

REVISÃO SISTEMÁTICA

Desafios na prevenção do parto pré-termo associado à insuficiência cervical

Challenges in preventing preterm birth associated with cervical insufficiency

Drielli Mascarenhas Gava Nunes^{1*} , Cristiane Alves de Oliveira¹ ,
Amanda Bahia Pereira da Silva¹ , Flavia do Vale Araújo¹ 

RESUMO

Introdução: A insuficiência cervical é um importante fator de risco de prematuridade, principal causa de morbidade e mortalidade perinatais. **Objetivo:** Revisar critérios diagnósticos e estratégias para reduzir partos pré-termos associados à insuficiência cervical. **Métodos:** Revisão bibliográfica dos últimos cinco anos (2018–2023), nas bases de dados Pubmed e Biblioteca Virtual em Saúde, usando descritores relacionados à insuficiência cervical. Foram consideradas revisões sistemáticas e metanálises, e *guidelines*. **Resultados:** Foram incluídos 69 artigos. A insuficiência cervical tem critérios diagnósticos pouco claros. As evidências atuais orientam que seu diagnóstico pode ser obtido através da história obstétrica sugestiva, da identificação de colo curto (≤ 25 mm) por meio de ultrassom, ou colo dilatado na ausência de trabalho de parto na gestação atual. Em mulheres com história sugestiva de insuficiência cervical, é indicada cerclagem eletiva. Em gestações únicas submetidas à vigilância por ultrassom do comprimento cervical entre 16^{0/7} e 24^{6/7} semanas, deve ser oferecida cerclagem para colo curto. Em gestação única, a progesterona está indicada na história de parto pré-termo espontâneo, ou quando observado colo curto no ultrassom transvaginal mesmo sem história de parto pré-termo anterior. Em pacientes de risco habitual, a medida de colo uterino é indicada entre 18 e 24 semanas de gestação, durante o ultrassom morfológico de segundo trimestre. Não há evidências suficientes que suportem o uso do pessário para prevenção de parto pré-termo. Em gestações gemelares não selecionadas, não há evidências para uso de progesterona ou cerclagem cervical para redução de parto pré-termo. **Conclusão:** A decisão sobre a melhor forma de minimizar o risco de perda gestacional associada à insuficiência cervical deve ser individualizada, considerando a história obstétrica, o encurtamento (ou dilatação) cervical, a experiência da equipe assistencial e o consentimento da gestante. **Palavras-chave:** cerclagem cervical, incompetência do colo do útero, pessários, progesterona.

ABSTRACT

Introduction: Cervical insufficiency is a significant risk factor for prematurity, the main cause of perinatal morbidity and mortality. **Objective:** To review diagnostic criteria and strategies to reduce preterm births associated with cervical insufficiency. **Methods:** A bibliographic review was conducted using descriptors related to cervical insufficiency on the Pubmed and Virtual Health Library databases, between 2018 and 2023. **Results:** A total of 69 articles were included. Cervical insufficiency has unclear diagnostic criteria. Current evidence suggests that its diagnosis can be obtained by identifying a suggestive obstetric history, a short cervix (≤ 25 mm) on ultrasound, or a dilated cervix in the absence of labor in the current pregnancy. In women with a history suggestive of cervical insufficiency, elective cerclage is indicated. In singleton pregnancies undergoing ultrasound surveillance of cervical length between 16^{0/7} and 24^{6/7} weeks, cerclage for a short cervix should be offered. In singleton pregnancies, progesterone is indicated in the history of spontaneous preterm birth, or when a short cervix is observed on transvaginal ultrasound even without a history of previous preterm birth. In patients at usual risk, measurement of the cervix is indicated between 18 and 24 weeks of gestation, during the second trimester morphology ultrasound. There is insufficient evidence to support the use of pessary to prevent preterm birth. In unselected twin pregnancies, there is no evidence for the use of progesterone or cervical cerclage to reduce preterm birth. **Conclusion:** The decision on the best management to minimize the risk of pregnancy loss associated with cervical insufficiency must be individualized, considering the obstetric history, cervical shortening (or dilation), the experience of the health care team, and the pregnant woman's consent. **Keywords:** cerclage, cervical, uterine cervical incompetence, pessaries, progesterone.

¹Universidade Federal Fluminense – Niterói (RJ), Brasil.

*Autora correspondente: drielligava@id.uff.br

Conflito de interesses: nada a declarar.

Financiamento: nenhum.

Recebido em: 22/12/2023. Aprovado em: 09/01/2024.

INTRODUÇÃO

A prematuridade, quando o nascimento ocorre antes de 37 semanas e após 20 semanas de gestação, está entre os maiores desafios da obstetrícia. O nascimento pré-termo tem grande impacto na infância e ao longo da vida, sendo a principal causa de morte em crianças nos primeiros 5 anos de vida. Os riscos decorrentes da prematuridade aumentam à medida que a idade gestacional ao nascer diminui^{1,2}. Apesar dos esforços para reduzir o parto pré-termo, a sua incidência se mantém entre 5 e 18% dos nascidos vivos no mundo. No Brasil, a incidência de partos pré-termos depende da região, sendo a média em torno de 11%^{1,3-7}.

A incidência de parto pré-termo em mulheres com parto pré-termo espontâneo anterior é de aproximadamente 35%, e a presença de colo curto na gestação atual associada à história de parto pré-termo espontâneo anterior torna ainda mais importante esse aumento do risco da prematuridade. Cerca de metade dos nascimentos pré-termo seguem trabalho de parto espontâneo, em torno de um quarto é consequente à rotura prematura de membranas ovulares (RPMO) pré-termo, e o restante ocorre devido a outras condições maternas e/ou fetais¹.

A insuficiência cervical é um importante fator de risco para a ocorrência do parto pré-termo, e consiste no encurtamento e dilatação indolor do colo uterino antes de iniciado o trabalho de parto. Em 75% dos casos, a insuficiência cervical pode resultar em aborto tardio (perda gestacional entre 14 e 20 semanas de gestação) ou parto pré-termo precoce, quando o nascimento ocorre após 20 semanas e antes de 34 semanas de idade gestacional^{7,8}.

Estratégias para reduzir partos pré-termo e suas complicações, como paralisia cerebral, deficiências visual e/ou auditiva e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor dos conceptos sobreviventes, vêm sendo estudadas ao longo dos anos. A identificação de pacientes com diagnóstico suspeito ou confirmado de insuficiência cervical e a consequente escolha do melhor método a ser utilizado na prática clínica deve seguir as evidências científicas atuais, de forma que a melhor assistência obstétrica possa ser oferecida. As principais condutas discutidas para prevenção de parto pré-termo por insuficiência cervical discutidas são cerclagem cervical, uso da progesterona e pessário cervical^{1,2,6,9}.

OBJETIVO

Revisar os critérios de identificação de pacientes sob risco de parto pré-termo por insuficiência cervical e as estratégias para reduzir partos pré-termo por essa condição.

MÉTODOS

Revisão de artigos publicados entre 01/01/2018 e 31/12/2023, usando os descritores “cerclagem cervical”, “incompetência do colo

do útero”, “pessários”, “progesterona”, “cerclage, cervical”, “uterine cervical incompetence”, “pessaries” e “progesterone” e as bases de dados Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Pubmed. Foram consideradas revisões sistemáticas e metanálises, e *guidelines*, nos idiomas inglês e português.

RESULTADOS

Utilizando-se os descritores no período selecionado, foram encontrados 509 artigos na base BVS e 587 artigos na base Pubmed que abordavam insuficiência cervical. Selecionando os tipos de estudos considerados (77 artigos na BVS e 88 artigos na Pubmed) e excluindo-se aqueles repetidos (96 artigos), o número final de artigos incluídos nesta revisão foi 69.

DISCUSSÃO

A insuficiência cervical é frequentemente associada à história obstétrica que sugere colo uterino “fraco” e incapaz de permanecer fechado durante a gravidez. Evidências recentes sugerem que a integridade estrutural ou funcional do colo do útero provavelmente não é o único fator que leva ao seu apagamento e dilatação prematuros. Provavelmente, a facilitação da infecção ascendente, devido à perda da barreira mecânica exercida pelo colo uterino, seja um fator ainda mais importante para a perda gestacional associada à insuficiência cervical⁸.

Diagnóstico de insuficiência cervical: estratégias para avaliar risco de parto pré-termo

O diagnóstico de insuficiência cervical normalmente é limitado a gestações únicas pelo fato de a patogênese da perda gestacional em gestações múltiplas não estar associada, na grande maioria das vezes, com um colo do útero enfraquecido^{1,10}.

A incidência real da insuficiência cervical no primeiro trimestre não é fácil de prever por causa dos critérios clínicos pouco claros para diagnóstico dessa condição. Existe controvérsia na literatura sobre os métodos de triagem e diagnóstico da insuficiência cervical, assim como sobre sua fisiopatologia e conduta ideal^{1,8}. Embora muitos testes tenham sido relatados ou utilizados para diagnóstico de insuficiência cervical [como avaliação do canal cervical por histerossalpingografia, inserção de dilatadores cervicais (vela de Hegar nº 9) sem resistência, entre outros], nenhum teste atendeu aos critérios exigidos para um teste diagnóstico¹¹.

As evidências atuais orientam que o diagnóstico de insuficiência cervical pode ser feito ao início da gestação através da história obstétrica de aborto tardio ou nascido vivo extremamente pré-termo (< 28⁺⁰ semanas); pela identificação ultrassonográfica de colo curto

na gestação atual; ou através do exame físico, pela presença de colo uterino dilatado na ausência de trabalho de parto. O diagnóstico pela identificação de colo uterino encurtado e dilatado é tardio e associado prognóstico reservado^{1,7-9}.

História obstétrica

A presença de ≥ 2 perdas gestacionais anteriores consecutivas no segundo trimestre ou partos extremamente prematuros ($< 28^{+0}$ semanas, e especialmente aqueles abaixo de 24 semanas) associados a nenhum sintoma ou sintomas mínimos e leves é usada para definir história obstétrica clássica de insuficiência cervical¹.

No diagnóstico de insuficiência cervical baseado pela história obstétrica, a presença ou ausência de contrações uterinas durante o episódio de perda, a condição das membranas ovulares (bolsa amniótica rota ou íntegra) e a ausência ou presença de infecção materna são fatores importantes de serem investigados, uma vez que direcionam o raciocínio sobre o diagnóstico da causa de perda, e, portanto, sugerindo ou excluindo insuficiência cervical⁷. Mulheres com história de aborto prévio quando comparadas àquelas sem esse antecedente clínico têm risco aumentado em até 2,71 vezes de terem insuficiência cervical. A presença de dois ou mais abortos anteriores aumenta ainda mais esse risco¹².

A dificuldade de coleta de dados precisos na anamnese e a presença de discretas alterações ao exame físico, como, por exemplo, ocorrência de contrações uterinas subclínicas em um trabalho de parto espontâneo pré-termo, podem mascarar o diagnóstico correto e levar erroneamente ao diagnóstico de insuficiência cervical¹³.

Medida do colo uterino

O comprimento cervical se mantém relativamente estável nos dois primeiros trimestres, reduzindo no terceiro trimestre. Em pacientes com insuficiência cervical, a redução do comprimento do colo uterino e a abertura de seu orifício interno (OI) ocorrem precocemente. Dessa forma, a medida do colo uterino através de US transvaginal é considerada como fator preditor de insuficiência cervical^{14,15}.

A avaliação do colo uterino pré-concepção ou no primeiro trimestre não tem valor prognóstico em relação ao desfecho da gestação, assim como a medida do colo uterino realizada antes de 16 semanas de gestação. Por outro lado, o encurtamento cervical no início do segundo trimestre é mais preditivo de parto pré-termo do que o encurtamento identificado após 24^{0/7} semanas de gestação^{1,14,16}.

A avaliação do comprimento cervical no segundo trimestre pela via transvaginal fornece uma avaliação mais precisa e reprodutível do comprimento cervical do que a imagem por via transabdominal, uma vez que não é afetada pela obesidade materna, posição do colo uterino ou sombreamento ocasionado pelo feto. Para a realização da medida

cervical, deve ser adotado método padronizado. A bexiga materna deve estar vazia, o transdutor deve ser posicionado sem aplicar pressão sobre o colo do útero, e a medida deve ser obtida entre os orifícios cervicais externo e interno sobre a linha que representa o canal endocervical. Três medições devem ser feitas, e a menor medida (medida mais curta) deverá ser usada como avaliação final^{1,3,14}.

Diretriz sobre o papel do ultrassom na previsão de parto pré-termo publicada pela *International Society of Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* (ISUOG) em 2022 afirma, ainda, que não há *guidelines* que apoiem o uso do US transabdominal para triagem de colo curto e que todos os estudos que demonstraram benefícios das intervenções em pacientes com colo curto utilizaram a abordagem transvaginal³.

Em pacientes com gestação única e com história pregressa de nascimento pré-termo associado a diagnóstico incerto de insuficiência cervical, é indicada medida seriada do colo uterino por US transvaginal, a cada 1 a 4 semanas entre 16^{0/7} e 24^{0/7} semanas de gestação. São indicadas condutas de prevenção de parto pré-termo quando o comprimento cervical se encontra ≤ 25 mm antes de 24 semanas^{1,8}.

Apesar da incerteza quanto a rastreamento em gestantes assintomáticas sem história obstétrica ou fatores de risco para parto pré-termo (pacientes de risco habitual), é recomendada a avaliação ultrassono-gráfica do colo uterino por ocasião do US morfológico do segundo trimestre, entre 18^{0/7} e 24^{0/7} semanas de gestação para pesquisa de colo curto^{1,17}.

A escolha do ponto de corte a partir do qual se considera o colo uterino como curto na gestante, ou seja, como determinante de instituição de uma intervenção visando redução de risco de parto pré-termo, se baseia nos efeitos adversos da terapêutica preconizada, e na sensibilidade e especificidade que se deseja na condução desse grupo de pacientes^{3,14}. Os pontos de corte de 20 mm (valor encontrado em 5% da população) e 25 mm (valor encontrado em 10% da população) são os mais comumente utilizados. O comprimento cervical abaixo de 25 mm antes de 24 semanas de gestação (e após 16 semanas) tem uma sensibilidade de 65,4% em prever um parto pré-termo antes de 35 semanas, valor preditivo negativo de 92% e valor preditivo positivo (VPP) de 33% (VPP em pacientes parto pré-termo anterior: 41,4%)¹.

Condutas para redução de parto pré-termo associado à insuficiência cervical

São discutidas amplamente na literatura atual as possibilidades terapêuticas com foco em redução da prematuridade associada à insuficiência cervical, com destaque para progesterona, cerclagem cervical e pessário cervical^{1,6,9,18-20}.

A cerclagem cervical é um tratamento comprovado para prevenir o parto pré-termo e reduzir a morbidade e mortalidade neonatal

diante do diagnóstico de insuficiência cervical, mantendo mecanicamente o colo do útero longo e fechado. Em contraste, a progesterona tem uma ação inibitória sobre a contratilidade uterina, inibindo a produção de prostaglandinas estimuladoras e a expressão de genes proteicos associados à contração no miométrio, desempenhando um papel importante na manutenção de uma gravidez até ao termo².

Putora et al.⁶ realizaram revisão das recomendações para parto pré-termo em dez *guidelines* (incluindo *International Federation of Gynaecology and Obstetrics* — FIGO, *American College of Obstetricians and Gynecologists* — ACOG, *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada* — SOGC, *National Institute for Health and Care Excellence* — NICE e *European Association of Perinatal Medicine* — EAPM), concluindo que o único consenso quanto aos critérios de investigação e conduta do nascimento prematuro em todas as diretrizes é a de que, para gestações únicas sem histórico de parto pré-termo e colo do útero longo (>25 mm), nenhuma terapia profilática deve ser feita. Em gestações únicas com história de parto pré-termo e colo curto, todas as diretrizes recomendam cerclagem, variando quanto à associação ou não da progesterona. A maioria dos *guidelines* recomendam que em um caso de gravidez única sem histórico de parto prematuro e colo curto, a progesterona deve ser iniciada; havendo variação apenas quanto ao ponto de corte para considerar colo curto (<25, <20 ou <15 mm). A maioria das diretrizes não recomenda intervenções unicamente pela presença de gestação múltipla⁶.

Cerclagem cervical

A cerclagem continua sendo uma intervenção de destaque no cuidado de mulheres com história sugestiva de insuficiência cervical, sendo usada pela maioria dos obstetras, apesar das dificuldades na identificação da população que mais se beneficia do procedimento⁸.

O uso de cerclagem cervical indicado apenas pela história de parto pré-termo anterior não demonstrou benefício significativo, seja na redução de partos pré-termo ou de morte neonatal¹⁹. O RCOG considera que mulheres com gestação única e história de três ou mais partos pré-termo anteriores devem receber cerclagem cervical eletiva indicada pela história⁸.

Por outro lado, em mulheres com gestação única, história de parto pré-termo espontâneo anterior e colo curto em gestação atual, o uso da cerclagem cervical, associada ou não ao uso de progesterona, demonstrou eficácia na redução do parto prematuro^{20,21}.

Revisão sistemática e metanálise, publicada em 2023, concluiu que o uso combinado de cerclagem cervical e progesterona vaginal pode resultar em maior redução de parto pré-termo do que na terapia única²².

Em pacientes com fatores de risco para insuficiência cervical ou história duvidosa, a realização de US transvaginal para a medição

seriada do colo uterino entre 16^{0/7} e 24^{6/7} semanas auxilia na identificação de colo curto^{1,8,23}.

Estudos observacionais não identificaram associação entre parto pré-termo e afunilamento cervical (dilatação do orifício interno ao US) na ausência de colo curto. Baseado nesses estudos, a realização de cerclagem cervical na presença de afunilamento do colo uterino na ausência de medida cervical ≤ 25 mm, a cerclagem não é indicada (Recomendação C)⁸.

A cerclagem de emergência (também conhecida como cerclagem indicada por exame físico), quando a cerclagem é realizada como medida de resgate em caso de identificação de dilatação cervical e exposição de membranas ovulares, é uma intervenção que pode ser realizada até 26 - 27⁺⁶ semanas de gestação, desde que a gestante não esteja em trabalho de parto e que não haja indícios de infecção^{6,8,24}.

Há falta de consenso sobre a técnica e momento ideais da cerclagem, sobre o manejo pós-cerclagem ideal, assim como sobre o papel da amniocentese antes da cerclagem de emergência⁸.

Revisões sistemáticas e metanálises que compararam a cerclagem cervical de emergência e a conduta expectante na prevenção do parto pré-termo em gestações únicas e gemelares observaram aumento da idade gestacional ao nascimento e da taxa de sobrevivência quando a cerclagem de emergência era realizada <28 semanas de gestação tanto em gestações únicas quanto nas gemelares²⁵⁻²⁸. Hulshoff et al.²⁶ concluíram que a idade gestacional média no parto observada foi de 30 semanas, independentemente da dilatação ou da idade gestacional no momento do diagnóstico.

A história de conização cervical se associa a aumento do risco de insuficiência cervical. No entanto, não há evidência atual de que a cerclagem eletiva de rotina em pacientes submetidas à conização reduza a taxa de parto pré-termo nessa população^{29,30}.

Revisões sistemáticas e metanálise com objetivo de avaliar o impacto da associação de terapias adjuvantes à cerclagem, indicada pela história e/ou achado de colo curto ao US e/ou exame físico, concluíram não haver evidências suficientes para indicar o uso de tocolíticos ou antibióticos no momento da cerclagem para melhoria dos resultados obtidos^{31,32}.

O maior risco de complicações perioperatórias associadas à cerclagem foi observado em casos de cerclagem de emergência. No entanto, a ocorrência de complicações em pacientes submetidas à cerclagem é pouco documentada na literatura. Quando presentes, as complicações mais comuns são hemorragia, RPMO e lacerações³³. Outra complicação descrita é a formação de fistulas, em sua maioria vesicovaginais, principalmente em múltiparas e em mulheres submetidas a mais de uma cerclagem. No entanto, a incidência dessa complicação é rara, em torno de 1/1.000 procedimentos³⁴.

Quanto às vias para realização da cerclagem, estudos que compararam as técnicas de Shirodkar e McDonald, ambas realizadas por via vaginal, sugerem melhores resultados com a cerclagem Shirodkar; no entanto, são necessários ensaios clínicos randomizados para abordar melhor essa questão^{35,36}. Há discussão na literatura sobre a via transabdominal (por laparotomia ou laparoscopia) para a cerclagem^{8,37-40}. Técnicas minimamente invasivas, como a robótica, também estão sendo descritas⁴¹. Embora a cerclagem transabdominal possa ser realizada antes ou durante a gravidez, nos casos em que for considerada, deve ser preferida a sua realização no período pré-concepção devido à redução do risco anestésico e maior facilidade da técnica operatória⁸. Há evidências de que a cerclagem transabdominal pode ser discutida em pacientes com história de cerclagem anterior sem sucesso ou após amputação cervical⁶.

Quanto ao material utilizado para a realização da cerclagem transvaginal, há uma variedade de fios utilizados na prática, incluindo fita Mersilene (fita de poliéster de 5 mm), Ethibond (um poliéster mais fino), Prolene (monofilamento não trançado de polipropileno) e Náilon. Feng et al.⁴² realizaram revisão sistemática e metanálise com o objetivo de comparar a fita de Mersilene com outros materiais quanto aos desfechos observados em pacientes submetidas à cerclagem e não observaram diferenças significativas, embora o nível de evidência seja limitado devido ao pequeno número e à heterogeneidade metodológica dos estudos existentes.

Não há evidências suficientes para apoiar uma rotina de avaliação ultrassonográfica do comprimento cervical pós a cerclagem. Não está claro se há benefício clínico significativo de tal prática¹⁵.

Zullo et al.⁴³, em revisão sistemática e metanálise, avaliaram os resultados maternos e perinatais da remoção *versus* retenção da cerclagem cervical após RPMO. Nas pacientes em que a cerclagem foi removida, houve menores taxas de prolongamento da gravidez e de corioamnionite, sem diferenças em outros desfechos analisados. A revisão concluiu que a decisão de remover ou manter a cerclagem em caso de RPMO deve ser individualizada e levar em consideração os riscos relacionados à prematuridade e complicações infecciosas⁴³.

Cerclagem em gestação gemelar

Não há evidências atuais que demonstrem a eficácia da realização de cerclagem de rotina em gestações múltiplas, assim como da medição do colo uterino para a predição e prevenção do parto pré-termo, porém, em caso de dilatação cervical antes das 24 semanas nas gestações gemelares, a cerclagem de emergência pode ser considerada uma conduta válida²¹.

Revisões sistemáticas e metanálises com objetivo de determinar o papel da cerclagem cervical em gestações gemelares concluíram que a cerclagem na presença de dilatação cervical (cerclagem de

emergência) ou comprimento cervical <15 mm pode estar associada a uma redução do parto pré-termo e a melhores resultados maternos e perinatais^{44,45}.

Li et al. e Su et al. realizaram revisão sistemática e metanálise com objetivo de comparar a cerclagem de emergência com conduta expectante em gestação gemelar e observaram possíveis benefícios em colo <10 mm^{46,47}.

São necessários mais ensaios clínicos randomizados para aumentar a evidência das recomendações da cerclagem na gestação gemelar³.

Progesterona

O uso da progesterona para prevenção de parto pré-termo em gestantes de risco é bem estabelecido na literatura^{1,48}.

Para gestantes com gestação única e de alto risco de parto pré-termo (seja por história de parto pré-termo espontâneo anterior e/ou colo curto ao US), deve ser oferecido o uso da progesterona para prevenção da prematuridade^{1,48,49}. O benefício do uso da progesterona é mais significativo nas gestantes com história prévia de parto pré-termo espontâneo e colo curto. Para mulheres com história prévia e colo uterino ≥ 30 mm, a eficácia da progesterona é incerta^{20,48,50,51}. Em mulheres assintomáticas sem história prévia de parto pré-termo anterior e sem colo uterino curto, a terapia com progesterona não é recomendada para a prevenção da prematuridade, assim como para gestações múltiplas não selecionadas^{48,50,52}.

Para mulheres com gravidez múltipla, a administração de progesterona não parece estar associada com uma redução no risco de parto pré-termo ou melhores resultados neonatais^{10,52,53}. Em publicação de 2021, a FIGO concluiu que a terapia com progesterona não é recomendada para a prevenção de partos pré-termo em gestações múltiplas. Para mulheres com gestações múltiplas e um fator de risco como nascimento pré-termo anterior, não se sabe se a terapia com progesterona é eficaz⁴⁸.

As progesteronas naturais são semelhantes àquelas produzidas por organismos vivos, enquanto os progestágenos semissintéticos, incluindo caproato de 17-hidroxiprogesterona (17-OHPC), têm estrutura química diferente. A progesterona natural é mais comumente administrada na apresentação de gel vaginal ou supositório, diariamente; enquanto o 17-OHPC é administrado por via intramuscular, 1x/semana⁵³⁻⁵⁶.

Existem poucos estudos que avaliam alternativas à via vaginal para administração da progesterona¹. Kuon et al.⁵⁷ realizaram revisão sistemática e metanálise que incluiu o *PROLONG Study* (Estudo duplo cego, placebo controlado e randomizado, multicêntrico, que avaliou o efeito do 17-OHPC na redução do parto pré-termo recorrente e da morbidade neonatal em gestação única com parto pré-termo prévio), concluindo que o 17-OHPC não pode ser recomendado para a prevenção de partos pré-termos recorrentes, sendo necessários mais estudos randomizados, controlados por placebo, com fatores de

risco claramente definidos e comparáveis, para identificar o grupo de mulheres grávidas que poderia se beneficiar do uso de 17-OHPC⁵⁷.

Há falta de evidências científicas de que o 17-OHPC reduza o risco de parto pré-termo espontâneo recorrente^{58,59}. Em 2023, a *Food and Drug Administration* (FDA-EUA) retirou a aprovação do 17-OHPC para prevenção de parto pré-termo espontâneo⁵⁹.

Em mulheres com gestação única e colo curto ao US, a via vaginal apresentou maior redução de partos <34 semanas quando comparado a outras vias^{1,19,21,51,60}. Care et al.⁹, em revisão sistemática e metanálise, observaram que a progesterona vaginal deve ser considerada como a melhor escolha para gestações únicas assintomáticas com risco de parto pré-termo devido a colo curto ou história de parto pré-termo espontâneo anterior⁹.

Nas pacientes com indicação de uso de progesterona, seu início é recomendado pela maior parte da literatura a partir de 16 a 20 semanas de gestação sendo mantida até 36⁺⁶ semanas, variando entre 34 e 37 semanas de gestação a fim de evitar o desfecho de parto pré-termo^{21,50}.

Quanto à dose recomendada de progesterona por via vaginal, embora a maioria dos estudos utilize a dose 200 mg/dia, não há estudos de dosagem adequados ou ensaios comparativos, e não há dados suficientes para indicar qual dose é mais eficaz¹.

Em *guideline* publicado em 2022, a ISUOG recomenda que em pacientes em uso de progesterona (terapia única), após iniciar o tratamento, o acompanhamento ultrassonográfico a cada 1-2 semanas até 24 semanas pode detectar um encurtamento adicional do colo do útero (PONTO DE BOA PRÁTICA)³.

Pessário

O pessário é um anel de silicone que envolve o colo do útero e promove mudança no ângulo cervical, reduzindo a pressão direta do conteúdo uterino sobre o colo, sendo proposto como estratégia de evitar o encurtamento e dilatação cervicais⁶¹.

É possível encontrar estudos que sugerem a possibilidade do pessário reduzir partos pré-termo em mulheres de risco, quando comparado a nenhum tipo de tratamento ou progesterona vaginal^{4,62-65}.

No entanto, há evidências insuficientes para indicar o pessário cervical como método para prevenção do parto pré-termo ou melhoria de resultados perinatais em gestações únicas ou gemelares com colo curto, seja associado ou não à progesterona^{4,61,66-69}.

Em metanálise publicada por Jarde et al.¹⁹, em que foram avaliadas diferentes condutas na prevenção de parto pré-termo, foi observado que o pessário reduziu significativamente as chances de RPMO e sepsse.

Diante da falta de resultados significativos e evidências de sua eficácia na prevenção de parto pré-termo, o uso de pessário é desaconselhado na prática clínica para prevenção de partos prematuros ou para melhorar resultados neonatais, seja em gestações únicas ou gemelares¹.

Pontos positivos

Nosso estudo demonstra que, apesar dos desafios relacionados aos métodos de triagem e diagnóstico da insuficiência cervical, há evidências científicas atuais de alta qualidade (Grau de Recomendação A) que orientam quanto às melhores práticas para identificação de pacientes e as possibilidades terapêuticas para redução da prematuridade associada à insuficiência cervical^{1,3,8,11}.

Limitações

Apesar dos estudos de revisão da literatura serem uma ferramenta importante ao sintetizar as informações disponíveis sobre determinada temática, auxiliando no direcionamento da prática fundamentada em conhecimento científico, nosso estudo não utilizou estratégias sofisticadas de busca e incluiu apenas revisões sistemáticas e metanálises, além de *guidelines*. A seleção dos estudos e a interpretação das informações podem ter sido sujeitas à subjetividade dos autores.

Por outro lado, a análise dos artigos incluídos demonstrou haver ainda diversas questões a serem respondidas, por estudos de alta qualidade científica, relativas ao diagnóstico e à conduta das pacientes com insuficiência cervical.

CONCLUSÃO

A decisão sobre a melhor forma de minimizar o risco de perda gestacional recorrente associada à insuficiência cervical continua sendo um desafio na prática obstétrica e deve ser individualizada, devendo considerar a história obstétrica, a pesquisa de encurtamento (ou dilatação) cervical, assim como a experiência da equipe assistencial e o consentimento da gestante.

São consideradas como evidências de alta qualidade (Grau de Recomendação A) as seguintes condutas:

Em pacientes com gestação única e história de parto pré-termo espontâneo prévio, é recomendado US transvaginal seriado para medida do comprimento cervical entre 16^{0/7} e 24^{0/7} semanas de gestação¹;

Mulheres com história de três ou mais perdas gestacionais no segundo trimestre ou partos pré-termo extremos, nas quais nenhuma causa específica além da possível insuficiência cervical é identificada, devem receber cerclagem eletiva entre 12 e 14 semanas de gestação¹¹;

Em mulheres com gestação única e história de uma ou mais perdas espontâneas no segundo trimestre ou partos pré-termo submetidas à vigilância ultrassonográfica do comprimento cervical, deve ser oferecida cerclagem para colo do útero ≤ 25 mm em gestações inferiores a 24 semanas^{8,11};

Em mulheres com gestação única e parto termo espontâneo prévio que estejam em uso de progesterona e tenham colo uterino ≤ 25 mm

à vigilância ultrassonográfica do comprimento cervical, antes de 24 semanas, a cerclagem pode ser recomendada³;

Há evidências de que em pacientes com história de cerclagem anterior sem sucesso, a cerclagem transabdominal pode ser discutida⁸;

A progesterona via vaginal é recomendada para mulheres assintomáticas, sem história de parto prematuro, com gravidez única e colo do útero curto ao US transvaginal, desde o momento da detecção até 36 semanas^{1,3};

Pacientes com gestação única e história de parto pré-termo espontâneo devem receber progesterona¹;

O uso profilático de progesterona não é recomendado para a prevenção de parto pré-termo em gestações gemelares não selecionadas³;

O pessário cervical não é recomendado para prevenção de parto pré-termo em gestações gemelares, mesmo na presença de colo do útero curto^{1,66};

Não há dados na literatura que justifiquem o uso de rotina de progesterona, cerclagem cervical ou pessário vaginal visando a redução do risco de parto pré-termo ou melhoria dos resultados neonatais associados à prematuridade em pacientes sem fatores de risco adicionais em gestações múltiplas (Recomendação B)¹.

Há evidências científicas insuficientes para diversas recomendações relativas à prevenção de parto pré-termo associada à insuficiência cervical, incluindo a melhor técnica para cerclagem; medidas de colo uterino para indicação da cerclagem de emergência em gestação gemelar; alternativas à via vaginal para administração da progesterona; indicações do pessário cervical como método para prevenção do parto pré-termo ou melhoria de resultados perinatais, sendo necessários mais ensaios clínicos randomizados para aumentar a evidência dessas recomendações.

Participação de cada autor

Os autores declaram que todos os autores contribuíram igualmente.

DMGN: Conceitualização, Curadoria de dados, Investigação, Metodologia, Redação - rascunho original, Redação - revisão e edição. CAO: Conceitualização, Curadoria de dados, Análise formal, Investigação, Metodologia, Administração do projeto, Recursos, Software, Supervisão, Validação, Visualização, Redação - rascunho original, Redação - revisão e edição. ABPS: Conceitualização, Curadoria de dados, Análise formal, Investigação, Redação - revisão e edição. FVA: Conceitualização, Metodologia, Redação - revisão e edição.

REFERÊNCIAS

- American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins. Prediction and Prevention of Spontaneous Preterm Birth: ACOG Practice Bulletin, Number 234. *Obstet Gynecol.* 2021;138(2):e65-e90. <https://doi.org/10.1097/aog.0000000000004479>
- Diacci RC, Issah A, Williams KP, McAuliffe L, Aubin AM, McAuliffe JE, et al. Effectiveness of combined vaginal progesterone and cervical cerclage in preventing preterm birth: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open.* 2021;11(6):e050086. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-050086>
- Coutinho CM, Sotiriadis A, Odibo A, Khalil A, D'Antonio F, Feltovich H, et al. ISUOG Practice Guidelines: role of ultrasound in the prediction of spontaneous preterm birth. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2022;60(3):435-56. <https://doi.org/10.1002/uog.26020>
- Abdel-Aleem H, Shaaban OM, Abdel-Aleem MA, Aboelfadle Mohamed A. Cervical pessary for preventing preterm birth in singleton pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2022;(12):CD014508. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd014508>
- Kabiri D, Hamou Y, Gordon G, Ezra Y, Matok I. Comparing the efficacy of vaginal micronized progesterone gel and capsule for prevention of preterm birth in singleton pregnancies with short cervical length at midtrimester: an indirect comparison meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2023;14:1153013. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1153013>
- Putora K, Hornung R, Kinkel J, Fischer T, Putora PM. Progesterone, cervical cerclage or cervical pessary to prevent preterm birth: a decision-making analysis of international guidelines. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022;22(1):355. <https://doi.org/10.1186/s12884-022-04584-4>
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção Primária à Saúde. Departamento de Ações Programáticas. Manual de gestação de alto risco [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2022 [acessado em 1º dez. 2022]. Disponível em: https://bvsm.s.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_gestacao_alto_risco.pdf
- Shennan AH, Story L, Royal College of Obstetricians, Gynaecologists. Cervical Cerclage: Green-top Guideline No. 75. *BJOG.* 2022;129(7):1178-210. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17003>
- Care A, Nevitt SJ, Medley N, Donegan S, Good L, Hampson L, et al. Interventions to prevent spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancy who are at high risk: systematic review and network meta-analysis. *BMJ.* 2022;376:e064547. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-064547>
- D'Antonio F, Berghella V, Di Mascio D, Saccone G, Sileo F, Flacco ME, et al. Role of progesterone, cerclage and pessary in preventing preterm birth in twin pregnancies: A systematic review and network meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2021;261:166-77. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.04.023>
- Brown R, Gagnon R, Delisle MF. No. 373-Cervical Insufficiency and Cervical Cerclage. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019;41(2):233-47. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.08.009>
- Brittain JJ, Wahl SE, Strauss JF 3rd, Romero R, Wolf HM, Murphy K, et al. Prior Spontaneous or Induced Abortion Is a Risk Factor for Cervical Dysfunction in Pregnant Women: a Systematic Review and Meta-analysis. *Reprod Sci.* 2023;30(7):2025-39. <https://doi.org/10.1007/s43032-023-01170-7>
- Eke AC, Sheffield J, Graham EM. Adjuvant 17-hydroxyprogesterone caproate in women with history-indicated cerclage: A systematic review and meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2019;98(2):139-53. <https://doi.org/10.1111/aogs.13488>

14. Bortoletto TG, Borovac-Pinheiro A, França MS, Pacagnella RC. Comprimento de colo uterino ao ultrassom transvaginal como preditor de risco do parto pré-termo espontâneo / Ultrasound cervical length predicting risk for spontaneous preterm birth. *Femina*. 2020;48(7):432-8.
15. Lim KI, Butt K, Nevo O, Crane JM. Guideline No. 401: Sonographic Cervical Length in Singleton Pregnancies: Techniques and Clinical Applications. *J Obstet Gynaecol Can*. 2020;42(11):1394-413.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2019.06.002>
16. Berghella V, Saccone G. Cervical assessment by ultrasound for preventing preterm delivery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;(9):CD007235. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd007235.pub4>
17. Romero R, Conde-Agudelo A, Nicolaides KH. There is insufficient evidence to claim that cerclage is the treatment of choice for patients with a cervical length <10 mm. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(2):213-5. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.04.009>
18. Campbell F, Salam S, Sutton A, Jayasooriya SM, Mitchell C, Amabebe E, et al. Interventions for the prevention of spontaneous preterm birth: a scoping review of systematic reviews. *BMJ Open* 2022;12(5):e052576. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-052576>
19. Jarde A, Lutsiv O, Beyene J, McDonald SD. Vaginal progesterone, oral progesterone, 17-OHPC, cerclage, and pessary for preventing preterm birth in at-risk singleton pregnancies: an updated systematic review and network meta-analysis. *BJOG*. 2019;126(5):556-67. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15566>
20. Medley N, Vogel JP, Care A, Alfirevic Z. Interventions during pregnancy to prevent preterm birth: an overview of Cochrane systematic reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(11):CD012505. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012505.pub2>
21. Phung J, Williams KP, McAuliffe L, Martin WN, Flint C, Andrew B, et al. Vaginal progesterone for prevention of preterm birth in asymptomatic high-risk women with a normal cervical length: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(25):7093-101. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1943657>
22. Aubin AM, McAuliffe L, Williams K, Issah A, Diacci R, McAuliffe JE, et al. Combined vaginal progesterone and cervical cerclage in the prevention of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023;5(8):101024. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2023.101024>
23. Gulersen M, Lenchner E, Nicolaides KH, Otsuki K, Rust OA, Althuisius S, et al. Cervical cerclage for short cervix at 24 to 26 weeks of gestation: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials using individual patient-level data. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023;5(6):100930. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2023.100930>
24. Pilarski N, Hodgetts-Morton V, Morris RK. Is cerclage safe and effective in preventing preterm birth in women presenting early in pregnancy with cervical dilatation? *BMJ*. 2021;375:e067470. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-067470>
25. Chatzakis C, Efthymiou A, Sotiriadis A, Makrydimas G. Emergency cerclage in singleton pregnancies with painless cervical dilatation: A meta-analysis. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(11):1444-57. <https://doi.org/10.1111/aogs.13968>
26. Hulshoff CC, Bosgraaf RP, Spaanderman MEA, Inthout J, Scholten RR, Van Drongelen J. The efficacy of emergency cervical cerclage in singleton and twin pregnancies: a systematic review with meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 2023;5(7):100971. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2023.100971>
27. Li C, Hua K. Efficacy of physical examination-indicated cerclage in twin pregnancies compared with singleton pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Obstet Gynecol*. 2021;73(1):111-20. <https://doi.org/10.23736/s2724-606x.20.04518-9>
28. Wei Y, Wang S. Comparison of emergency cervical cerclage and expectant treatment in cervical insufficiency in singleton pregnancy: A meta-analysis. *PLoS One*. 2023;18(2):e0278342. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0278342>
29. Grabovac M, Lewis-Mikhael AM, McDonald SD. Interventions to Try to Prevent Preterm Birth in Women With a History of Conization: A Systematic Review and Meta-analyses. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019;41(1):76-88.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.04.026>
30. Wang T, Jiang R, Yao Y, Huang X. Can prophylactic transvaginal cervical cerclage improve pregnancy outcome in patients receiving cervical conization? A meta-analysis. *Ginekol Pol*. 2021;92(10):704-13. <https://doi.org/10.5603/gp.a2021.0020>
31. Bruno AM, Benson AE, Metz TD, Blue NR. Adjunct Therapy at Time of Examination-Indicated Cervical Cerclage in Singleton Pregnancies: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Perinatol*. 2022;39(16):1719-25. <https://doi.org/10.1055/a-1877-9078>
32. Eleje GU, Eke AC, Ikechebelu JI, Ezebialu IU, Okam PC, Ilika CP. Cervical stitch (cerclage) in combination with other treatments for preventing spontaneous preterm birth in singleton pregnancies. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;(9):CD012871. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012871.pub2>
33. van Dijk CE, Breuking SH, Jansen S, Limpens JCEJM, Kazemier BM, Pajkrt E. Perioperative complications of a transvaginal cervical cerclage in singleton pregnancies: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;228(5):521-34.e19. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2022.10.026>
34. Alani S, Wang J, Suarathana E, Tulandi T. Complications associated with cervical cerclage: A systematic review. *Gynecol Minim Invasive Ther*. 2023;12(1):4-9. https://doi.org/10.4103/gmit.gmit_61_22
35. Hessami K, Kyvernitakis I, Cozzolino M, Moisisdis-Tesch C, McDonald versus Shirodkar cervical cerclage for prevention of preterm birth: a systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(25):6510-7. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.1916911>
36. McAuliffe L, Issah A, Diacci R, Williams KP, Aubin AM, Phung J, et al. McDonald versus Shirodkar cerclage technique in the prevention of preterm birth: A systematic review and meta-analysis. *BJOG*. 2023;130(7):702-12. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.17438>
37. Marchand G, Taher Masoud A, Azadi A, Govindan M, Ware K, King A, et al. Efficacy of laparoscopic and trans-abdominal cerclage (TAC) in patients with cervical insufficiency: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022;270:111-25. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2022.01.002>
38. Marchand GJ, Masoud AT, Galitsky A, Sainz K, Azadi A, Ware K, et al. Complications of Laparoscopic and Transabdominal Cerclage in Patients with Cervical Insufficiency: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Minim Invasive Gynecol*. 2021;28(4):759-68.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2020.11.014>
39. Senarath S, Ades A, Nanayakkara P. Cervical Cerclage: A Review and Rethinking of Current Practice. *Obstet Gynecol Surv*. 2020;75(12):757-65. <https://doi.org/10.1097/ogx.0000000000000847>
40. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); Temming L, Mikhail E; SMFM Publications Committee. Society for Maternal-Fetal Medicine Consult Series #65: Transabdominal cerclage. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;228(6):B2-B10. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.02.018>
41. Iavazzo C, Minis EE, Gkegkes ID. Robotic assisted laparoscopic cerclage: A systematic review. *Int J Med Robot*. 2019;15(1):e1966. <https://doi.org/10.1002/rcs.1966>

42. FENG J, WEI S, PANG L. Mersilene tape versus conventional sutures in transvaginal cervical cerclage: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):819. <https://doi.org/10.1186/s12884-023-06141-z>
43. ZULLO F, DI MASCIÒ D, CHAUHAN SP, CHRYSOSTOMOU S, SUFF N, PECORINI F, et al. Removal versus retention of cervical cerclage with preterm prelabor rupture of membranes: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2023;288:83-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2023.07.006>
44. D'ANTONIO F, ELTAWEE N, PRASAD S, FLACCO ME, MANZOLI L, KHALIL A. Cervical cerclage for prevention of preterm birth and adverse perinatal outcome in twin pregnancies with short cervical length or cervical dilatation: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2023;20(8):e1004266. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004266>
45. LIU Y, CHEN M, CAO T, ZENG S, CHEN R, LIU X. Cervical cerclage in twin pregnancies: An updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2021;260:137-49. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.03.013>
46. LI C, SHEN J, HUA K. Cerclage for women with twin pregnancies: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(6):543-57.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.11.1105>
47. SU J, LI D, YANG Y, CAO Y, YIN Z. Cerclage placement in twin pregnancies with cervical dilation: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022;35(25):9112-8. <https://doi.org/10.1080/14767058.2021.2015577>
48. SHENNAN A, SUFF N, LEIGH SIMPSON J, JACOBSSON B, MOL BW, GROBMAN WA; FIGO Working Group for Preterm Birth. FIGO good practice recommendations on progestogens for prevention of preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021;155(1):16-8. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13852>
49. WENNERHOLM UB, BERGMAN L, KUUSELA P, LJUNGSTRÖM E, MÖLLER AC, HONGSLO VALA C, et al. Progesterone, cerclage, pessary, or acetylsalicylic acid for prevention of preterm birth in singleton and multifetal pregnancies: A systematic review and meta-analyses. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1111315. <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1111315>
50. ALSULMI ES, ALFARAJ M, FADEN Y, AL QAHTANI N. The use of progesterone during pregnancy to prevent preterm birth. *Saudi Med J*. 2020;41(4):333-40. <https://doi.org/10.15537/smj.2020.4.25036>
51. 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. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.576>
52. DODD JM, GRIVELL RM, O'BRIEN CM, DOWSWELL T, DEUSSEN AR. Prenatal administration of progestogens for preventing spontaneous preterm birth in women with a multiple pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;(11):CD012024. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd012024.pub3>
53. EPPPIC Group. Evaluating Progestogens for Preventing Preterm birth International Collaborative (EPPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet*. 2021;397(10280):1183-94. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00217-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00217-8)
54. BOELIG RC, DELLA CORTE L, ASHOUSH S, MCKENNA D, SACCONI 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. <https://doi.org/10.1016/j.ajogmf.2019.03.001>
55. 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. <https://doi.org/10.1002/ijgo.12940>
56. JAIN V, McDONALD SD, MUNDLE WR, FARINE D. Guideline No. 398: Progesterone for Prevention of Spontaneous Preterm Birth. *J Obstet Gynaecol Can*. 2020;42(6):806-12. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2019.04.012>
57. KUON RJ, BERGER R, RATH W. 17-Hydroxyprogesterone Caproate for the Prevention of Recurrent Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-analysis Taking into Account the PROLONG Trial. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2021;81(1):61-9. <https://doi.org/10.1055/a-1295-0752>
58. LICHTER KE, SHEFFIELD J, GRAHAM EM, EKE AC. Adjuvant 17-hydroxyprogesterone caproate in women with ultrasound-indicated cerclage: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(18):3177-84. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1568406>
59. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM). Society for Maternal-Fetal Medicine Statement: Response to the Food and Drug Administration's withdrawal of 17-alpha hydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecol*. 2023;229(1):B2-B6. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2023.04.012>
60. WILLIAMS KP, McAULIFFE L, DIACCI R, AUBIN AM, ISSAH A, WANG C, et al. Vaginal progesterone for prevention of preterm birth in asymptomatic high-risk women with a normal cervical length: a systematic review and meta-analysis protocol. *Syst Rev*. 2021;10(1):152. <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01702-9>
61. CORRÊA TD, AMORIM EG, TOMAZELLI JAG, CORRÊA MD JÚNIOR. Use of the pessary in the prevention of preterm delivery. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2019;41(1):53-8. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676511>
62. JIN Z, CHEN L, QIAO D, TIWARI A, JAUNKY CD, SUN B, et al. Cervical pessary for preventing preterm birth: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(7):1148-54. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1401998>
63. PÉREZ-LÓPEZ FR, CHEDRAUI P, PÉREZ-RONCERO GR, MARTÍNEZ-DOMÍNGUEZ SJ; Health Outcomes and Systematic Analyses (HOUSSAY) Project. Effectiveness of the cervical pessary for the prevention of preterm birth in singleton pregnancies with a short cervix: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(5):1215-31. <https://doi.org/10.1007/s00404-019-05096-x>
64. ZHENG L, DONG J, DAI Y, ZHANG Y, SHI L, WEI M, et al. Cervical pessaries for the prevention of preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(10):1654-63. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1414795>
65. ZHUANG Y, LI H, NA Q, YIN S, LI N. Prevention of Preterm Birth by Cervical Pessary Combined with Vaginal Progesterone: a Systematic Review and Meta-analysis with Trial Sequential Analysis. *Reprod Sci*. 2023;30(1):93-110. <https://doi.org/10.1007/s43032-022-00926-x>
66. CONDE-AGUDELO A, ROMERO R, NICOLAIDES KH. Cervical pessary to prevent preterm birth in asymptomatic high-risk women: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2020;223(1):42-65.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2019.12.266>
67. LIU J, SONG G, MENG T, ZHAO G. Vaginal progesterone combined with cervical pessary in preventing preterm birth: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(18):3050-6. <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1677596>
68. THANGATORAI R, LIM FC, NALLIAH S. Cervical pessary in the prevention of preterm births in multiple pregnancies with a short cervix: PRISMA compliant systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018;31(12):1638-45. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1319930>
69. 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 Fetal Neonatal Med*. 2022;35(1):100-9. <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1712705>