Pacagnella RC, Mol BW, Borovac-Pinheiro A, Passini R, Nomura ML, Andrade KC, et al. A randomized controlled trial on the use of pessary plus progesterone to prevent preterm birth in women with short cervical length (P5 trial). *BMC Pregnancy Childbirth.* 192019.
26. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *Jama.* 2013;310(20):2191-4.
27. Saúde Cnd. Resolução No 466. Ministério da Saúde; 2012.
28. Leitich H, Brunbauer M, Kaidler A, Egarter C, Husslein P. Cervical length and dilatation of the internal cervical os detected by vaginal ultrasonography as markers for preterm delivery: A systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181(6):1465-72.
29. Theron G, Schabort C, Norman K, Thompson M, Geerts L. Centile charts of cervical length between 18 and 32 weeks of gestation. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;103(2):144-8.
30. Palma-Dias RS, Fonseca MM, Stein NR, Schmidt AP, Magalhães JA. Relation of cervical length at 22-24 weeks of gestation to demographic characteristics and obstetric history. *Braz J Med Biol Res.* 2004;37(5):737-44.
31. Buck JN, Orzechowski KM, Berghella V. Racial disparities in cervical length for prediction of preterm birth in a low risk population. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2017;30(15):1851-4.
32. Silva SV, Damião R, Fonseca EB, Garcia S, Lippi UG. Reference ranges for cervical length by transvaginal scan in singleton pregnancies. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23(5):379-82.
33. Andrade SGA, Andrade FM, Araujo Júnior E, Pires CR, Mattar R, Moron AF. Assessment of Length of Maternal Cervix between 18 and 24 weeks of Gestation in a Low-Risk Brazilian Population. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2017;39(12):647-52.
34. Andrade KC, Bortoletto TG, Almeida CM, Daniel RA, Avo H, Pacagnella RC, et al. Reference Ranges for Ultrasonographic Measurements of the Uterine Cervix in Low-Risk Pregnant Women. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2017;39(9):443-52.
35. Barber MA, Medina M, Cabrera F, Romero A, Valle L, Garcia-Hernández JA. Cervical length vs VOCAL cervical volume for predicting pre-term delivery in asymptomatic women at 20-22 weeks' pregnancy. *J Obstet Gynaecol.* 2012;32(7):648-51.
36. Dilek TU, Gurbuz A, Yazici G, Arslan M, Gulhan S, Pata O, et al. Comparison of cervical volume and cervical length to predict preterm delivery by transvaginal ultrasound. *Am J Perinatol.* 2006;23(3):167-72.
37. Park IY, Kwon JY, Hong SC, Choi HM, Kwon HS, Won HS, et al. Usefulness of cervical volume by three-dimensional ultrasound in identifying the risk for preterm birth. *Ultrasound Med Biol.* 2011;37(7):1039-45.
38. Rozenberg P. Universal cervical length screening for singleton pregnancies with no history of preterm delivery, or the inverse of the Pareto principle. *Bjog.* 2017;124(7):1038-45.
39. Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fusey S, Baxter JK, Khandelwal M, et al. Vaginal progesterone reduces the rate of preterm birth in women with a sonographic short

cervix: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(1):18-31.

40. Cahill AG, Odibo AO, Caughey AB, Stamilio DM, Hassan SS, Macones GA, 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(6):548.e1-8.
41. Werner EF, Hamel MS, Orzechowski K, Berghella V, Thung SF. Cost-effectiveness of transvaginal ultrasound cervical length screening in singletons without a prior preterm birth: an update. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;213(4):554.e1-6.

11. ANEXOS

21/10/2020

ScholarOne Manuscripts



Ultrasound in Obstetrics and Gynecology

[Home](#)[Author](#)[Review](#)

Submission Confirmation

[Print](#)

Thank you for your submission

Submitted to

Ultrasound in Obstetrics and Gynecology

Manuscript ID

UOG-2020-1198

Title

Cervical length distribution and risk factors for short cervix among Brazilian pregnant population

Authors

Marquart, Kaline

Monteiro, Thaís

Mol, Ben

Guedes, Thaísa

Pereira, Cynara

Fanton, Tatiana

Passini-Júnior, Renato

Cecatti, José

Pacagnella, Rodolfo

Date Submitted

21-Oct-2020

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



PARECER CONSUBSTANCIADO DA CONEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Progesterona e Pessário cervical para Prevenir Parto Prematuro em gestantes com colo curto: ensaio clínico randomizado

Pesquisador: Rodolfo de Carvalho Pacagnella

Área Temática: A critério do CEP

Versão: 2

CAAE: 38417114.0.1001.5404

Instituição Proponente: Hospital da Mulher Prof. Dr. José Aristodemo Pinotti - CAISM

Patrocinador Principal: MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO
MINISTERIO DA CIENCIA, TECNOLOGIA E INOVACAO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.055.555

Data da Relatoria: 28/04/2015

Apresentação do Projeto:

INTRODUÇÃO

A taxa oficial de parto prematuro no Brasil foi, durante muitos anos, estimada em torno de 6,5%. Os dados obtidos a partir de uma pesquisa recente de auto-relatos entre as mulheres brasileiras indicaram uma prevalência de prematuridade de 9,9% no Brasil. Embora estes dados representem apenas informações de auto-relato das mulheres entrevistadas (essa informação não é dos prontuários médicos), paradoxalmente, esses dados são muito próximos aos relatados por países desenvolvidos, em que os registros de nascimento são realizados de forma mais sistemática e, portanto, mais confiáveis. Atualmente, alguns estudos estão sendo realizados para entender melhor esta condição entre a população brasileira. O recente relatório da OMS Born to soon estima que o número de nascimentos prematuros no Brasil seja da ordem de 279.300 (9,1% dos nascidos vivos). Outros pesquisadores consideram que o Brasil aparece entre os dez países com o maior número de nascimentos prematuros 9,2% de nascidos vivos. Dados oficiais mais recentes apontam que a real prevalência de parto prematuro no Brasil é superior a 10%. Preocupações clínicas: Embora o problema do nascimento prematuro seja de importância clínica e epidemiológica, pouco se sabe sobre suas causas. Por isso, poucas intervenções estão disponíveis para prevenir o parto pré-termo. Uma estratégia recente consiste em avaliar modificações fisiológicas no colo do útero

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
Bairro: Asa Norte **CEP:** 70.750-521
UF: DF **Município:** BRASILIA
Telefone: (61)3315-5878 **E-mail:** conep@saude.gov.br

COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA



Continuação do Parecer: 1.055.555

apreciação dos aspectos éticos. O estudo ainda não começou pois não houve aprovação ética do mesmo e, por conseguinte não houve registro na plataforma de ensaios clínicos. O estudo respeita todos os trâmites legais ainda que as instâncias administrativas tenham se mostrado uma barreira injustificável.

De qualquer forma o cronograma foi atualizado e o estudo somente terá início após o registro do ensaio clínico no REBEC.

ANÁLISE: Os esclarecimentos e adequações necessários foram apresentados. PENDÊNCIA ATENDIDA.

8. Conforme a Resolução CNS nº 466 de 2012 item 3.4.1.8, "Todos os protocolos de pesquisa devem conter, obrigatoriamente: [...] descrição detalhada dos métodos e procedimentos justificados com base em fundamentação científica; a descrição da forma de abordagem ou plano de recrutamento dos possíveis indivíduos participantes, os métodos que afetem diretamente ou indiretamente os participantes da pesquisa, e que possam, de fato, ser significativos para a análise ética". Solicita-se, portanto, o envio do instrumento de coleta de dados por ser parte integrante da metodologia que deverá ser submetida à apreciação ética, conforme Resolução CNS nº 466 de 2012 item III.2.e.

RESPOSTA: O instrumento de coleta encontra-se em anexo.

ANÁLISE: PENDÊNCIA ATENDIDA.

Situação do Parecer:

Aprovado com Recomendação

Considerações Finais a critério da CONEP:

Diante do exposto, a Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS nº 466 de 2012 e na Norma Operacional nº 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto, devendo o CEP verificar o cumprimento das questões acima, antes do início do estudo.

Situação: Protocolo aprovado com recomendação.

Endereço: SEPN 510 NORTE, BLOCO A 3º ANDAR, Edifício Ex-INAN - Unidade II - Ministério da Saúde
 Bairro: Asa Norte CEP: 70.750-521
 UF: DF Município: BRASILIA
 Telefone: (61)3315-5878 E-mail: conep@saude.gov.br



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
(State University of Campinas)
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
(Faculty of Medical Sciences)
BIBLIOTECA
(Library)

Campinas, 26 de Outubro de 2020

PARECER Nº 272/2020

O documento "Construção de curvas de distribuição da cérvix de gestantes brasileiras no segundo trimestre de gestação e fatores de risco associados ao colo curto" passou pela checagem de similaridade do sistema Turnitin. O resultado apontou 14% de semelhança. Taxa de semelhança baixa, dentre os apontamentos do sistema, há trechos inerentes ao discurso científico que, obrigatoriamente, se repetem entre as produções e devem ser desconsiderados para avaliação de originalidade no Programa de Pós-Graduação da FCM-Unicamp.

Orientador(a): Prof. Dr. Rodolfo de Carvalho Pacagnella

Aluno(a): Kaline Gomes Ferrari Marquart

Cleusa Telles
 Bacharel em Biblioteconomia
 Profissional para Assuntos Administrativos

Revisado por: Bibliotecária Rosana Evangelista Poderoso
 Doutora em Ciências da Saúde
 Coordenadora do Serviço de Biblioteca FCM - UNICAMP

Itens	Apontamentos do Sistema Turnitin	Sugestão
1.	A checagem da tese resultou em 14% de similaridade, considerada baixa.	

