

**Descritores**

Medida do comprimento cervical; Incompetência do colo do útero; Maturidade cervical; Trabalho de parto prematuro; Ultrassonografia pré-natal

**Keywords**

Cervical length measurement; Uterine Cervical incompetence; Cervical ripening; Obstetric labor premature; Ultrasonography prenatal

**Submetido:**

15/07/2020

**Aceito:**

28/07/2021

1. Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brasil.

**Conflito de interesses:**

Nada a declarar

**Autor correspondente:**

Rodolfo de Carvalho Pacagnella  
Rua Tessália Vieira de Camargo, 126,  
Cidade Universitária, 13083-887,  
Campinas, SP, Brasil.  
rodolfopacagnella@gmail.com

**Como citar?**

Bortoletto TG, Borovac-Pinheiro A, Monteiro TV, Machado MR, Pacagnella RC. Parto pré-termo espontâneo sem rotura de membranas: intervenções para evitar o parto pré-termo. *Femina*. 2021;49(7):433-8

# Parto pré-termo espontâneo sem rotura de membranas: intervenções para evitar o parto pré-termo

## *Spontaneous preterm birth without rupture of membranes: interventions to prevent preterm birth*

Thaísa Guedes Bortoletto<sup>1</sup>, Anderson Borovac-Pinheiro<sup>1</sup>,  
Thais Valéria e Silva Maciel Monteiro<sup>1</sup>, Maíra Rossman Machado<sup>1</sup>,  
Rodolfo de Carvalho Pacagnella<sup>1</sup>

**RESUMO**

A prematuridade é uma síndrome com múltiplos fatores de risco e cuja causa permanece desconhecida, mas, independentemente da etiologia, a parturição converge para uma via final comum de esvaecimento, dilatação e encurtamento do colo uterino. Do ponto de vista hormonal, o responsável por esse processo é a progesterona. A prevenção de quadros de prematuridade pode basear-se em tratamentos medicamentosos como a administração diária de comprimidos de progesterona; intervenções cirúrgicas para a contenção da cérvix uterina com fios inabsorvíveis mantidos até o termo, a cerclagem cervical; e o pessário cervical, dispositivo de silicone que envolve e inclina o colo uterino, evitando sua abertura. Para propor qualquer intervenção profilática ou terapêutica, a avaliação ultrassonográfica via transvaginal no segundo trimestre gestacional desempenha papel crucial. Apresentamos neste terceiro e último artigo da série sobre parto pré-termo espontâneo as intervenções terapêuticas e o rastreamento do colo uterino.

**ABSTRACT**

*Preterm birth is a syndrome with multiple risk factors, with unknown etiology. Parturition converges to a final path with uterine cervix effacement, dilation and shortening and progesterone is the hormone responsible for this process. Preterm birth prevention relies on daily administration of progesterone pills; cerclage as a surgical intervention; or cervical pessary, a vaginal silicone device that enfolds and deflects the cervix, avoiding its opening. To propose any of these interventions it is crucial to evaluate the cervix during the second trimester by transvaginal ultrasound. Here, in the third and last article regarding preterm birth without membrane disruption, we present therapeutic interventions and ultrasound screening.*

Fisiologicamente, o colo uterino tem a função de manter o útero continente desde a concepção até o momento de parturição, no termo da gestação.<sup>(1)</sup> No entanto, seu amadurecimento e esvaecimento precoce constituem uma entidade clínica que pode constituir um *continuum* que vai desde a insuficiência

cervical, passando pelas condições de perdas gestacionais de segundo trimestre até a prematuridade espontânea, sem rotura de membranas em fetos menores de 37 semanas.<sup>(1)</sup>

Do ponto de vista hormonal, o processo de encurtamento e esvaecimento é determinado pela progesterona, que modula a produção de anticorpos e citocinas pró-inflamatórias. Assim, diminuições nos níveis desse hormônio podem determinar a liberação desses fatores inflamatórios, dar início ao processo de amadurecimento cervical e suprimir a inibição da contratilidade mio-metrial.<sup>(1)</sup>

Na década de 1970, identificou-se que a progesterona seria um hormônio essencial na manutenção da gestação,<sup>(2)</sup> mas por muito tempo os estudos foram incapazes de comprovar sua efetividade na prevenção do parto pré-termo, até o surgimento da teoria da “queda funcional de progesterona”. Alguns estudos observaram modificações típicas da parturição em mulheres, sem haver diferenças detectáveis na concentração sérica da progesterona. Foram, então, observadas alterações na concentração, distribuição e isoforma dos receptores de progesterona e modificações de suas funções por mediadores inflamatórios.<sup>(3)</sup>

A progesterona mantém a gestação por antagonizar ações pró-estimulatórias do estrogênio e inibir as contrações miométriais e a degradação da matriz extracelular da cérvice.<sup>(3)</sup> Há evidências de que a administração diária de progesterona vaginal pode ser efetiva na prevenção de prematuridade nos casos de encurtamento cervical avaliado ao ultrassom transvaginal (USTV) no segundo trimestre, independentemente da história obstétrica anterior.<sup>(4)</sup> O uso clínico na forma de comprimidos de progesterona micronizada ganhou destaque em 2007, quando foi publicado um ensaio clínico associando o uso de doses vaginais diárias à redução de 44% nas taxas de parto pré-termo antes de 34 semanas em mulheres com colo menor ou igual a 15 mm.<sup>(4)</sup> Um segundo ensaio clínico de grande porte, realizado em 2011, prescreveu progesterona para mulheres com cérvices entre 10 e 20 mm e confirmou o decréscimo de 45% na taxa de prematuridade antes de 33 semanas, estimando um NNT (número necessário para tratar) de 14 mulheres, o que significa que é necessário tratar 14 mulheres com progesterona para prevenir um nascimento prematuro.<sup>(5)</sup>

Desde então outros estudos menores foram publicados e, em 2012, Romero *et al.*<sup>(6)</sup> reuniram todos os dados em uma metanálise com “Individual Participant Data” (IPD), que investigou o papel da progesterona na prevenção de partos prematuros e suas consequências em pacientes com colo curto. Os autores escolheram 25 mm como ponto de corte, considerando-o como o percentil 10 no segundo trimestre gestacional e também por ser o valor mais consensual nos diferentes estudos incluídos na revisão. Avaliaram cinco ensaios de alta qualidade metodológica e concluíram que o risco de parto pré-termo abaixo de 28, 30, 33, 34 e 35 semanas foi

significativamente reduzido com o uso de progesterona vaginal em doses de 90 a 200 mg ao dia.<sup>(6)</sup>

Para o desfecho primário de parto antes de 33 semanas, a progesterona diminuiu o risco em 46% em gestações únicas com antecedente de prematuridade, estabelecendo-se um NNT de 11, com intervalo de confiança (IC) de 8 a 23. Resultados perinatais adversos como desconforto respiratório, morbimortalidade neonatal, peso abaixo de 1.500 g, admissão em unidade de terapia intensiva (UTI) e ventilação mecânica também foram significativamente reduzidos pelo uso da progesterona.<sup>(6)</sup>

Em 2016, o estudo OPPTIMUM (*dOes Progesterone Prophylaxis To prevent labour Improve oUtcoMe?*)<sup>(7)</sup> foi publicado relatando 1.228 mulheres de alto risco (antecedentes de prematuridade, amniorrexe, perdas de segundo trimestre ou procedimentos no colo) randomizadas para progesterona ou placebo. Esse estudo apresentou dados demonstrando não haver diferença nos desfechos obstétricos (parto ou óbito fetal antes de 34 semanas) ou neonatais (óbito, lesão cerebral ou broncodisplasia) entre os grupos tratados com progesterona e com placebo.

Foi então realizada uma atualização da IPD metanálise<sup>(8)</sup> e, mesmo considerando os resultados desfavoráveis do estudo OPPTIMUM, confirmaram-se os resultados prévios de benefício do uso da progesterona, apresentando redução de 34% nos partos pré-termo. Outros desfechos como morte neonatal e perinatal, síndrome do desconforto respiratório, morbimortalidade neonatal, baixo peso e ventilação mecânica também apresentaram redução com o tratamento com a progesterona. Além disso, aqueles estudos que avaliaram o desenvolvimento neuropsicomotor não demonstraram efeitos deletérios do uso da progesterona.

Corroborando esses resultados uma revisão sistemática de 2019 sobre o uso profilático da progesterona na prevenção da prematuridade. Essa incluiu uma revisão sistemática da Cochrane, uma IPD metanálise e cinco ensaios clínicos randomizados, totalizando 19 *trials*, entre eles o estudo OPPTIMUM. Como resultado, a análise de subgrupos (mulheres com histórico de parto prematuro, mulheres com colo uterino < 30 mm, mulheres com colo uterino < 25 mm) apresentou redução do número de nascimentos abaixo de 34 semanas de gestação, menor número de casos de sepse neonatal e redução da mortalidade infantil com o uso da progesterona em todos os subgrupos. Diante disso, o *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* orienta que a progesterona vaginal seja oferecida a mulheres com história de parto prematuro prévio ou com achado ultrassonográfico de colo curto.<sup>(9)</sup>

Para avaliar o impacto que teria a administração de progesterona a mulheres com gestações únicas e colos curtos, Conde-Agudelo e Romero<sup>(10)</sup> compararam o uso de progesterona a outras intervenções obstétricas mais bem estabelecidas e largamente aceitas, como a pesquisa de estreptococo do grupo B e o uso de sulfato de magnésio na iminência de eclâmpsia. Os autores

mostraram que, para a colonização por estreptococo do grupo B, o número necessário de mulheres para triar seria de 250 e para tratar de 60 mulheres para prevenir um caso de sepse neonatal. Para o uso de sulfato de magnésio, o NNT seria de 91 mulheres tratadas com sulfato de magnésio para evitar um caso de eclâmpsia. Já para a progesterona, o número necessário para triar seria de 225 e seria necessário tratar 18 mulheres para prevenir um nascimento prematuro, ressaltando a progesterona como um método eficaz e custo-efetivo na prevenção de parto pré-termo. Diante dos achados atuais, recomenda-se o uso de progesterona em pacientes com antecedente de parto prematuro entre a 16ª a 20ª semana até a 36ª semana de gestação.

Além da apresentação vaginal, que é a via mais bem estudada e estabelecida pelas entidades médicas para o uso da progesterona, vem ganhando destaque nos estudos a apresentação intramuscular e oral da progesterona. O estudo multicêntrico de Meis *et al.*<sup>(11)</sup> envolvendo 463 participantes demonstrou uma redução significativa no risco de recorrência de parto prematuro com o uso de hidroxiprogesterona intramuscular na dose de 250 mg semanal. Esses resultados foram reafirmados em uma revisão sistemática de 2019 envolvendo quatro estudos que demonstrou também uma redução de 29% na recorrência de parto prematuro abaixo de 37 semanas (risco relativo [RR]: 0,71; IC de 95%: 0,53 a 0,96; p = 0,001), como também redução de 68% de morte neonatal (RR: 0,32; IC de 95%: 0,15 a 0,66; p = 0,002), sendo a via intramuscular recomendada pela *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) e a *Society for Maternal-Fetal Medicine* (SMFM).<sup>(12)</sup> Com relação à progesterona oral micronizada, há poucos estudos que demonstrem sua eficácia.<sup>(13)</sup> Uma revisão sistemática recente de 2019, envolvendo três ensaios clínicos com diferentes doses de progesterona oral (200 mg, 400 mg e 800 mg/dia) e gestantes com passado de parto prematuro, conseguiu demonstrar redução significativa no risco da recorrência de parto prematuro, aumento da 1,71 semana de idade gestacional ao parto (IC de 95%: 1,11 a 2,30) e redução de desfechos neonatais adversos em gestações únicas, em comparação com o placebo. Entretanto, ainda são necessários mais estudos que comparem a progesterona oral com intervenções mais estabelecidas.<sup>(14)</sup>

Enquanto o tratamento medicamentoso interfere no processo bioquímico e hormonal de amadurecimento da cérvix, historicamente a terapêutica de pacientes com insuficiência cervical consiste em impedir mecanicamente a abertura do colo uterino por meio da fixação cirúrgica de fio não absorvível, mantido ao redor da cérvix até o termo: a cerclagem cervical.

De acordo com o ACOG<sup>(10)</sup>, a cerclagem deve ser indicada nas seguintes situações:

- Profilática, de acordo com o histórico gestacional: realizada entre 13 e 14 semanas em mulheres com antecedente obstétrico de uma ou mais perdas gestacionais de segundo trimestre com dilatação indolor, ou seja, na

ausência de sintomas de trabalho de parto ou descolamento de placenta;

- Emergencial: realizada no segundo trimestre a partir da identificação de dilatação do colo uterino no exame físico. Apresenta maiores riscos associados e há poucos estudos confirmando claramente seus benefícios.<sup>(15)</sup>

- Indicada por ultrassom (US): em mulheres com antecedente de parto antes de 34 semanas e gestação atual única, cuja medida de comprimento cervical é menor que 25 mm antes das 24 semanas.

É importante ressaltar que a seleção ideal de pacientes é determinante no sucesso do procedimento, pois a cerclagem ainda não se comprovou benéfica em gestações gemelares sem colo curto ou em gestações únicas apenas com colo curto ou somente com antecedente de prematuridade.<sup>(16)</sup> Por isso, o ACOG mostra-se bastante enfático quanto à terceira recomendação, esclarecendo que a identificação incidental de colo curto na ausência de histórico de prematuridade não configura insuficiência cervical e o manejo desses casos deve ser feito apenas com progesterona.

Quanto às gestações gemelares, a cerclagem pode aumentar o risco de parto pré-termo e em situações de malformações müllerianas ou excisões cirúrgicas prévias não há evidência de benefício.<sup>(16)</sup> Porém, uma metanálise de 2019 envolvendo 16 estudos e comparando cerclagem (597 gestações gemelares de alto risco para prematuridade) *versus* não cerclagem (526 controles) identificou na análise de subgrupo um aumento de 3,89 semanas de gestação no grupo com cerclagem, quando realizada em gestações gemelares que apresentavam colo curto < 15 mm ou dilatação > 10 mm (IC de 95%: 2,19 a 5,59; p = 0,000; I<sup>2</sup>: 0%), e uma redução significativa no número de partos prematuros, quando comparado ao grupo controle.<sup>(16)</sup>

Em 2011, uma metanálise comparando o procedimento de cerclagem indicado por US com aqueles indicados exclusivamente pela história obstétrica observou que, das 247 mulheres dos quatro estudos incluídos, que foram randomizadas apenas para acompanhamento ultrassonográfico, a maioria (58%) não desenvolveu colo curto, portanto metade das intervenções cirúrgicas poderia ser evitada se houvesse seguimento ultrassonográfico e indicação somente após diagnóstico de colo encurtado.<sup>(17)</sup>

Em 2013, outra metanálise comparou indiretamente o procedimento cirúrgico à progesterona, demonstrando NNT de 10 para cerclagem e 7 para uso de progesterona, e reduções de 34% e 53% nos partos antes de 32 semanas e de 36% e 57% em morbimortalidade neonatal. Esses dados levaram os autores a concluir que, em situações de gestação única, com antecedente de prematuridade e colo menor que 25 mm, as duas intervenções são similares e cabe ao pré-natalista discutir com a paciente os prós e contras de cada tratamento.<sup>(18)</sup>

Em 2017, a atualização de uma revisão sistemática da Cochrane,<sup>(19)</sup> ao comparar cerclagem (1.480 casos) *versus*

não cerclagem (1.447 casos) em gestações únicas, todas consideradas de alto risco para prematuridade (histórico de prematuridade ou de cirurgia no colo uterino, colo curto diagnosticado ao USTV ou modificações da cérvix identificadas ao exame físico), demonstrou uma redução no risco de parto prematuro e uma provável redução de risco de morte perinatal no grupo de mulheres cercladas (RR: 0,82, IC de 95%: 0,65 a 1,04; 10 RCTs, 2.927 participantes).

Evidentemente, há certo questionamento quanto à liberalidade em indicar um procedimento invasivo como cerclagem, pois a própria natureza multifatorial da síndrome da prematuridade pode dificultar o estabelecimento de associações mais fortes e diretas do comprimento cervical ao parto pré-termo,<sup>(20)</sup> embora seja relativamente simples de se realizar, a cerclagem cervical é um procedimento invasivo, requer anestesia e pode ter complicações como sangramento, infecção ou ruptura das membranas, o que pode evoluir para perda da gestação. Dessa forma, uma alternativa menos invasiva seria o pessário cervical. Esse dispositivo, usualmente conhecido para controle de incontinência urinária e prolapso de órgãos pélvicos, foi testado para gestantes pela primeira vez em 1959.<sup>(21)</sup>

Durante a década de 1960, vários artigos relataram o uso de diversos modelos, com bons resultados, porém em estudos controversos, com pequeno tamanho amostral e pouca clareza quanto ao diagnóstico de insuficiência cervical.<sup>(21)</sup> O modelo mais conhecido na atualidade foi desenvolvido por Hans Arabin na década de 1970.<sup>(22)</sup> Trata-se de um dispositivo de silicone flexível, em formato de anel ou domo, cujo intuito é envolver, comprimir, apoiar e inclinar a cérvix em direção ao sacro.<sup>(23)</sup>

Ao deslocar o peso do útero, o pessário previne a pressão direta das membranas na região do orifício interno e, consequentemente, evita sua abertura, além de conter o tecido cervical remanescente e proteger o tampão mucoso. Outra hipótese é a de que esse deslocamento consiga interromper o reflexo de liberação de ocitocina promovido pelo hipotálamo e hipófise a partir da percepção de pressão na cérvix e nas paredes vaginais.<sup>(23)</sup>

Há vários ensaios clínicos em andamento atualmente, mas, por enquanto, os resultados ainda permanecem contraditórios. Na Biblioteca Cochrane, a revisão de 2013 que trata do pessário cervical<sup>(24)</sup> incluiu apenas o estudo multicêntrico de Goya *et al.*,<sup>(25)</sup> que envolveu 385 mulheres com colos menores que 25 mm entre 18 e 22 semanas.

Esse ensaio clínico espanhol (PECEP) observou redução estatisticamente significativa no número de partos antes de 37 semanas e forneceu um *odds ratio* de 0,18 para o desfecho primário de parto antes de 34 semanas. Os grupos de tratamento e conduta expectante apresentaram-se homogêneos para os dados demográficos, histórico obstétrico e comprimento cervical no momento da randomização, e esse efeito protetor foi sugerido inclusive para gestantes nulíparas.<sup>(25)</sup>

Ainda em 2013, a revisão sistemática de Liem *et al.*<sup>(26)</sup> encontrou resultados contraditórios entre os *trials* PECEP e o estudo de Hui *et al.*,<sup>(27)</sup> visto que Hui *et al.*<sup>(27)</sup> não identificou melhora nas taxas de parto prematuro antes de 34 semanas. Em 2016, porém, outro estudo<sup>(28)</sup> avaliou 935 gestações únicas entre 20 e 24 semanas, utilizando o mesmo limite de 25 mm, e demonstrou não haver diferença nos resultados perinatais (óbito perinatal, resultados neonatais adversos e internação em UTI) entre o grupo expectante versus o grupo tratado.

Em 2017, a revisão sistemática e metanálise de Saccone *et al.*<sup>(29)</sup> também não encontrou redução nas taxas de prematuridade ou de resultados perinatais adversos para o uso de pessário, quando comparado com a conduta expectante, em pacientes com risco elevado para parto pré-termo. Já ao avaliar 300 gestações únicas com colo uterino < 25 mm, porém sem passado de prematuridade, Saccone *et al.*<sup>(30)</sup> identificaram uma menor incidência de parto antes de 34 semanas no grupo usuário do pessário (11 casos) em relação ao grupo controle (23 casos – *between-group difference*, -8,0%; IC de 95%: -15,7% a -0,4%), com aumento do peso ao nascer, menor número de internamentos em UTI neonatal e menor incidência de desfechos neonatais adversos.<sup>(30)</sup>

Quanto às gestações gemelares, o pessário cervical ainda não se mostrou uma intervenção eficaz na prevenção do parto prematuro espontâneo. Em 2009, estudo holandês “*Pro Twin*” identificou, entre gestações gemelares e colo uterino abaixo do percentil 25 (38 mm), taxas de resultados perinatais adversos de 12% para o grupo com pessário e de 29% para o grupo sem pessário (RR: 0,40; IC de 95%: 0,19 a 0,83). Essa diminuição associou-se a uma frequência de parto antes da 32ª semana significativamente menor (pessário: 14% x sem pessário: 29%; RR: 0,49; IC de 95%: 0,24 a 0,97).<sup>(31)</sup> Em 2016, o estudo PECEP-twins, envolvendo 137 gestantes gemelares com colo abaixo de 25 mm, também identificou benefício com o uso do pessário na redução de parto prematuro (11/68 [16,2%] vs. 26/66 [39,4%]; RR: 0,41; IC de 95%: 0,22 a 0,76) e baixo peso ao nascer, em relação à conduta expectante.<sup>(32)</sup> Todavia, o estudo multicêntrico de Nicolaidis *et al.*<sup>(33)</sup> comparou pessário versus grupo controle em 1.180 gestantes gemelares sem diagnóstico de colo curto e não encontrou redução de prematuridade e nem dos desfechos neonatais adversos.

Em 2020, foi então realizada uma revisão sistemática e metanálise envolvendo 13 estudos (incluindo Goya e Nicolaidis), que não encontrou benefício na prevenção de parto prematuro nas gestações múltiplas, assim como nas gestações únicas com o uso do pessário cervical em relação à conduta expectante.<sup>(34)</sup> Apesar disso, novos estudos que não participaram dessa metanálise continuam trazendo resultados positivos quanto ao uso do pessário, por exemplo um ensaio clínico de 2019 com 300 gestantes gemelares que comparou o uso do pessário cervical versus progesterona 400 mg via vaginal e encontrou resultados similares na redução das taxas de

prematuridade abaixo de 34 semanas.<sup>(35)</sup> Diante disso, ainda se faz necessário esclarecer o papel do pessário cervical na prevenção da prematuridade e se haveria um grupo específico de mulheres que se beneficiariam desse tratamento.

De modo geral, há poucos efeitos colaterais do dispositivo<sup>(27)</sup> e os mais comuns são dor durante a colocação e/ou retirada e aumento na secreção vaginal devido à reação de corpo estranho, sem necessariamente ter qualquer associação com agentes patogênicos.<sup>(22)</sup> Uma grande vantagem, econômica inclusive, é que o pessário pode evitar a hospitalização, tanto para sua inserção quanto para repouso e observação da paciente. A técnica de colocação é simples e pode ser realizada em consultório, sem necessidade de anestesia e, uma vez que pode ser inserido em idades gestacionais mais avançadas, o equipamento pode encorajar a paciente a continuar com suas atividades normais em casa.<sup>(23)</sup> E, além disso, em circunstâncias que estão sob investigação clínica, pode até ser considerado um tratamento adjunto à progesterona ou mesmo à cerclagem, em casos em que o encurtamento cervical progride apesar do ponto cirúrgico.<sup>(21)</sup> Artigos envolvendo intervenções combinadas parecem promissores, porém estudos adicionais são necessários para confirmação desses resultados iniciais.

Nesse sentido, atualmente a progesterona tem um papel claro na prevenção do parto pré-termo e deve ser indicada nos casos de mulheres assintomáticas tanto com antecedente de prematuridade quanto com colo encurtado ao USTV de segundo trimestre. A cerclagem pode ser indicada em gestações únicas também com antecedente de prematuridade somado ao USTV demonstrando colo encurtado, ou em casos de antecedente de abortos tardios/perdas de segundo trimestre. E a indicação do pessário ainda demanda publicação de novos ensaios clínicos para conclusões mais embasadas cientificamente. Diante disso, é provável que em um prazo curto já se tenha melhores evidências da indicação das populações que se beneficiam de cada um desses tratamentos e de terapêuticas combinadas para a redução da prematuridade, melhorando nosso arsenal para reduzir o fardo de um nascimento prematuro.

## REFERÊNCIAS

- Campbell S. Universal cervical-length screening and vaginal progesterone prevents early preterm births, reduces neonatal morbidity and is cost saving: doing nothing is no longer an option. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2011;38(1):1-9. doi: 10.1002/uog.9073
- Romero R, Yeo L, Chaemsaitong P, Chaiworapongsa T, Hassan SS. Progesterone to prevent spontaneous preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014;19(1):15-26. doi: 10.1016/j.siny.2013.10.004
- Schmouder VM, Prescott GM, Franco A, Fan-Havard P. The rebirth of progesterone in the prevention of preterm labor. *Ann Pharmacother.* 2013;47(4):527-36. doi: 10.1345/aph.1R281
- Fonseca EB, Celik E, Parra M, Singh M, Nicolaides KH. Progesterone and the risk of preterm birth among women with a short cervix. *N Engl J Med.* 2007;357(5):462-9. doi: 10.1056/NEJMoa067815
- Hassan SS, Romero R, Vidyadhari D, Fousey 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. doi: 10.1002/uog.9017
- Romero R, Nicolaides K, Conde-Agudelo A, Tabor A, O'Brien JM, Cetingoz E, et al. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(2):124.e1-19. doi: 10.1016/j.ajog.2011.12.003
- Norman JE, Marlow N, Messow C, Shennan A, Bennett PR, Thornton S, et al. Vaginal progesterone prophylaxis for preterm birth (the OPPTIMUM study): a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet.* 2016;387(10033):2106-16. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00350-0
- 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. doi: 10.1002/uog.15953
- National Guideline Alliance, The Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Preterm labour and birth: [A] Evidence review for clinical effectiveness of prophylactic progesterone in preventing preterm labour [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence; 2019 [cited 2021 Jun 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK552302/>
- Conde-Agudelo A, Romero R. Vaginal progesterone to prevent preterm birth in pregnant women with a sonographic short cervix: clinical and public health implications. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(2):235-42. doi: 10.1016/j.ajog.2015.09.102
- Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, et al. Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate. *N Engl J Med.* 2003;348(24):2379-85. doi: 10.1056/NEJMoa035140
- Fernandez-Macias R, Martinez-Portilla RJ, Cerrillos L, Figueras F, Palacio M. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials comparing 17-alpha-hydroxyprogesterone caproate versus placebo for the prevention of recurrent preterm birth. *Int J Gynaecol Obstet.* 2019;147(2):156-64. doi: 10.1002/ijgo.12940
- Ashoush S, El-Kady O, Al-Hawwary G, Othman A. The value of oral micronized progesterone in the prevention of recurrent spontaneous preterm birth: a randomized controlled trial. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2021;96(12):1460-6. doi: 10.1111/aogs.13236
- Boelig RC, Della Corte L, Ashoush S, McKenna D, Saccone G, Rajaram S, et al. Oral progesterone for the prevention of recurrent preterm birth: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2019;1(1):50-62. doi: 10.1016/j.ajogmf.2019.03.001
- Chen Q, Chen G, Li N. Clinical effect of emergency cervical cerclage and elective cervical cerclage on pregnancy outcome in the cervical-incompetent pregnant women. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;297(2):401-7. doi: 10.1007/s00404-017-4602-7
- Li C, Shen J, Hua K. Cerclage for women with twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis. 2019;220(6):543-57.e1. doi: 10.1016/j.ajog.2018.11.1105
- Berghella V, MacKeen AD. Cervical length screening with ultrasound-indicated cerclage compared with history-indicated cerclage for prevention of preterm birth: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011;118(1):148-55. doi: 10.1097/AOG.0b013e31821fd5b0
- Conde-Agudelo A, Romero R, Da Fonseca E, O'Brien JM, Cetingoz E, Creasy GW, et al. Vaginal progesterone is as effective as cervical cerclage to prevent preterm birth in women with a singleton gestation, previous spontaneous preterm birth, and a short cervix: updated indirect comparison meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;219(1):10-25. doi: 10.1016/j.ajog.2018.03.028
- Alfirevic Z, Stampalija T, Medley N. Cervical stitch (cerclage) for preventing preterm birth in singleton pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(6):CD008991. doi: 10.1002/14651858.CD008991.pub3

20. Orzechowski KM, Boelig RC, Baxter JK, Berghella V. A universal transvaginal cervical length screening program for preterm birth prevention. *Obstet Gynecol.* 2014;124(3):520-5. doi: 10.1097/AOG.0000000000000428
21. Timofeev J. Use of cervical pessary in the management of cervical insufficiency. *Clin Obstet Gynecol.* 2016;59(2):311-9. doi: 10.1097/GRF.0000000000000196
22. Wetta LA, Biggio JR. Cervical pessary use and preterm birth. *Clin Obstet Gynecol.* 2014;57(3):607-15. doi: 10.1097/GRF.0000000000000036
23. Arabin B, Alfirevic Z. Cervical pessaries for prevention of spontaneous preterm birth: past, present and future. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2013;42(4):390-9. doi: 10.1002/uog.12540
24. Abdel-Aleem H, Shaaban OM, Abdel-Aleem MA. Cervical pessary for preventing preterm birth. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(5):CD007873. doi: 10.1002/14651858.CD007873.pub3
25. Goya M, Pratcorona L, Merced C, Rodó C, Valle L, Romero A, et al. Cervical pessary in pregnant women with a short cervix (PECEP): An open-label randomised controlled trial. *Lancet.* 2012;379(9828):1800-6. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60030-0
26. Liem SM, van de Mheen L, Bekedam DJ, van Pampus MG, Opmeer BC, Lim AC, et al. Cervical length measurement for the prediction of preterm birth in symptomatic women with a twin pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol Int.* 2013;2013:125897. doi: 10.1155/2013/125897
27. Hui SY, Chor CM, Lau TK, Lao TT, Leung TY. Cerclage pessary for preventing preterm birth in women with a singleton pregnancy and a short cervix at 20 to 24 weeks: a randomized controlled trial. *Am J Perinatol.* 2013;30(4):283-8. doi: 10.1055/s-0032-132255
28. Nicolaidis KH, Syngelaki A, Poon LC, Picciarelli G, Tul N, Zamprakou A, et al. A randomized trial of a cervical pessary to prevent preterm singleton birth. *N Engl J Med.* 2016;374(11):1044-52. doi: 10.1056/NEJMoa1511014
29. Saccone G, Ciardulli A, Xodo S, Dugoff L, Ludmir J, Pagani G, et al. Cervical pessary for preventing preterm birth in singleton pregnancies with short cervical length: a systematic review and meta-analysis. *J Ultrasound Med.* 2017;36(8):1535-43. doi: 10.7863/ultra.16.08054
30. Saccone G, Maruotti GM, Giudicepietro A, Martinelli P; Italian Preterm Birth Prevention (IPP) Working Group. Effect of cervical pessary on spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancies and short cervical length: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2017;318(23):2317-24. doi: 10.1001/jama.2017.18956
31. Hegeman MA, Bekedam DJ, Bloemenkamp KW, Kwee A, Papatsonis DN, van der Post JA, et al. Pessaries in multiple pregnancy as a prevention of preterm birth: the ProTwin trial. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2009;9:44. doi: 10.1186/1471-2393-9-44
32. Goya M, de la Calle M, Pratcorona L, Merced C, Rodó C, Muñoz B, et al. Cervical pessary to prevent preterm birth in women with twin gestation and sonographic short cervix: a multicenter randomized controlled trial (PECEP-Twins). *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(2):145-52. doi: 10.1016/j.ajog.2015.11.012
33. Nicolaidis KH, Syngelaki A, Poon LC, De Paco Matallana C, Plasencia W, Molina FS, et al. Cervical pessary placement for prevention of preterm birth in unselected twin pregnancies: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;214(1):3.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.051
34. Xiong YQ, Tan J, Liu YM, Qi YN, He Q, Li L, et al. Cervical pessary for preventing preterm birth in singletons and twin pregnancies: an update systematic review and meta-analysis. *J Matern Neonatal Med.* 2020 Jan 16. doi: 10.1080/14767058.2020.1712705. [ahead of print].
35. Dang VQ, Nguyen LK, Pham TD, He YT, Vu KN, Phan MT, et al. Pessary compared with vaginal progesterone for the prevention of preterm birth in women with twin pregnancies and cervical length less than 38 mm: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2019;133(3):459-67. doi: 10.1097/AOG.00000000000003136